KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUMDA GÜNCEL KONULAR V



Editör
Hasan EROĞLU

LIVRE DE LYON

Sağlık Bilimleri

2025

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUMDA GÜNCEL KONULAR V

Editör

Hasan EROĞLU

LIVRE DE LYON

Lyon 2025

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUMDA GÜNCEL KONULAR V

Editör

Hasan EROĞLU

LIVRE DE LYON

Lyon 2025

Kadın Hastalıkları ve Doğumda Güncel Konular V

Editor • Assoc. Prof. Dr. Hasan EROĞLU• Orcid: 0000-0002-1180-5299

Cover Design • Motion Graphics
Book Layout • Motion Graphics
First Published • March 2025, Lyon

e-ISBN: 978-2-38236-831-2
DOI: 10.5281/zenodo.15091375

copyright © 2025 by Livre de Lyon

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher. The author or authors of the relevant section are responsible for any copyright infringement that may occur due to the images and graphics used in the book. The editor or publisher does not assume responsibility in this regard.



Publisher • Livre de Lyon
Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France
website • http://www.livredelyon.com
e-mail • livredelyon@gmail.com



ÖNSÖZ

Değerli meslektaşlarım,

Tıpta gerek tanı gerekte tedavi alanında ilerlemeler nedeniyle, güncel kaynak kitap gereksinimleri her zaman söz konusu olacaktır. Bu bağlamda, konusunda hakim olan değerli meslektaşlarımın, güncel bilgiler ışığında iyi ve detaylı anlatımları ile pek çok konuyu sunmuş olduğunu gözlemledim. Bu kitabın Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında çalışan meslaktaşlarımıza yararlı olacağına inanıyoruz. Aklınızdaki tek bir sorunun dahi cevabını bu kitap verebiliyorsa , bu bizi mutlu edecektir.

Hepinize öncelikle sağlıklı bir ömür, işinizde mutlu ve huzurlu günler diliyor saygılar sunuyorum.

Doç Dr.Hasan EROĞLU

İÇİNDEKİLER

	ÖNSÖZ	**i**
BÖLÜM I.	VAJİNAL ENFEKSİYONLARIN TANISI VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMI	1
	Murat ÖZŞAHİN	
BÖLÜM II.	ADENOMYOZİS TANISI VE TEDAVİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIM	29
	Mehmet Emre PEKER & Duygu UÇAR KARTAL	
BÖLÜM III.	KADINLARDA ÜRİNER İNKONTİNANSA GÜNCEL YAKLAŞIM	43
	Şeyma İlayda PALTACI & Sudaba GARİBOVA	
BÖLÜM IV.	EKTOPİK GEBELİK TANI VE TEDAVİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIM	65
	Aygül ALİYEVA	
BÖLÜM V.	TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI	77
	Ulduz JAFAROVA	
BÖLÜM VI.	GEBELİKTE HİPERTANSİYON	99
	Ulduz JAFAROVA	
BÖLÜM VII.	GEBELİKTE KALP HASTALIKLARI	113
	Zafer BÜTÜN	
BÖLÜM VIII.	GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARI	121
	Masum KAYAPINAR	
BÖLÜM IX.	OBSTETRİK ANAL SFİNKTER YARALANMASINDA TANI, TEDAVİ VE YÖNETİM	129
	Duygu UÇAR KARTAL & Mehmet Emre PEKER	
BÖLÜM X.	PREMATÜR OVARYEN YETMEZLİĞE YAKLAŞIM	143
	Ufuk ATLIHAN & Mehmet Emre PEKER	

BÖLÜM XI. DÜŞÜK OVER YANITLI HASTAYA YAKLAŞIM 171
Begüm ERTAN & Gökçe AYKANAT

BÖLÜM XII. OVARYAN HİPERSTİMULASYON SENDROMU 191
Fatma TÜLÜCÜ KALKAN & Özde SAKARYA

BÖLÜM XIII. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE LUTEAL FAZ DESTEĞİ 211
Özde SAKARYA & Fatma TÜLÜCÜ KALKAN

BÖLÜM I

VAJİNAL ENFEKSİYONLARIN TANISI VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMI

Dıagnosis of Vaginal Infections and Current Treatment Approach

Murat ÖZŞAHİN

Manisa Şehir Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
E-mail: Mozsahn@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-9635-0392

1. Giriş

Vajinit, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen jinekolojik hastalıktır. Vajinit, vajina iç yüzeyini döşeyen mukozanın enflamasyonu anlamına gelir.Vajinit; anormal vajinal akıntı, kötü koku, tahriş, kaşıntı veya yanma semptomlarını içeren vajinanın enfeksiyonu veya inflamasyonu anlamına gelen bir tanımdır.Birçok nedeni bulunmakla birlikte, oluşmasından temel olarak mikroorganizmalar sorumludur.(1)Vajinitin en sık görülen sebepleri arasında bakteriyel vajinoz (%40-45), vulvovaginal kandidiyazis (%20-25) ve trikomoniyazis (%15-20) sayılabilir .Enfeksiyöz olmayan vajinitler arasında atrofik, irritan ve alerjik vajinitler ise daha az sıklıkta (%5-10) görülür .(2) Vajinit semptomları kadınların hayat kalitesini olumsuz yönde etkiler.Kadınlar tarafından küçük bir sorun olarak algılanıp tanı ve tedavi arayışına gidilmeyebilir. Bu durum uzun süre devam edebilir.(3) Tekrarlayan vajinitler tedavi edilmediği takdirde kadınların fiziksel yaşamını, duygusal, cinsel ve sosyal hayatını olumsuz yönde etkilemektedir.Vajinitler kadınlarda kronik hastalıklar, kısırlık, dış gebelik, pelvik hastalık, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBE) riskinin artması ve kanser riski gibi ciddi sağlık sonuçları oluşturabilir.Bunun yanında, özgüven eksikliği, sosyal ayrışma, depresyon ve hayat kalitesinde ciddi azalmaya neden olan bir kadın sağlığı sorunudur.(4-7)

1.1. Vajenin Anatomi ve Fizyolojisi

Vajina;önde üretra ve mesane, arkada ise rektum ve anal kanal arasında uzanan yaklaşık 7-9 cm uzunluğunda fibromusküler yapıda bir kanaldır. Vajina, mukoza, muskularis ve adventisya tabakalarından oluşur.Mukoza çok katlı yassı keratinize olmayan epitel döşelidir.Mukoza altında elastik lifler, damar ve lenfatik ağı içeren lamina propria ve onun altında da muskularis tabakası bulunur.En dışta bağ dokusu, damar ve lenfatiklerden zengin adventisya tabakası bulunur.(8-9)Kadın genital sisteminin fonksiyonel bir organı olan vajina, dışta vulvadan başlar, içte serviks ile sonlanır.Vajina, bölge olarak pelvis içinde rektumun önünde ve mesanenin arkasında yerleşir.Vajina uterusa dik açı ile bağlanır, endopelvik fasya ve ligamanlar ile sabitlenir.Vajinanın yapısı, bağ doku, membran ve erektil dokudan oluşur.Üretranın sfinkteri ve M. perineus transversus, perineal membran ve pelvik diyafram vajeni destekler.Vajenin duysal innervasyonu N. pudendus'un perineal dallarından ve ağrı lifleri S2-S4 sakral pleksusundan gelir.Vajinanın damarlanması Internal iliac arter'in dalı olan vaginal arter tarafından sağlanır.Vajinanın kan dolaşımı çok zengindir, bu arter vajenin bütün çevresinde yoğun şekilde bulunur.Vajinanın 1/3 üst kısmının lenfatik drenajı eksternal iliak nodlarla; orta 1/3 kısmı common iliac ve internal iliac lenf nodları; alt 1/3 lük vajen ise superficial inguinal ve perirektal lenf nodları ile sağlanır. (10, 11, 12)

1.2. Vajinal Flora

Vajen florası salgıları , enzimleri ve kapsadığı mikroorganizmalara göre değişik özellikleri olan bir ortamdır.Temel olarak aerobik olan vajen florasında yaklaşık 30 değişik çeşit mikroorganizma farklı miktarlarda ve belli bir denge içinde bulunur.Bunlar: Laktobasiller (hidrojen peroksit üretir) ,Peptokoklar ,Bakteroidesler ,Streptokokus epidermitis, B ve D grubu streptokoklar ,Peptostreptokoklar ,Korinobakteriler ,E. koli ve Eubakteriumlar ,Gardnerella vaginalis ve Trichomonas vaginalis ,Candida albicans (az).Vajinit etkenlerinden olan Neisseria gonorrhoeae, klamidya ,HSV (Herpes Simplex Virus) ve trikomonas vajen flora üyesi değildir. (12, 15, 16)Yenidoğan döneminde ilk haftalarda vajinada sadece aerobik laktobasillere rastlanılır.Adolesan döneminde stafilokok ,streptokok, difteroid ve E.coli bakterileri eklenir ve pH aside kayar. Cinsel aktif dönemde, Candida türleri ve Trichomonas vajinalis etken olarak görülebilir. Menopozdan döneminden sonra laktobasiller azalır ve mixt vagina florası ortaya çıkar.(15, 16)Vajinal salgılar, floranın önemli bölümünü oluşturur. Sağlıklı vajinal salgılar; Bartholin ve Skene bezlerinden, vulvada

yer alan sebase bezlerinden, uterus ve serviks mukozasından, vajen epitelinin sekresyonlarından, dökülen servikal-vajinal hücrelerden ve mikroorganizmalar ile onların metabolitlerinden oluşur. (16, 17)Üreme çağında sağlıklı vajen florası 3.8-4.2 aralığında ve asidik özelliğe sahiptir.Bu özelliği sağlayan ana faktör östrojendir. Östrojen vajen epitelinin çoğalmasını ve epitel hücrelerinde glikojen birikmesini sağlar. Glikojenin enzimatik ve laktobasillerle parçalanması ile ortaya çıkan laktik asit, vajen pH'sını asidik olmasını temin eder. Başta laktobasiller olmak üzere asidik ortam normal vajen florasının oluşmasını sağlar. (13,14)Puberte öncesi ve menopoz sonrası dönemde östrojen miktarındaki düşüş nedeniyle vajina epiteli incelir ve alkaliye (pH 6-8 seviyesine) döner. Menopoz sonrası dönemde vajen dokusunda meydana gelen atrofi , vajeni travma ve enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirmekte, vajinal floradaki laktobasiller yerini kokların başını çektiği patojenik mikst floraya bırakmaktadır.(15, 16, 17)

1.3. Vajen Florasını Bozan Risk Faktörleri

Multipartner**,** Rahim içi araç Sigara, Aids, Kronik hastalıklar (diabet vb), Kozmetikler (sabun, vajinal deodorant-parfüm vs Antiseptikler ile vajinal temizlik), Düşük sosyoloji-ekonomik düzey, Vajinal duş İç çamaşırlarında kullanılan tekstil, Kortikosteroid ve immün baskılıyıcıların kullanılması, İç çamaşırlarında kullanılan iyi durulanmayan deterjanlar, Sık antibiyotik kullanımı, Menapozal dönem, doğum ve hormonal değişiklikler. (13, 20, 19, 21)

2. Vajinit Belirtileri

Floranın bozulması ile seyreden vajinitte, akıntı artışı ve akıntının oluşturduğu vajinal irritasyon sonucu oluşan kaşıntı ilk şikayetlerdir. Akıntının yoğunluğundaki değişiklik, akıntının kokusunda farklılık, bölgesel huzursuzluk, yanma, disparoni, dizüri, kızarıklık ve ödem diğer yakınmalardır. (13, 18, 19)

3. Vajinit Çeşitleri

3.1. Mantar Vajiniti

Yetişkin kadınların yaklaşık %75'i hayatları boyunca en az bir kez vulvovajinal kandidiyazis enfeksiyonu ve kadınların %45'i her yıl en az iki enfeksiyon atağı geçirmektedir. Enfeksiyon çoğu kez gebelikle kronik bir hastalıkla (diyabet, HIV, obesite),ilaç kullanımıyla (antibiyotik, steroid, oral kontraseptif) beraberlik gösterebilir. Vakaların yaklaşık %85-90'ında etken Candida albicanstır. Bu patojen normalde ağız, boğaz, bağırsak ve vajen

florasında bulunmaktadır. Vulvovajinal kandidiyazis şiddetli kaşıntı, beyaz süt kesiği ya da peynirimsi akıntı ve kızarıklık ile kendini gösterir. Vulva ve vajenin yaygın kandidal tutulumunda diyabet gibi altta yatan kronik bir hastalık akla gelmelidir.Labiumlar eritemli, tahriş olmuş ve ödemli görünümde olabilir.Sık tekrarlayan kronik, dirençli enfeksiyonlara neden olabilir ve bu durum hayat kalitesinde bozulmaya cinsel fonksiyon bozukluğuna , psikolojik sorunlara neden olabilir.Tanı, hastalığın klinik bulguları ,vajen pH'sının normal sınırlarda olması, vajinal akıntının %10'luk KOH ile tatbikini takiben patojenin pseudohif yapısının mikroskopta gözlenmesiyle konulur.Ayrıca vajinal kültür de yapılabilir.

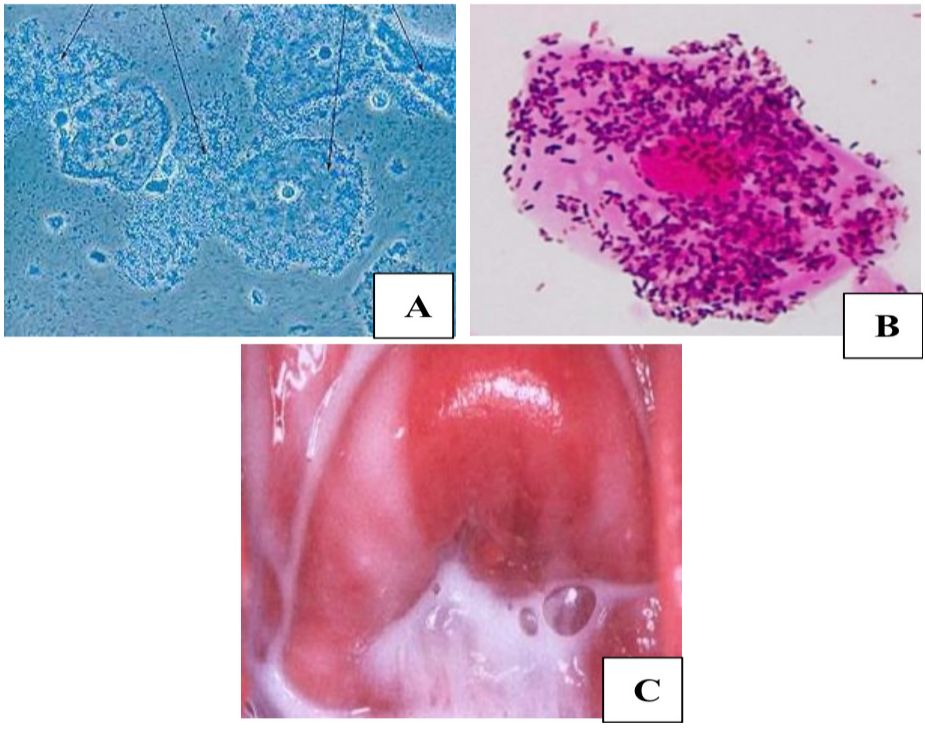
3.2. Bakteriel Vajinit

Gardnerella vajinalis ya da nonspesifik vajinit olarak da tanımlanan bakteriyel vajinozis, üreme dönemindeki kadınlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur. Bakteriyel vajinoziste normal flora değişime uğramakta, laklobasil sayısı azaldığından, anaerobik gram negatif çomaklar (Prevotella, Porphyromonas ve Bakteroides) ve Peptostreptokoklar artmaktadır.Diğer enfeksiyon etkenleri arasında Chlamydia,Neisseria gonorrhoeae, Ureoplasma urealyticum ve Mycoplasma hominis sayılabilir.

A-Bakterial Vajinoz

Bakteriyel vajinozis, normal vajinal floranın değişmesi ile hidrojen peroksit üreten laktobasillerin kaybı ve anaerobik bakterilerin sayısının artarak floraya hakim olmasıyla karakterizedir. ABD'de en sık görülen vajinit sebebidir. Vajinal akıntıda balık kokusuna benzer kokuyla karakterizedir. Hasta kötü kokulu bir akıntıdan şikayetçidir ve vajinal muayenede gri renkli, homojen, pH'sı 5.0-5.5 arasında olan bir akıntı mevcuttur. Vajinal akıntıya 1-2 damla %10'luk KOH ilave edilmesi ile balık ya da amin kokusu oluşur. Vajinal akıntının mikroskopta incelenmesinde normal vajen florası görülmez, laktobasiller azdır ya da yoktur, diğer bakteriler ve inflamatuar hücreler de çok aa görülür. Epitel hücrelerinin üzerine küçük gram negatif basillerin yapışmaları ile oluşan görünüm "clue cell" olarak adlandırılır ve G. vajinalis tanısı için tipik olarak kabul edilir. (Resim 1) Gram boyamada ise fazla miktarda gr (-) basil ve laktobasillerin azlığı yada yokluğu izlenir. Gram boyama, tanı koymada diğer yöntemlere göre daha üstündür. Kültür, asemptomatik hastaların normal vajinal florasında G. Vajinalisin de bulunabilmesinden dolayı tanıda

kullanılmamaktadır. Tedavide oral metronidazol birinci seçenektir. Günde 2 kez 500 mg metranidazol tablet, 1 hafta süreyle verilir. Ayrıca intravajinal olarak %0,75'lik metronidazol jel günde bir ya da iki kez uygulanabilir, %2'lik clindamycin krem, 1 hafta süreyle günde bir kez uygulanması diğer alternatif bir tedavi seçeneğidir. Alternatif olarak tek doz 2 g oral metronidazol ya da günde 2 kez 300 mg oral clindamycin, 7 gün süreyle verilebilir. Hamilelelerde önerilen tedavi ise günde 3 kez, 7 gün süreyle metronidazol 250 mg tablet şeklindedir. Alternatif olarak clindamycin 300 mg tablet, günde 2 kez, 7 gün süreyle verilebilir. Cinsel geçişli bir hastalık olduğundan beraberinde eş tedavisi de önerilmektedir. Ancak eş tedavisinin tedavinin başarısını etkilemediği ileri sürülmektedir. Bakteriyel vajinozisi olan gebe kadınlarda erken membran rüptürü, erken doğum eylemi ve doğum, koryoamnionit ve sezaryen sonrası endometrit risklerinin artış gösterdiği bildirilmektedir. Hamile olmayan kadınlarda ise bakteriyel vajinozisin özellikle histerektomi sonrası vajinal kaff enfeksiyonu, abortus sonrası vajinal enfeksiyonlar ve pelvik enflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.



Resim 1: A/B Gardnella Vajinalis ile Enfekte Vajinal Epitel Hücreleri,Clue Hücrelerini Gösteren.C:Anormal Vajinal Ve Servikal Akıntı.

B-Neisseria Gonorrhea Vajiniti

Üreme çağında vajen epitelinin kalın olmasından dolayı gonore enfeksiyonuna karşı direnç mevcuttur. Çocukluk çağı ve menopoz sonrası dönemde gonore, enfeksiyona neden olabilir. Pelvik inflamatuvar hastalık vakalarının çoğunluğunun nedeni Neisseria gonorrhoeadir. Enfeksiyon ortalama %85 gibi olguda asemptomatiktir. Serviks, üretra, vulva ve perinenin glanduler yapıları özellikle etkilenir. Hastada çok fazla miktarda mukopürülan bir akıntı mevcuttur. Tanı, mikroskopta lökositler içinde kahve çekirdeği şeklindeki gram negatif gonokokların görülmesi ile konulur. Alt genital bölge enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %15-20'sinde beraberinde salpenjit, tuboovaryan abse ve peritonit enfeksiyonları da gelişebilir. Doğum sırasında aktif enfeksiyon varsa, yenidoğanda doğum sonrası konjonktivit gelişebilir. Nonkomplike gonokokal enfeksiyonlarda tek doz 125mg İM ceftriaxon ile tedavi mümkündür. Cefixim 400 mg peroral, ciprofloxacin 500 mg peroral, ofloxacin 400 mg peroral ve levofloxacin 250 mg tek doz alternatif tedavi seçenekleridir. Bununla birlikte gonokokal enfeksiyonu olan hastalarda chlamydial enfeksiyonlarında eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

C-Chlamidia Trakomatis Vajiniti

C. trachomatis enfeksiyonları mukopürülan servisit, dizüri ve postkoital kanamalarla kendini gösterebildiği gibi semptomsuzda olabilir. Cinsel aktif olan kadınlar rutin olarak taranmalıdır. C. trachomatis tanısı kültürle, direk fluoresan antikor testi ile, enzim immünoassay testi veya nükleik asid amplifikasyon testleri ile konulabilmektedir. Tüm bu testlerin güvenilirliği %99'un üzerindedir. Vakaların %20-40'ında enfeksiyon salpenjite yol açabilmektedir. Üst genital bölge enfeksiyonlarının %50›sinden fazlası C. trachomatise bağlı olarak meydana gelmekte ve bu da Tuba hasarına yol açarak, dış gebelik ya da infertiliteye neden olabilmektedir. Doğum sırasında aktif enfeksiyon varsa, yenidoğan bebekte konjonktivit gelişebilir. C. trachomatis, vulvar dokuları tutan cinsel yolla bulaşan hastalık olan lymphogranuloma venerumunda (LGV) etkenidir. Hem hasta hem de partneri tedavi edilmelidir. Bu Vajinal enfeksiyonlar da tedavi mutlaka gonokokal enfeksiyona yönelik olmalıdır. Doxycycline 100 mg oral yolla, 1 hafta süresince veya azithromycin tek doz 1 gr önerilen tedavidir. Alternatif tedavide, 7 gün süreyle oral günde 4 kez eritromisin 500 mg tablet, 7 gün süreyle oral günde 2 kez ofloxacin 300 mg tablet veya 7 gün süreyle günde tek doz levofloxacin 50 mg tablet şeklindedir. Doxicyclin, levofloxacin ve ofloxacin gebelik ve laktasyon dönemlerinde

önerilmez. Ayrıca hastaya tedavi süresince ilişkiden kaçınması söylenmelidir. LGV için tedavi ise 3 hafta süreyle doxycycline 100 mg/gündür. Mycoplasma hominis ve Ureaplasma urealyticum da vajinal enfeksiyonlara neden olan patojenlerdir. Mycoplasma kısırlığa, spontan düşüklere, salpenjite ve pelvik abselere neden olabilmektedir. 10 gün doxycycline 100 mg/gün, Tedavide önerilmektedir.

3.3. Atrofik Vajiniti (Hormonal Vajiniti)

Vajinal floranın sürdürülebilirliğinde östrojen önemli rol oynar. Puberte öncesinde ve menapoz sonrası dönemde kadınlar östrojenden yoksundurlar. Bu dönemlerde vajen pH'sı yüksektir. Menapoz sonrası dönemde vajenin asidik florası mixt flora ile yer değiştirmekte ve artmış mükopürülan akıntı ile birlikte iltihabi vajinit gelişebilmektedir. Ayrıca mukoza dokusu incelmekte ve vajinal epitel dokusu enfeksiyona ve travmaya daha duyarlı hale gelmektedir. Çoğu menapoz sonrası kadın östrojen eksikliğine bağlı vajinal kuruluk veya disparoniden yakınmaktadır. Muayenede dış genital vulvada atrofi, vajinal mukozada incelme ve vajinal rugalarda silinme veya rugalarda kaybolma izlenir. Vajinal pH 6.0 ile 8.0 arasındadır. Tedavi, lokal östrojen uygulamasını içerir. Genellikle günlük1g konjuge östrojenin 1-2 hafta boyunca kullanılması semptomları gidermede yeterlidir. Diğer bir alternatif tedavi de östrojen içeren vajinal tabletlerin 2 hafta süresince günde tek tablet, sonrasında 3-6 ay süresince haftada 2 tablet şeklinde uygulanmasıdır. Kontrendikasyon mevcut değil ise sistemik östrojen kullanımı da uygulanabilir.

3.4. Deskuamatif İltihabi Vajiniti

Bu vajinit, epitel hücre dökülmesi ve bol mükopürülan akıntı ile karakterize bir klinik sendromdur. Menapoz sonrası atrofik vajinite benzer klinik özellikler göstermektedir. Fakat bu durum normal östrojen seviyesine sahip menapoz öncesi vakalarda görülebilmektedir. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber incelemede gram boyamada laktobasillerin yokluğu ve sıklıkla streptokok gibi gram (+) kokların varlığı görülmektedir. Hastalar bol mukopürülan vajinal akıntıdan, vajende yanma veya disparoniden ve ara ara lekelenme tarzı vajinal ara kanamalardan yakınmaktadırlar. Pürülan akıntı herhangi bir patojenik sebebe bağlanamamaktadır. Tanı diğer vajinal akıntı sebepleri ekarte edilerek konulmaktadır. Vajen pH'sı 4.5'ten daha yüksektir. Tedavi genellikle memnuniyet verici değildir. Tedavide antibiyotik ve lokal östrojen ve beraberinde kortikosteroidler uygulanmaktadır. İlk tedavi olarak 5g intravajinal %2'lik klindamisin krem günde bir kez 1 hafta süre ile uygulanır.

3.5. İrritan Vajinit

Vajinal mukozayı etkileyen irritan maddelerin oluşturduğu vajinittir. Bunlar sıklıkla lateks, spermisitler, hijyen için kullanılan ürünler, kremler, sabun, parfüm, meni, parfümlü iç çamaşırları veya tampon olabilir. İrritan vajinitte artmış vajinal akıntı, yanma ve kaşıntı vardır. Tedavisinde irritan maddenin temasından uzak durulması önemlidir. (21)

3.6. Parazitik Vajinit

Enterobius vermikularis ve Entamoeba histolitica ile meydana gelen parazitik enfeksiyonlar nadiren vajinit yaparlar. Dışkı ile kontaminasyon enfeksiyonun etyolojisidir. Bu vajinal enfeksiyonlar sıklıkla çocuklarda görülür. Perine bölgesi genellikle kaşıntılı ve hiperemiktir. Gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. Tedavi sistemik kullanılan antiparazitik ilaçlarladır.

3.7. Herpetik Vajinit

Herpes simpleks ailesine bağlı gelişen, vajinite tipik herpetik lezyonlar eşlik eder. Genelde etkenin bulaşmasından bir hafta sonra lezyonlar oluşur. Şiddetli ağrı, lenfadenopati ve yüksek ateş görülür. Ortalama 3 haftalık sürede iyileşme olur. Ancak çok ağrılı bir klinik olan postherpetik nevralji, herpes atağında farklı süreler sonra ortaya çıkabilen, nöralterapi ile tedavi edilebilen önemli bir kliniktir. (22) Görüldüğü gibi alttaki sebebe göre vajinitin de adı ve kliniği değişir ancak hepsinde ortak olan patojenik durum vajen florasının bozulmasıdır.

3.8. Yabancı Cisime Bağlı Vajinit

Yabancı cisimler, özellikle adölesan öncesi kızlarda genellikle vajinal enfeksiyona yol açarlar. Kağıt, pamuk gibi yabancı maddeler vajende kalarak sekonder enfeksiyona neden olabilirler. Yabancı cisimler zamanla mukozal tahribat ve ülserasyon yapabilirler. Yetişkinlerde vajinitin en sık sebepleri arasında unutulmuş vajinal tamponlar, kontraseptif araç ya da vajinal pesserler sayılabilir. Uygunsuz tampon kullanımı toksik şok sendromuna neden olabilir. Tanı jinekolojik muayene ile konulur. Yabancı cisim ile ilişkili klinik bulgular kötü kokulu vajinal akıntı ve menstrüel ara kanamalarıdır. Tampon kullanımına bağlı oluşan ülsere lezyonlar tipik olarak vajinal fornikslerde, hiperemik granülasyon gösteren mukoza ile karakterize kenarları düzensiz, yuvarlak lezyonlardır. Tampon çıkartıldıktan sonra lezyonlar kendiliğinden iyileşirler. Vajende uzun süre unutulan yabancı cisimler mesane ya da rektuma invazyon

yaparak fistüllere neden olabilir. Tedavi yabancı cismin vajenden çıkarılmasıdır. Nadiren vajendeki ülsere lezyonlar için antibiyotik tedavisi gerekebilir.

3.9. Mix Tip Vajinit

Mix tip vajinit, 2 veya daha fazla vajen patojenin aynı anda bulunmasıdır. (23) Semptomlar tipik olmayabilir ve tedavi tek bir patojen kaynaklı vajinite göre daha karmaşıktır. Mix vajinitle ilgili çok çalışma yoktur. Bir literatür derlemesi, mixt vajinit oranının %4 ile %35 arasında değiştiğini bildirmiştir. En yaygın olarak mixt tipte bakteriyel vajinozis ve kandida birarada bulunmaktadır. Bununla birlikte, çalışma sonuçları en yaygın 3 mixt vajinit tipinin DIV (deskuamatif inflamatuar vajinit)/atrofik vajinit/bakteriyel vajinozis, vulvovajinal kandidiyazis artı DIV/atrofik vajinit ve vulvovajinal kandidiyazis artı bakteriyel vajinozis olduğunu göstermiştir(24).

3.10. Toksik Şok Sendromu

Toksik şok sendromu; üreme çağında olan ve vajinal tampon kullanan kadınlarda görülen birden çok organ tutulumu olan akut bir hastalıktır. Vajinal tamponların uygun olmayan kullanımına bağlı oluşan en ciddi komplikasyondur. Hastaların ortalama %90'nı 30 yaşın altındadır. Bu sendrom mens sırasında absorban vajinal tampon kullanan ve bunu da tüm adet boyunca değiştirmeyen genç kadınlarda ortaya çıkan bir durumdur. Mortalitesi %2.5-%13 arasında değişmektedir. En sık izole edilen patojen Staphylococcus aureus'tur. Hastalarda; 39ºC'nin üzerinde ateşle birlikte şiddetli baş ve boğaz ağrısı, kusma, diyare, hipotansiyon, yaygın eklem ağrısı, baş dönmesi, senkop atakları görülebilmektedir. Palmar eritem ve yüzde güneş yanığı ile benzer döküntüler tanımlanmıştır. Ciltteki döküntüler sıklıkla 24-48 saat içerisinde yok olurlar. Avuç içi ve ayak tabanındaki yüzeyel deskuame doku görüntüsü 2-3 hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır. Vasküler geçirgenlik bozulduğu için tedaviye yanıt vermeyen hipotansiyon gelişebilir ve bu durum 48 saat içinde şok durumuna ilerleyebilir. Böbrek ve kardiyak fonksiyon bozukluğunu da içeren çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Tedavide vajinal tampon çıkarılmalı, kültüre yapılmalı, vajen organizma miktarını azaltmak için batikon ile temizlenmelidir. Uygun antibiyotik tedavisi verilmeli ve özellikle ß laktamaz dirençli penisilin ya da vankomisin başlanmalıdır. Tedaviye en az 10 gün boyunca devam edilmelidir. Tedavi edilen vakalar rekürrens için risk altındadırlar. Bu hastalar vajenden Staphylococcus aureus eradike edilinceye kadar tampon kullanımı yasaklanmalı, ya da absorbsiyon gücü az olan tamponları sık sık değiştirilerek kullanılmalıdır. Tedaviye cevapsız hipotansiyon, solunum yetmezliği ve yaygın

intravasküler koagülopati (DIC) nedeniyle ölüm olmaktadır. Önemli olan; ağır seyredebilen bu durumun oluşumunu önlemektir.

4. Klinik Değerlendirme

Vajinal semptomların olası nedenini belirlemek için ofis içi tanı prosedürleri, pH testi, potasyum hidroksit (KOH) testi ve %0,9 salin ve %10 KOH çözeltisi kullanılarak mikroskobik inceleme dahil olmak üzere çeşitli testleri içerir. Ek olarak, vajinit teşhisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış ticari olarak temin edilebilen testler de kullanılabilir (25).

4.1. Islak Preperat Mikroskopisi

Vajinal akıntı için en uygun numune alma yeri belirsizliğini korumaktadır ve numune alınan bölgeye bağlı olarak sonuçlarda farklılıklar görülmektedir. Posterior vajinal forniksten numune alınması, servikal sekresyonlara maruz kalınması nedeniyle dezavantaj oluşturabilir, bu da daha yüksek pH ve enflamatuar hücre görülme olasılığının artmasına neden olur. Son araştırmalar, özellikle vajinanın alt üçte birlik kısmı ve ön forniks olmak üzere birden fazla vajinal bölgeden örnek alınmasının farklı vajinal durumlar için tespit oranlarını artırabileceğini göstermektedir. Örnekleme sırasında rahim ağzı serviksine dokunmaktan kaçınılmalı, çünkü servikal Mukus kontaminasyonu, sıralar halinde dizilmiş bol miktarda lökositin varlığı tanıyı zorlaştırabilir. (26) İdeal olarak, numune toplama işlemi endoservikal fırça, plastik spatula veya dacron çubuk ile yapılmalı. Pamuklu çubuklar geride lif bırakabileceğinden ideal değildir. İnce bir akıntı tabakası, görselleştirmeyi artırmak için tanısal amaçlar için çok önemlidir. Farklı yöntemler uygulanabilir; bazı klinisyenler lam üzerine küçük bir damla salin koyar ve bunu az miktarda vajinal akıntı ile karıştırır. Bunun aksine, diğer klinisyenler akıntıyı lam üzerine eşit olarak yayar ve ardından bir damla salin ekler. (26) Hasta tarafından toplanan numunelerin yakın zamanda uzmanlar tarafından toplananlar kadar doğru olduğu gösterilmiştir. (27) Ardından, hava kabarcıklarını önlemek için numunenin kenarına dikkatlice bir kapak yerleştirilir ve ardından yerine kaydırılır. Fazla salin emici kağıt ile temizlenmelidir. Ek olarak, bazı klinisyenler epitel hücrelerini yok ederek, mantar yapılarının tanımlanmasını iyileştirmek için %10 KOH damlacığı içeren başka bir cam lam hazırlar. Soğutma trikomonasların hareketliliğini sınırladığından, lam toplandıktan sonra 10 dakika içinde görüntülenmelidir. 400X büyütme, organizmaları ve hücreleri saymak için kullanılır. (26)

• Skuamöz epitel hücreleri poligonal hücrelerdir. Merkezi çekirdek kabaca bir kırmızı kan hücresi (RBC) büyüklüğündedir. Büyük miktarda düzensiz sitoplazmaları vardır. Hücrelerin kenarları belirgindir. Sağlıklı kadınların vajinal salgılarında çok sayıda bulunurlar.

• İpucu hücreleri, skuamöz epitel hücresinin anormal bir varyasyonudur. Hücre yüzeyine kümeler halinde tutunan coccobacillus bakterileri ile ayırt edilirler, bu da hücrelerin kenarlarını benekli ve sınırlarını belirsiz hale getirir. Hücreler granüler ve düzensizdir. Bol miktarda bulunduğunda (skuamöz epitel hücrelerinin %20›sinden fazlası), İpucu hücreleri Gardnerella vaginalis aşırı büyümesini gösterir.

• Beyaz kan hücreleri (WBC'ler) skuamöz epitel hücrelerinin yarısı ila üçte biri büyüklüğünde görünür. Granüler bir sitoplazma sergilerler. Çok loblu çekirdekleri polimorfonükleer lökositler olarak adlandırılmalarına neden olur. Normal sekresyonlarda az sayıda bulunurlar. WBC sayısının %3'ten fazla olması vajinal kandidiyaz, atrofik vajinit veya trikomonas, klamidya, gonore veya herpes simpleks virüs enfeksiyonlarını akla getirir.

• RBC'ler WBC'lerin yarısı büyüklüğündedir ve pürüzsüz, çekirdeksiz bikonkav disklerdir. RBC'ler maya ile karıştırılabilir, ancak maya hücreleri KOH damlatıldığında lam üzerinde kalırken KOH RBC'leri lize eder.

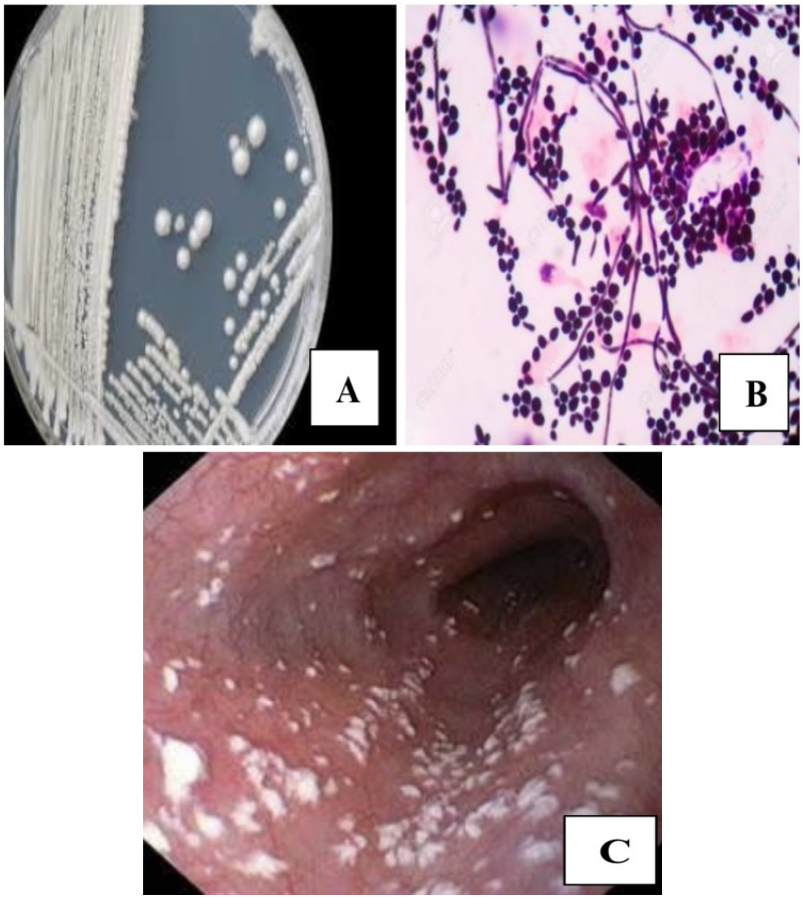
• Parabazal hücreler bir WBC'den daha büyük ancak skuamöz epitel hücrelerinden daha küçüktür. Çekirdek-sitoplazma oranı 1:1 veya 1:2 olan yuvarlak ila oval şekillidirler. Sitoplazma bazofilik granülasyon veya amorfik bazofilik yapılar içerir. Bunlar, kadınlar adet görmedikçe veya menopoz sonrası olmadıkça normal vajinal sekresyonlarda nadiren görülür. Birçok WBC ile birlikte bulunan parabazal hücreler DIV'i gösterir. Bazal hücreler kabaca WBC'lerle aynı büyüklüktedir ancak yuvarlak çekirdeklidir. Çekirdek-sitoplazma oranı 1:2›dir. Bunlar tipik olarak vajinal sekresyonlarda bulunmaz. Bunların varlığı vajinal atrofiye veya aşırı WBC varlığına işaret edebilir.

• Sağlıklı üreme çağındaki vajinada Lactobacillus türleri baskın organizma olmalıdır. Bunlar büyük, hareketsiz çubuklar olarak görülür.

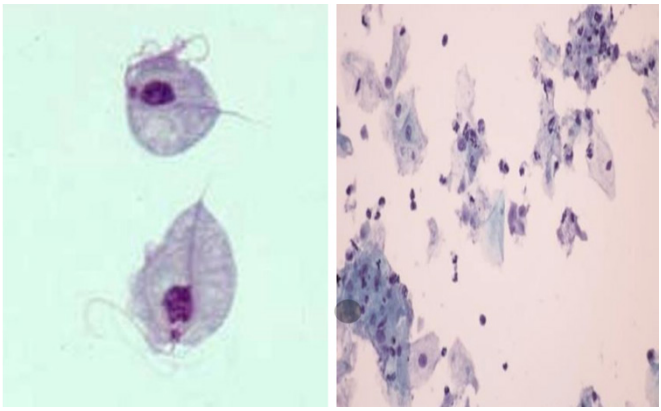
• Trichomonas vaginalis, bir WBC'den biraz daha büyük kamçılı bir protozoandır. Önde 4 kamçı ve vücut uzunluğunun yarısına kadar uzanan dalgalı bir zar vardır. Bir aksostil trofozoiti uzunlamasına ikiye böler ve arka uçtan dışarı çıkar. Bu da organizmanın vajinal mukozaya tutunmasını sağlar. Trikomonas ile enfekte olan kadınların %70 kadarında hiçbir belirti görülmez. Akıntı mevcut olduğunda, sarıdan yeşile ve köpüklü olarak tanımlanır ve pH >4,5'tir. Serviks noktasal, çilek görünümünde olabilir (28). (Resim 3)

• Maya hücreleri (blastosporlar) boyut olarak RBC'lere benzer. Pseudohyphae, ayrılmak yerine zincir oluşturan çoklu tomurcuklardır. Maya en iyi 10 X objektif ile gözlemlenir. (Resim 2)

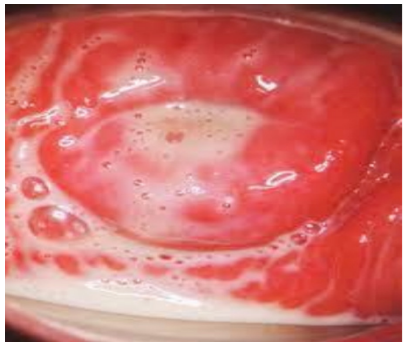
KOH hazırlığı için ayrı bir lam kullanılır. Salinle seyreltilmiş numune, bir damla %10 KOH ile birlikte lama eklenir. Anaerobik bakterilerin (G vaginalis, Mobiluncus ve Trichomonas, laktobasillerin baskınlığının aksine) sayısının artması amin üretimine yol açar. KOH bu aminlerin uçmasına yol açarak "balıksı" bir amin kokusuna neden olur, bu nedenle "koklama testi" olarak adlandırılır. Koklama testini yaptıktan sonra lamel yerleştirilir ve lam 5 dakika dinlenmeye bırakılır. Lamın dinlendirilmesi epitel hücrelerinin ve RBC'lerin çözünmesini sağlar. Mikroskobik inceleme daha sonra diğer hücre tiplerinin müdahalesi olmadan maya psödohiflerini ve blastosporlarını aramak için gerçekleştirilebilir.



Resim 2: A: Kandida Kültürü B:Tomurcuklanan Kandida Psödohyfe C:Peynirimsi Akıntı



C



Resim 3: A: Mikroskop Altında Giemsa Boyası İle
Trikomonas Vajinalis Görünümü B:Papa Smear'de Görünümü
C:Çıplak Gözle Akıntının Görünümü

4.2. Gram Boyama

Gram boyama, bakteriyel vajinozis etkenini tanımlamak için altın standart olmaya devam etmektedir, ancak yalnızca araştırmalarda rutin olarak kullanılmaktadır. Gram boyama lamı ısıyla sabitlenmeli ve Nugent skoru kullanılarak değerlendirilmelidir. Nugent skoru Lactobacillus acidophilus, Gardnerella vaginalis, Bacteroides türleri ve Mobiluncus türlerinin gözlenen miktarlarına göre hesaplanır.

4.3. Kültürler

Hücre kültürü vajiniti değerlendirmede sınırlıdır; mayayı tespit etmek için altın standart olmaya devam etmektedir. Ne yazık ki sonuçlar zamanında alınamamaktadır. Gardnerella vaginalis kültürü, kadınların %50'sinde normal floranın bir parçası olduğu için yararlı değildir. Trichomonas vaginalis kültürü

yapılabilir, ancak bunun için özel bir besiyeri olan Diamond besiyeri gereklidir ve zaman alıcı yoğun emek gerektirir. Tekrarlayan maya dışında, kültür; vajinitin değerlendirilmesinde klinik olarak önemli değildir.

4.4. DNA Teknolojileri

G. vaginalis, Candida türleri ve Trichomonas vaginalis için deoksiribonükleik asit hibridizasyon probları mevcuttur ve anormal vajinal akıntının değerlendirilmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Hassasiyetler çok yüksektir ve geri dönüş hızlıdır. Trichomonas vaginalis ve Gardnerella vaginalis için çeşitli ev bakım testleri ticari olarak mevcuttur. Çoğu ekipman gerektirir (trikomonas için en düşük duyarlılığa sahip olan OSOM® hariç), ancak geri dönüş süresi 15 ila 60 dakikadır. Hassasiyetleri %90 veya daha yüksektir. (29,30.31)

4.5. Deskuamatif İnflamatuar Vajinit

DIV, diğer enflamatuar vajinit formlarından ayırt edilmesi zor olan ve genellikle dışlama tanısı olan pürülan bir vajinittir.(28) Fizik muayenede enflamasyon, akıntı ve deskuamasyon görülür. Islak preperat mikroskopisi parabazal hücreleri, bol miktarda enflamatuar hücreyi ve laktobasillerin yokluğunu veya önemli ölçüde azalmasını ortaya koyabilir. Vajinal pH tipik olarak yüksektir (>4,5) ve amin testi negatiftir.

4.6. Atrofik Vajinit

Atrofik vajinitin belirti ve semptomları arasında vajinal kuruluk, disparoni, vajinal enflamasyon, ince mukoza, rugaların kaybı ve bazen pürülan akıntı yer alır. (33) Islak preperatta büyük WBC'ler, ara sıra parabazal ve bazal hücreler, azalmış laktobasiller ve artmış Gram-pozitif koklar ve Gram negatif çubuklar görülür. Vajinal pH 5,0 ila 5,5 veya daha yüksektir. Hiçbir patojen mevcut değildir. Islak preparatta epitel hücresi başına 1'den fazla WBC görülür. Parabazal hücreler mevcuttur ve yüzeyel vajinal hücreler miktar olarak azalmış veya hatta yoktur. (32)

5. Tedavi Ve Yönetim

Vajinitin etkili tedavisi, altta yatan spesifik nedene dayalı hedefli bir yaklaşım gerektirir. Farklı vajinit türlerini yönetmek ve çözmek için uyarlanmış çeşitli terapötik seçenekler özetlenmiştir.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine Göre Önerilen Rejimler

5.1. Bakterial Vajinoz

- Metronidazol 500 mg 7 gün boyunca günde iki kez ağızdan
- Metronidazol jel %0,75, 1 tam aplikatör (5 g) intravajinal, 5 gün boyunca günde bir kez
- Klindamisin krem %2, 1 tam aplikatör (5 g) intravajinal olarak 7 gün boyunca yatmadan önce (28)

Bakteriyel Vajinoz için Alternatif Rejimler:

- Tinidazol 2 gün boyunca günde bir kez oral yoldan 2 g
- Tinidazol 5 gün boyunca günde bir kez oral yoldan 1 g
- Seknidazol 2 g oral tek doz olarak
- Klindamisin 300 mg 7 gün boyunca günde iki kez oral yoldan
- Klindamisin ovül 100 mg intravajinal olarak 3 gün boyunca yatmadan önce bir kez

Disülfiram benzeri reaksiyon kanıtlarla desteklenmediğinden, hastaların metronidazol tedavisi sırasında alkol kullanımından kaçınmaları artık tavsiye edilmemektedir. (36) Tedaviden 1 hafta sonra %80 ila %90 iyileşme oranları beklenmektedir. Tedaviden sonra asemptomatik hasta için rutin takip gerekmez, ancak %30'u 3 ay veya daha sonra tekrarlar. Tekrarlayan hastalıkta ilk adım bakteriyel vajinozis tanısını tekrar doğrulamaktır. Nüks için,Kadınlar aynı rejimle tekrar tedavi edilebilir veya alternatif rejimlerden biri kullanılabilir. Önerilen bir rejimin tamamlanmasından sonra çoklu nüksler, 4 ila 6 ay boyunca haftada iki kez %0,75 metronidazol jel ile tedavi edilebilir. Bunun nüksleri azalttığı gösterilmiş olsa da baskılayıcı tedavi kesildiğinde fayda devam etmez. İnatçı veya tekrarlayan hastalık için bir başka seçenek de oral nitroimidazol ve ardından 21 gün boyunca günde 600 mg intravajinal borik asit ve ardından 4 ila 6 ay boyunca haftada iki kez baskılayıcı %0,75 metronidazol jeldir (28).

5.2. Trikomaniazis

- Metronidazol 500 mg 7 gün boyunca günde iki kez oral yoldan
- Tinidazol 2 gm oral yoldan bir kez

Nitroimidazoller, vaginalis enfeksiyonlarına karşı etkili olan tek antimikrobiyal ilaç sınıfıdır. Sadece ABD Gıda ve İlaç Dairesi trikomoniyazın oral veya parenteral tedavisi için metronidazol ve tinidazolü onaylamıştır. Metronidazol jel üretra, vajina ve paravajinal bezlerde terapötik seviyelere

ulaşmaz ve trikomoniyaz tedavisi için önerilmez. (28)Tinidazol gebelikte kullanılmaz ve ilk trimesterde kontrendikedir. Önerilen metronidazol rejimlerinin tedavi oranları yaklaşık %84 ila %98, tinidazol rejiminin ise yaklaşık %92 ila %100'dür. Metronidazol direnci vajinal trikomoniyaz vakalarının %4 ila %10'unda ve tinidazol direnci %1'inde görülür, ancak "inatçı" enfeksiyon vakalarının çoğu yeniden enfeksiyondan kaynaklanmaktadır. Rutin tedavi rejimleri başarısız olursa, bir enfeksiyon hastalıkları uzmanına yönlendirilmeli ve duyarlılık testi düşünülmeli (27).

5.3. Komplike Olmayan Kandidal Vajinit

Komplike olmayan vulvovajinal kandidiyazis için, reçetesiz satılan topikal antifungallerin (klotrimazol, mikonazol, tiokonazol, butokonazol ve itrakonazol) kısa bir kürü (1 veya 3 günlük kür) %80 ila %90 iyileşme oranlarıyla sonuçlanır. Tek bir oral flukonazol 150 mg dozu da etkilidir. Semptomlar düzelirse takip gerekmez.

5.4. Komplike Kandidal Vajinit

Tekrarlayan kandidiyazis: 7 ila 14 günlük bir topikal tedavi kürü veya 3 doz [1, 4 ve 7. günler] boyunca her üç günde bir 100 mg, 150 mg veya 200 mg oral flukonazol dozu) kullanılabilir. Birinci basamak idame rejimi 6 ay boyunca haftada bir oral flukonazoldür (yani 100 mg, 150 mg veya 200 mg doz). İdame tedavisi kesildikten sonra kadınların %30 ila %50'sinde hastalık tekrarlar.

- **Şiddetli Kandidiyaz:** 7 ila 14 günlük topikal azol veya 72 saat arayla 2 ardışık oral dozda 150 mg flukonazol genellikle etkilidir.
- **Candida Albicans Dışı Kandidiyazis:** İlk basamak tedavi olarak fukonazol olmayan bir azolün (oral veya topikal) 7 ila 14 günlük rejimi reçete edilebilir. Nüks meydana gelirse, 2 hafta boyunca günde bir kez vajinal yoldan uygulanan jelatin kapsül içinde 600 mg borik asit önerilir.

İmidazollere karşı hassasiyet gelişen kişilerde borik asit tuzları kullanılabilir. Borik asit 14 gün her gün 1 tablet vajene konularak uygulanabilir. Ayrıca bölgesel steroidli kremler inflamasyonun ve kaşıntının azaltılmasında faydalı olabilir. Gebelik esnasında kandidiyazisin tedavisi daha güç olabilmektedir. İmidazol grubu ilaçların hamileliğin ilk trimesterinde etkileri net olarak bilinmediğinden nystatin ile bölgesel tedavi uygulanabileceği bildirilmektedir. Hastaların büyük

bir kısmı uygun tedavi ile iyileşirken ortalama %5-20'lik bir kısmında ise hastalık tekrarlayabilir. Kronik ya da tekrarlayan enfeksiyonlar yılda 4 veya daha fazla enfeksiyon atağı geçirme olarak tanımlanmaktadır. Rekürren enfeksiyonların tedavileri oldukça güçtür. Aynı seansta gastrointestinal sistemdeki Candida albicansın tedavisi ile rekürrenslerin azaltılabileceği iddia edilmişse de yapılan çalışmalarda bu ispatlanamamıştır. Ayrıca yapılan kontrollü çalışmalarda beraberinde eş tedavisinin verilmesinin rekürrensleri engelleyemediği gösterilmiştir. Ketokonazol 100 mg/gün, 6 ay boyunca veya flukonazol 150 mg/hafta, 6 ay boyunca, ya da Itrakonazol 100 mg/gün, 6 ay boyunca kullanılmasının rekürrens oranlarını %10'lara kadar azalttığı belirtilmektedir. Bu tedavilerde mutlaka karaciğer fonksiyon testleri sıkı takip edilmelidir.

5.5. Deskuamatif İnflamatuar Vajinit

Tedavi, iltihabı azaltmak için topikal steroidleri içerir, ancak randomize çalışmalar tamamlanmamıştır. Bakteriyel aşırı büyümeden şüpheleniliyorsa, klindamisin veya diğer antibiyotikler reçete edilebilir. %2'lik klindamisin krem ile 2 hafta boyunca her gece başlangıç tedavisi denenebilir. Alternatif olarak, %10 hidrokortizon fitilleri veya 25 mg hidrokortizon fitillerinin 1 hafta boyunca her gece kullanılması önerilmektedir. İki aya kadar uzun süreli tedavi gerekebilir. (28) Topikal östrojen tedavisi, özellikle menopoz sonrası kadınlarda faydalı olabilir. Deskuamatif inflamatuar vajinit, uzun süreli yönetim gerektiren kronik bir durum olabilir. Hastalar nüks ve remisyon dönemleri yaşayabilir (32).

5.6. Atrofik Vajinit

Cinsel sağlığı ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmesine rağmen birçok kadın atrofik vajinit için değerlendirme veya tedavi istememektedir. (32) Bu durum başlangıçta cinsel ilişki sırasında kayganlaştırıcı kullanımı ve kişisel vajinal nemlendiriciler ile tedavi edilir. Bu ilaçlar tatmin edici sonuçlar vermezse, krem, fitil veya vajinal halka (7,5 μg doz) kullanılarak lokal vajinal östrojen tedavisi kullanılabilir. İntravajinal dehidroepiandrosteron da mevcut bir tedavidir. (33) Radyofrekans ve lazerlerle vajinal tedavi, etkinlik çalışmalarının eksikliği nedeniyle önerilmemektedir.(32) Son zamanlarda, ospemifen adı verilen seçici bir östrojen reseptörü agonisti, menopozun vulvovajinal atrofisi olan hastalarda kullanım için onaylanmıştır; bu ilaç günde bir kez ağız yoluyla 60 mg dozunda alınır. Bu ilaç vulvovajinal dokuda bir östrojen agonistidir ve özellikle bu dokuda epitelyal proliferasyonunu teşvik eder. (34)

5.7. Mix Tip Vajinit

Mixt tip vajinitin tedavisi zordur ve standart tedavi rejimleri oluşturulmamıştır. Rekürrens yaygındır. Her patojen, 2 veya daha fazla vajinal patojenin neden olduğu vajinitin tamamen ortadan kaldırılması için tedavi gerektirir. (24) Birkaç küçük klinik çalışma, çoklu ajan tedavi rejimlerine alternatif olarak karışık bakteriyel ve fungal vajinit için bir tedavi olarak topikal fentikonazolün etkinliğini ve güvenliğini göstermiştir (35).

5.8. Tamamlayıcı Tıp Yaklaşımı ve Vajinitler

Nöralterapi yaklaşımı ile bu fonksiyonel bütünlüğün kavranmasında vejetatif sinir sistemi (VSS) çok özel bir öneme sahiptir. Bu durumda VSS nerelerde bulunur sorusuna yanıt vermek gerekir: VSS organizmanın her yerini bir ağ gibi sarmış durumdadır. Bu yaklaşıma göre immün disfonksiyon hormonal disfonksiyon (IVF tedaviler, hormon replasmanları, fizyolojik dönemler, endokrin hastalıklar...), beslenme hataları ve dehidratasyon bağırsak Flora Bozukluğu yani disbiyozis ve dehidrate bedenin vajinite zemin hazırladığını kabul etmektedir. Şöyle ki karbonhidrat ağırlıklı beslenen bir kişinin bağırsak flora bozukluğu olması ve gelişen bağırsak disbiyozisine sekonder gelişen bağırsak candidiyozisinin de vulvovajinal candidiyazise sebep verecek olmasıdır. Günümüz modern tıp yaklaşımında vajinal candidiyazisin "dirençli enfeksiyon" diye adlandırılması, çok sayıda lokal ve sistemik antifungal tedavilerine rağmen rekküren vajinal candidiyazisin görülmesinin en büyük sebebi kadınların karbonhidrat tüketmelerine devam etmeleri ile açıklanabilir. Çünkü candida albicans colonisinin temel besini glukozdur. Ne kadar geniş spekrumlu antifungal verilse de kişi yediği karbonhidratlar ile gerek bağırsak gerekse vajinal floralarında bulunan candida kolonisini besledikleri sürece ilaç tedavilerinin bitiminde her menstruasyon siklusundaki hormonal değişikliği takiben yeni bir candida atağı kaçınılmazdır. Aynı zamanda kullanılan kimyasal antifungallerin bağırsak florası üzerindeki olumsuz etkisi, olayı tam bir kısır döngüye sokmaktadır. Son olarak, kişinin su içme alışkanlığı vajinal floranın önemli bir parçası olan vajinal sekresyonlar üzerinde çok net bir etkiye sahiptir. Vajinal kuruluğa sebebiyet veren tek şey başlıca menapoz döneminde azalan östrojen miktarı değil, bedenin kronik dehidrate halidir. (47,48,49)

5.9. Vajinit Tedavisinde Probiyotiklerin Yeri

Normal vajinal floaradaki Laktobasillus hâkimiyeti vajinal sağlık için büyük önem arz etmektedir. Holst ve ark'larının 1987'de yaptığı çalışma

sonrasında Laktobasillus'un vajinal hâkimiyeti kaybetmesinin, enfeksiyöz vajinit için tanı kriteri oluğu tespit edilmiştir. (40) Vajinal Laktobasillus hakimiyetinin muhtemel koruyucu etkileri; a) vajinal epitele tutunarak patojen kolonizasyonunu önlemeleri ve besin için patojenlerle yarışarak çoğalmalarını engellemeleri ; b) ürettikleri laktik asit gibi organik asitler sayesinde vajinal pH'ı fizyolojik aralıkta tutarak (pH 4-4.5), patojenler için olumsuz bir mikro-çevre oluşturmaları ve mikrobiyal büyümede önleyici etkisi olan hidrojen peroksit (H2O2) sentezlemeleri ; c) ürettikleri bakteriyosin ve biyosürfaktan gibi metabolitler sayesinde antibakteriyel ve antifungal etkinlik göstermeleri (42) şeklinde sıralanabilir. Ayrıca bazı Laktobasillus türlerinin flukonazol direncinden sorumlu efflux pompa proteini genlerinde downregülasyon yaparak antifungal direnç gelişimini azalttığı saptanmıştır (41). Özellikle L. rhamnosus'un salgıladığı laktosin-160 isimli bakteriosinin G. Vaginalis gibi patojenlerin çoğalmasını engellediği gösterilmiştir. Probiyotiklerin klinik olarak yararlı olduğu yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir. Özellikle antimikrobiyal tedavi sonrası laktobasil içeren probiyotiklerin oral veya vajinal takviyesinin vajinal laktobasil replasmanı sağlayarak relapsı azalttığı gösterilmiş ve vajinit tedavisinde probiyotik kullanımı otoriteler tarafından tavsiye edilmiştir.

5.10. Vajinit Tedavisinde Lazer Kullanımı

"Uyarılmış Radyasyon Emisyonu ile Işık Amplifikasyonu" (LAZER) 40 yılı aşkın süredir jinekoloji ve ürolojide yaygın olarak kullanılmaktadır.Son zamanlarda, intravajinal veya vulvar bölgeye LAZER kullanımı, liken skleroz, vajinal laksisite, vulvodini , pelvik organ prolapsusu ve aşırı aktif mesane gibi çeşitli jinekolojik ve ürolojik durumlarda da kullanımı artmaktadır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), vücut yumuşak dokularının insizyonu, eksizyonu, ablasyonu, buharlaştırılması ve pıhtılaşması için CO2 LAZER sistemlerine lisans onayı vermiş ve bu onayla LAZER estetik, kulak burun boğaz, jinekoloji, nöroşirürji ve 2010 yılından itibaren genitoüriner sistem gibi alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Diğer LAZER üreticileri, benzer lisans koşulları onaylanmış olarak 2014 yılında FDA onayını talep etmiş. Er: YAG LAZER dermatolojik kullanımlar için lisans almış,Nd: YAG, 2014'te benzer bir onay almıştır. LAZER'in ciltteki epitel tabakasında doku iyileşmesini ve yeniden şekillenmeyi uyaran kontrollü bir hasara neden olduğuna inanılmaktadır. Deri epitelindeki yara onarımı, iltihaplanma, doku restorasyonuna yol açan proliferasyon ve doku yeniden şekillenmesi ile karakterize edilen iyi tanımlanmış bir süreçtir. LAZER'in, düzeni bozulmuş kollajen fibrillerinin parçalanmasını hızlandırarak, daha organize kollajen demetleri oluşturup, kollajen demet

kalınlığını ve yoğunluğunu azaltarak kollajenez ve kollajenoliz döngüsünü eski haline dönüştürdüğüne inanılmaktadır. 2011'de Gaspar ve arkadaşları vajinal fraksiyonel CO2 LAZER tedavisinin vajinal epitel kalınlığını ve hücre dışı matriksin fibriler bileşenini arttırdığını göstermiştir. (43,44,45) Bununla birlikte, LAZER tedavisi sonucunda oluşan bu histolojik değişikliklerin, kontrol grubu kullanılmadığı için klinik semptomların iyileşmesiyle doğrudan ilişikilendirilip ilişkilendirilemeyeceği net değildir. Vajinal kuruluk ve diğer jinekolojik rahatsızlıkların LAZER cihazları ile tedavisi günümüzde popülerlik kazanmış ve bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır. Bu dalgalanmaya yanıt olarak ACOG, 2016 yılında FDA'nın vulvovajinit tedavisi için bu cihazların kullanımını onaylamadığını açıklayan bir uyarı yayınlamıştır. Athanasiou ve ark. orta veya şiddetli Menopoza bağlı Genitoüriner atrofi Sendromu olan 53 kadında yaptıkları çalışmalarında vajinal LAZER tedavisini takiben pH'da asiditeyi artıran önemli bir düşüş bildirmişlerdir. Bunun sonucunda lactobacillus ve normal flora seviyesinin önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. (46) Normal vajinal epitel hücrelerinde gözlenen artış Zerbinati ve ark.'nin histolojik çalışmasında gösterilmiştir. (44) Ancak çalışma metodolojisinin yeterli olmaması, çalışmanın kısıtlayıcı yönü olmuştur. LAZER vajinal florayı iyileştirmek için bir araç olarak önerilemezken, flora üzerinde zararlı bir etkiye sahip görünmemektedir (kanıt düzeyi 2b, öneri derecesi B).

6. Ayırıcı Tanı

Vajinit semptomları olan bir hastayı değerlendirirken, geniş bir ayırıcı tanı yelpazesini göz önünde bulundurmak çok önemlidir. Aşağıdaki liste vajiniti taklit edebilen çeşitli durumları kapsamaktadır. Bu ayırıcı tanıların dikkate alınması, doğru tanı ve uygun yönetimin sağlanmasına yardımcı olur.

6.1.Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar

- Chlamydia ve Gonore: Bu enfeksiyonlar vajinal akıntıya, tahrişe ve vajinite benzer rahatsızlıklara neden olabilir.
- Herpes Simpleks Virüsü: Genital herpes vajinit ile karıştırılabilecek ağrı, kaşıntı ve veziküllere neden olabilir.
- İnsan Papilloma Virüsü: Bazı türler genital siğillere ve vajinal akıntıda değişikliklere neden olur.

6.2. İdrar Yolu Enfeksiyonları

İdrar yolu enfeksiyonları, vajinit semptomlarıyla karıştırılabilecek yanma, aciliyet ve idrara çıkma sıklığına neden olabilir.

6.3. Pelvik İnflamatuar Hastalık

Pelvik inflamatuar hastalık, vajinit semptomlarıyla örtüşen alt karın ağrısı, ateş ve olağandışı vajinal akıntıya neden olabilir.

6.4. Dermatolojik Durumlar

Liken sklerozus ve liken planus; bu kronik cilt rahatsızlıkları kaşıntıya, rahatsızlığa ve vulvar deride vajinit ile karıştırılabilecek değişikliklere neden olabilir. Egzama ve sedef hastalığı; Bu hastalıklar genital bölgede tahrişe ve kaşıntıya neden olabilir. Vulvodini; Vulva çevresindeki kronik ağrı veya rahatsızlık vajinit ile karıştırılabilir. Vajinit ile ilişkili rahatsızlık; sabun, deterjan veya kadın hijyen ürünleri gibi ürünlere karşı alerjik reaksiyonlar tahrişe ve vajinite benzer akıntıya neden olabilir.

6.5. Yabancı Cisimler

Tutulan tamponlar veya diğer yabancı cisimler akıntıya, kokuya, tahrişe ve enfeksiyona neden olabilir.

7. Prognoz

Çoğu kadında vajinitin tedaviye cevabı mükemmeldir ve iyileşme olasılığı yüksektir. Bakteriyel vajinoz, maya enfeksiyonları ve trikomoniyaz dahil olmak üzere çoğu vajinit vakası, altta yatan nedene bağlı olarak antibiyotikler veya antifungaller gibi ilaçlara iyi yanıt verir. Bununla birlikte, nüks yaygındır ve ekskoriasyonlara, kronik tahrişe ve yara izine yol açabilir. Ayrıca, bu semptomlar libido düşüklüğüne ve cinsel işlevde azalmaya da yol açar. Hem duygusal stres hem de psikososyal sorunlar nadir değildir. (37,38) Bağışıklık sistemi baskılanmış durumlar veya tekrarlanan irritan maruziyeti gibi belirli risk faktörleri prognozu ve nüksü etkileyebilir. Erken tanı ve hızlı tedavi, olumlu bir prognoz elde etmek ve komplikasyonları önlemek için çok önemlidir. Erken tanı ve hızlı tedavi, olumlu bir prognoz elde etmek ve komplikasyonları önlemek için çok önemlidir. Menopozun genitoüriner sendromunun bir parçası olan atrofik vajinit kadınların %77'sini etkiler, zamanla kötüleşir ve yaşam boyu devam eder. Tartışıldığı gibi lokal tedaviler semptom şiddetini %80'e kadar iyileştirir ve tedaviye devam edildiğinde prognoz mükemmeldir. (33) Bununla birlikte, deskuamatif inflamatuar vajinit, teşhis edilmesi zor olan ve şu anda bilinen tedavilere iyi yanıt vermeyen kronik bir süreçtir. Tedavi oranı 2 yılda %35'in biraz altındadır.

8. Komplikasyon

Vajinit tedavi edilmezse veya yanlış yönetilirse çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Bunlar arasında tedavi edilmemiş bakteriyel vajinozis veya trikomoniyaz gibi CYBE'lerden kaynaklanabilen ve kronik pelvik ağrı, dış gebelik ve kısırlığa yol açan PID yer almaktadır. Vajinit ayrıca normal mukozal bariyeri ve bağışıklık savunmasını bozarak insan immün yetmezlik virüsü de dahil olmak üzere CYBE'lere yakalanma ve bulaşma riskini artırır. Hamilelikte bakteriyel vajinozis ve trikomoniyaz gibi enfeksiyonlar erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve amniyotik sıvı enfeksiyonu (koryoamniyonit) ile ilişkili olup hem anne hem de bebek için risk oluşturmaktadır. Kronik vajinit kaşıntı, yanma ve rahatsızlık gibi kalıcı semptomlara neden olabilir, günlük aktiviteleri ve cinsel ilişkiyi etkileyerek sıkıntıya ve ilişki sorunlarına yol açabilir. Tekrarlayan iltihaplanma ve tahriş vulvar ve vajinal dokulara zarar vererek diğer enfeksiyonlara ve cilt rahatsızlıklarına yatkınlığı artırabilir. Anksiyete, depresyon ve cinsel güvende azalma gibi psikososyal etkiler de ortaya çıkabilir. Yanlış teşhis veya yanlış tedavi semptomları şiddetlendirebilir ve gereksiz antibiyotik kullanımına yol açarak dirence katkıda bulunabilir. Bu nedenle, bu komplikasyonlardan kaçınmak için doğru teşhis, zamanında tedavi ve önleyici tedbirler şarttır.

9. Engelleme ve Hasta Eğitimi

Vajinitin önlenmesinde ve vajinal sağlığın geliştirilmesinde caydırıcılık ve hasta eğitimi önemli rol oynamaktadır. Hastalara genital bölgeyi düzenli olarak yumuşak sabun ve suyla yıkayarak, duştan kaçınarak ve hava alabilen pamuklu iç çamaşırı giyerek iyi hijyen sağlamaları tavsiye edilmelidir. Prezervatif kullanımı ve düzenli CYBE taramaları da dahil olmak üzere güvenli cinsel uygulamalar esastır. Hastalar ayrıca antibiyotiklerin doğru kullanımı, kokulu kadın ürünleri gibi tahriş edici maddelerden kaçınma ve sağlıklı bir yaşam tarzının önemi konusunda eğitilmelidir. Tekrarlayan enfeksiyonları önlemek için kadınlara uygun tuvalet ve silme teknikleri öğretilmelidir. Hastalara vajinal duş almanın da vajinit riskini artırdığı hatırlatılmalıdır. Yaygın semptomların anlaşılması, risk faktörlerinin tanınması ve Tedavi planlarına bağlı kalmak, vajinitin zamanında müdahale edilmesini ve yönetilmesini sağlamak için hasta eğitiminin temel bileşenleridir. Önümüzdeki on yıl içinde vajinitin beklenen küresel yaygınlığı ve ekonomik etkisi göz önüne alındığında, yüksek gelirli ülkeler daha iyi çözümler bulmalı ve etkilenen kadınlar için bakım kalitesini artırmalıdır. İnsan mikrobiyotasına

olan ilginin artmasıyla birlikte probiyotik tedaviler son zamanlarda büyük ilgi görmeye başlamıştır. Teknoloji ilerledikçe, vajinal mikrobiyomun bileşimi ve vajinit üzerindeki önleyici ve tedavi edici etkileri hakkında daha derin bir anlayışın ortaya çıkması beklenmektedir. (39)

10. Sonuç

Klinik ortamlarda vajinit yönetimi için temel çıkarımlar ve en iyi uygulamalar aşağıdakileri içerir:

✓ Vajinitin etkili yönetimi, doğru tanı, kişiye özel tedavi ve hasta eğitimine bağlıdır.

✓ Bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonları birbirinden ayırmak için tanı laboratuvar testleriyle doğrulanmalıdır.

✓ Hastanın maya enfeksiyonlarına zemin hazırlayabilecek yakın tarihli antibiyotik kullanım öyküsü dikkate alınmalıdır.

✓ Cinsel aktivite ve kontraseptif kullanımı, vajinal florayı etkilediğinden, sorgulanmalıdır.

✓ Klinisyenler, yanlış tanı tuzaklarından kaçınmak için vajiniti diğer jinekolojik durumlardan özenle ayırt etmelidir.

✓ Tedavi altta yatan nedeni ele almalı ve takip randevuları tedavinin etkinliğini ve hasta uyumunu sağlamalıdır.

✓ Vajinit semptomları olan cinsel olarak aktif hastalar CYBE açısından taranmalıdır.

✓ Semptomlar erken iyileşse bile, reçete edilen tedavilerin tamamlanmasının önemi vurgulanmalıdır.

✓ Hastaları tekrarlayan vajinite yatkın hale getirebilecek diyabet gibi eşlik eden durumlar izlenmeli ve yönetilmelidir.

✓ Hastalar, semptomların çözüldüğünden emin olmak ve devam eden herhangi bir sorunu ele almak için takip edilmelidir.

Kaynaklar

1-Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2018;97(5):321-329.

2-Liu C, Zhang Y, Kong S, Tsui I, Yu Y, ve Han F. Applications and therapeutic actions of complementary and alternative medicine for women with genital infection. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2014, 658624. doi:10.1155/2014/658624.

3-Moshfeghy Z, Tahari S, Janghorban R, Najib FS, Mani A, Sayadi M. Association of sexual function and psychological symptoms including depression, anxiety and stress in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2020;21(2):90-96. doi:10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0077.

4-Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. Front Med (Lausanne). 2018;5:181. doi:10.3389/fmed.2018.00181

5-Adolfsson A, Hagander A, Mahjoubipour F, Larsson P-G, How Vaginal Infections Impact Women's Everyday Life: Women's Lived Experiences of Bacterial Vaginosis and Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. Advances in Sexual Medicine 2017; 7(1): 1 19.

6- Sianou A, Galyfos G, Moragianni D, Baka S, Prevalence of vaginitis in different age groups among females in Greece. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology 2017; 37(6), 790–794. doi:10.1080/01443615.2017.1308322

7- Bilardi J, Walker S, McNair R, Mooney-Somers J, Temple-Smith M, Bellhouse, C, et al. Women's management of recurrent bacterial vaginosis and experiences of clinical care: a qualitative study. PLoS One 2016; 11(3):e0151794. doi:10.1371/journal.pone.0151794.

8- Atlas of Human Anatomy Book by Frank H. Netler 5th editon

9- Gray's Anatomi 2007 Drake RL, Vogl W, Mitchell A.

10- Mc Graw Hill: Human Physiology – The Mechanismus of Body Function New York 2010

11- Clinical Neuroanatomy 7th Ed. Snell, Richard S.

12- Nazlıkul, H.: Nöralterapi – Nobel Kitabevi 2010 İstanbul.

13-Obstetrics, Williams, 23.th edition

14-Robbins Basic Pathology, Kumar, Abbas, Aster 2013

15-Van de Wijgert JH, Borgdorff H, "The Vaginal Microbiota: What Have We

Learned a er a Decade of Molecular Characteriza on?" PLoS One. 2014 Aug 22;9(8)

16- Gorodeski et al. (2005) Endocrinology 146:816-24. Estrogen acidifi es vaginal pH by upregulation of proton secretion via the apical membrane of vaginal epithelial cells

17- Eschenbach et al. (1989) J Clin Microbiol. 1989 Feb;27(2):251-6/ Prevalence of hydrogen peroxide producing Lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis.

18-Williams Textbook of Endocrinology, 13th Edi on. By Shlomo Melmed,MD, Kenneth S. Polonsky, MD, P. Reed Larsen, MD, FRCP and Henry M. Kronenberg, MD.

19- Sci Rep. 2016 Apr 22;6:24380. doi: 10.1038/srep24380. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vagini s. Shen J1,2,3, Song N1,2, Williams CJ

20- Murphy K1, Mitchell CM2. J Infect Dis. 2016 Apr 7. pii: jiw140. [Epub ahead of print] The interplay of host immunity and environment on risk for bacterial vaginosis and associated reproduc ve health outcomes.

21- Am Fam Physician. 2011 Apr 1;83(7):807-15.Vagini s. Hainer BL1, Gibson MV.

22-Clin Obstet Gynecol. 1993 Mar;36(1):177-87. Herpe c vagini s in 1993. Prober CG1.

23-Tumietto F, Posteraro B, Sanguinetti M. Looking for appropriateness in the cure of mixed vaginitis: the role of fenticonazole as an empiric treatment. Future Microbiol. 2019 Nov;14:1349-1355. [PubMed: 31845594]

24- Qi W, Li H, Wang C, Li H, Zhang B, Dong M, Fan A, Han C, Xue F. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:759795. [PMC free article: PMC8592905] [PubMed: 34796129]

25-Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. Obstet Gynecol.2020 Jan;135(1):e1-e17. [PubMed: 31856123].

26-Vieira-Baptista P, Grincevičienė Š, Oliveira C, Fonseca-Moutinho J, Cherey F, Stockdale CK. The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. J Low Genit Tract Dis. 2021 Apr 01;25(2):172-180. [PubMed: 33631782]

27-Leclair C, Stenson A. Common Causes of Vaginitis. JAMA. 2022 Jun 14;327(22):2238- 2239. [PubMed: 35699716].

28-Neal CM, Kus LH, Eckert LO, Peipert JF. Noncandidal vaginitis: a comprehensive approach to diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol. 2020 Feb;222(2):114-122.[PubMed: 31513780]

29-Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018 Nov;29(13):1258-1272. [PubMed: 30049258]

30-Sobel JD, Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant Candida species. Expert Opin Pharmacother. 2018 Jun;19(9):971-977. [PubMed:29932786]

31-Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2018 Mar 01;97(5):321-329. [PubMed: 29671516].

32-Marnach ML, Wygant JN, Casey PM. Evaluation and Management of Vaginitis. Mayo Clin Proc. 2022 Feb;97(2):347-358. [PubMed: 35120697]

33-Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms: A Review. JAMA. 2023 Feb 07;329(5):405-420. [PubMed: 36749328)

34-Cagnacci A, Xholli A, Venier M. Ospemifene in the Management of Vulvar and Vaginal Atrophy: Focus on the Assessment of Patient Acceptability and Ease of Use. Patient Prefer Adherence. 2020;14:55-62. [PMC free article: PMC6959488] [PubMed: 32021117]

35-Tumietto F, Posteraro B, Sanguinetti M. Looking for appropriateness in the cure of mixed vaginitis: the role of fenticonazole as an empiric treatment. Future Microbiol. 2019Nov;14:1349-1355. [PubMed: 31845594] 19.

36-Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 Jul 23;70(4):1-187. [PMC free article: PMC8344968] [PubMed: 34292926]

37-Liu EW, Workowski KA, Taouk LH, Schulkin J, Secor WE, Jones JL. Survey of Obstetrician-gynecologists in the United States About Trichomoniasis, 2016. Sex Transm Dis. 2019 Jan;46(1):9-17. [PMC free article: PMC6319594] [PubMed: 29994936]

38-Lee A, Kim TH, Lee HH, Kim YS, Enkhbold T, Lee B, Park YJ, Song K. Therapeutic Approaches to Atrophic Vaginitis in Postmenopausal Women: A Systematic Review with a Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Menopausal Med. 2018 Apr;24(1):1-10. [PMC free article: PMC5949302] [PubMed: 29765921]

39-Sun Z, Ge X, Qiu B, Xiang Z, Jiang C, Wu J, Li Y. Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: Microflora changes and probiotic therapy. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1123026. [PMC free article: PMC9936092] [PubMed: 36816582]

40-Holst, E., Wathne, B., Hovelius, B., & Mårdh, P. A. (1987). Bacterial vaginosis: microbiological and clinical findings. European journal of clinical microbiology, 6(5), 536–541.

41-Shenoy, A., & Gottlieb, A. (2019). Probiotics for oral and vulvovaginal candidiasis: A review. Dermatologic Therapy, 32(4), e12970.

42-Fuochi, V., Cardile, V., Petronio Petronio, G., & Furneri, P. M. (2019). Biological properties and production of bacteriocins-like-inhibitory substances by Lactobacillus sp. strains from human vagina. Journal of applied microbiology, 126(5), 1541-1550.

43-Gaspar A, Addamo G, Brandi H. Vaginal Fractional CO 2 Laser: A Minimally Invasive Option for Vaginal Rejuvenation. Am J Cosmet Surg 2011; 28: 156–162.

44. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T,Salvatore S, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. Lasers Med Sci 2015; 30: 429-36.

45. Shobeiri SA, Kerkhof MH, Minassian VA, Bazi T. IUGA Research and Development Committee. IUGA committee opinion: laserbased vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence, genitourinary syndrome of menopause, and vaginal laxity. Int Urogynecol J 2019;30: 371–6.

46-Athanasiou S, Pitsouni E, Antonopoulou S, Zacharakis D, Salvatore S, Falagas ME, et al. The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women. Climacteric 2016; 19: 512-8.

47-Fischer L. Neuraltherapie nach Huneke. Grundlagen, Technik, prak sche Anwendung. 2. A. Stugart: Hippokrates, 2001.

48-Nazlıkul, H.: Tamamlayıcı Tıp ve Regülasyon S6-9 Barnat 5/2006 Bierbach, E., Herzog,M., Handbuch Naturheilpraxis, Urban&Fischer Verlag; München. 2005

49- Nazlıkul H. Nöralterapi Etki Mekanizmalari. Barnat 2008;1:10-21.

BÖLÜM II

ADENOMYOZİS TANISI VE TEDAVİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIM

Current Approach to Adenomyosis Diagnosis and Treatment

Mehmet Emre PEKER[1] & Duygu UÇAR KARTAL[2]

[1](Op. Dr.), Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü
E-mail: epekerrr@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3344-2935

[2](Op. Dr.), Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü
E-mail: drdygucar@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4751-5944

1. Giriş

Adenomyozis, endometriyal bezlerin ve stromanın miyometrium içinde bulunmasıyla karakterize edilen iyi huylu bir jinekolojik hastalıktır. İlk kez 1860 yılında patolog Carl von Rokitansky tarafından tanımlanmış ve 1962 yılında jinekolog Ludwig Emge tarafından "gizemli bir hastalık" olarak nitelendirilmiştir. (1) Geçmişte histopatolojik bir tanı olarak kabul edilen bu hastalık, günümüzde cerrahi müdahaleye gerek kalmadan görüntüleme teknikleri ile teşhis edilebilen klinik bir durum haline gelmiştir. Adenomyozis, anormal uterin kanamanın (AUB) nedenleri arasında Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) tarafından oluşturulan PALM-COEIN sınıflamasında özel bir kategori olarak yer almaktadır. (2-5) Son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve transvajinal ultrason (TVUS) gibi gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte adenomyozisin epidemiyolojik profili değişmiştir. Önceleri, çoğunlukla 40 yaş üzeri, doğum yapmış ve histerektomi geçirmiş kadınlarda, ağır menstrüel kanama (HMB) ile ilişkilendirilen bir

hastalık olarak görülmekteydi. (6) Ancak günümüzde, genç kadınlarda, anormal uterin kanama, infertilite veya kronik pelvik ağrı gibi semptomlarla ya da asemptomatik olarak teşhis edilebilen çok yönlü bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, adenomyozis sıklıkla endometriozis ve uterin fibroidler gibi jinekolojik komorbiditelerle birlikte görülmektedir. (7-10) Hastalığın tanısında kullanılan görüntüleme teknikleri her ne kadar vakaların daha erken ve yaygın şekilde teşhis edilmesine olanak tanımış olsa da patogenezine ilişkin teoriler, sınıflamalar ve görüntüleme kriterleri konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. (11) Bu durum, histopatolojik incelemelere rağmen adenomyozisin kesin bir şekilde tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Adenomyozisin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, endometriyumun miyometriyuma invaginasyonu ve kök hücre metaplazisi gibi farklı teoriler öne sürülmüştür. Yeni araştırmalar, adenomyozisin endometriozisle benzer fibrotik bir süreçten kaynaklanabileceğini ve genetik-epigenetik değişikliklerin, hücre içi aromataz aktivitesini artırarak inflamasyon ve fibrotik doku oluşumuna neden olabileceğini öne sürmektedir. (12-14) Klinik olarak adenomyozis, menoraji, kronik pelvik ağrı, dismenore ve infertilite gibi semptomlarla kendini gösterebilir ve hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir. Bununla birlikte, hastalığın tedavisi konusunda standart bir protokol bulunmamaktadır. Geleneksel olarak, adenomyozisin kesin tedavisi histerektomi olarak görülmüştür. Ancak, hormonal tedaviler ve fertiliteyi koruyucu cerrahi yaklaşımlar gibi alternatif yöntemler de son yıllarda değerlendirilmektedir. (15) Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE), adenomyozisin tedavisinde ilk basamak olarak hormonal intrauterin cihaz kullanımını önermektedir. Ancak, tedavi seçenekleri genellikle hastanın yaşı, semptomları ve doğurganlık isteği doğrultusunda bireyselleştirilerek belirlenmektedir. (16-19) Bu bölüm, adenomyozisin patogenezini, tanı yöntemlerini ve yönetim stratejilerini kapsamlı bir şekilde ele almayı amaçlamaktadır.

2. Patogenez

Adenomyozisin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olsa da birkaç teori öne sürülmüştür:

2.1 İnvaginasyon Teorisi: En yaygın kabul gören teori, adenomyozisin, endometriyumun bazalis tabakasının, değişmiş veya bozulmuş bir junctional zone (JZ) aracılığıyla myometriyum içine doğru invaginasyonu sonucu ortaya çıktığını öne sürer. JZ, myometriyumun iç kısmında yer alan ve hormonlara

duyarlı bir yapıdır ve bu süreçte kritik bir rol oynar. (19-22) Ektopik endometriyumdaki moleküler değişiklikler, ektopik endometriyal implantların myometriyum içinde göç etmesini ve yerleşmesini kolaylaştırabilir.

2.2 Doku Hasarı ve Onarımı: Myometriyumun kronik peristaltik kasılmaları, JZ'de mikro travmalara neden olabilir ve bu da inflamasyona ve lokal östrojen üretiminin artmasına yol açar. Bu durum, doku hasarı ve onarımının bir kısır döngüsünü tetikleyerek adenomyozisin gelişimini destekler. Bu teori, adenomyozisin uterin cerrahi, sezaryen veya çok doğum yapmış kadınlarda daha yaygın desteklenir. (23)

2.3 Metaplazi Teorisi: Bir diğer hipotez, adenomyozisin, myometriyum içindeki embriyonik veya adult kök hücrelerin metaplazisi sonucu ortaya çıktığını öne sürer. Bu teori, pluripotent Müllerian kalıntılarının veya endometriyal kök hücrelerin myometriyum içinde ektopik endometriyal dokuya dönüşebileceğini savunur. (24-27)

2.4 Dıştan İçe Doğru İnvazyon: Chapron ve arkadaşları tarafından öne sürülen bu teori, derin infiltratif endometriozis (DIE) dokusundan kaynaklanan ektopik endometriyal hücrelerin myometriyum içine göç ederek adenomyozise yol açtığını öne sürer. (28,29) Bu teori, posterior DIE'li kadınlarda posterior fokal adenomyozisin yüksek prevalansı ile desteklenmektedir.

3. Epidemiyoloji

Adenomyozis geleneksel olarak histerektomi sonrası histopatolojik incelemelerle teşhis edilmektedir, bu da gerçek prevalansını tam olarak yansıtamamaktadır. Gelişmiş görüntüleme tekniklerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, adenomyozis genç kadınlarda, infertilite veya pelvik ağrı yaşayanlarda daha sık teşhis edilmeye başlanmıştır. (30-34) Adenomyozisin prevalansı geniş bir aralıkta değişmekte olup, histolojik çalışmalarda %20-35, ultrason çalışmalarında ise %20.9 olarak tahmin edilmektedir. (35) Risk faktörleri arasında 40 yaş üstü olmak, birden çok doğum yapmış olmak, uterin cerrahi geçmişi ve sezaryen bulunmaktadır. Bununla birlikte, risk faktörleri olmayan nullipar kadınlarda da tespit edilebilmektedir. (36-39)

4. Tanı

Adenomyozis tanısı, sadece histopatolojik incelemelerle sınırlı kalmaktan çıkarak transvajinal ultrason (TVUS) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme tekniklerini de içerecek şekilde gelişmiştir.

4.1 Histopatoloji: Tanı için altın standart, myometriyum içinde endometriyal bezlerin ve stromanın varlığını ortaya koyan histolojik incelemedir. (40-42) Ancak, tanı için gereken invazyon derinliği veya odak sayısı konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır, bu da tanı kriterlerinde değişkenliğe neden olmaktadır.

4.2 Transvajinal Ultrason (TVUS): TVUS, adenomyozis tanısında erişilebilirliği ve maliyet etkinliği nedeniyle birinci basamak görüntüleme tekniğidir. Tipik ultrason bulguları arasında asimetrik uterin duvar kalınlaşması, intramyometrial kistler, hiperekoik adacıklar, yelpaze şeklinde gölgelenme ve düzensiz veya kesintili JZ bulunur. Adenomyozis için standart bir raporlama sistemi sunan Morfolojik Uterus Sonografik Değerlendirme (MUSA) kriterleri mevcuttur, ancak görüntüleme özelliklerinin klinik sonuçlarla ilişkilendirilmesi için daha fazla çalışma gerekmektedir. (43-48)

4.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): MRG, özellikle JZ kalınlaşmasının görselleştirilmesi yoluyla adenomyozis tanısında oldukça hassas ve spesifiktir. Adenomyozis tipik olarak T2 ağırlıklı görüntülerde belirsiz, düşük sinyal yoğunluklu bir alan olarak görülür ve ektopik endometriyumu temsil eden küçük yüksek sinyal yoğunluklu odaklar bulunur. (49)

5. Klinik Sunum ve İnfertilite Üzerine Etkisi

Adenomyozis, ağır mens kanamaları, dismenore, kronik pelvik ağrı ve infertilite ile ilişkilidir. Bu durum, kadınların yaşam kalitesini ve fertilite sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilir. (50)

5.1 İnfertilite Üzerine Etkisi: Adenomyozis, düşük implantasyon oranları, yüksek düşük oranları ve yardımcı üreme teknolojileri (ART) gören kadınlarda düşük canlı doğum oranları ile ilişkilendirilmiştir. Kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olsa da anormal uterotubal transport, değişmiş uterin kontraktilite ve bozulmuş endometriyal reseptivite rol oynayabilir. (51)

5.2 Gebelik Sonuçları: Adenomyozis, preterm doğum, preeklampsi, plasental malpozisyon ve postpartum kanama gibi olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Ayrıca, ikinci trimester düşük ve fetal büyüme kısıtlılığı riskini artırabilir. (52)

6. Yönetim

Adenomyozis yönetimi, hastanın yaşı, fertilite durumu ve semptom şiddeti göz önünde bulundurularak yaşam boyu süren bireyselleştirilmiş bir

yaklaşım gerektirir. Tedavi seçenekleri arasında medikal ve cerrahi müdahaleler bulunmaktadır.

6.1 Medikal Tedavi Yönetimi:

a) Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Agonistleri (GnRH-a):

i) **Mekanizma:** GnRH-a, hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini baskılayarak geçici bir menopoz durumu yaratır ve östrojen seviyelerini düşürür. (53) Bu, adenomyozis lezyonlarının küçülmesine ve semptomların azalmasına yardımcı olur.

ii) **Yan Etkiler:** Uzun süreli kullanımda osteoporoz, vazomotor semptomlar (sıcak basması) ve genital atrofi gibi hipoöstrojenik yan etkiler görülebilir. Bu yan etkileri azaltmak için "add-back" tedavisi (düşük doz östrojen ve progestin) önerilebilir. (54)

iii) **Klinik Kullanım:** GnRH-a, özellikle şiddetli semptomları olan ve cerrahiye uygun olmayan hastalarda kullanılır. (55) Ancak tedavi kesildikten sonra semptomların tekrarlama riski vardır.

b) Progestinler:

i) **Mekanizma:** Progestinler, endometriyal dokunun atrofisine neden olarak kanamayı ve ağrıyı azaltır. (56) Ayrıca anti-inflamatuar etkileri vardır.

ii) **Klinik Kullanım:**

- **Levonorgestrel İçeren Rahim İçi Araç (LNG-IUS):** Adenomyozis ile ilişkili aşırı kanama ve ağrıyı azaltmada oldukça etkilidir. Uzun süreli kullanım için uygundur ve hastaların çoğunda semptomları kontrol altına alır. (57)
- **Dienogest:** Adenomyozis semptomlarını hafifletmede etkilidir ve GnRH-a›ya benzer etkiler gösterir, ancak daha az yan etkiye sahiptir.
- **Noretindron Asetat (NETA):** Ağrı ve kanamayı azaltmada etkilidir, ancak uzun süreli kullanımda libido kaybı gibi yan etkiler görülebilir. (58-60)

c) Danazol:

i) **Mekanizma:** Danazol, androjenik ve anti-östrojenik etkileri olan bir ilaçtır. Adenomyozis lezyonlarının büyümesini engeller ve semptomları azaltır.

ii) **Klinik Kullanım:** Özellikle vajinal yoldan uygulandığında etkili olabilir, ancak uzun süreli kullanımda yan etkiler (örneğin, kilo alımı, akne, ses kalınlaşması) nedeniyle tercih edilmez. (61)

d) Aromataz İnhibitörleri (AI):

i) **Mekanizma:** Aromataz inhibitörleri, östrojen sentezini engelleyerek adenomyozis lezyonlarının büyümesini azaltır. (62)

ii) **Klinik Kullanım:** Özellikle GnRH-a›ya dirençli hastalarda kullanılabilir. Ancak uzun süreli kullanımda kemik yoğunluğunda azalma gibi yan etkiler görülebilir.

e) Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM'ler) ve Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRM'ler):

i) **Mekanizma:** SERM›ler ve SPRM›ler, östrojen ve progesteron reseptörlerini modüle ederek adenomyozis semptomlarını azaltır. (63)

ii) **Klinik Kullanım:** Bu ilaçlar henüz adenomyozis tedavisinde yaygın olarak kullanılmamaktadır, ancak gelecekte umut vaat eden tedavi seçenekleri olabilir.

f) Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAID'ler):

i) **Mekanizma:** NSAID›ler, prostaglandin sentezini inhibe ederek ağrı ve inflamasyonu azaltır.

ii) **Klinik Kullanım:** Özellikle dismenore (ağrılı mens görme) semptomlarını hafifletmek için kullanılır. Ancak kanamayı kontrol etmede etkili değildir. (64)

6.2 Cerrahi Tedavi Yönetimi:

g) Histerektomi:

- **Endikasyon:** Histerektomi, adenomyozisin kesin tedavisidir ve özellikle medikal tedaviye yanıt vermeyen ve çocuk sahibi olma isteği olmayan hastalarda tercih edilir. (65-67)
- **Yaklaşım:** Laparoskopik, abdominal veya vajinal histerektomi yöntemleri kullanılabilir.

h) Uterus Koruyucu Cerrahi:

- **Endikasyon:** Çocuk sahibi olmak isteyen hastalarda, adenomyozis odaklarının cerrahi olarak çıkarılması (adenomyozis rezeksiyonu) düşünülebilir. (68)
- **Yaklaşım:** Laparoskopik veya laparotomik yöntemlerle adenomyozis odakları çıkarılır. Bu yöntem, histerektomi kadar etkili değildir ve semptomların tekrarlama riski vardır.

i) Uterin Arter Embolizasyonu (UAE):

- **Mekanizma:** UAE, uterusa giden kan akışını azaltarak adenomyozis lezyonlarının küçülmesini sağlar.
- **Klinik Kullanım:** Özellikle cerrahiye uygun olmayan hastalarda etkili bir seçenektir. Ancak infertilite üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. (69)

j) Radyofrekans Ablasyon:

- **Mekanizma:** Radyofrekans ablasyon, adenomyozis odaklarını ısı ile yok eder.
- **Klinik Kullanım:** Özellikle fokal adenomyozis vakalarında etkilidir ve fertiliteyi koruyan bir seçenektir. (70)

k) Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (HIFU):

- **Mekanizma:** HIFU, ultrason dalgaları kullanarak adenomyozis odaklarını yok eder.
- **Klinik Kullanım:** Non-invaziv bir yöntemdir ve özellikle cerrahiye uygun olmayan hastalarda etkili bir seçenektir. (71) Ancak uzun dönem sonuçları hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. Sonuç

Adenomyozis, endometriyal bezlerin ve stromanin myometrium içinde yer alması ile karakterize edilen, hala tam olarak anlaşılamamış, kompleks bir jinekolojik hastalıktır. Gelişmiş görüntüleme teknikleri sayesinde, sadece histerektomi sonrası histopatolojik incelemelerle saptanan bir patoloji olmaktan çıkarak, genç ve nullipar kadınlarda da tanı konulabilen bir hastalık haline gelmiştir. Adenomyozisin etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, invaginasyon teorisi, doku hasarı ve onarım mekanizması, metaplazi ve dıştan içe doğru invazyon hipotezleri ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Tanıda histopatoloji altın standart olmaya devam etmekle birlikte, transvajinal ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme güvenilir ve non-invaziv tanı yöntemleri olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Adenomyozis, ağır mens kanamaları, dismenore, kronik pelvik ağırı ve infertilite gibi semptomlarla kadınların yaşam kalitesini önemli ölçüede etkileyebilir. Aynı zamanda, gebelik sürecinde olumsuz etkiler yaratabilir ve düşük implantasyon oranları, preterm doğum ve plasental anomaliler gibi riskleri artırabilir. Hastalığın tedavi yaklaşımı multidisipliner ve bireyselleştirilmiş olmalıdır. Medikal tedavilerde hormonal ajanlar

(GnRH agonistleri, progestinler, danazol, aromataz inhibitörleri, NSAID'ler) semptomları kontrol altına almak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak medikal tedavilerin kesilmesiyle semptomların tekrar ortaya çıkma riski göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahi tedavide histerektomi kesin çözüm sunarken, uterus koruyucu cerrahi yaklaşımlar, uterus arter embolizasyonu, radyofrekans ablasyon ve HIFU gibi minimal invaziv yöntemler de semptomatik hastalar için alternatif oluşturabilir. Sonuç olarak, adenomyozis tanı ve tedavisinde son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, hastalığın patogenezi, tanı kriterleri ve en etkili tedavi yöntemleri konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Hastalığın bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla yönetilmesi, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek ve uzun dönemde en iyi sonuçları elde etmek için kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Benagiano, G., & Brosens, I. (2006). History of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, *20*(4), 449-463.

2. Abbott JA. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A)-pathogenesis, diagnosis, and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017;40:68–81.

3. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, Panazza S, Bramante T, Crosignani PG. Adenomyosis at hysterectomy: a study on fre- quency distribution and patient characteristics. Hum Reprod. 1995;10(5):1160-1162.

4. Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, Jacobsen M, Hertz JB. Preva- lence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. Hum Reprod. 2001;16(11):2418-2421.

5. Koninckx, P.R.; Ussia, A.; Adamyan, L.; Tahlak, M.; Keckstein, J.; Wattiez, A.; Martin, D.C. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2021, 71, 14–26.

6. Tăran, F.-A.; Stewart, E.; Brucker, S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. Geburtshilfe Frauenheilkd 2013, 73, 924–931.

7. Li, J.-J.; Chung, J.; Wang, S.; Li, T.C.; Duan, H. The Investigation and Management of Adenomyosis in Women Who Wish to Improve or Preserve Fertility. BioMed Res. Int. 2018, 2018, 6832685

8. NICE. Heavy Menstrual Bleeding: Assessment and Management. 2018. Available online: https://www.nice.org.uk/guidance/ ng88/chapter/ recommendations#management-of-hmb (accessed on 7 July 2021).

9. Hong, S. C., & Khoo, C. K. (2016). An update on adenomyosis uteri. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, *5*(3), 106-108.

10. Brosens, J., de Souza, N. M., Barker, F. G., Paraschos, T., & Winston, R. M. (1995). Endovaginal ultrasonography in the diagnosis of adenomyosis uteri: identifying the predictive characteristics. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *102*(6), 471-474.

11. Zhai, J., Vannuccini, S., Petraglia, F., & Giudice, L. C. (2020, May). Adenomyosis: mechanisms and pathogenesis. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 38, No. 02/03, pp. 129-143). Thieme Medical Publishers, Inc..

12. Azziz, R. (1989). Adenomyosis:: Current perspectives. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, *16*(1), 221-235.

13. Benagiano, G., Habiba, M., & Brosens, I. (2012). The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. *Fertility and sterility*, *98*(3), 572-579.

14. Levgur, M., Abadi, M. A., & Tucker, A. (2000). Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstetrics & Gynecology*, *95*(5), 688-691.

15. Garcia, L., & Isaacson, K. (2011). Adenomyosis: review of the literature. *Journal of minimally invasive gynecology*, *18*(4), 428-437.

16. García-Solares, J., Donnez, J., Donnez, O., & Dolmans, M. M. (2018). Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia?. *Fertility and Sterility*, *109*(3), 371-379.

17. Kitawaki, J. (2006). Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, *20*(4), 493-502.

18. Taran FA, Wallwiener M, Kabashi D, *et al.*: Clinical characteristics indicating adenomyosis at the time of hysterectomy: a retrospective study in 291 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285(6): 1571–6

19. Brosens I, Derwig I, Brosens J, et al.: The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? Hum Reprod. 2010; 25(3): 569–74.

20. Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG. Uterine junctional zone: function and disease. Lancet 1995; 346:558.

21. Ibrahim MG, Chiantera V, Frangini S, et al. Ultramicro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. Fertil Steril 2015; 104:1475.

22. Wang S, Duan H, Zhang Y, Sun FQ. Abnormal Activation of RhoA/ROCK-I Signaling in Junctional Zone Smooth Muscle Cells of Patients With Adenomyosis. Reprod Sci 2016; 23:333.

23. Ferenczy, A. (1998). Pathophysiology of adenomyosis. *Human reproduction update*, *4*(4), 312-322.

24. Bergeron, C., Amant, F., & Ferenczy, A. (2006). Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, *20*(4), 511-521.

25. Upson, K., & Missmer, S. A. (2020, May). Epidemiology of adenomyosis. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 38, No. 02/03, pp. 089-107). Thieme Medical Publishers, Inc..

26. Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., Daguati, R., Abbiati, A., & Fedele, L. (2006). Adenomyosis: epidemiological factors. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, *20*(4), 465-477.

27. Taran, F. A., Stewart, E. A., & Brucker, S. (2013). Adenomyosis: epidemiology, risk factors, clinical phenotype and surgical and interventional alternatives to hysterectomy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, *73*(09), 924-931.

28. Vannuccini, S., & Petraglia, F. (2019). Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Research*, *8*.

29. Levy, G., Dehaene, A., Laurent, N., Lernout, M., Collinet, P., Lucot, J. P., ... & Poncelet, E. (2013). An update on adenomyosis. *Diagnostic and interventional imaging*, *94*(1), 3-25.

30. Matalliotakis, I. M., Kourtis, A. I., & Panidis, D. K. (2003). Adenomyosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, *30*(1), 63-82.

31. Maheshwari, A., Gurunath, S., Fatima, F., & Bhattacharya, S. (2012). Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Human reproduction update*, *18*(4), 374-392.

32. Shrestha, A. (2012). Risk factors for adenomyosis.

33. Bourdon, M., Santulli, P., Marcellin, L., Maignien, C., Maitrot-Mantelet, L., Bordonne, C., ... & Chapron, C. (2021). Adenomyosis: an update regarding its diagnosis and clinical features. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, *50*(10), 102228.

34. Cunningham, R. K., Horrow, M. M., Smith, R. J., & Springer, J. (2018). Adenomyosis: a sonographic diagnosis. *Radiographics*, *38*(5), 1576-1589.

35. Levgur, M. (2007). Diagnosis of adenomyosis: a review. *The Journal of reproductive medicine*, *52*(3), 177-193.

36. Schrager, S., Yogendran, L., Marquez, C. M., & Sadowski, E. A. (2022). Adenomyosis: diagnosis and management. *American Family Physician*, *105*(1), 33-38.

37. Dueholm, M. (2006). Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *20*(4), 569-582.

38. Togashi, K., Nishimura, K., Itoh, K., Fujisawa, I., Noma, S., Kanaoka, M., ... & Fujii, S. (1988). Adenomyosis: diagnosis with MR imaging. *Radiology*, *166*(1), 111-114.

39. Pontis, A., D'alterio, M. N., Pirarba, S., De Angelis, C., Tinelli, R., & Angioni, S. (2016). Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecological Endocrinology*, *32*(9), 696-700.

40. Atlıhan, Ufuk, et al. "Vitamin D evaluation in adenomyosis: A retrospective cross-sectional study." Turk J Obstet Gynecol 21.2 (2024): 98-103.

41. Atlıhan U, Ertan B, Özgözen E, Güney M. Comparison of Patients with Adenomyosis Detected in Hysterectomy Material and Patients with Other Benign Pathologies: Retrospective Study. Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery. 2024;8(2):54-62.

42. Campo, S., Campo, V., & Benagiano, G. (2012). Adenomyosis and infertility. *Reproductive biomedicine online*, *24*(1), 35-46.

43. Moawad, G., Kheil, M. H., Ayoubi, J. M., Klebanoff, J. S., Rahman, S., & Sharara, F. I. (2022). Adenomyosis and infertility. *Journal of assisted reproduction and genetics*, *39*(5), 1027-1031.

44. Szubert, M., Koziróg, E., Olszak, O., Krygier-Kurz, K., Kazmierczak, J., & Wilczynski, J. (2021). Adenomyosis and infertility—review of medical and surgical approaches. *International journal of environmental research and public health*, *18*(3), 1235.

45. Bourdon, M., Santulli, P., Oliveira, J., Marcellin, L., Maignien, C., Melka, L., ... & Chapron, C. (2020). Focal adenomyosis is associated with primary infertility. *Fertility and Sterility*, *114*(6), 1271-1277.

46. Vercellini, P., Bonfanti, I., & Berlanda, N. (2019). Adenomyosis and infertility: is there a causal link?. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, *14*(6), 365-367.

47. Dueholm, M. (2017). Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, *96*(6), 715-726.

48. Hashim, H. A., Elaraby, S., Fouda, A. A., & El Rakhawy, M. (2020). The prevalence of adenomyosis in an infertile population: a cross-sectional study. *Reproductive biomedicine online*, *40*(6), 842-850.

49. Wood, C. (1998). Surgical and medical treatment of adenomyosis. *Human reproduction update*, *4*(4), 323-336.

50. Zhai, J., Vannuccini, S., Petraglia, F., & Giudice, L. C. (2020, May). Adenomyosis: mechanisms and pathogenesis. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 38, No. 02/03, pp. 129-143). Thieme Medical Publishers, Inc.

51. Tsui, K. H., Lee, W. L., Chen, C. Y., Sheu, B. C., Yen, M. S., Chang, T. C., & Wang, P. H. (2014). Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, *53*(4), 459-465.

52. Taran, F. A., Weaver, A. L., Coddington, C. C., & Stewart, E. A. (2010). Understanding adenomyosis: a case control study. *Fertility and sterility*, *94*(4), 1223-1228.

53. Vannuccini, S., Luisi, S., Tosti, C., Sorbi, F., & Petraglia, F. (2018). Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertility and sterility*, *109*(3), 398-405.

54. Farquhar, C., & Brosens, I. (2006). Medical and surgical management of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, *20*(4), 603-616.

55. Cope, A. G., Ainsworth, A. J., & Stewart, E. A. (2020, May). Current and future medical therapies for adenomyosis. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 38, No. 02/03, pp. 151-156). Thieme Medical Publishers, Inc..

56. Li, Q., Yuan, M., Li, N., Zhen, Q., Chen, C., & Wang, G. (2020). The efficacy of medical treatment for adenomyosis after adenomyomectomy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *46*(10), 2092-2099.

57. Kho, K. A., Chen, J. S., & Halvorson, L. M. (2021). Diagnosis, evaluation, and treatment of adenomyosis. *JAMA*, *326*(2), 177-178.

58. Fedele, L., Bianchi, S., & Frontino, G. (2008). Hormonal treatments for adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, *22*(2), 333-339.

59. Levgur, M. (2007). Therapeutic options for adenomyosis: a review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *276*, 1-15.

60. Moawad, G., Youssef, Y., Fruscalzo, A., Faysal, H., Kheil, M., Pirtea, P., ... & Feki, A. (2023). The present and the future of medical therapies for adenomyosis: a narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(19), 6130.

61. Streuli, I., Dubuisson, J., Santulli, P., de Ziegler, D., Batteux, F., & Chapron, C. (2014). An update on the pharmacological management of adenomyosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*, *15*(16), 2347-2360.

62. Etrusco, A., Barra, F., Chiantera, V., Ferrero, S., Bogliolo, S., Evangelisti, G., ... & Laganà, A. S. (2023). Current medical therapy for adenomyosis: from bench to Bedside. *Drugs*, *83*(17), 1595-1611.

63. Oliveira, M. A. P., Crispi, C. P., Brollo, L. C., Crispi, C. P., & De Wilde, R. L. (2018). Surgery in adenomyosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *297*, 581-589.

64. Younes, G., & Tulandi, T. (2018). Conservative surgery for adenomyosis and results: a systematic review. *Journal of minimally invasive gynecology*, *25*(2), 265-276.

65. Osada, H. (2018). Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertility and sterility*, *109*(3), 406-417.

66. Grimbizis, G. F., Mikos, T., & Tarlatzis, B. (2014). Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertility and sterility*, *101*(2), 472-487.

67. Tsui, K. H., Lee, F. K., Seow, K. M., Chang, W. C., Wang, J. W., Chen, S. U., ... & Wang, P. H. (2015). Conservative surgical treatment of adenomyosis to improve fertility: controversial values, indications, complications, and pregnancy outcomes. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, *54*(6), 635-640.

68. Bischiniotis, S., Mikos, T., & Grimbizis, G. F. (2024). Surgical Treatment of Adenomyosis. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, *13*(2), 80-87.

69. Mikos, T., Lioupis, M., Anthoulakis, C., & Grimbizis, G. F. (2020). The outcome of fertility-sparing and nonfertility-sparing surgery for the treatment of adenomyosis. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, *27*(2), 309-331.

70. Dueholm, M. (2018). Minimally invasive treatment of adenomyosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *51*, 119-137.

71. Oliveira, M. A. P., Brollo, L. C., Soares, T., Pereira, T. D., & de Souza, R. J. (2022). Surgical Treatment of Adenomyosis. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, *11*(3), 180-185.

BÖLÜM III

KADINLARDA ÜRİNER İNKONTİNANSA GÜNCEL YAKLAŞIM

Current Approach to Urinary Incontinence in Women

Şeyma İlayda PALTACI[1] & Sudaba GARİBOVA[2]

[1] (Dr. Öğr. Üyesi) Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı/Erzincan
E-posta: drilaydapaltaci@gmail.com
ORCID: 0009-0006-1038-2075

[2] (Op. Dr.) Afyon Özel Fuar Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği/Afyonkarahisar
E-mail: sudabe.tag@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9412-3938

1. Giriş

Üriner inkontinans (UI), kadınlarda sık görülen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir sağlık sorunudur. Bu durum fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan bireyleri olumsuz etkileyerek günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayabilir.(1,2)

Kadınlarda üriner inkontinansın yaygınlığına rağmen, birçok kadın bu durumu dile getirmekten çekinir. Bu durumun altında yatan nedenler arasında utanma duygusu, yanlış inanışlar ve sağlık hizmetlerine erişim zorlukları yer alır. Ancak, Üİ'nin tedavi edilebilir bir durum olduğu unutulmamalıdır.(1,2)

Bu bölümde, kadınlarda üriner inkontinansın tanımı, sınıflandırması ve güncel tedavi yaklaşımları ele alınacaktır.

2. Tanım

Uluslararası Kontinans Derneği'ne (International Continence Society; ICS) göre UI; sosyal ya da hijyenik bir problem oluşturan istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanır.(3,4) Üriner inkontinans semptomu muayene ile objektif olarak gösterilmesi halinde bulgu, değerlendirme bitiminde ise artık tanıdır.(5) Kadınlarda Üİ'nin görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve özellikle postmenopozal dönemde hormonal değişikliklerin etkisiyle daha yaygın hale gelir. Bunun yanı sıra, doğum travmaları ve pelvik taban kaslarının zayıflığı gibi faktörler de UI'nin gelişiminde önemli rol oynar.(6,7)

Üriner inkontinans, bireylerin yaşam kalitesini fiziksel, psikolojik ve sosyal boyutlarda etkiler.(3,4) Fiziksel etkiler arasında cilt tahrişi, idrar yolu enfeksiyonları ve hareket kısıtlılığı yer alırken; psikososyal etkiler arasında utanç, depresyon ve sosyal izolasyon bulunur. Bu nedenle, UI'nin doğru tanımlanması ve tedavi edilmesi büyük önem taşır.

3. Üriner İnkontinans Türleri ve Sınıflandırması

Üriner inkontinans, klinik belirtilerine ve altta yatan mekanizmalara göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırma, tanı ve tedavi sürecinin etkin bir şekilde yönetilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Başlıca türler aşağıda açıklanmıştır:

3.1. Stres Üriner İnkontinans (SUI)

Stres üriner inkontinans, öksürme, hapşırma, gülme veya ağır kaldırma gibi karın içi basıncın arttığı durumlarda istemsiz idrar kaçırma ile karakterizedir. Bu durum genellikle pelvik taban kaslarının zayıflığı veya üretral sfinkter yetmezliğinden kaynaklanır.(8,9) Kadınlarda en sık görülen UI türlerinden biri olan SUI, doğum travması, obezite ve menopoz sonrası hormonal değişikliklerle ilişkilidir.(3)

3.2. Urge Üriner İnkontinans (UUI)

Urge üriner inkontinans, ani ve yoğun bir idrar yapma isteği ile birlikte idrar kaçırma durumudur. Bu tür inkontinans genellikle aşırı aktif mesane sendromu ile ilişkilendirilir ve mesane kaslarının istemsiz kasılmasından kaynaklanır.(6,7) Nörolojik hastalıklar veya mesane irritasyonu gibi altta yatan nedenler bu duruma katkıda bulunabilir.

3.3. Mikst Üriner İnkontinans (MUI)

Stres üriner inkontinans ve acil üriner inkontinans semptomlarının bir arada bulunduğu durumdur.(10) Kadınlarda sık karşılaşılan bu form, tanı ve tedavi açısından daha karmaşık bir yaklaşım gerektirir.(1,2) Mikst üriner inkontinans, özellikle 65 yaş üzerindeki kadınlarda yaygın olarak görülmekte ve yaşlı kadınların %37'den fazlasını etkilemektedir. Bu durum, hem fiziksel hem de psikososyal iyilik hali üzerinde önemli etkiler yaratarak, genellikle bireylerin yaşam tarzlarında köklü değişiklikler yapmalarını gerektirir. MUI ile ilişkili sağlık sorunları arasında cilt, perineal ve vajinal enfeksiyonlar (Selülit ve mantar enfeksiyonları vb) yer alırken, ek olarak sık tuvalete gitme ihtiyacından kaynaklanan düşme ve kırık riskinde artış da görülebilir.(11)

3.4. Taşma Tipi Üriner İnkontinans

Taşma tipi üriner inkontinans, mesanenin tam boşaltılamaması sonucu aşırı dolması ve istemsiz idrar sızıntısı ile karakterizedir. Bu durum genellikle mesane çıkış obstrüksiyonu veya detrüsör kasının zayıflığı gibi nedenlerden kaynaklanır.(8)

3.5. Fonksiyonel Üriner İnkontinans

Fonksiyonel üriner inkontinans, fiziksel veya zihinsel engeller nedeniyle tuvalete zamanında ulaşamama sonucu ortaya çıkar. Bu tür inkontinans genellikle yaşlı bireylerde görülür ve altta yatan fiziksel ya da kognitif bozukluklarla ilişkilidir.(6,7)

3.6. Geçici Üriner İnkontinans

Geçici üriner inkontinans, genellikle altta yatan geçici bir neden ortadan kalktığında düzelen bir durumdur. Örneğin; idrar yolu enfeksiyonu, ilaç yan etkisi veya kabızlık gibi faktörler geçici UI'ye neden olabilir.(8)

4. Epidemiyoloji

Kadınlarda üriner inkontinans, dünya genelinde sık görülen bir sağlık sorunu olup yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilir. Yaşlı kadınlarda idrar kaçırma, dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalara göre %13 ile %62,2 arasında değişen bir yaygınlığa sahiptir. Epidemiyolojik araştırmalar, UI prevalansının yaş, coğrafi bölge ve çalışmanın metodolojisine göre değişiklik gösterdiğini ortaya koymaktadır.(8,12) Genel olarak, kadınlarda UI prevalansı

%25 ile %45 arasında değişmekte olup yaşla birlikte artış göstermektedir.(12) Özellikle postmenopozal dönemde bu oran daha da yükselmektedir.(13)

Yaşla birlikte UI prevalansı artmasına rağmen, genç kadınlarda stres inkontinans daha yaygın görülmektedir. Bu durum genellikle doğum ve pelvik taban kaslarının zayıflaması ile ilişkilidir.(14,15) İleri yaş gruplarında ise urge inkontinans ve mikst inkontinans daha sık görülmektedir.

5. Risk Faktörleri

Üriner inkontinansın gelişiminde bir dizi risk faktörü rol oynamaktadır. Bu faktörler genetik, çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili unsurları içermektedir.

5.1. Yaş

Yaşlanma ile birlikte pelvik taban kaslarının zayıflaması ve mesane fonksiyonlarının bozulması UI riskini artırır. Menopoz sonrası dönemde östrojen seviyelerindeki düşüş, mesane ve üretra dokularında incelme ve elastikiyet kaybına neden olur.(3) İdrar kaçırma prevalansı, genç yetişkinlikten itibaren yaşla birlikte kademeli bir artış gösterir. 2005-2006 NHANES verilerine göre, bu oran yaş gruplarına göre: 20-40 yaş arasında %7, 40-60 yaş arasında %17, 60-80 yaş arasında %23 ve 80 yaş üzerinde %32 olarak kaydedilmiştir.(16)

5.2. Gebelik ve Doğum

Vajinal doğum, pelvik taban kaslarında hasara yol açarak stres inkontinans riskini artırır. Çoklu doğumlar ve zor doğumlar bu riski daha da yükseltmektedir. Sezaryen doğumun bu riski azalttığı düşünülmekle birlikte, uzun vadede pelvik taban üzerinde yine de olumsuz etkileri olabilir.(14)

5.3. Obezite

Artmış vücut ağırlığı, pelvik taban üzerine sürekli bir baskı yaparak stres inkontinans riskini artırır. Aynı zamanda obezite, mesane basıncını artırabilir ve mesane fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir.(15)

5.4. Sigara Kullanımı

Sigara içmek, kronik öksürüğe neden olarak karın içi basıncı artırabilir ve pelvik taban kaslarını zayıflatabilir. Ayrıca sigaranın vasküler etkileri, mesane dokularında kan akışını bozarak inkontinansa katkıda bulunabilir.(3)

5.5. Genetik Faktörler

Aile öyküsü, UI gelişiminde önemli bir rol oynar. Genetik yatkınlık, bağ dokusu elastikiyeti ve pelvik taban kaslarının dayanıklılığı üzerinde etkili olabilir.(17) Irk, idrar kaçırma oranlarında etkili bir faktör olabilir ve beyaz ırktan kadınların diğer ırklara göre daha yüksek SUI oranlarına sahip olduğu düşünülmektedir. Buna karşın, urge inkontinansın ise özellikle Afrika kökenli Amerikalı kadınlar arasında daha yaygın olduğu belirtilmektedir. Ancak bu bulguların çoğu popülasyon temelli veri setlerine dayanmamaktadır ve bu nedenle gerçek ırksal farklılıkları tam anlamıyla yansıtmayabilir. Yine de, 76.000'den fazla kadını içeren Hemşire Sağlığı Çalışması'nın kohort verileri, bu ırksal farklılıkları destekler niteliktedir.(18) Söz konusu farklılıkların biyolojik faktörlerden mi, sağlık hizmetlerine erişimle ilgili koşullardan mı, yoksa kültürel beklentiler ve semptomlara karşı tolerans eşiklerinden mi kaynaklandığı ise henüz net olarak açıklığa kavuşmamıştır.

5.6. Diğer Tıbbi Durumlar

Diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), nörolojik hastalıklar (Multipl skleroz, inme) ve kronik kabızlık gibi durumlar da UI riskini artırabilir. Bu durumlar mesane kontrolünü etkileyen sinir hasarına veya pelvik taban kaslarında zayıflığa neden olabilir.(3,12)

5.7. Cinsiyet

Kadın olmak başlı başına bir risk faktörüdür. Kadınların üretrası erkeklere göre daha kısa olduğu için sfinkter mekanizması daha az desteklenir. Ayrıca gebelik ve doğum gibi kadınlara özgü faktörler de bu riski artırmaktadır.(3)

5.8. Hormonal Değişiklikler

Menopoz sonrası dönemde azalan östrojen seviyeleri, mesane ve üretra dokularında atrofiye yol açarak UI riskini artırabilir.(3)

Sonuç olarak, kadınlarda üriner inkontinansın önlenmesi ve yönetimi için risk faktörlerinin iyi anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Epidemiyolojik veriler ve risk faktörlerinin belirlenmesi, bu durumun erken teşhisi ve tedavisi için rehberlik sağlayacaktır.

6. Patofizyoloji

Mesane, intravezikal basınçta minimum düzeyde ya da hiç artış olmaksızın büyük hacim değişikliklerine uyum sağlayabilen özel bir yapıya sahiptir. İdrarı

depolama yetisi ve bunun uygun zamanda, sosyal açıdan kabul edilebilir bir şekilde isteyerek boşaltılması, kontinans olarak tanımlanır.(19) Mesane, üretra ve üriner sfinkterler, idrarı depolamak ve istemli olarak boşaltmak için uyum içinde çalışır. Detrüsör kası ve internal üretral sfinkter ağırlıklı olarak düz kaslardan, dış üretral sfinkter ve pelvik taban kasları ise ağırlıklı olarak çizgili kaslardan oluşur. Mesane lümeni, epitel hücreleri (Ürotel olarak adlandırılır) ve mukozal tabaka ile kaplıdır; bu yapı, detrüsör kasını idrardaki toksinlere karşı korur ve depolama ile boşaltma evrelerini koordine eden sinir hücreleriyle iletişimi mümkün kılar. Depolama evresi sırasında sempatik sinir sistemi baskındır ve paravertebral ganglionlar, hipogastrik sinirler ve hipogastrik pleksus aracılığıyla kontinansı sağlar. Parasempatik sistem ise S2–S4 seviyesinden çıkan sakral pleksus ve pelvik sinirler aracılığıyla boşaltım evresini koordine eder. Ürotelyum ve mesane duvarından gelen afferent sinyaller talamusa iletilirken, depolama ve boşaltım arasındaki denge merkezi ponstaki işeme kontrol merkezi tarafından sağlanır. Bu komutların gerçekleştirilmesinden sorumlu nörotransmitterler asetilkolin ve noradrenalindir. Günlük yaşamda, uyanık olunan saatlerde ortalama 7 kez idrara çıkmak normal kabul edilir; her bir idrar miktarı genellikle 250–300 ml arasında değişir (Sabah ilk idrar genellikle daha fazladır). Sağlıklı bir yetişkinin mesanesi, yaklaşık 500 ml'lik idrarı rahat bir şekilde tolere edebilir.

Mesane, üretra ve üriner sfinkterlerin anatomisi iyi anlaşılmış olmasına rağmen, özellikle urge inkontinansın fizyolojik temelleri hâlâ önemli bir tartışma konusudur. Stres ve urge inkontinans mekanizmalarıyla ilişkili olduğu düşünülen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında üretrayı destekleyen endopelvik fasya ve pelvik taban kaslarında meydana gelen hasar, çizgili üriner sfinkterin fonksiyonunda azalma, detrüsör kasının uyum ve innervasyonundaki değişiklikler, ürotelyumda meydana gelen farklılıklar, idrar bileşimindeki varyasyonlar ve merkezi sinir sistemindeki değişimlerle ilişkili süreçler (Multipl skleroz, Parkinson, inme) yer alır.(3,20)

7. Tanı

Üriner inkontinansın teşhis süreci, ayrıntılı bir anamnez alınması, titizlikle gerçekleştirilen fiziksel muayene ve bazı durumlarda ileri tanı yöntemlerini kapsayan bir yaklaşımla yürütülmelidir.

7.1. Anamnez

Öncelikle hastanın öyküsü detaylı bir şekilde alınarak, kaçırma sıklığı, kaçak miktarları, tetikleyici faktörler ve eşlik eden diğer belirtiler mercek

altına alınır. Ayrıca, günlük alışkanlıkları, kullanılan tedaviler ve mevcut kronik hastalıklar sorgulanmalıdır.(21)

Belirli hasta semptomları, inkontinans tiplerini ayırt etmeye yardımcı olabilir. Örneğin, çoğu kadın günde sekiz kereden daha az idrara çıkar. Sıvı alımı artışı olmadan işeme sıklığının artması; aşırı aktif mesane, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), taşlar veya üretral patolojiyi işaret edebilir. Ayrıca, sık idrara çıkma belirtisi sıklıkla interstisyel sistit (IC) ile bağlantılıdır. IC'ye sahip kadınlarda günlük idrara çıkma sayısı genelde 20'nin üzerine çıkar. Üretral obstrüksiyon ise genelde idrara çıkamama ya da kesintili idrar akışı şeklinde kendini gösterir ve kadınlarda nadir rastlanır. Bu tür bir durumda, pelvik organ prolapsusu için detaylı bir değerlendirme yapılması önemlidir. Ayrıca, üretrada skarlaşmaya veya tıkanıklığa neden olabilecek önceki pelvik/vajinal cerrahiler ya da travmalar hakkında bilgi almak da önem taşır.(19)

UI ataklarının her birinde kaybedilen idrar hacmi, tanıya yönelik ipucu sağlayabilir. Büyük hacimli kayıplar genellikle ani mesane kasılmalarının bir sonucu olarak görülür ve urge inkontinans ile ilişkilidir ve genellikle tüm mesane içeriğinin boşalmasını içerir. Buna karşın, SUI'li kadınlar genellikle daha az miktarlarda idrar kaçırma tarifler. Ayrıca bu kadınlar levator ani kaslarını kasarak idrar akışını geçici de olsa durdurabilirler. Bir diğer belirti olan postvoid damlama ise tipik olarak üretral divertikül ile ilişkilendirilir; ancak sıkça üriner inkontinansla karıştırılabilir.(19)

İdrarda kan görülmesi idrar yolu enfeksiyonu veya maligniteye işaret edebilir ve irritatif işeme semptomlarına yol açabilir. Semptomların başladığı dönem de sorgulanmalıdır. Örneğin; menopoz döneminde ortaya çıkan problemler, hipoöstrojenizmi; histerektomi veya doğum sonrası gelişen şikayetler ise pelvik doku desteği veya innervasyonda meydana gelen değişimleri düşündürmelidir.(19)

Demans ya da ciddi psikolojik rahatsızlıkları olan bireyler, kontinans sağlamak için gerekli bilişsel kapasiteden yoksun olabilir. Benzer şekilde, ciddi fiziksel engel veya hareket kısıtlılığı bulunan kadınlar, özellikle ani idrar sıkışması durumlarında tuvalete zamanında ulaşamayabilir. Bu tip durumlarda fonksiyonel inkontinans gelişebilir. Yatak başı komot kullanımı gibi basit tavsiyeler bu vakalarda çözüm sunabilir.

Eşlik eden hastalıklar ve ilaç kullanımı da sorgulanmalıdır. Örneğin diyabetes mellitus, kontrolsüz glikoz seviyeleriyle birlikte osmotik diürez ve poliüriye neden olur. Diyabetes insipidus; polidipsi, poliüri ve idrara çıkma sıklığında artışa yol açabilir. Konjestif kalp yetmezliği, hipotiroidizm, venöz

yetmezlik ve bazı ilaçların yan etkileri periferik ödeme şiddetlendirerek noktüri ve sık idrara çıkma şikayetlerini artırabilir.(19)

İdrar kaçırma, birçok medikal durum ve tedaviyle ilişkili olabilir ve altta yatan bu durumlar ele alınarak inkontinans yönetilebilir. Bu bağlamda kullanılabilecek bir kısaltma «DIAPPERS» olarak bilinir ve şunları içerir: demans/deliryum, enfeksiyon, atrofik vajinit, psikolojik faktörler, ilaç kullanımı, endokrinopatiler, hareket kısıtlılığı ve dışkı tıkanıklığı.(22)

7.2. İşeme Günlüğü

Hastalar, idrara çıkma alışkanlıklarını tam olarak hatırlamakta güçlük çekebilir. Bu nedenle, detaylı ve güvenilir veri toplamak amacıyla kadınlara bir idrar günlüğü tutmaları önerilir. Günlüğe, her bir oral sıvı alımının miktarı, her işemede çıkan idrar hacmi, yaşanan idrar kaçırma durumları ve bu atakları tetikleyen faktörler 3 ila 7 günlük bir süre boyunca kaydedilir. Ayrıca, her 24 saatlik dönemde uyuma ve uyanma saatleri belirtilerek gece işeme alışkanlıkları ve enürezis durumu belgelenir. Genel olarak üç günlük kayıt, idrar kaçırmanın genel eğilimlerini anlamak için yeterli bilgi sağlar.

İşeme günlüğünden elde edilen veriler, tanı ve tedavi planlaması için önemlidir. Özellikle sabah ilk işeme sırasında oluşan idrar, genelde günün en fazla miktardaki işemesidir ve mesane kapasitesini tahmin etmeyi sağlar. Hastalar işeme günlüğü ile; sıvı alımı ve işeme alışkanlıklarındaki belirgin kalıpları fark ederek davranışlarını bu doğrultuda değiştirebilirler. Örneğin, bir hasta kafein tüketiminin ardından artan idrar sıklığı, ani sıkışmalar ya da üriner inkontinans atakları yaşadığını keşfedebilir. Aynı şekilde, bu günlük bilgiler tedavi sürecinde etkinliği değerlendirmek için de temel bir referans noktası olarak kullanılabilir.(19)

7.3. Fizik Muayene

Fizik muayenede öncelik, üriner inkontinansa neden olabilecek anatomik sorunların değerlendirilmesine verilmelidir. Pelvik değerlendirme sırasında, pelvik organ sarkması, üretral hareketlilik veya atrofi gibi bulgular saptanabilir. Ayrıca stres testi yapılarak hastanın gülme, öksürük ya da ıkınma benzeri durumlarda idrar kaçırıp kaçırmadığı izlenir.

Perine bölgesi nörolojik açıdan da değerlendirilmelidir. Nörolojik muayene, bulbokavernöz refleksin incelenmesiyle başlar. Bu test sırasında bir labium majus pamuklu çubukla uyarılır, normal koşullarda her iki labium aynı anda kasılır. Bu refleksin afferent yolu pudendal sinirin klitoral dalı ile

taşınırken, efferent yolu pudendal sinirin inferior hemoroidal dalı üzerinden iletilir. Refleks, S2-S4 spinal kord seviyesinde entegre olur.(23) Dolayısıyla, bu refleksin yokluğu merkezi ya da periferik nörolojik defisitleri işaret edebilir. Bununla birlikte, perianal cildin pamuklu çubukla uyarılmasını takiben anal sfinkterin normal bir şekilde kasılması beklenir. Eksternal üretral sfinkterin aktivitesi ise S2-S4 innervasyonunun en azından kısmen sağlam olmasını gerektirir. Bu anokutanöz refleks de aynı spinal nörolojik seviyede düzenlenir. Bu nedenle, bu refleksin bulunmaması bu segmentteki nörolojik dağılımda bir problem olduğuna işaret edebilir.

Ek olarak bimanuel muayene yapılarak; pelvik kitle, leiomiyom veya adenomiyozis nedenli büyümüş bir uterus ortaya çıkarılabilir. Bu durumlar, mesaneye artan dış basınç nedeniyle inkontinansa yol açabilir.(19)

7.4. Laboratuvar

Tanı sürecinin laboratuvar ayağında idrar analizi ve kültürü önemli bir yer tutar. Bu testler sayesinde, üriner sistem enfeksiyonu ya da hematüri gibi eş zamanlı mevcut rahatsızlıkların dışlanması mümkün olur.(2)

Serum kreatinin düzeyi ise, mesane çıkışı tıkanıklığı veya detrüsörün sinirsel olarak zarar görmesi nedeniyle oluşan idrar retansiyonu ve taşma inkontinansı durumunda yükselme gösterebilir.(24)

7.5. Rezidüel İdrar Hacmi

Taşma tipi inkontinans tanısı koymak için mesanenin rezidüel idrar miktarının (Postvoiding residual volüme; PVR) ölçülmesi önerilmektedir. Nadir görülen bir inkontinans türü olsa da, bu tanının dışlanması büyük önem taşır çünkü mesanenin kronik olarak boşaltılamaması durumu hidronefroz ve geri dönüşü olmayan böbrek fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Taşma tipi inkontinans daha çok ileri yaş grubunda görülmekle birlikte, multipl skleroz gibi nörolojik rahatsızlıkların bir yansıması olarak genç erişkinlerde de ortaya çıkabilir. Rezidüel idrar miktarını ölçmek için, hasta önce mesanesini boşaltır ve ardından geride kalan idrar miktarı ölçülür. Bu işlem, taşınabilir ultrason cihazı veya üretral kateterizasyon ile gerçekleştirilebilir. PVR'nin 50 mL'nin altında olması, taşma tipinin olmadığına dair bulgudur. 100 ila 200 mL arasında olması şüpheli kabul edilir ve yeniden ölçüm yapılması önerilir. 200 mL'nin üzerinde bir değer ise taşma tipi inkontinansın, idrar kaçırma probleminin ana sebeplerinden olduğunu gösterir.(24)

7.6. Ürodinami

Ürodinami; mesanenin kapasite sınırları, dolma basınçları ve detrüsör kasının işlev düzeyi hakkında bilgi verebilir ancak kullanımı tartışmalıdır. 2024 Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları'nda; komplike olmayan stres üriner inkontinansı olan hastaların tedavi planında ve komplike olmayan aşırı aktif mesane semptomları olan hastaların birinci basamak tedavi planında rutin ürodinami kullanımı önerilmemektedir (Güç düzeyi: Güçlü).(25) Yapılan araştırmalar, komplike olmayan stres tipi idrar kaçırma hastalarında preoperatif dönemde uygulanan ürodinamik testlerin cerrahi sonuçlarda iyileşme sağlamadığını ortaya koymaktadır.(24)

Sonuç olarak, üriner inkontinansın tanısında multidisipliner bir yaklaşım büyük önem taşır. Etkili ve bireye özgü bir tedavi planı geliştirebilmek adına kesin bir tanı zorunludur.(21)

7.7. Ped Testi

Ped testinin amacı, perineal pedi herhangi bir sızıntı öncesinde ve sonrasında tartarak kaybedilen idrar miktarını ölçmektir. Kadınların kontinans veya inkontinans durumunu ayırt etmek için bir değerlendirme yöntemi olarak kullanılmakta, ancak idrar kaçırma türünü teşhis etmek için yeterli bilgi sunmamaktadır.

Ped testleri kısa ve uzun süreli olmak üzere iki gruba ayrılır. Kısa süreli testler genellikle klinik ortamda uygulanırken, uzun süreli testler 24-48 saat boyunca evde yapılır. Test sürecinde genelde dolu bir mesane tercih edilir ya da mesaneye belli bir miktar tuzlu su enjekte edilir. Ancak yalnızca "1 saatlik ped testi" Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından standart hale getirilmiştir. 1 saatlik testte ped ağırlığındaki artışın 1 gramdan fazla olması pozitif olarak kabul edilirken, 24 saatlik testte bu eşik değer 4 gramdır.

Ped testi, idrar kaçırma şiddetini belirlemede etkili bir yöntem olarak görülse de, bu durumu değerlendirmek için "altın standart" sayılmamaktadır.

8. Tedavi Yöntemleri

Kadınlarda üriner inkontinansın tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Tedavi, inkontinansın tipine, şiddetine, hastanın yaşam kalitesine etkisine ve bireysel tercihlere göre planlanmalıdır. Temel tedavi yöntemleri şunlardır:

8.1. Davranışsal Tedaviler

Davranışsal tedaviler genellikle ilk basamak tedavi olarak önerilir. Bu yöntemler arasında mesane eğitimi, tuvalet alışkanlıklarının düzenlenmesi ve sıvı alımının kontrol edilmesi yer alır. Örneğin, mesane eğitimi ile hastalara idrar yapma sıklığını artırmadan mesane kapasitesini genişletme öğretilir.(6)

Urge inkontinans sorunu yaşayan kadınlar, bazen her 10-15 dakikada bir idrara çıkma ihtiyacı hisseder. Bu rahatsızlığın yönetiminde ilk hedef, bu süreyi aşamalı olarak yarım saatlik aralıklara uzatmaktır. Bu hedefe ulaşmak için uygulanan stratejiler arasında, idrara çıkma dürtüsü dalgaları sırasında Kegel egzersizleri yapmak veya dikkat dağıtıcı zihinsel aktivitelerle meşgul olmak yer almaktadır. Programlı idrara çıkma yöntemi, özellikle urge inkontinansta etkili olmakla birlikte, stres inkontinans yaşayan bireylerde de olumlu sonuçlar verebilir. Bu yöntem, belirli aralıklarla düzenli bir şekilde idrara çıkmayı içerir ve böylece günün büyük bir kısmında mesanenin boş tutulması sağlanır. Özellikle mesane hacmi belirli bir seviyeyi geçtiğinde idrar kaçırma eğilimi gösteren kadınlar açısından, mesanenin sık aralıklarla boşaltılması bu tür kaçırma epizotlarını kayda değer biçimde azaltabilir.(19)

8.2. Pelvik Taban Kas Egzersizleri (Kegel Egzersizleri)

Pelvik Taban Kas Egzersizleri (PTKE), levator ani kaslarının bilinçli bir şekilde kasılması üzerine kuruludur. Diğer kas geliştirme programlarında olduğu gibi, PTKE'de de izometrik veya izotonik yöntemler tercih edilebilir. Egzersizler genellikle gün boyunca birçok tekrar halinde uygulanmakta olup günlük 50 ila 60 defa yapılabilir. Bununla birlikte, bu egzersizlerin uygulanma biçimi ve sıklığı, bireyin klinik durumuna ve sağlık profesyonelinin önerilerine bağlı olarak farklılık gösterebilir.(19) Pelvik taban kaslarının güçlendirilmesi stres tipi inkontinansın tedavisinde etkilidir. Bu egzersizler düzenli olarak yapıldığında pelvik tabanı destekleyen kasların gücü artar ve idrar tutma kapasitesi iyileşir.(26)

PTKE, aşağıdaki yardımcı yöntemler kullanılarak da yapılabilir.

8.2.1. Biyogeribildirim

Bu yöntemde verilen görsel ya da işitsel uyarılar, pelvik taban kaslarının doğru şekilde kasılmasına dair geri bildirim sağlama amacı taşır. Yapılan 21 çalışmanın incelenmesi, pelvik taban kas eğitiminin elektromiyografik biyogeribildirimle desteklenmesinin, stres inkontinans hastalarının tedavisinde,

yalnızca PTKE uygulanmasına kıyasla daha üstün sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur.(27)

8.2.2. Elektrostimülasyon

Bu uygulama, 12 hafta boyunca haftada 30 dakikalık sürelerle akupunktur iğneleri aracılığıyla gerçekleştirilen elektriksel stimülasyonu kapsamaktadır ve bu süreci, düzenli olarak yapılan aylık bakım seansları takip eder. Bu yöntem, pudendal sinirin uyarılmasını ve pelvik taban kaslarının kasılmasını tetikleyerek internal üretral sfinkter mekanizmasını güçlendirmeyi hedeflemektedir.(28)

8.3. Farmakolojik Tedavi

İlaç tedavisi özellikle aşırı aktif mesane sendromuna bağlı urge inkontinansın yönetiminde önemlidir.(6)

8.3.1. Östrojen

Menopoz dönemi genitoüriner semptomları (GSM); vajinal kuruluk, irritasyon, dizüri, inkontinans ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları gibi belirtileri kapsamakta olup bu durum postmenopozal kadınların %27–84'ünü etkilemektedir. Postmenopozal kadınlarda alt idrar yolu semptomlarının (LUTS) artışında, östrojen eksikliğinin ürogenital epitelde atrofiye sebep olması önemli bir rol oynar. Bu nedenle, vajinal östrojenler GSM'nin yönetiminde sıklıkla tercih edilmektedir. Yapılan 11 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz, vajinal östrojen tedavisi gören postmenopozal kadınlarda idrar sıklığı, aciliyet ve urge inkontinans semptomlarının anlamlı şekilde azaldığını ortaya koymuştur.(29)

Östrojenin, üretra kan akışını artırdığı ve alfa-adrenerjik reseptör duyarlılığını yükselttiği gösterilmiştir; bu durum, üretral koaptasyonu ve üretra kapanma basıncını artırabilir. Teorik olarak, östrojen ayrıca kollajen depolanmasını ve periüretral kapiller pleksusunun damar oluşumunu artırabilir. Bunun, üretranın koaptasyonunu iyileştirdiği düşünülmektedir. Bu nedenle, atrofi yaşayan idrar kaçırma sorunu olan kadınlara eksojen östrojen verilmesi makul bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir. Östrojen genellikle topikal olarak uygulanır ve bu konuda birçok farklı rejim mevcuttur. Tedavi süresine dair kesin veri bulunmamakla birlikte, kadınlar topikal östrojen krem ile uzun süre boyunca tedavi edilebilir. Alternatif olarak, eğer östrojenin faydalı olabileceği diğer menopozal semptomlar da mevcutsa, oral östrojen tercih edilebilir.

2024 Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları'na göre postmenopozal dönemde stres tipi idrar kaçırma (SUI) yaşayan ve vulvovajinal atrofi semptomları

bulunan kadınlara vajinal östrojen tedavisi önerilmelidir. Bu öneri, klinik kanıtlar tarafından güçlü bir şekilde desteklenmektedir.(25)

8.3.2. Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü

Duloksetin, serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) ve noradrenalinin (NE) presinaptik geri alımını engeller. Sakral omurilik düzeyinde, sinaptik aralıkta artan 5-HT ve NE konsantrasyonu, pudendal motor nöronlardaki 5-HT ve NE reseptörlerinin uyarılmasını artırır ve bu sayede üretral çizgili sfinkterin dinlenme tonusu ve kasılma gücünü artar.

Duloksetin, başlangıçta randomize kontrollü çalışmaların etkinlik gösterdiği bulgularına dayanarak Avrupa Birliği'nde SUI tedavisi için ruhsatlandırılmıştır. Ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde, mide bulantısı ve intihar düşünceleri gibi yan etkilere ilişkin endişeler nedeniyle SUI için ruhsatlandırma süreci başarısız olmuştur. Bu ilaç birinci basamak tedavi olarak önerilmemekte ve stres inkontinans tedavisinde kullanımı sınırlı kalmaktadır.(20)

Duloksetin, kadınlarda SUI'yi iyileştirebilir, ancak tam iyileşme olasılığı düşüktür. Duloksetin (Ruhsatlı olduğu durumlarda), diğer konservatif tedavilere yanıt vermeyen ve invaziv tedavilerden kaçınmak isteyen, uygun seçilmiş stres veya mikst üriner inkontinans hastalarına önerilebilir. Ancak, %40'tan fazla hastada bulantı, kusma, ağız kuruluğu, kabızlık, baş dönmesi, uykusuzluk, uyuşukluk ve yorgunluk gibi yan etkilere sebep olabileceği unutulmamalıdır.(25)

8.3.4. Antikolinerjikler

Urge üriner inkontinans tedavisindeki birinci basamak farmakolojik yaklaşım, solifenasin, tolterodin, trospium klorür, fesoterodin, darifenasin ve oksibutinin gibi antikolinerjik ilaçların kullanımını içerir. Bu ilaçlar, detrüsör kasındaki muskarinik reseptörlerin asetilkolin tarafından aktive edilmesini engelleyerek detrüsör aşırı aktivitesine karşı çalışır. Bu ilaçların yaygın yan etkileri arasında ağız kuruluğu, bulanık görme ve kabızlık yer almakta olup bu durumlar, tedaviye devam eden hasta oranını düşürmektedir. Özellikle ileri yaştaki hastalarda bilişsel bozukluk ya da demans riski nedeniyle antikolinerjik yük konusundaki endişeler ön plandadır. Bu bağlamda, yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, antikolinerjiklerin kullanımıyla ilgili olarak, yan etkiler ve yetersiz etkinlik sebebiyle tedaviye devam edenlerin oranının 12 ay sonunda %21.8 olduğunu ortaya koymuştur.(29)

2024 Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları'na göre; antikolinerjik ilaçlar, aşırı aktif mesane (OAB) semptomlarını iyileştirmede, urge inkontinans ataklarını azaltmada, günlük sıkışma ve sık idrara çıkma epizotlarını azaltmada ve ortalama idrar miktarını artırmada plaseboya kıyasla etkili bulunmaktadır (Kanıt düzeyi 1a).(25)

8.3.5. Beta-3 Agonistler

Beta-3 adrenerjik reseptörler, detrüsor düz kas hücrelerinde ifade edilen baskın beta reseptörler olup bunların uyarılması detrüsor kasının gevşemesini sağlar. Bu etkinliğe sahip ajanlar mirabegron ve vibegrondur.

Mirabegron; idrar kaçırma, aciliyet ve işeme sıklığını plaseboya göre anlamlı derecede azaltır. Yaygın yan etkileri kuruluk (%43–50), hipertansiyon (%7,3), nazofarenjit (%3,4) ve üriner enfeksiyonlar (%3) olup bu oranlar plaseboya benzerdir.

Vibegron ile antikolinerjik monoterapi (İmidafenasin ve tolterodin) karşılaştırması yapılan çalışmalarda vibegronun; işeme sayısı, aciliyet ve urge inkontinans açısından benzer etkinlik gösterdiği; ancak daha az ağız kuruluğuna neden olduğu sonucuna varılmıştır.(25)

8.4. Cerrahi Tedavi

Cerrahi müdahale, diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu durumlarda veya ciddi stres inkontinans vakalarında tercih edilir.(30)

8.4.1. Botulinum Toksin A

Botulinum toksini, nöromüsküler bağlantı noktalarında asetilkolin salınımını presinaptik olarak engeller ve kas kasılmasını durdurur. OnabotulinumtoxinA (OnabotA; BOTOX®) 100 U, Avrupa'da yetişkin erkek ve kadınlarda inatçı veya tedaviye dirençli aşırı aktif mesane ve urge inkontinans tedavisi için ruhsatlandırılmıştır.

İlk tedavi genellikle 100 ünite BOTOX›un 10 ml salinle seyreltilerek lokal veya genel anestezi altında sistoskopi eşliğinde mesane içine enjeksiyonu yoluyla gerçekleştirilir. Trigon bölgesine enjeksiyon yapılmasının veya atlanmasının üstünlüğüne dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Yan etkiler arasında hastaların %25›inde tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve her on hastanın birinde temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon gerektiren işeme disfonksiyonu görülmüştür.(29)

8.4.2. Midüretral Askılar

Midüretral askı cerrahilerinde, askının yerleştirilme trasesine göre retropubik (Transvajinal tape; TVT) ve transobturator (Transobturator tape; TOT) olmak üzere iki tür yaklaşım mevcuttur.

Günümüzde midüretral askılar, SUI olan kadınlar için Avrupa'da en sık kullanılan cerrahi müdahaledir.(25) Sentetik mesh içeren midüretral askıların, konservatif tedavilere yanıt vermeyen hastaların %80'inden fazlasında SUI'yi tedavi ettiği gösterilmiştir. Mikst üriner inkontinansı olan kadınlar da cerrahi müdahale için aday olabilir; ancak bu durumda, UUI semptomlarını yönetmek için ek tedavilere ihtiyaç duyulması muhtemeldir.(19)

Postoperatif erken komplikasyonlar cerrahiden sonraki 30 gün içinde meydana gelir ve hastaların %1,7–2,4'ünde bildirilmiştir. Bunlar en sık idrar yolu enfeksiyonu, idrar retansiyonu, cerrahi bölgede ağrı ve mesane yaralanmasını içerir. Geç komplikasyonlar genellikle cerrahiden sonraki 2 yıl içinde ortaya çıkar ve idrar sıkışması, pelvis veya kasık ağrısı, işeme disfonksiyonu, tekrarlayan idrar kaçırma ve mesh erozyonunu içerir. Postmenopozal hastalar, vajinal mesh komplikasyonları açısından daha yüksek risk altındadır. Hastaların %1–2'sinde mesh erozyonu meydana gelebilir. Bu durumda vajinal akıntı, kanama, disparoni, partner ağrısı veya pelvik ağrı görülebilir. Küçük erozyonların (<0,5 cm) iyileştirilmesi için lokal vajinal östrojen düzenli ve süresiz kullanılabilir. Daha geniş erozyonlar cerrahi müdahale gerektirir. Cerrahiden sonraki 5 yıl içinde postoperatif komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yeniden yatış oranı yaklaşık %6'dır.(31)

8.4.3. Retropubik Üretropeksi (Burch Kolposüspansiyonu)

Mesh kullanılmayan yöntemleri tercih eden kadınlar ve/veya klinisyenler için retropubik üretropeksi alternatif olarak sunulabilir.(20) Diğer prosedürler gibi, zamanla etkinlikte bir miktar azalma görülebilir.(3)

Burch tarafından, 1961 yılında tanımlanan bu yöntem, temelde paravajinal fasyanın arkus tendineusa (Cooper ligamanı) sabitlenmesi işlemidir.(32)

8.4.4. Pubovajinal Askılar

Geçmişte; otolog, kadavradan alınan, ksenogreft ve sentetik materyaller mesane boynu pubovajinal askıları için kullanılmıştır. Günümüzde ise otolog doku, özellikle rektus kılıfı veya fascia lata, en çok çalışılan ve en güçlü kanıt tabanına sahip materyaldir.(25)

Bu cerrahi yöntemde, rektus fasyası veya fasya latadan bir şerit, mesane boynunun altına retropubik boşluk üzerinden yerleştirilir. Şeridin uçları, rektus abdominis fasyası seviyesinde sabitlenir.

Genellikle intrinsik sfinkter yetmezliğinden kaynaklanan stres inkontinans tedavisinde kullanılmıştır. Ayrıca, daha önce uygulanmış kontinans ameliyatlarından başarısız sonuç alınan hastalar için de bir seçenek olabilir.

The Urinary Incontinence Treatment Network (UITN)'ün iki çalışmasında, ilk cerrahi prosedüre göre beş yıl sonraki tekrar tedavisiz sağkalım oranları karşılaştırılmıştır. Bu oranlar Burch kolposüspansiyon için %87, otolog fasiyal askı için %96, TOT için %97 ve TVT için %99 olarak hesaplanmıştır.(33)

8.4.5. Üretral Dolgu

Bu prosedür, mesane çıkışındaki direnci artırarak kontinansı desteklemeyi hedefler ve bunun için üretra içine ya da çevresine yapay yastıklar oluşturabilecek bir maddenin enjekte edilmesi fikrine dayanır. Bu amaçla otolog yağ, çapraz bağlı kollajen, etilen vinil alkol kopolimeri, glutaraldehit kalsiyum hidroksiapatit, polidimetilsiloksan ve pirolitik karbon kaplı boncuklar gibi çeşitli materyaller kullanılmıştır.(34)

Üretral dolgu ajanları, SUI'li kadınlarda kısa vadeli iyileşme ve kür sağlayabilir. Dolgu ajanları, SUI›nin tedavisinde midüretral sling, Burch kolposüspansiyonu veya otolog askıya göre daha az etkilidir ve etkinin devamı için tekrar enjeksiyonlar gerekebilir. Otolog yağ ve hyaluronik asit kullanımı daha yüksek yan etki riski taşır. Ancak üretral dolgu ajanları için yan etki oranları yine de açık cerrahiye göre daha düşüktür. Bu maddelerin periüretral enjeksiyonu, transüretral yola göre daha yüksek idrar retansiyonu riskiyle ilişkilendirilebilir.

2024 Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları'na göre, SUI tedavisi için kadınlar, tüm bu bilgiler ışığında üretral dolgu maddelerini talep ediyorlarsa, bu seçenek değerlendirilebilir. Bununla birlikte, yüksek advers etki riski nedeniyle, üretral dolgu maddesi olarak otolog yağ veya hyalüronik asit kullanımını önermemek önemlidir.(25)

8.5. Pesser

Pesser, özellikle konservatif tedavi seçeneklerinin uygun olduğu durumlarda, stres inkontinans sorunu olan tüm kadınlar için değerlendirilmelidir. Pesser kullanımına uygun ideal adaylar arasında hamile kadınlar, cerrahi müdahalenin risk teşkil edebileceği yaşlı bireyler ve daha önce stres tipi idrar

kaçırma nedeniyle başarısız cerrahi girişimlerden geçmiş hastalar bulunmaktadır. Ayrıca, yalnızca ağır fiziksel aktivite sırasında stres tipi idrar kaçırma yaşayan hastalar için de pesserler etkili bir çözüm sunabilir. Pesser uygulamasına engel teşkil eden durumlar arasında aktif pelvik veya vajinal enfeksiyonlar, ciddi ülserasyonlar, silikon veya kauçuk alerjileri ile takip sürecinde uyum eksikliği ya da güçlükler yer almaktadır. Pesserler, üretra ve mesane duvarını destekleyerek üretrovezikal açıyı uzatma ve kaldırma görevini üstlenirken, üretrayı nazikçe pubik kemiğe doğru sıkıştırarak tedaviye yardımcı olur. Doğru boyutta ve uygun şekilde yerleştirilen bir pesser, başarının anahtarıdır. Hastaya en rahat uygunluğu sağlayan en büyük boyuttaki pesser tercih edilmeli ve bu uygunluk, hem sırtüstü hem de ayakta yapılan muayenelerle kontrol edilmelidir. Pesser, Valsalva manevrası ve boşaltım süreçlerinde yerinde sabit kalmalıdır. Doğru boyutun seçildiği, klinisyenin pesser ile vajinal duvar arasına bir parmak yerleştirebildiği durumlarda doğrulanır. Çok sıkı bir pesser, idrar retansiyonu ve tıkanıklığa yol açabilirken, çok küçük bir pesser yerleştirildikten kısa bir süre sonra düşme eğilimindedir.(34)

8.6. Diğer Tedavi Yöntemleri

8.6.1. Vajinal Lazer

Genel olarak, mevcut literatürde vajinal lazerler hakkında önemli sınırlamalar bulunmaktadır. Bu sınırlamalar arasında lazer ayarları ve protokollerindeki farklılıklar, kısa takip süreleri, ürodinamik değerlendirme eksikliği ile nesnel ölçümlerin ve yan etkilerin yetersiz raporlanması sayılabilir. Mevcut literatür temelinde değerlendirildiğinde, lazerler şu anda SUI tedavisi için önerilebilecek bir seçenek olarak kabul edilmemektedir.(25)

9. Önleme Stratejileri

Üriner inkontinansı önlemek için bireylerin yaşam tarzı değişikliklerinden pelvik taban kaslarının korunmasına kadar çeşitli stratejiler benimsemeleri önerilir. Önleme stratejileri şu şekilde özetlenebilir:

9.1. Sağlıklı Yaşam Tarzı

Obezite, üriner inkontinans için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle kilo kontrolü sağlamak, düzenli fiziksel aktivite yapmak ve sağlıklı bir diyet uygulamak önemlidir.(3)

9.2. Pelvik Taban Kaslarını Güçlendirme

Pelvik taban kas egzersizlerinin düzenli olarak yapılması sadece tedavi edici değil, koruyucudur. Özellikle gebelik ve doğum sonrası dönemlerde bu egzersizlerin yapılması önerilir.(35,36)

9.3. Kabızlığın Önlenmesi

Kronik kabızlık, pelvik taban kaslarına sürekli basınç uygulayarak inkontinans riskini artırabilir. Lif oranı yüksek bir diyet benimsemek ve yeterli sıvı alımıyla kabızlığı önlemek bu riski azaltabilir.(3)

9.4. Ağır Kaldırmaktan Kaçınma

Sürekli ağır kaldırma pelvik taban kaslarına zarar verebilir ve inkontinans riskini artırabilir. Bu nedenle ağır kaldırmaktan kaçınılması önerilir.(17)

9.5. Gebelik ve Doğum Sürecinin Yönetimi

Gebelik sırasında pelvik taban kaslarının korunmasına yönelik eğitimlerin verilmesi önemlidir. Ayrıca, doğum sırasında uygun tekniklerin kullanılması ve gerekirse sezaryen gibi alternatif yöntemlerin değerlendirilmesi pelvik taban hasarını en aza indirebilir.(3,14,30)

10. Sonuç

Sonuç olarak, kadınlarda üriner inkontinansın önlenmesi ve tedavisi için bireyselleştirilmiş yaklaşımlar benimsenmelidir. Hem tedavi hem de önleme stratejilerinde hasta eğitimi ve farkındalık artırıcı çalışmalar büyük önem taşımaktadır.

Kaynakça

1. Sheng Y, Carpenter JS, Ashton-Miller JA, Miller JM. Mechanisms of pelvic floor muscle training for managing urinary incontinence in women: a scoping review. BMC Womens Health [Internet]. Aralık 2022 [a.yer 18 Şubat 2025];22(1):161. Erişim adresi: https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-022-01742-w

2. Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, vd. An international urogynecological association (IUGA)/international continence society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic

floor dysfunction. Neurourol Urodyn [Internet]. Ocak 2010 [a.yer 02 Mart 2025];29(1):4-20. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nau.20798

3. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein AJ. Incontinence: 6th International Consultation on Incontinence, Tokyo, September 2016. 6th ed. Bristol, England: International Continence Society; 2017.

4. Chen L, Zhang D, Li T, Liu S, Hua J, Cai W. Effect of a Mobile App–Based Urinary Incontinence Self-Management Intervention Among Pregnant Women in China: Pragmatic Randomized Controlled Trial. J Med Internet Res [Internet]. 27 Haziran 2023 [a.yer 23 Şubat 2025];25:e43528. Erişim adresi: https://www.jmir.org/2023/1/e43528

5. Sivaslıoğlu AA. Sivaslıoğlu Jinekoloji ve Obstetrik. 1. bs. C. 1. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2020. 568 s.

6. Sussman RD, Syan R, Brucker BM. Guideline of guidelines: urinary incontinence in women. BJU Int [Internet]. Mayıs 2020 [a.yer 18 Şubat 2025];125(5):638-55. Erişim adresi: https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.14927

7. Norton, P. and Brubaker, L. (2006). Urinary incontinence in women. The Lancet, 367(9504), 57-67. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)67925-7.

8. Batmani S, Jalali R, Mohammadi M, Bokaee S. Prevalence and factors related to urinary incontinence in older adults women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Geriatr [Internet]. Aralık 2021 [a.yer 18 Şubat 2025];21(1):212. Erişim adresi: https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-021-02135-8

9. Shih E, Hirsch H, Thacker HL. Medical management of urinary incontinence in women. Cleve Clin J Med [Internet]. Şubat 2017 [a.yer 23 Şubat 2025];84(2):151-8. Erişim adresi: https://www.ccjm.org//lookup/doi/10.3949/ccjm.84a.16054

10. Goforth J, Langaker M. Urinary Incontinence in Women.

11. Harris S, Leslie S, Riggs J. Mixed Urinary Incontinence. StatPearls [Internet]. 06 Ağustos 2024 [a.yer 04 Mart 2025]; Erişim adresi: https://www.statpearls.com/point-of-care/25209

12. Milsom I, Gyhagen M. The prevalence of urinary incontinence. Climacteric [Internet]. 04 Mayıs 2019 [a.yer 04 Mart 2025];22(3):217-22. Erişim adresi: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13697137.2018.1543263

13. Swanton AR, Gormley EA. Prevention of Urinary Incontinence in Women. Curr Urol Rep [Internet]. Ekim 2020 [a.yer 23 Şubat 2025];21(10):43. Erişim adresi: https://link.springer.com/10.1007/s11934-020-00988-x

14. Jenabi E, Khazaei S, Bashirian S, Aghababaei S, Matinnia N. Reasons for elective cesarean section on maternal request: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med [Internet]. 16 Kasım 2020 [a.yer 23 Şubat 2025];33(22):3867-72. Erişim adresi: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2019.1587407

15. Rortveit G, Subak LL, Thom DH, Creasman JM, Vittinghoff E. Urinary incontinence, fecal incontinence and pelvic organ prolapse in a population-based, racially diverse cohort. Prevalence and risk factors. 2016;

16. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, vd. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. JAMA. 17 Eylül 2008;300(11):1311-6.

17. Tunn R, Baeßler K, Knüpfer S, Hampel C. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women. Dtsch Ärztebl Int [Internet]. 03 Şubat 2023 [a.yer 23 Şubat 2025]; Erişim adresi: https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2022.0406

18. Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. The incidence of urinary incontinence across Asian, black, and white women in the United States. Am J Obstet Gynecol [Internet]. Nisan 2010 [a.yer 04 Mart 2025];202(4):378.e1-378.e7. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937809021413

19. Barbara L. Hoffman, MD, John O. Schorge, MD, Karen D. Bradshaw, MD, Lisa M. Halvorson, MD, Joseph I. Schaffer, MD, Marlene M. Corton, MD. Williams Gynecology Chapter 23. İçinde: Williams Gynecology. Third Edition. 2016. s. 1297.

20. Aoki Y, Brown HW, Brubaker L, Cornu JN, Daly JO, Cartwright R. Urinary incontinence in women. Nat Rev Dis Primer [Internet]. 06 Temmuz 2017 [a.yer 05 Mart 2025];3(1):17042. Erişim adresi: https://www.nature.com/articles/nrdp201742

21. Abrams P, Cardozo L, Wein A. Fourth International Consultation on Incontinence-Research Society 2013. Neurourol Urodyn [Internet]. 2014 [a.yer 02 Mart 2025];33(5). Erişim adresi: https://doi.org/10.1002/nau.22617

22. Bent AE, Cundiff GW, Swift SE. Ostergard's Urogynecology and Pelvic Floor Dysfunction, 6e. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

23. Wester C, FitzGerald MP, Brubaker L, Welgoss J, Benson JT. Validation of the clinical bulbocavernosus reflex. Neurourol Urodyn. 2003;22(6):589-91; discussion 591-592.

24. Khandelwal C. Diagnosis of Urinary Incontinence. Urin Incontinence.

25. EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2024.

26. Abu Raddaha AH, Nasr EH. Kegel Exercise Training Program among Women with Urinary Incontinence. Healthcare [Internet]. 24 Kasım 2022 [a.yer 23 Şubat 2025];10(12):2359. Erişim adresi: https://www.mdpi.com/2227-9032/10/12/2359

27. Wu X, Zheng X, Yi X, Lai P, Lan Y. Electromyographic Biofeedback for Stress Urinary Incontinence or Pelvic Floor Dysfunction in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Ther [İnternet]. 2021 [a.yer 08 Mart 2025];38(8):4163-77. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8342347/

28. Hwang JC, Sun FJ, Su TH, Lau HH. Efficacy of Biofeedback and Electrostimulation-Assisted Pelvic Floor Muscle Training between Women with Mild and Moderate to Severe Stress Urinary Incontinence. J Clin Med [İnternet]. 29 Ekim 2022 [a.yer 08 Mart 2025];11(21):6424. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9655096/

29. Mohamed-Ahmed R, Taithongchai A, Da Silva AS, Robinson D, Cardozo L. Treating and Managing Urinary Incontinence: Evolving and Potential Multicomponent Medical and Lifestyle Interventions. Res Rep Urol [Internet]. Haziran 2023 [a.yer 23 Şubat 2025];Volume 15:193-203. Erişim adresi: https://www.dovepress.com/treating-and-managing-urinary-incontinence-evolving-and-potential-mult-peer-reviewed-fulltext-article-RRU

30. Kobashi KC, Vasavada S, Bloschichak A, Hermanson L, Kaczmarek J, Kim SK, vd. Updates to Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence (SUI): AUA/SUFU Guideline (2023). J Urol [Internet]. Haziran 2023 [a.yer 23 Şubat 2025];209(6):1091-8. Erişim adresi: http://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000003435

31. Kanji S, Clancy AA. Stress urinary incontinence and synthetic mesh midurethral slings in women. Can Med Assoc J [Internet]. 21 Ağustos 2023 [a.yer 08 Mart 2025];195(32):E1082-E1082. Erişim adresi: http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.221592

32. AkademiSi R. darpaşa GATA Eğitim Hastanesi.

33. Zimmern PE, Gormley EA, Stoddard AM, Lukacz ES, Sirls L, Brubaker L, vd. Management of recurrent stress urinary incontinence after burch and sling procedures. Neurourol Urodyn. Mart 2016;35(3):344-8.

34. Lugo T, Leslie SW, Mikes BA, Riggs J. Stress Urinary Incontinence. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 08 Mart 2025]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539769/

35. Lawson S, Sacks A. Pelvic Floor Physical Therapy and Women's Health Promotion. J Midwifery Womens Health [Internet]. Temmuz 2018 [a.yer 23 Şubat 2025];63(4):410-7. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jmwh.12736

36. Denisenko AA, Clark CB, D'Amico M, Murphy AM. Evaluation and management of female urinary incontinence. 2021;

BÖLÜM IV

EKTOPİK GEBELİK TANI VE TEDAVİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIM

Current Approach to the Diagnosis and Treatment

Aygül ALİYEVA

(Dr.), Medical Park Goztepe Hospital
E-mail: aygul.aliyeva1992@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1997-1408

1. Giriş

Ektopik gebelik, döllenmiş yumurtanın uterin kavite dışında bir alana implantasyonu ile karakterize olan ve ciddi sonuçlar doğurabilecek bir patolojidir. Fertilite çağındaki kadınlarda, gebelikle ilişkili ölümlerin önemli çoğunluğunu oluşturur. Ektopik gebelik insidansı, gelişmiş tanı yöntemlerine rağmen tüm gebeliklerin yaklaşık %1-2'sini kapsamaktadır.

Ektopik gebelik tanısında klinik bulguların yanı sıra, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerinin entegre kullanımı, erken teşhis ve uygun tedavi için olanak sağlar. Hastanın klinik durumu ve gebelik materyalinin lokalizasyonuna göre, cerrahi, medikal ve konservatif tedavi seçenekleri mevcuttur.

Bu çalışma, ektopik gebeliğin tanı ve tedavi sürecindeki güncel yaklaşımları değerlendirmeyi amaçlamakta ve aynı zamanda yeni tedavi yaklaşımlarına ve uygulamalardaki yeniliklere ışık tutmaktadır.

2. Tanı

Standart tanı yöntemi, ultrason görüntüleme: transvajinal (TVUSG); transabdominal (TAUSG) ve b-hcg monitörizasyonunu içerir. Erken ve daha spesifik tanı yöntemleri maternal mortalite oranlarını düşürmede faydalı olabilir. (1) Transvajinal ultrason kullanımının transabdominal ultrason kullanımına göre, ektopik gebelik erken tanısında daha hassas ve spesifik olduğu gösterilmiştir.(2)

Görüntüleme esnasındaki benzerlikler, ektopik gebelik tanısını zorlaştırsa da, ultrasondaki bazı ayırt edici özellikleri ile diğer klinik tanılardan ayırt edile bilir. (tablo 1)

Tablo 1: Ultrason ile ektopik gebelik tanısı ve klinik bulgular

Tip	İnsidans	Ultrason görüntüsü	Klinik benzerlik
tubal	%95	• Yolk sak ve/veya fetal pol içeren ekstraoveryan kitle7 kalp atımı var/ veya yok • Blob veya bagel sign	• Hemorajik kist • Akut apendisit
intertisyel	%2-4	• Interstisyel çizgi belirtisi • Bombeleşme belirtisi • (bulging sign) • Myometrial kılıf belirtisi	• Angular gebelik • Fundal leiyomyom
skar	%<1	Sagittal düzlem,anteriorda incelmiş myometrium ile, anterior alt uterus segmenti içine eksantrik olarak gömülü	• Aşağı yerleşimli intrauterine gebelik • Hematom/abse • Saplı myom
heterotopik	%1-3	Para-overyan adneksiyel kitle,'tubal halka' veya adneksiyal GS birlikte İUG	Aşırı uyarılmış yumurtalıklar adneksiyel EG varlığını gizleyebilir
servikal	%<1	• Servikal os'un altında,servikal duvar içinde ekzantrik olarak yerleşmiş GS • Servikal balonlaşma	• Abortus • Nabothi kisti
overyan	%3	• Yumurtalıktan ayrılamayan YS ya da fetal pol içeren GS • Kalın ekojenik trofoblastik kenar • Dopplerde hipervasküler veya 'ateş çemberi ' görünümü	• Infundubulumda tubal EG • Korpus luteum kisti
abdominal	%0,9-1,4	Peritonda yerleşmiş, ekojenik trofoblastik dokuya sahip intraperitoneal GS	Rüptüre olmamış, büyük tubal EG

Kaynak: Tablo Houser et al. (3) alınarak modifiye edilmiştir

GS: gestasyonel kese
EG: ektopik gebelik
IUG: intrauterin gebelik
YS: yolk sac

B-hcg seviyelerindeki değişiklik ve USG (ultrason) kombinasyonu, ektopik gebelik tanısında en çok kullanılan yöntemdir. B-hcg düzeyi >2000 mIU/ml olan hastada, IUG bulguları yoksa, ektopik gebelik olasılığı yüksektir. B-hcg düzeyi <1500 mIU/ml olan canlı IUG'lerde 48 saat içerisinde b-hcg seviyelerinde %49luk bir artış olma olasılığı %99'dur. (4) Bu değerin düşmesi veya yetersiz yükselmesi, ektopik gebeliği düşündürür ve >%21 lik bir düşüş büyük ihtimalle başarısız IUG düşündürür. (4)

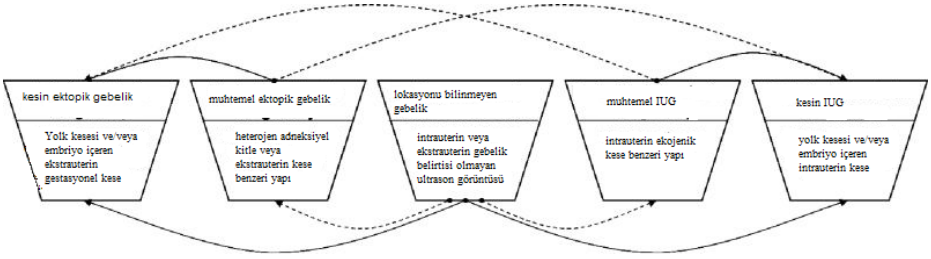
Canlı bir ıntrauterin gebelikte, hcg seviyesi genellikle 48 saat içerisinde iki katına çıkar, ama bazen normal vakalarda bile bu oran %35'ten fazla yükselmez. (5) Bir meta-analizde 48 saatlik hcg oranının duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %74-100 ve %28-97 olarak belirlenmiştir. (6)

Gebelik sırasında yapılan ilk ultrasonografi incelemesi, zamanlanamasına ve muayeneyi yapan kişinin deneyimine bağlı olarak, genellik IUG'yi net bir şekilde ortaya koyamaz ve bu gebeliklerin %7-20'si ektopik gebelik olarak sonuçlanır. (7) Henüz ultrasonda görüntülenemeyen sağlıklı erken intrauterin gebelik ile, erken dönem abortus ve ektopik gebelik ayırıcı tanılarda düşünülmelidir. Özellikle b-hcg sevşyeleri <1000 mIU/ml olduğu durumlarda, sağlıklı IUG'nin bile USG'de görülemeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bundan daha yüksek b-hcg seviyelerinde, eksantrik olarak konumlanmış, hiperekojenik halka şeklinde intrauterin gebelik gözlemlenir. Yolk sac ve/veya fetal pol görüntülenirse, intrauterin gebelik tanısı kesinleşir. Bu yapıların bulunmadığı boş, yuvarlak kese görünümü ise psödogestasyonel keseyi çağrıştırmalı ve ektopik gebelikle ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Psödogestasyonel keseler, uterin boşlukta içerisi sıvı dolu, eksantrik yerleşmeyen fetal dokular ve yol kesesi içermeyen yapılardır. (8)

Gebelik testi pozitif olan bir kadın için ultrason bulguları aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir: (9)

1. Kesin ektopik gebelik: Yolk kesesi ve/veya embriyo içeren ekstrauterin gebelik keseki (fetal kardiyak aktivite var veya yok)
2. Muhtemel ektopik gebelik: Homojen olmayan adneksiyel kitle veya ekstrauterin kese benzeri yapı
3. Lokasyonu bilinmeyen gebelik: ektopik gebelik veya IUG belirtisi yok
4. Muhtemel intrauterin gebelik: Rahim içi ekojenik kese benzeri yapı
5. Kesin IUG: Yolk kesesi ve/veya embriyo içeren intrauterin gebelik kesesi (fetal kardiyak aktivite var veya yok)

Tablo 2: Gebelik testi pozitif kadından ultrason bulgularının sınıflandırılması



Kaynak: Tablo Barnhart et al. (9) alınarak modifiye edilmiştir

B-hcg dışında tanısal olarak kullanılabilen biomarkerlar olsa da bunların klinik olarak etkinlikleri tartışmalıdır. Bu belirteçler arasında, inhibin-A, aktivinler, gebelikle ilişkili plazma proteini A (PAPP-A), A disintegrin ve metalloproteaz-12 (ADAM-12), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve messenger ve mikro-RNA bulunur. Aktivin-AB'nin ektopik gebelik tanısında güçlü korelasyonu olduğunu tespit edilmiştir. (10) Ayrıca, ADAM-12'nin umutverici etkileri olduğunu gösteren (11) ve bu ilişkinin çok zayıf olduğunu bildiren çalışmalar da mevcut.(12) Plasental patolojilerle ilişkili olan mikro-RNA'ların ektopik gebelikle olan ilişkisi de araştırılmaktadır. Bir çalışmada serum ekzozomlarında miR-378d'nin ektopik gebelik tanısında önemli bir yeri olabileceği, özellikle miR-100-5p ve miR-215-5p'nin bir b-hcg ve progesteron paneli ile kombine kullanılırsa, daha başarılı sonuçlar elde edebileceği bildirilmiştir. (13) Ektopik gebelik tanılı hastalarda, PAPP-A ekspresyonunun anlamlı derecede düşük bulunması, bu belirtecin tanısal ve törapötik değeri olabileceğini düşündürmektedir. (14) Yine serum progesteron seviyelerinin sağlıklı İUG'lerde, ektopik gebelik ve sağlıksız IUG'lere göre daha yüksek olduğunu çalışmalarda gösterilmiş (15) ve çoğu vakada bu eşik değer >_ 10 ng/mL olarak belirlenmiştir.

Biobelirteçler dışında ektopik gebelik tanısında kullanılan bir diğer yöntem de endometrial örneklemedir. Endometrial örnekleme, ektopik gebeliklerin sağlık IUG'lerden ayrımının yapılmasına yardımcı olarak gereksiz metotreksat tedavisinin önüne geçilmesine yardımcı olur. (16) Endometrial örnekleme sonucunda villusların varlığının tespit edilmesi veya işlemden 24 saat sonra b-hcg seviyelerinde %15-20 oranında düşüş olması sağlıksız IUG tanısını doğrular.(15) Endometrial örnekleme için, biopsi pipelleri, dilatasyon küretaj (D&C), Karman kanül aspirasyonu gibi yöntemler kullanılabilir.

Tablo 3: Endometrial örnekleme yöntemlerinin sensitivite ve spesifitesi

Yöntem	Örnekleme büyüklüğü	Duyarlılık(%)	Özgüllük (%)	Pozitif prediktif değer(%)	Negatif prediktif değer (%)
Dilatasyon küretaj	31	88,9	1001	100	57,1
Karman aspirasyon	45	67,7	100	-	-
Pipelle örnekleme	31	70,1	100	100	33,3

Kaynak: Batig et al. Alınarak modifiye edilmiştir (17, 18)

Tablo, bütün endometrial örnekeleme yöntemlerinin tanı için >%95 özgüllüğe sahip olduğunu,fakat D&C'nin en yüksek özgüllük oranına sahip olduğundan en etkili protokol olduğunu göstermektedir.

3. Tedavi

Ektopik gebelik tanısı kesinleştikten sonra, hastalar 3 ana yöntemden biri ile yönetilir; cerrahi, medikal veya takip. Doğru yönetim şekline, hastanın muayene bulguları, fertilite istemi, klinik stabilitesi, b-hcg seviyesi ve kişisel tercihleri göz önünde bulundurularak karar verilir.

3.1 Medikal Tedavi

Metotreksat tedavisine yönelik farklı uygulama protokolleri incelenmiş olup, tek doz, iki doz ve çok dozlu protokoller bulunmaktadır. Tek doz yöntemi, en düşük yan etki riskine sahiptir. (19) Ancak, başlangıç β-hCG düzeyi yüksek olan hastalarda, iki doz yöntemi daha etkili sonuçlar vermektedir. Bu konuda kesinleşmiş bir sınır değer bulunmamakla birlikte, klinisyenlerin tedavi seçimini hastanın başlangıç β-hCG seviyesine, ultrason bulgularına ve etkinlik ile yan etki riski arasındaki tercihlerine göre yapması önerilmektedir. Genel olarak, β-hCG düzeyi 3.600 mIU/mL'nin altında olan hastalarda tek doz protokol, başlangıç değeri 5.000 mIU/mL'nin üzerinde olan hastalarda ise iki dozlu protokol düşünülmelidir. Çok dozlu protokoller, daha fazla yan etki riski taşıdığı için genellikle tercih edilmezler. (20)

Metotreksat tedavisi öncesinde, β-hCG seviyelerinin 1., 4. ve 7. günlerde ölçülmesi gerekmektedir. İlk ölçüm, tek veya iki doz protokol tercihini belirlemeye yardımcı olur. Genellikle 1. ve 4. günler arasında β-hCG

seviyesinde bir artış gözlemlenebilir, ancak 4. ve 7. günler arasında en az %15 oranında bir düşüş beklenmelidir. Eğer bu düşüş gerçekleşmezse, hastayla alternatif tedavi seçenekleri, yani tekrar Metotreksat uygulanması veya cerrahi müdahale hakkında görüşülmelidir. Beklenen düşüş sağlanırsa, hasta haftalık β-hCG ölçümleri için takip edilmelidir ve seviyeler tespit edilemez hale gelene kadar bu süreç devam etmelidir. Bu sürecin yaklaşık sekiz hafta sürebileceği unutulmamalıdır. (21)

Metotreksat tedavisinin güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için yakın takip şarttır. Hastalar, β-hCG seviyesi sıfırlanana kadar rüptür riskinin devam ettiği konusunda bilgilendirilmeli ve olası ektopik gebelik belirtileri ortaya çıktığında acil tıbbi yardım almaları gerektiği anlatılmalıdır. İlacın uygulanmasından sonra, hastaların iki ila üç gün boyunca hafif karın ağrısı hissetmeleri normaldir ve rüptür gelişmediği sürece semptomatik olarak yönetilebilir. (22) Yaygın görülen yan etkiler arasında mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve vajinal lekelenme bulunmaktadır.

Metotreksat tedavisi gören hastaların, folik asit takviyeleri ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan kaçınmaları gerekmektedir, çünkü bu ilaçlar Metotreksat'ın etkinliğini azaltabilir. Ayrıca, rüptüre bağlı belirtileri maskeleyebilecek ağrı kesiciler ve alkol kullanımından kaçınılmalıdır. Vajinal ilişki ve ağır egzersiz gibi rüptür riskini artırabilecek aktivitelerden uzak durulması önerilmektedir. Metotreksat kullanımına bağlı olarak güneşe maruz kalmanın cilt reaksiyonlarına neden olabileceği bilinmeli ve hastalar güneşten korunmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Diğer olası yan etkiler arasında saç dökülmesi ve karaciğer enzimlerinde yükselme bulunmaktadır. (22)

Tedavi sonrası gebelik planlaması konusunda, β-hCG seviyesinin tespit edilemez hale gelmesinden sonra en az bir ovulatuvar siklus beklenmesi önerilir. Ancak bazı uzmanlar, ilacın vücuttan tamamen atılmasını sağlamak amacıyla üç ay beklenmesini tavsiye etmektedir. Metotreksat kullanımının gelecekteki doğurganlık üzerine olumsuz bir etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. (23)

Tablo 4: Metotrekat Tedavi Protokolleri

	Tek doz protokolü	**İki doz protokolü**	**Çoklu doz protokolü**
1	B-hcg ölçümü, 50 mg/m^2 MTX IM	B-hcg ölçümü, 50 mg/m^2 MTX IM	B-hcg ölçümü, 1mg/kg MTX IM
2	-	-	0,1 mg/kg leucovorin IM
3	-	-	B-hcg ölçümü • 1.-3.günler b-hcg >%15 düşerse,negatifleşene kadar haftalık bhcg takibi • 1-3.günler bhcg azalması <%15 olursa,tek doz MTX (1mg/kg) IM tekrarı
4	b-hcg ölçüm (genelde 1.-4.günlerde artış beklenir)	b-hcg ölçümü ve tek doz MTX (50mg/m^2)IM	0,1 mg/kg leucovorin IM
5	-	-	b-hcg ölçümü • 3.-5. günler arasında b-hcg >%15 düşerse,negatifleşen kadar haftalık b-hcg takibi • 3.-5. günler arasında b-hcg <%15 düşerse,tek doz MTX (1mg/kg) IM
6	-	-	0,1 mg/kg leucovorin IM
7	b-hcg ölçümü • 4.-7.günler arasında b-hcg>%15 düşerse,negatifleşene kadar haftalık b-hcg takibi • 4.-7.günler arasında b-hcg<%15 düşerse (hastaların %20'si),tek doz MTX(50 mg/m^2)IM b-hcg 2 dozdan sorna düşmezse cerrahi etdavi için planlama	b-hcg ölçümü • 4.-7.günler arasında b-hcg>%15 düşerse,negatifleşene kadar haftalık b-hcg takibi • 4.-7.günler arasında b-hcg<%15 düşerse (hastaların %20'si),tek doz MTX(50 mg/m^2)IM	b-hcg ölçümü • 5.-7.günler arasında b-hcg>%15 düşerse,negatifleşene kadar haftalık b-hcg takibi • 5.-7.günler arasında b-hcg<%15 düşerse,tek doz MTX (1mg/kg)IM

8	-	-	0,1 mg/kg leucovorin IM
9	-	-	b-hcg ölçümü • 7.-9. günler arasında b-hcg>%15 düşerse,negatifleşene kadar haftalık b-hcg takibi • 7.-9. günler arasında b-hcg<%15 düşerse, cerrahi planlama
11	-	b-hcg ölçümü • 7.-11. günler arasında b-hcg>%15 düşerse,negatifleşene kadar haftalık b-hcg takibi • 7.-11. günler arasında b-hcg<%15 düşerse, tek doz MTX(50 mg/m^2)IM	-
14	-	b-hcg ölçümü • 11.-14. günler arasında b-hcg>%15 düşerse,negatifleşene kadar haftalık b-hcg takibi • 11.-14. günler arasında b-hcg<%15 düşerse, cerrahi planlama	-

Kaynak: Tablo "ACOG Uygulama Bülteni No.193"ten modifiye edilmiştir (4, 22, 16)

Ektopik gebeliğin medikal tedavisinde geleceğe yönelik Metotreksat dışında farklı tedaviler denenmektedir. Bunlara örnek olarak; Aromataz inhibitörleri (özellikle Letrozol), Gefitinib, Absolut etanol, Potasyum Klorid gösterilebilir. Bu tedavi seçenekleri ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. (24)

3.2 Cerrahi Tedavi

Ektopik gebeliklerin cerrahi tedavisinde iki yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır: salpingostomi ve salpenjektomi. Salpingostomi, fallop tüpüne yapılan bir kesi ile ektopik gebeliğin materyalinin çıkarılmasını içerirken, salpenjektomi gebelik materyali ile birlikte fallop tüpünün bir kısmının veya tamamının çıkarılmasını kapsar. (4)

5 cm ve daha büyük ektopik gebeliklerde, fallop tüpünün rüptürü veya hasarlanması durumlarında, kanama ve daha önce tubal ligasyon öyküsü olan hastalarda önerilen cerrahi yöntem salpenjektomidir.(16) Ancak, bilateral tubal tıkanıklığı veya tüp kaybı olan hastalar için bu yöntem doğal yolla gebelik şansını ortadan kaldıracağı için, doğurganlığını korumak isteyen hastalarda salpingostomi tercih edilmektedir.(16) Fallop tüplerinde patoloji gelişmemiş hastalarda, salpingostomi ve salpenjektominin ilerideki fertilite oranları açısından benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

Salpenjektomi uygulandıktan sonra çıkarılan fallop tüpünde ektopik gebeliğin patolojik olarak doğrulanması, işlemin başarılı olduğunu gösteren yeterli bir kriterdir. (16) Fakat salpingostomi ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık %20 oranında rezidüel trofoblastik doku kalma riski bulunmaktadır. Bu yüzden operasyon sonrası, β-hCG seviyelerinin takip edilmesi ve gereklilik halinde ek metetreksat tedavisi yapılması gerekir. (16) Yapılan bir klinik çalışmada, salpingostomi sonrası erken dönemde ölçülen β-hCG seviyelerinin, 5. gün öncesinde devam eden ektopik gebeliği yüksek doğrulukla öngörebildiği belirlenmiştir (pozitif prediktif değer %88, negatif prediktif değer %99). (25)

Genel olarak cerrahi tedavi, ektopik gebeliğin sonlandırılmasında ilaç tedavisine kıyasla daha yüksek başarı oranına sahiptir. Rüptür belirtileri gösteren, ilaç tedavisine uygun olmayan veya cerrahi müdahaleyi tercih eden hastalarda öncelikli tedavi yöntemi olarak uygulanır. Mevcut çalışmalar, cerrahi ve ilaç tedavisinin doğurganlık üzerindeki etkileri açısından büyük bir fark yaratmadığını göstermektedir. (4) Ancak cerrahi müdahalenin, anesteziye bağlı riskler, doku hasarı ve kan kaybı gibi dezavantajlarının da göz önünde bulundurulması gerekir. (26)

3.3 Bekleme Tedavisi

Ektopik gebelik tedavisinde en konservatif tedavi yöntemi bekleme tedavisidir. B-hcg seviyeleri düzenli düşmekte olan veya plato çizen hastalar için ön planda düşünülmesi gereken tedavi yöntemidir. (22)

Özellikle b-hcg seviyesi < 200 Mıu/mL olan hastaların %88'de ekspektan yöntem başarılı iken, bu değerden yüksek b-hcg seviyelerinde başarı oranı azalmaktadır. (22) Bu tedavi yöntemi tercih edildiği durumlarda, 48 saatlik aralıklar b-hcg seviyesi takibi yapılmalı, seviyeler düşmezse diğer tedavi seçenekleri tekrar değerlendirilmelidir. (4)

4. Sonuç

Ektopik gebelik, erken tanı ve uygun yönetim sağlanmadığında maternal morbidite ve mortaliteye yol açabilen ciddi obstetrik acildir. Ektopik gebeliğin önlenmesi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve modifiye edilebilir faktörlere yönelik koruyucu stratejilerin geliştirilmesi gereklidir. İleri çalışmalar, erken tanı algoritmalarını geliştirmeye ve daha etkili tedavi seçenekleri sunmaya odaklanmalıdır.

Kaynakça

1. Mullany K, Minneci M, Monjazeb R, C Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Womens Health (Lond)*. 2023;19:17455057231160349. doi:10.1177/17455057231160349

2. Mathlouthi N, Slimani O, Ferchichi A, et al. Traitement médical de la grossesse extra-utérine [Medical treatment of ectopic pregnancy]. *Tunis Med*. 2013;91(7):435-439.

3. Houser M, Kandalaft N, Khati NJ. Ectopic pregnancy: a resident's guide to imaging findings and diagnostic pitfalls. *Emerg Radiol*. 2022;29(1):161-172. doi:10.1007/s10140-021-01974-7

4. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):599-606.

5. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2006;86(2):454-459. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.12.056

6. Van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, et al. Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review

and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):603-617. doi:10.1093/humupd/dms035

7. Kirk E, Bottomley C, Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):250-261. doi:10.1093/humupd/dmt047

8. Taran FA, Kagan KO, Hübner M, Hoopmann M, Wallwiener D, Brucker S. The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(41):693-705. doi:10.3238/arztebl.2015.0693

9. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril*. 2011;95(3):857-866. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.09.006

10. Refaat B, Bahathiq AO. The performances of serum activins and follistatin in the diagnosis of ectopic pregnancy: A prospective case-control study. *Clin Chim Acta*. 2020;500:69-74. doi:10.1016/j.cca.2019.09.019

11. Rausch ME, Beer L, Sammel MD, et al. A disintegrin and metalloprotease protein-12 as a novel marker for the diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2011;95(4):1373-1378. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.12.040

12. Horne AW, Brown JK, Tong S, Kaitu'u-Lino T. Evaluation of ADAM-12 as a diagnostic biomarker of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *PLoS One*. 2012;7(8):e41442. doi:10.1371/journal.pone.0041442

13. Sun J, Deng G, Ruan X, et al. Exosomal MicroRNAs in Serum as Potential Biomarkers for Ectopic Pregnancy. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3521859. Published 2020 Jun 11. doi:10.1155/2020/3521859

14. Zhang X, Wang C. Predictive value of PAPP-A for ectopic pregnancy and analysis of related factors. *Exp Ther Med*. 2021;22(2):801. doi:10.3892/etm.2021.10233

15. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertil Res Pract*. 2015;1:15. Published 2015 Oct 15. doi:10.1186/s40738-015-0008-z

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

17. Batig AL, Elliott D, Rumjahn H, Keylock J, Chinn M, Chow GE. Pipelle endometrial sampling in the evaluation of abnormal first trimester pregnancies. *Mil Med*. 2014;179(9):1030-1035. doi:10.7205/MILMED-D-13-00569

18. Brady P, Imudia AN, Awonuga AO, Wright DL, Styer AK, Toth TL. Pregnancies of unknown location after in vitro fertilization: minimally invasive management with Karman cannula aspiration. *Fertil Steril*. 2014;101(2):420-426. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.10.056

19. Yang C, Cai J, Geng Y, Gao Y. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(4):383-391. doi:10.1016/j.rbmo.2017.01.004

20. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;100(3):638-644. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.06.013

21. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):778-784. doi:10.1016/s0029-7844(02)03158-7

22. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy [published correction appears in Obstet Gynecol. 2019 May;133(5):1059. doi: 10.1097/AOG.0000000000003269.]. *Obstet Gynecol*. 2018;131(3):e91-e103. doi:10.1097/AOG.0000000000002560

23. Ohannessian A, Loundou A, Courbière B, Cravello L, Agostini A. Ovarian responsiveness in women receiving fertility treatment after methotrexate for ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(9):1949-1956. doi:10.1093/humrep/deu174

24. Leziak M, Żak K, Frankowska K, et al. Future Perspectives of Ectopic Pregnancy Treatment-Review of Possible Pharmacological Methods. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):14230. Published 2022 Oct 31. doi:10.3390/ijerph192114230

25. Morse AN, Si W, Qin S, Liang H. Optimal use of peri-operative human chorionic gonadotrophin concentrations to identify persistent ectopic pregnancy after laparoscopic salpingostomy: a retrospective cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(3):361-368. doi:10.1016/j.rbmo.2017.12.006

26. Xiao C, Shi Q, Cheng Q, Xu J. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(50):e27851. doi:10.1097/MD.0000000000027851

BÖLÜM V

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI

Recurrent Pregnancy Losses

Ulduz JAFAROVA

(Dr.), Şinasi Can (Kadıköy) Acıbadem Hastanesi
E-mail: ceferovaulduz@gmail.com
ORCİD:0009-0001-5164-1989

1. Giriş

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK), modern obstetrik ve jinekolojinin en karmaşık ve zorlu konularından biri olmaya devam etmektedir. TGK, gebeliklerin ardışık iki veya daha fazla kaybı ile karakterize hem bireysel hem de klinik açıdan zorlu bir durumdur (1,2). ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) ve ASRM (American Society for Reproductive Medicine) göre, TGK çiftlerin %1-2'sini etkilemekte ve 20-24. gebelik haftasından önce gelişmektedir (3,4). TGK, genellikle kadın sağlığı üzerinde yalnızca fiziksel değil, aynı zamanda ciddi psikolojik etkiler de yaratmaktadır. TGK, genetik, anatomik, hormonal/metabolik, enfeksiyöz ve immünolojik faktörlerden kaynaklanabilmektedir. Genetik anomaliler, en sık görülen nedenler arasında yer alırken, uterin anomaliler ve immünolojik bozukluklar da önemli nedenler arasındadır. TGK, yaygın görülen bir sorun olmakla birlikte, tanı ve tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. TGK, tanıyı koymak için ayrıntılı anamnez, genetik ve hormonal testler, görüntüleme yöntemleri ve trombofili taramaları yapmak gerekmektedir. TGK tedavi sürecine, altta yatan nedenlere göre bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturmakla başlamalıdır. Genetik danışmanlık ve preimplantasyon genetik testler, hormonal tedaviler, cerrahi müdahaleler ve immünoterapiler bu alandaki temel uygulamalardır. Yenilikçi yaklaşımlar arasında kök hücre tedavisi, mikrobiyota temelli terapiler ve bireyselleştirilmiş tıp uygulamaları öne çıkmaktadır (5).

2. Tanım ve Sınıflandırma

Gebelik kaybı, fetüs yaşayabilirliğe ulaşmadan önce gebeliğin kendiliğinden sonlanması olarak tanımlanır ve gebe kalma anından 20-24 hafta gebelik dönemine kadar olan tüm kayıpları kapsamaktadır (5).

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), gebe kalmaya çalışan kadınların yaklaşık %2,5'inin yaşadığı sıkıntılı bir gebelik bozukluğudur. Tekrarlayan gebelik kaybı, 20-24. gebelik haftasından önce klinik olarak tanınan iki veya daha fazla gebeliğin başarısızlığı olarak tanımlanır ve embriyonik ve fetal kayıpları içerir (2,6).

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), evrensel olarak kabul görmüş bir tanımı olmayan karmaşık bir sağlık sorunudur. Tanımlardaki tutarsızlık, sadece tekrarlayan gebelik kaybı için kabul edilen kendiliğinden düşük sayısını (iki veya üç) değil, aynı zamanda düşük sırasındaki gebelik türlerini ve gebelik yaşını da içermektedir (7).

ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) tanımlamasına göre TGK, vizüalize edilmeyen gebeliklerde dahil olmak üzere ardışık gerçekleşen 3 erken gebelik kaybıdır. Bu tanı, biyokimyasal gebelikleri içerir ancak doğrulanmış ektopik veya molar gebelikleri içermez (1). ASRM (American Society for Reproductive Medicine) tanımlamasına göre TGK, histopatolojik veya ultrasonografi yoluyla teşhis edilmiş genellikle üç veya daha fazla ardışık gebelik kaybıdır. Ancak son güncellemeler, iki düşük sonrası değerlendirme yapılmasını önermektedir (4). ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) göre TGK, klinik olarak doğrulanmış iki veya daha fazla gebelik kaybı olarak sınıflandırılır ve bu kayıpların ardışık olma zorunluluğunun olmadığını ifade etmektedir (8).

TGK, birincil ve ikincil olarak kategorize edilmektedir. Birincil TGK, canlı doğum yapmamış kadınlarda gebelik kaybını ifade ederken, ikincil TGK, daha önce canlı doğum yapmış kadınlarda gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır (9).

3. TGK'nın Epidemiyolojisi

Dünya genelinde gebeliklerin yaklaşık %15-20'si düşükle sonuçlanırken, tekrarlayan kayıpların prevalansı kadınların %1-3'ünde görülmektedir (1). Bu oran yaş, genetik faktörler ve diğer risk faktörlerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Özellikle ileri yaşta (≥35 yıl) ve obezite gibi metabolik bozukluklara sahip kadınlarda TGK riski artmaktadır (10) Gebelik

süresinin 10. haftasından önce meydana gelen sporadik gebelik kayıplarının çoğu kromozom bozukluklarından (monozomi, trizomi ve poliploidi) kaynaklanmaktadır (7).

4. TGK'nın Etiyolojisi

Tekrarlayan gebelik kaybının (TGK) etiyolojisi genel olarak genetik, anatomik, hormonal/metabolik faktörler, immünolojik ve çevresel faktörlere bağlı olarak gelişebilmektedir.

Genetik olarak gelişen Aneuploidi, TGK'nın en yaygın nedenlerinden biridir. Fetüsteki Robertsonian translokasyonlar kendiliğinden düşüklere yatkınlık yaratabilmektedir. Bunun yanı sıra Konjenital Müllerian trakt anomalileri TGK'ye neden olabilmektedir. TGK'ye yatkınlık oluşturabilen uterus anormalliklerinden bazıları septalı, unikornuat, bikornuat, didelphic ve arcuat uteri'dir. Septalı uterus en sık görülen konjenital uterin anomali olarak kabul edilmektedir. Miyomlar, polipler ve Asherman sendromu gibi edinilmiş uterin anomaliler de kadınların TGK riskini artırmaktadır. Ayrıca diyabet ve tiroid disfonksiyonu gibi maternal endokrin bozuklukları TGK'ye neden olabilmektedir. Hiperprolaktinemi TGK ile ilişkili olduğu yapılan araştırmalarda bildirilmiştir (9). Antifosfolipid antikor sendromu (APLS) TGK'lı hastaların yaklaşık %8 ila %42'sini oluşturmaktadır. APLS, tromboz ve plasenta yetersizliği riskini artırarak TGK'ye neden olmaktadır. (11).

TGK neden olan çevresel faktörler arasında, sigara, obezite, alkol tüketimi v.b. yer almaktadır. Sigara içmenin trofoblastik işlevi etkilediği ve TGK riskini artırdığı ileri sürülmektedir. Obezite, doğal olarak gebe kalan kadınlarda tekrarlayan gebelik kaybı riskinin artmasıyla bağımsız olarak ilişkilidir. Alkol tüketimi (haftada 3 ila 5 içki), kokain kullanımı ve artan kafein tüketimi (günde 3 fincandan fazla kahve) gibi diğer yaşam tarzı alışkanlıkları da TGK ile ilişkilidir (9).

5. TGK'nın Klinik Önemi

TGK, yalnızca bir kadının üreme potansiyelini değil, aynı zamanda yaşam kalitesini ve psikolojik sağlığını derinden etkileyen önemli bir durumdur. Yapılan sistematik bir derlemede, TGK yaşayan kadınların yaklaşık %30'unda depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik durumların görüldüğü bildirilmiştir (12). Psikolojik etkiler, tanı ve tedavi süreçlerini daha da zorlaştırabilir, bu nedenle TGK tedavisinde multidisipliner yaklaşım zorunludur.

6. Risk Faktörleri ve İleri Değerlendirme

TGK polietiyolojik bir durumdur ve nedeni genellikle bilinmemektedir. TGK patogenezine katkıda bulunduğu öne sürülen birkaç faktör vardır; bunlar arasında maternal yaş (%9-75), endokrin hastalıklar (%17-20), uterus morfolojik patolojileri (%10-15), kromozomal anormallikler (%2-8), trombofili, enfeksiyöz etkenler (%0,5-5) ve otoimmün bozukluklar (%20) yer almaktadır (7,13-15). Bunlara ek olarak, son yıllarda erkek partnerin sperm kalitesinin de önemli bir etken olduğu vurgulanmıştır. Smith ve arkadaşlarının (2024) yaptığı bir çalışmada, sperm DNA fragmantasyonu yüksek olan çiftlerde düşük oranlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir (16).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, TGK'nın daha kapsamlı bir şekilde ele alınması gerektiğini ortaya koymuştur. Yeni tanı yöntemleri (örneğin, preimplantasyon genetik testler) ve tedaviler (örneğin, immünoterapiler ve kök hücre uygulamaları), TGK yaşayan bireyler için umut vaat etmektedir (17). Ancak bu yeniliklerin etkinliği, daha fazla prospektif çalışma ile doğrulanmalıdır.

7. TGK'da Tanısal Yaklaşımlar

TGK'nın değerlendirilmesinde multidisipliner bir yaklaşım önemlidir. Başlıca hedef, altta yatan nedenleri belirleyerek bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturmaktır.

7.1. Anamnez

TGK değerlendirmesi için detaylı bir anamnez alınması esastır. Şu noktalar göz önünde bulundurulur:

- *Gebelik Geçmişi:* Düşüklerin sayısı, zamanı, embriyonun kalp aktivitesinin varlığı.
- *Kişisel Tıbbi Geçmiş:* Diyabet, tiroid hastalıkları, otoimmün bozukluklar, enfeksiyonlar.
- *Aile Öyküsü:* Genetik hastalıklar ve trombofili öyküsü.
- *Yaşam Tarzı Faktörleri:* Sigara, alkol, kafein tüketimi, stres faktörleri.

7.2. Laboratuvar Tetkikleri

- ***Genetik Testler***
  - Anne ve baba karyotip analizi.
  - Embriyo genetik testleri (ör. preimplantasyon genetik test - PGT).

- Kromozomal translokasyon taramaları.

• ***Hormon ve Metabolik Değerlendirme:***

- TSH, T3/T4 (tiroid fonksiyonları).
- Prolaktin, FSH/LH (luteal faz değerlendirmesi).
- Açlık glukozu ve HbA1c (diyabet).

• ***Trombofili ve İmmünolojik Testler:***

- Antifosfolipid antikor paneli (lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikorları, anti-beta-2 glikoprotein antikorları)
- Protein C/S, Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu.

7.3. Görüntüleme Yöntemleri

• **Transvajinal Ultrasonografi:** Uterus anatomisinin değerlendirilmesi, miyom, polip veya septum varlığı.

• **Histerosalpingografi (HSG):** Uterin kavitenin net değerlendirilmesi ve tüp açıklığının kontrolü.

• **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI):** Uterin anomalilerin detaylı incelenmesi.

7.4. Kılavuzların Önerdiği Yönetim Stratejileri

• ESHRE: İmmünolojik nedenlerin daha kapsamlı araştırılması ve kişiselleştirilmiş tedavi planlaması.

• ASRM: Genetik testlerin daha erken dönemde yapılmasını teşvik eder.

• ACOG: İlk değerlendirme sonrası tedavi seçeneklerinin etkin bir şekilde bireyselleştirilmesi gerektiğini vurgular.

8. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Tıbbi Nedenleri

Tekrarlayan gebelik kayıplarının (TGK) altında yatan nedenler, bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Güncel literatür, TGK'nın multifaktöriyel bir durum olduğunu vurgulamaktadır. Bu nedenle, genetik, anatomik, hormonal, enfeksiyöz ve immünolojik nedenler gibi multifaktoryel değerlendirilme önerilmektedir.

8.1. Genetik Nedenler

Genetik faktörler, TGK'nın en yaygın nedenleri arasında yer alır. Embriyonik genetik anomaliler, özellikle ileri yaş gruplarındakı düşük yapan kadınlarda başlıca sebeb olarak karşımıza çıkmaktadır.

• **Karyotip Anomalileri:** Yapılan çalışmalar, TGK vakalarının %2-5'inde ebeveynlerden birinde dengeli translokasyon veya inversiyon gibi kromozomal anomalilerin olduğunu göstermiştir (18).

• **Embriyo Anöploidileri:** Embriyoların kromozomal bozuklukları, düşüklerin %50-60'ını oluşturmaktadır. İleri anne yaşı ile anöploidi oranları artar (1).

• **Preimplantasyon Genetik Testler (PGT):** Güncel kılavuzlar, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı ve TGK yaşayan çiftlerde embriyo genetik analizi yapılmasını önermektedir (4).

8.2. Hormonal ve Metabolik Nedenler

Hormonal bozukluklar ve metabolik hastalıklar, embriyonun kavite içerisinde implantasyonuna engel olabilir.

• **Tiroid Disfonksiyonu:** Hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm, TGK ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. TSH seviyelerinin >2.5 mIU/L olması durumunda düşük riski artmaktadır (17). Bazı çalışmalar, ötiroid olanlar da dahil olmak üzere yüksek serum tiroid antikor konsantrasyonlarına (tiroid peroksidaz veya tiroglobulin) sahip kadınlarda düşük oranının arttığını bildirmiştir. Otoimmun tiroid hastalığı ayrıca açıklanamayan infertilite ve implantasyon başarısızlığıyla da ilişkilendirilmiştir. Tekrarlayan gebelik kaybı ve TPO-Ab için pozitif olan 92 ötiroid kadında yapılan randomize bir çalışmada, levotiroksin tedavisi canlı doğum oranını artırmamıştır (18, 20).

• **Polikistik Over Sendromu (PCOS):** Polikistik over sendromu (PKOS), yumurtalık disfonksiyonu sendromudur ve Rotterdam kriterleri ile teşhis edilmektedir (21). Polikistik over sendromu (PCOS) olan kadınlarda düşük oranı %20 ila %40 kadar yüksek olabilir; bu, genel obstetrik popülasyondaki başlangıç oranından (%10 ila %20) daha yüksektir. Bu hastalarda gebelik kaybının mekanizması net olarak bilinmemektedir; ancak gebelik kaybları yüksek serum luteinize edici hormon (LH) seviyeleri, yüksek testosteron ve androstendion konsantrasyonları endometriumu olumsuz etkileyebilir veya insülin direnci ile ilişkili olabilmektedir (22). Yapılan araştırmalarda, PCOS›li kadınlarda 34 günden uzun bir adet döngüsü, TGK için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. İnsülin direncinin rolü, PCOS›li kadınlarda metformin ile insülin direncinin tedavisinin gebelik kaybında azalma ile ilişkili olduğunu gösteren bir çalışmada önerilmiştir. Ancak, iyi tasarlanmış başka bir çalışma, metforminin klomifen ile karşılaştırıldığında düşük insidansını azaltmada bir

faydası olmadığını göstererek, insülin direncinin gebelik kaybı üzerindeki rolü hakkında şüphe uyandırmıştır (23).

- **Diyabet:** Glisemik kontrolü yetersiz olan kadınlarda düşük oranları anlamlı derecede yüksektir. HbA1c'nin %6.5 üzerinde olması gebelik başarı oranını azaltmaktadır (24). Nadir görülmesine rağmen, iyi kontrol edilemeyen diyabet erken (ve geç) gebelik kaybıyla ilişkilendirilmiştir. Birkaç çalışma, gebeliğin erken döneminde yüksek HbA1C değerlerini (özellikle %8'in üzerindeki değerler) düşük ve konjenital malformasyonların artan sıklığıyla ilişkilendirmiştir. Zayıf kontrol edilen diyabetli kadınlarda artan riskin hiperglisemi, maternal vasküler hastalık ve muhtemelen immünolojik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. İyi kontrol edilen diyabetli kadınlarda gebelik kaybı riskinde artış görülmemektedir (25,26).

- Hiperprolaktinemi: Prolaktin seviyesinin yüksek olması durumunda erken haftalarda gebelik kaybı oranları da yüksek olduğu gösterilmiştir. Prolaktin konsantrasyonunu düşürmek için tedavi verildikten sonra başarılı gebelik oranı daha yüksek bulunmuştur. Erken gebelik haftasında düşük yapan kadınlarda prolaktin seviyeleri önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür (27,28).

- Progesteron Eksikliği: Progesteron, luteinize edici hormonun (LH) etkisi altında atımlar halinde salınır, ancak korpus luteumdan salınım, implantasyonu takiben insan koryonik gonadotropin (hCG) seviyelerindeki artışla belirlenir (29,30). hCG seviyelerinin yeterince artamaması doğrudan korpus luteum yetmezliğine ve progesteron seviyelerinde düşüşe neden olur. Luteal faz eksikliği (LPD), normal salgısal endometriumu korumak ve normal embriyo implantasyonu ve büyümesine izin vermek için yetersiz progesteron maruziyeti durumudur (29). Luteal faz yetmezliği, yeterli progesteron üretilememesi nedeniyle embriyo implantasyonunu zorlaştırır. Başarılı bir şekilde implantasyon ve gebeliğin sürdürülmesi için Progesteron gereklidir; bu nedenle, bozulmuş progesteronun üretimi gebelik başarısını etkilemesi olasıdır. Korpus luteum işlevindeki bir kusurun (yani, luteal faz kusuru) bozulmuş progesteronun üretiminin ve bunun sonucunda oluşan infertilitenin veya gebelik başarısızlığının potansiyel bir nedeni olduğu varsayılmıştır. Ancak, böyle bir defektin gerçekten var olup olmadığı ve düşükle ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır ve en iyi tanı veya tedavi yöntemi konusunda bir fikir birliği yoktur. Birkaç çalışma, endometrial biyopsi ile teşhis edilen luteal faz defektinin infertiliteni öngörmediğini göstermiştir; luteal faz defekti, doğurgan kadınlarda ardışık endometrial biyopsilerin %25'ine kadarında gözlemlenmiştir. Serum progesteronun konsantrasyonları gebelik sonucunu öngörmez ve erken

haftalarda olan gebelik kaybını önlemek için ekzojen progesteronun takviyesinin kullanımını destekleyen yüksek kaliteli bir kanıt yoktur (30-32).

8.3. Anatomik Nedenler

Uterus anomalileri, tekrarlayan düşüklerin yaklaşık %10-15'inden sorumludur. Bu durumlar doğuştan ya da sonradan kazanılmış olabilmektedir.

- **Doğuştan Anomaliler:** Konjenital defektler, septalı, bikornuat, unikornuat, didelphic ve arcuat uterusu içeren Müllerian kanalının anormal ilerlemesinin bir sonucudur. Müllerian kanal füzyon defektleri (örneğin, uterin septum), TGK ile ilişkilidir. Doğuştan uterus anomalileri, TGK›li kadınların %10 ila %15›inde bulunurken, tüm kadınların %7›sinde bulunur. Gebelik kaybı, septumdaki azalmış vaskülarite, artan inflamasyon veya anormal implantasyonla ilişkili olabilir. Septum ne kadar uzunsa, prognoz o kadar kötüdür. Uterin septum histeroskopi ile düzeltilebilir ve operasyon sonrası gebelik oranları yüksek olduğu gösterilmiştir (33,34).
- **Edinsel Anomaliler:** Uterin sineşi (Asherman sendromu), intrauterin enfeksiyonlar veya cerrahi müdahaleler sonrası gelişir ve TGK riskini artırmaktadır (35,36). Rahim içi yapışıklıklar veya sineşiler, fetoplasental büyümeyi destekleyecek yeterli endometrium olmadığı için gebelik kaybına yol açar. Rahim içi yapışıklıkların başlıca nedeni küretajdır. Bu yapışıklıklar rahim duvarlarının yapışmasına ve rahim boşluğunun kısmen veya tamamen obliterasyonuna, adet düzensizliklerine (hipomenore, amenore), siklik pelvik ağrıya, kısırlığa ve TGK'ye yol açabilmektedirler (35).
- **Miyomlar ve Polipler:** Submüköz miyomlar, endometriyal polipler ve adenomyosis implantasyonu engelleyebilmektedirler. Endometriyal boşluğa doğru çıkıntı yapan submüköz leiomiyomlar, konumları, miyomun üstündeki desiduanın zayıf endometriyal alıcılığı veya artan sitokin üretimiyle normal implantasyonu engelleyebilir.Gebelik kaybı ile intramural veya subseröz miyomlar arasındaki ilişki daha azdır. Adenomyozisin doğurganlık ve in vitro fertilizasyon klinik sonuçları üzerindeki etkisini değerlendiren 15 çalışmanın meta-analizinde, gebelik kaybı oranı adenomiyozu olan bireylerde olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (37).

a) *Endometriyal polipler:* polipler ile TGK arasında bir ilişki olduğunu gösteren hiçbir veri yoktur.Endometrial polipler infertilite nedeni olabilir.

b) *Defektif endometrial reseptivite*: Normal endometrial reseptivite, embriyonun tutunmasına, implantasyonuna, invazyonuna ve plasentanın

gelişimine izin verir. Endometrial reseptivitede defekt olduğunda bu süreçlerin bozulması muhtemeldir ve bu da açıklanamayan infertiliteye ve TGK'ye neden olabilir. Endometrial reseptivitenin değerlendirilmesi için biyobelirteçler araştırılmaktadır.Bazı araştırmalarda ,TGK'nin uterus kök hücre eksikliği ve artan hücresel yaşlanma ile ilişkili olduğunu ve bunun daha sonra tekrarlayan kayıplara yol açan gebelik için anormal endometrial hazırlığa neden olduğunu gösterilmektedir.Bu konuda daha fazla klinik araştırmaya gerek var.

8.4. Enfeksiyöz Nedenler

Enfeksiyonlar, endometriyal inflamasyon ve uterin mikrobiyotayı bozarak TGK'ya neden olabilir.

Kronik Endometrit: Gardnerella vaginalis, Mycoplasma ve Ureaplasma türleri gibi mikroorganizmalar düşükle ilişkilendirilmiştir (32).

TORCH Enfeksiyonları: Toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs ve herpes virüsü gibi patojenler TGK ile ilişkilidir ancak prevalansı düşüktür.

8.5. İmmünolojik Nedenler

İmmünolojik mekanizmalar, embriyonun maternal bağışıklık sistemi tarafından reddedilmesine yol açabilir. Özellikle antifosfolipid sendromu (APS), TGK ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (38).

a) ***Antifosfolipid Sendromu (APS):*** APS, gebelik kayıplarının yaklaşık %15'inden sorumludur ve lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikorları gibi pozitif testlerle teşhis edilir. Birkaç otoimmün hastalık, kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir, ancak antifosfolipid sendromu (APS), gebelik kaybının hastalık için bir tanı kriteri olduğu tek bağışıklık durumudur (39).

b) ***Trombofili:*** Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu gibi kalıtsal trombofili faktörleri TGK riskini artırabilir (Smith et al., 2024).

c) ***İmmünoterapiler:*** Güncel çalışmalar, IVIG (intravenöz immünoglobulin) ve kortikosteroid tedavilerinin APS hastalarında olumlu sonuçlar verdiğini göstermektedir.

d) **Diğer immünolojik faktörler** —Blastosist normal ve sağlamsa, embriyo tamamen trofoblast hücreleri tarafından korunmalıdır. Ancak bazı gebeliklerde blastosist genetik olarak deforme olmuştur ve tamamen sağlam değildir. Sonuç olarak, babadan üretilen antijenler anne bağışıklık sistemine maruz kalır ve bu da greft reddi tepkisine yol açmaktadır.

Tablo 1: TGK'nın Tıbbi Nedenleri (7)

Neden	Örnekler	**Prevelans (%)**
Genetik	Kromozomal translokasyon, anöploidi	%2-5 (ebeveyn), %50-60 (embriyo)
Hormonal/Metabolik	Hipotiroidizm, PCOS, diyabet	%15-20
Anatomik	Uterin septum, sineşi, miyom	%10-15
Enfeksiyöz	Gardnerella vaginalis, TORCH	%5-10
İmmünolojik	Antifosfolipid sendromu, trombofili	%15

9. TGK'nın Psikolojik Etkileri ve Destek Yöntemleri

9.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Psikolojik Etkileri

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK), yalnızca fiziksel bir durum değil, aynı zamanda önemli psikososyal etkileri olan bir durumdur. TGK yaşayan kadınlarda depresyon, anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gibi psikiyatrik bozuklukların görülme oranı genel popülasyona göre oldukça yüksektir.

Depresyon ve Anksiyete: Yapılan sistematik bir derleme, TGK yaşayan kadınların yaklaşık %30'unun depresyon belirtileri gösterdiğini, %40'ının ise anksiyete bozukluğu yaşadığını ortaya koymuştur (24).

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB): TGK deneyimi, birçok kadın için travmatik bir süreçtir. Özellikle gebelik kayıplarının tekrarlaması, TSSB gelişme riskini artırmaktadır (40).

Özgüven Kaybı ve Sosyal İzolasyon: TGK, kadınların kendilik algısını ve özgüvenini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, bireylerin çevresel beklentiler nedeniyle sosyal izolasyon yaşamaları sık görülen bir durumdur (41).

9.2. Psikolojik Değerlendirme Araçları

TGK'nın psikolojik etkilerini değerlendirmek için çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları şunlardır;

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Depresyon düzeyini değerlendiren yaygın kullanılan bir ölçektir.

Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A): Anksiyete düzeyini ölçmek için kullanılmaktadır.

Travma Sonrası Stres Bozukluğu Kontrol Listesi (PCL-5): TSSB semptomlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır.

9.3. Destek Yöntemleri

TGK'nın psikolojik etkilerini azaltmak ve bireylerin başa çıkma becerilerini güçlendirmek için multidisipliner bir destek yaklaşımı önerilmektedir:

9.3.1. Psikolojik Destek ve Danışmanlık

Bireysel Terapiler: Bilişsel davranışçı terapi (BDT), depresyon ve anksiyete semptomlarını hafifletmek için etkili bir yöntemdir.

Çift Terapileri: TGK yalnızca kadınları değil, partnerleri de etkileyen bir süreçtir. Çift terapileri, ilişkilerde oluşabilecek duygusal uzaklaşmayı önlemek için önemlidir.

Destek Grupları: TGK deneyimi yaşayan kadınların benzer deneyimlere sahip kişilerle iletişim kurması, sosyal izolasyonu azaltmakta ve duygusal dayanıklılığı artırmaktadır.

9.3.2. Psikoeğitim Programları

Psikoeğitim, TGK yaşayan bireylerin süreçle ilgili bilgi edinmesini sağlamaktadır. Psikoeğitim programlarında, gebelik kaybının nedenleri, tedavi seçenekleri ve duygusal iyileşme yöntemleri ele alınabilir.

9.3.3. Alternatif ve Tamamlayıcı Yöntemler

Mindfulness ve Meditasyon: Stres yönetiminde etkili yöntemlerdir. Mindfulness temelli stres azaltma (MBSR) programlarının, TGK yaşayan bireylerde psikolojik iyilik halini artırdığı gösterilmiştir (42).

Yoga ve Fiziksel Aktivite: Yoga ve düzenli fiziksel aktivite, stres hormonu seviyelerini azaltabilir ve psikolojik dengeyi sağlayabilir.

9.4. Multidisipliner Yaklaşımın Önemi

TGK yaşayan bireylerde psikolojik desteğin etkili olabilmesi için multidisipliner bir ekip çalışması gereklidir. Psikologlar, kadın doğum uzmanları ve sosyal hizmet uzmanları gibi farklı disiplinlerden uzmanların bir araya gelerek bireylerin hem fiziksel, hem de psikolojik ihtiyaçlarını karşılamaları önemlidir.

10. TGK'da Tedavi ve Yönetim Yaklaşımları

10.1. Tedavi Yaklaşımlarında Genel İlkeler

Tekrarlayan gebelik kayıplarının (TGK) yönetimi, altta yatan nedenlerin doğru bir şekilde belirlenmesine dayanmaktadır. Bu nedenle, multidisipliner

bir yaklaşım gereklidir. Tedavi süreci genetik, hormonal, anatomik ve immünolojik nedenlerin bireysel olarak ele alınması ile şekillenmektedir (1). Hastalar ve aileleri, mevcut her tedavi seçeneğinin riskleri, alternatifleri ve başarı oranları hakkında bilgilendirilmelidir. Bu kaygılı çiftlere duygusal destek sağlanarak tedavi başarısı artırılabilir. Mümkün olduğunda üreme endokrinologları ve obstetrisyenler arasında işbirlikçi bir ekip çalışması ve net bir iletişim olmalıdır.

10.2. Altta Yatan Nedenlere Yönelik Tedaviler

10.2.1. Genetik Nedenlerin Tedavisi

➢ Karyotip Anomalileri

➢ Ebeveynlerden birinde dengeli translokasyon gibi kromozomal anomali tespit edilirse, genetik danışmanlık önerilir.

➢ *Preimplantasyon Genetik Testler (PGT):* Embriyo transferinden önce genetik testlerin yapılması, sağlıklı embriyo seçimini sağlar ve gebelik başarısını artırır (Zhang et al., 2023). PGT, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan translokasyon taşıyıcılarının gebelik sonuçlarını iyileştirir.

➢ *Yardımcı Üreme Teknikleri (ART):* Özellikle genetik anomali riski olan çiftlerde in vitro fertilizasyon (IVF) ve PGT kombinasyonu önerilmektedir.

10.2.2. Hormonal ve Metabolik Nedenlerin Tedavisi

➢ *Tiroid Disfonksiyonu:* Hipotiroidizm tespit edilen hastalarda, levotiroksin tedavisi ile TSH seviyelerinin 2.5 mIU/L'nin altında tutulması önerilir (17).Randomize bir çalışmada, pozitif tiroid peroksidaz antikorlarına sahip erken gebelik haftasında olan ötiroid kadınlarda levotiroksin (günlük doz 50 mcg)tedavisinin, düşük oranını %13,8'den %3,5'e düşürdüğü gösterilmiştir. TGK ve pozitif tiroid peroksidaz antikorları olan kadınlarda levotiroksinin etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışma gereklidir.

➢ *Hiperprolaktinemi:* TGK ye sahip bromokriptin tedavisi alan 64 hiperprolaktinemik kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, tedavinin önemli ölçüde daha yüksek bir başarılı gebelik oranıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (%86›ya karşı %52) .

➢ *Progesteron Destek Tedavisi*: Luteal faz yetmezliği olan hastalarda gebelikte düşük doz progesteron tedavisi etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, progesteronun tekrarlayan düşük oranlarını azalttığını göstermektedir (1).

➢ *Diyabet ve PCOS*: Glisemik kontrol sağlanmalı, metformin ve düşük doz aspirin gibi ilaçlar kullanılabilir. Ayrıca insülin direncine yönelik tedaviler önerilmektedir.

10.2.3. Anatomik Nedenlerin Tedavisi

➢ *Cerrahi Düzeltmeler*

➢ *Uterin Septum*: Histeroskopik cerrahi ile uterin septumun rezeksiyonu, gebelik sonuçlarını iyileştirmektedir.

➢ *Sineşi*: Histeroskopik adezyolizis (yapışıklıkların açılması) ile endometriyal kavite restore edilebilir.

➢ *Miyom ve Poliplerin Çıkarılması*: Submüköz miyomların ve endometriyal poliplerin cerrahi olarak çıkarılması önerilmektedir. Rahim anomalilerinin cerrahi olarak düzeltilmesinden sonra gebelik sonucunu değerlendiren randomize çalışmalar yoktur. Klasik bir gözlem serisinde, bikornuat ve septat uteri onarımdan sonra, düşük oranını %84'ten %12'ye gerilediği gösterilmiştir. Özellikle uterus septumu için, defektin cerrahi olarak düzeltilmesinin etkinliği tartışmasızdır. Uterus anomalisi olan ancak ikinci trimester gebelik kaybı öyküsü olmayan kadınlarda profilaktik servikal serklajın yeri tartışmalıdır. Taşıyıcı gebelik, onarılamaz uterin defektleri olan kadınlar için bir seçenek olabilir (37).

10.2.4. İmmünolojik ve Trombofilik Nedenlerin Tedavisi

➢ Antifosfolipid Sendromu (APS)

➢ APS tanısı konulan hastalarda düşük doz aspirin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin kombinasyonu tedavi protokolü olarak önerilir (4).

➢ IVIG ve plazmaferez gibi tedavi seçenekleri, dirençli vakalarda değerlendirilmiştir (16).

➢ *Trombofili:* Kalıtsal trombofili varlığında, heparin tedavisi önerilmektedir.

10.3. Destekleyici Tedaviler ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

➢ *Yaşam Tarzı Faktörleri*:

➢ Sigara ve alkol tüketiminin bırakılması, düşük riskini azaltabilir.

➢ Sağlıklı bir vücut ağırlığının korunması ve obezite kontrolü önemlidir.

➢ *Beslenme ve Takviyeler*: Folik asit ve D vitamini takviyesi önerilmektedir. D vitamini eksikliği, TGK ile ilişkilendirilmiştir (12).

➢ *Psikososyal Destek*: Psikolojik destek ve stres yönetimi, gebelik sonuçlarını iyileştirebileceği düşünülmektedir. Destek gruplarına katılım ve çift terapileri önerilmektedir.

10.3. Açıklanamayan Tekrarlayan Gebelik Kaybı İçin Tedavi Seçenekleri

Kapsamlı değerlendirmeden sonra, TGK çiftlerinin yaklaşık yarısında neden açıklanamamaktadır. Yine de, canlı doğum şansı yüksek olmaktadır (müdahale olmadan %50'nin üzerinde). Açıklanamayan TGK için tedavileri değerlendirirken bu oran dikkate alınmalıdır.

Açıklanamayan TGK'si olan çiftlere sunulabilecek tedaviler şunları içerir:

Yaşam tarzı değişikliği: Epidemiyolojik çalışmalar, yaşam tarzı değişikliklerinin doğurganlık potansiyelini artırabileceğini öne sürmektedir, ancak bunlar randomize çalışmalarda kesin olarak test edilmemiştir. Bu değişiklikler arasında tütün ürünleri, alkol ve kahve kullanımının bırakılması ve vücut kitle indeksinin azaltılması (obez kadınlar için) yer almaktadır (43).

İnsan menopozal gonadotropini: Gözlemsel bir çalışmada, insan menopozal gonadotropini (hMG) uygulamasıyla kontrollü yumurtalık stimülasyonunun TGK'li kadınlarda endometriyal defektlerin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Mekanizma, luteal faz defektinin düzeltilmesi veya daha kalın bir endometriyumun uyarılması olabilir, bu ise daha iyi implantasyona yol açabilir. Klinik deneyimimiz bu tedavinin etkinliğini desteklemektedir, ancak tüm kılavuzlar kullanımını desteklememektedir (44).

İVF ve im***plantasyon öncesi genetik test:*** TGK'li kadınlarda tüp bebek oranlarının değerlendirildiği çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir. Açıklanamayan TGK'ye sahip kadınların embriyolarında, sağlıklı kadınlardan elde edilen embriyolara kıyasla kromozom 13, 16, 18, 21, 22, X ve Y için daha yüksek bir aneuploidi insidansı bulunmaktadır (45). TGK'ye sahip 300 kadın üzerinde yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, gebelik, canlı doğum ve düşük oranları, preimplantasyon taraması (PGD) ile IVF geçiren kadınlar ve beklemeli yönetimi seçen kadınlar için benzerdi (46).

Oosit donasyonu: Düşük kaliteli oositler gebelik kayıplarının %25'inden sorumludur. Oosit donasyonu bu sorunun üstesinden gelebilir ve TGK'li kadınlarda %88'lik canlı doğum oranıyla ilişkilendirilmiştir.

Taşıyıcı gebelik: Taşıyıcı gebelik, TGK veya tekrarlayan embriyonik aneuploidi veya belirgin gamet faktörleriyle (örneğin, tek gen defektleri, azalmış oosit ve embriyo kalitesi) ilişkili olmayan tekrarlayan IVF implantasyon başarısızlıkları olan kadınlar tarafından düşünülebilir. Bu yolu izlemeye karar

veren kadınlar, TGK'nin veya başarısız IVF'nin etiyolojisi açısından kapsamlı bir değerlendirmeden geçmelidir.

10.4. Yenilikçi Tedaviler ve Klinik Araştırmalar

Son yıllarda yapılan araştırmalar, TGK'nın tedavisi için yenilikçi yaklaşımlar geliştirmeye odaklanmıştır:

Kök Hücre Tedavisi: Özellikle ince endometrium problemi olan kadınlarda endometriyal rejenerasyon için kök hücre tedavisi umut vadetmektedir (47).

Endometrial Reseptivite Testi (ERA): Endometrial implantasyon penceresini belirlemek için kullanılan bu test, tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarında etkili olabilmektedir.

Mikrobiyota Temelli Tedaviler: Vajinal ve uterin mikrobiyotanın restorasyonu için probiyotikler ve antibiyotik tedavileri değerlendirilmektedir (10).

10.5. Etkisiz veya Kanıtlanmamış Terapiler

➢ **Progesteron**: Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda ek vajinal progesteron tedavisi, TGK hastaları da dahil olmak üzere canlı doğum oranını artırmıyor gibi görünmektedir (48). Ancak, bu yaklaşım için evrensel bir fikir birliği yoktur. NICE daha önce bir veya daha fazla gebelik kaybı yaşamış ve mevcut gebeliğin erken döneminde kanaması olan gebelere vajinal mikronize progesteron sunulmasını önermektedir (erken gebelik kanaması olan ve daha önce kayıp yaşamamış kadınlara veya daha önce kayıp öyküsü olan ve erken gebelikte kanaması olmayan kadınlara progesteron önerilmemektedir. NICE kılavuzuna göre vajinal mikronize progesteron 400 mg günde iki kez uygulanır. Özellikle fetal kalp atışı doğrulanmış olanlarda etkilidir. Ancak, daha önce düşük yapmamış ve erken gebelik kanaması olan hastalarda etkisizdir (49).

➢ ***Heparinli veya heparinsiz aspirin***: Yapılan araştırmalar, aspirinin veya aspirin artı antikoagulanların açıklanamayan TGK'li kadınların canlı doğum oranını iyileştirmediğini bildirmiştir. Çok merkezli bir çalışmaya göre plaseboya kıyasla, gebe kalmadan önce başlatılan ve gebelik boyunca devam ettirilen düşük doz aspirinin daha az gebelik kaybıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir (50).

➢ ***Düşük moleküler ağırlıklı heparin***: Düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH), açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalara sıklıkla önerilir, ancak kalıtsal trombofili olan veya olmayan hastalar için hiçbir fayda bildirilmemiştir.

➢ ***Trombofili hastaları***: Quenby ve ark. (2023) yılında yaptıkları randomize araştırmada, iki veya daha fazla gebelik kaybı ve doğrulanmış kalıtsal trombofili olan 18 ila 42 yaşlarındaki hastalarda düşük doz LMWH'yi standart bakımla karşılaştırmışlar ve çalışma sonucunda gruplar arasında benzer canlı doğum oranları bildirmişlerdir (sırasıyla %72 ve %71) (51).

➢ ***Trombofili olmayan hastalar:*** Pasquier ve ark. (2015) yapılan araştırmada açıklanamayan TGK (15 haftalık gebelikten önce iki veya daha fazla ardışık düşük) öyküsü olan ve negatif tromboofilisi bulunan 258 hamile kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada hamile kadınlar plasebo grubu ve günlük deri altı LMWH (enoksaparin 40 mg) yapılan grup olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda heparin tedavisinin canlı doğum şansını artırmadığı sonucuna varmışlardır (52).

➢ ***İnsan koryonik gonadotropini:*** İnsan koryonik gonadotropini (hCG) tedavisi, gebeliğin erken dönemlerinde düşükleri önlemede faydalı olabilir, çünkü endojen hCG'nin gebeliğin kurulmasında kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. TGK'li 180 kadını içeren dört çalışmanın sistematik bir incelemesinde, hCG tedavisinin düşük riskini özellikle oligomenoresi olan kadınlarda önemli ölçüde azalttığını (olasılık oranı [OR] 0,26, %95 CI 0,14-0,52) bulmuştur (53).

➢ ***Klomifen sitrat***: Klomifen sitrat, serum FSH'yi artırarak foliküler sayıyı ve serum estradiol seviyelerini artırmaktadır. Bunun sonucunda korpus luteum sayısında artış ve daha yüksek bir midluteal progesteron konsantrasyonu oluşmaktadır. Klomifenin endometrium üzerindeki augmentasyon-estrogen etkisinden dolayı, TGK'li kadınlarda klomifen kullanmıyoruz (54).

➢ ***İntravenöz immünoglobulin ile immün tedavi:*** Sistematik incelemeler, TGK tedavisinde immünoterapinin hiçbir yararlı etkisinin olmadığını tutarlı bir şekilde bulmuştur. Yalnızca Kurumsal İnceleme Kurulu tarafından düzenlenen bir klinik deneme ortamında kullanılmalıdır.

➢ ***Glukokortikoidler:*** Glukokortikoidlerin TGK'lerin önlenmesinde etkinlikleri bulunmamaktadır (55). Laskin ve ark. (1997) yılında yaptıkları araştırmada TGK ve çeşitli otoantikorlara (antinükleer, anti-DNA, antilenfosit, antikardiyolipin, lupus antikoagulan) sahip 202 kadın hastayı iki gruba ayırmışlar ve grupların birine gebelikleri süresince prednizon (vücut ağırlığının kilogramı başına 0,5 ila 0,8 mg/gün) diğerine ise aspirin (günde 100 mg) tedavisi uygulamışlardır. Çalışma sonucunda iki grup arasında canlı doğum oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptamışlardır (sırasıyla %66 ve %56) (55).

➢ ***Diğer ilaçlar ve/veya kombinasyonlar***: Endometriyal gelişimi ve bağışıklık fonksiyonunu etkileyen ilaçlar başlangıçta umut verici görünse de

bunların kullanımını destekleyecek yeterli veri yoktur. Prednizon, progesteron, aspirin ve folat ile kombine tedavinin faydalı olmadığı görülmektedir.

11. Sonuç

Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftler için prognoz genellikle iyidir, ancak başarılı bir gebelik olasılığı anne yaşına ve önceki kayıpların sayısına bağlıdır. Tekrarlayan gebelik kaybı, kromozomal hatalar, anatomik uterus defektleri, otoimmün bozukluklar ve endometriyal disfonksiyondan kaynaklanabilir. Mevcut tedaviler, gebelik kaybının varsayılan risk faktörlerini hedef alır, ancak birçok tıbbi müdahalenin etkinliği tartışmalıdır. Altta yatan etiyoloji ne olursa olsun, çiftlerin bebek sahibi olma şansları hakkında doğru bilgiye ihtiyaçları vardır ve çoklu düşüklerle ilişkili psikolojik yükü azaltmak için uygun destek sunulmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Eshre Guidelines, (2023). Eshre Guideline Group on Recurrent Pregnancy Loss. “Guideline for diagnosis and management .” 2023.

2. Bender Atik, R. Christiansen, O.B, Elson, J. Elson, J. Kolte, A.M. Lewis, S. Middeldorp, S.; Mcheik, S. Peramo, B. Quenby, S.; et al. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss: An update in 2022. Hum. Reprod. Open 2023, hoad002.

3. Uța C, Tîrziu A, Zimbru E-L, Zimbru R-I, Georgescu M, Haidar L, Panaitescu C. Alloimmune Causes of Recurrent Pregnancy Loss: Cellular Mechanisms and Overview of Therapeutic Approaches. Medicina. 2024; 60(11):1896.

4. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). “Recommendations for management of recurrent pregnancy loss.” Fertility and Sterility. 2023.

5. Dimitriadis, E., Menkhorst, E., Saito, S. et al. Recurrent pregnancy loss. Nat Rev Dis Primers 2020;6:98.

6. Van Dijk M.M., Kolte A.M., Limpens J., Kirk E., Quenby S., van Wely M., Goddijn M. Recurrent pregnancy loss: Diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. Hum. Reprod. Updat. 2020;26:356–367

7. Turesheva A, Aimagambetova G, Ukybassova T, Marat A, Kanabekova P, Kaldygulova L, Amanzholkyzy A, Ryzhkova S, Nogay A, Khamidullina Z, Ilmaliyeva A, Almawi WY, Atageldiyeva K. Recurrent Pregnancy Loss Etiology,

Risk Factors, Diagnosis, and Management. Fresh Look into a Full Box. J Clin Med. 2023 Jun 15;12(12):4074.

8. ACOG Practice Bulletin, 2022, https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/clinical-practice-guideline (Erişim tarihi: 08 Mart 2025).

9. Pillarisetty LS, Mahdy H. Recurrent Pregnancy Loss. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554460/ (Erişim tarihi: 05 Mart 2025).

10. Zhang, Y., et al. Genetic abnormalities in recurrent pregnancy loss: A five-year review. Journal of Reproductive Genetics. 2023.

11. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol. 2012 Dec;120(6):1514-21.

12. Carter, L., et al. Nutritional and lifestyle interventions in recurrent pregnancy loss." Clinical Obstetrics and Gynecology. 2024;46(5):102520.

13. Wagner M.M., Visser J., Verburg H., Hukkelhoven C., Van Lith J.M., Bloemenkamp K.W. Pregnancy before recurrent pregnancy loss more often complicated by post-term birth and perinatal death. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017;97:82–88.

14. Arias-Sosa L.A., Acosta I.D., Lucena-Quevedo E., Moreno-Ortiz H., Esteban-Pérez C., Forero-Castro M. Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss. J. Assist. Reprod. Genet. 2018;35:355–366.

15. Jackson T.M., Watkins E.D. Early pregnancy loss. J. Am. Acad. Physician Assist. 2021;34:22–27.

16. Smith, J., et al. "Immunotherapy in recurrent pregnancy loss: Current trends." Immunology Research. 2024;60;77-86.

17. Lee, H., et al. "Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: A new frontier." Immunology Research. 2023;8(10):83.

18. Sonehara, K., Yano, Y., Naito, T. et al. Common and rare genetic variants predisposing females to unexplained recurrent pregnancy loss. Nat Commun 2024;15: 5744.

19. Gahlawat P, Singh A, Nanda S, Kharb S. Thyroid dysfunction in early pregnancy and spontaneous abortion. Biomed Biotechnol Res J 2017;1:81-4

20. Ahn HY, Yi KH. Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum: 2023 Revised Korean Thyroid Association Guidelines. Endocrinol Metab. 2023;38(3):289-294.

21. Wartena R, Matjila M. Polycystic ovary syndrome and recurrent pregnancy loss, a review of literature. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Oct 30;14:1183060.

22. Bui, l.M. Aghajanova, L., Lathi, R.B. Polycystic ovary syndrome and miscarriage: a narrative review, Narrative Review, 2024; 5(4):100078

23. Cai WY, Luo X, Lv HY, Fu KY, Xu J. Insulin resistance in women with recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2022 Dec 8;22(1):916.

24. Carter, L., et al. "Psychological impact of recurrent pregnancy loss: A systematic review." Psychological Medicine. 2024.

25. Carter, L., et al. Hormonal factors in recurrent pregnancy loss: A meta-analysis." Clinical Obstetrics and Gynecology. 2024;10:72-96.

26. Zhang H and Diao L Editorial: Recurrent pregnancy loss and endocrine dysfunction. Front. Endocrinol. 2024;15:1453336.

27. Wang, Y., Sheng, F., Cao, L. et al. Elevated prolactin levels before endometrial transformation negatively impact reproductive outcomes in frozen embryo transfer cycles under hormone replacement therapy. BMC Pregnancy Childbirth 2025;25:245

28. Lesley R, Rajendra R. Sotirios S, Tin-Chiu L. Recurrent MiscarriageGreen-top Guideline No. 17. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2023;130(e 12): pe9

29. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. Obstet Gynecol Clin North Am. 2015 Mar;42(1):135-51. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.003. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25681845; PMCID: PMC4436586.

30. Lai TJ, Teng SW, Chang CK, Huang CY. Progesterone in Pregnancy: Evidence-Based Strategies to Reduce Miscarriage and Enhance Assisted Reproductive Technology. Med Sci Monit. 2024 Mar 8;30:e943400.

31. Li L, Zhang Y, Tan H, et al. Effect of progestogen for women with threatened miscarriage: A systematic review and meta-analysis. BJOG. 2020;127(9):1055–63.

32. Zhao H, He W, Yang Z. A pairwise and network meta-analysis comparing the efficacy and safety of progestogens in threatened abortion. Int J Gynaecol Obstet. 2022;156(3):383–93.

33. Suker, A., Li, Y., Robson, D., Marren, A. and (2024), Australasian Recurrent Pregnancy Loss Clinical Management Guideline 2024 Part I. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 64: 432-444.

34. Fayek B, Yang EC, Liu YD, Bacal V, AbdelHafez FF, Bedaiwy MA. Uterine Septum and Other Müllerian Anomalies in a Recurrent Pregnancy Loss Population: Impact on Reproductive Outcomes. J Minim Invasive Gynecol. 2023 Dec;30(12):961-969.

35. Smikle C, Yarrarapu SNS, Khetarpal S. Asherman Syndrome. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448088/

36. Tomkiewicz J, Darmochwał-Kolarz D. The Diagnostics and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss. J Clin Med. 2023 Jul 19;12(14):4768. doi: 10.3390/jcm12144768. PMID: 37510883; PMCID: PMC1038096

37. Munro M.G. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity, F&S Reviews 2019;111(4): 629-640

38. Smith, J., et al. "Sperm DNA fragmentation and recurrent miscarriage: An update." Fertility and Sterility. 2024.

39. Bustamante JG, Goyal A, Rout P, et al. Antiphospholipid Syndrome. [Updated 2024 May 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430980/

40. Zhao, X., et al. "Post-traumatic stress disorder in women experiencing recurrent pregnancy loss." Journal of Mental Health. 2023;5:45-53

41. Smith, J., et al. "Social isolation and self-esteem issues in recurrent pregnancy loss." Clinical Psychology Review, 2024;3:1032212.

42. Lee, H., et al., Mindfulness-based interventions for women with recurrent pregnancy loss. Journal of Reproductive Psychology. 2023.

43. Rossi BV, Abusief M, Missmer SA. Modifiable Risk Factors and Infertility: What are the Connections? Am J Lifestyle Med. 2014;10(4):220-231.

44. Li TC, Ding SH, Anstie B, Tuckerman E, Wood K, Laird S. Use of human menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage: preliminary report. Fertil Steril. 2001 Feb;75(2):434-7.

45. Cao C, Bai S, Zhang J, Sun X, Meng A, Chen H. Understanding recurrent pregnancy loss: recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management. Med Rev (2021). 2022 Dec 19;2(6):570-589. doi: 10.1515/mr-2022-0030. PMID: 37724255; PMCID: PMC10471095.

46. Lei CX, Ye JF, Sui YL, Zhang YP, Sun XX. Retrospective Cohort Study Of Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy with Comprehensive

Chromosome Screening versus Nonpreimplantation Genetic Testing in Normal Karyotype, Secondary Infertility Patients with Recurrent Pregnancy Loss. Reprod Dev Med 2019;3:205-12.

47. Kumar, R., et al. Stem cell therapy for thin endometrium and pregnancy loss. Stem Cells in Reproductive Medicine. 2024;20(3):864-879.

48. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, Christiansen OB, Small R, Brewin J, Roberts TE, Dhillon-Smith R, Harb H, Noordali H, Papadopoulou A, Eapen A, Prior M, Di Renzo GC, Hinshaw K, Mol BW, Lumsden MA, Khalaf Y, Shennan A, Goddijn M, van Wely M, Al-Memar M, Bennett P, Bourne T, Rai R, Regan L, Gallos ID. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. Am J Obstet Gynecol. 2020 Aug;223(2):167-176.

49. Devall AJ, Papadopoulou A, Podesek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, Gallos ID. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Apr 19;4(4):CD013792.

50. Yan X, Wang D, Yan P, Li H. Low molecular weight heparin or LMWH plus aspirin in the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid antibodies: A meta-analysis of randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022 Jan;268:22-30.

51. Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamulyák EN, Scheres LJ, van Haaps TF, Ewington L, Tewary S, Goddijn M, Middeldorp S; ALIFE2 Block Writing Committee; ALIFE2 Investigators. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2023 Jul 1;402(10395):54-61.

52. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauleur C, Bretelle F, Marhic G, Le Gal G, Debarge V, Lecomte F, Denoual-Ziad C, Lejeune-Saada V, Douvier S, Heisert M, Mottier D. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. Blood. 2015 Apr 2;125(14):2200-5.

53. Scott JR, Pattison N. Human chorionic gonadotrophin for recurrent miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000101. doi: 10.1002/14651858.CD000101. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 1996 Apr 22;(1):CD000101.

54. Egerup P, Lindschou J, Gluud C, Christiansen OB, ImmuReM IPD Study Group (2015) The Effects of Intravenous Immunoglobulins in Women with Recurrent Miscarriages: A Systematic Review of Randomised Trials with

Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses Including Individual Patient Data. PLOS ONE 10(10): e0141588. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141588

55. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, Farine D, Spitzer K, Fielding L, Soloninka CA, Yeung M. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. N Engl J Med. 1997 Jul 17;337(3):148-53.

BÖLÜM VI

GEBELİKTE HİPERTANSİYON

Hypertension in Pregnancy

Ulduz JAFAROVA

(Dr.), Şinasi Can (Kadıköy) Acıbadem Hastanesi
E-mail: ceferovaulduz@gmail.com
ORCID:0009-0001-5164-1989

1. Giriş

Gebelikte hipertansiyon, hamilelikte en sık görülen medikal komplikasyonlardan biridir ve maternal-fetal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (1). Gebeliğin herhangi bir haftasında Sistolik Kan Basıncının (SKB) ≥140mmHg veya Diastolik Kan Basıncının (DKB) ≥90mmHg veya üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Gebelikte hipertansiyon tanısı, normal bireylerdeki aynı tanı ilkelerine bağlı kalınarak konulmaktadır (2). Gebelikte gözlenen hipertansiyon, intrauterine gelişme geriliği, plasenta dekolmanı, DİC, intraserebral hemoraji, karaciğer veya akut böbrek yetmezliği gibi anne ve fetüsün morbidite ve mortalitesini arttıran komplikasyonlara neden olmaktadır. Gebelerde kan basıncı değerleri doğumu takip eden 12 hafta içinde normal değerlere dönmektedir. Tansiyon hipertansif olmaya devam ederse, gebelik öncesinde var olan ve gebeliğin erken döneminde olan hipotansiyon nedeni ile maskelenen kronik hipertansiyondan şüphe edilmelidir. Bu hastaların %10-25'nde devam eden gebelik sürecinde proteinüri, trombositopeni, baş ağrısı ve epigastric hassasiyet gibi preeklampsinin belirti ve bulguları gelişebilmektedir. Proteinüri olmadan sistolik kan basıncı >160 mmgh ve/veya diastolic kan basıncı >110 mmgh olan hastalar şiddetli preeklampsi olan hastalar gibi yönetilmelidirler (3).

2. Tanım ve Sınıflandırma

Normal seyreden bir gebelik periyodunda annenin gebeliğe uyumu ve bebeğin sağlıklı gelişiminin sağlanması için kardiyovasküler sistemde bir takım hemodinamik değişiklikler olmaktadır. Gebelik, kardiyovasküler sistemin önemli anatomik ve fizyolojik yeniden şekillenmesiyle ilişkilidir. Gebelik esnasında kalp hızı, strok volümü, kalp debisi, sol ventrikül çapı ve kitlesinse artışlar gözlenirken, periferik vasküler resistans düşmektedir. Dolaşımdaki maternal kan hacminin artması, fetal beslenme gereksinimi, yeni plasental dolaşım sisteminin eklenmesi kardiyovasküler yükü artırır. Gebelikteki kalp debisindeki artış gebeliğin 5 haftasında başlarken, strok volüm artışı gebeliğin 8 haftasında gerçekleşmekte, 20 haftada en üst düzeye ulaşmaktadır. Çoğu kadında artan talepler ödün verilmeden karşılanırken, önceden var olan hastalık durumları gebelik sırasında belirgin klinik bozulma ile homeostazı bozabilir. Maternal kardiyovasküler sistem, doğum sırasında ve doğum sonrası dönemde daha da değişmektedir. Dahası, yetersiz maternal hemodinamik adaptasyon, kusurlu uteroplasental dolaşıma ve fetal tehlikeye yol açabilir. Bu nedenle, maternal kardiyovasküler sistemin maternal tolerans ile fetal ihtiyaçlar arasında bir denge sağlaması gerekir (4,5).

Gebelikte hipertansif bozukluklar en sık görülen medikal komplikasyondur ve maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olabilir. The Comitte on Terminology of the American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) gebelikte hipertansiyon tanısı için 6 saat ara ile elde edilen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da 20. gebelik haftasından önce ölçülen kan basıncı değerinden sistolik 30 mmHg veya daha fazla, diastolik 15 mm Hg veya daha fazla yükselme tespitini gerekli görmektedir (4). Atım hacmindeki artış ventriküler kütle ve diyastolik hacimdeki artışla sağlanır. Kardiyak output doğumdan sonraki birkaç hafta içinde gebelik dışı değerlere düşer. Çoğul gebeliklerde kardiyak output artışı tekil gebeliklere göre biraz daha fazladır ve zirve artış daha fazladır. Hipertansiyon tüm gebeliklerin % 7 - 10' unda gözlenmektedir (6).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Kadın Doğum ve Jinekoloji Derneği (ACOG), gebelikte hipertansiyonu dört ana başlık altında değerlendirmektedir (2):

1) Kronik hipertansiyon
2) Gebelik hipertansiyonu

3) Preeklampsi/Eklampsi
4) Süperempoze preeklampsi

Bu gruplandırma, hastaların yönetimini daha iyi planlamak için önemlidir. Günümüzde gebelik hipertansiyonunun yönetimi, erken tanı, risk faktörlerinin belirlenmesi, medikal ve non-farmakolojik tedaviler ile yakından izleme prensiplerine dayanmaktadır (2). Tüm gebeliklerin % 11'i hipertansif hastalıklardan biri (%4.7'si preeklampsi, %3.8'sinin gestasyonel hipertansiyon ve %1.7 sinin kronik hipertansiyon) ile komplike olmaktadır.

1) Kronik hipertansiyon: Gebelikten önce veya gebeliğin 20. haftasından önce teşhis edilen veya mevcut olan hipertansiyon; veya gebelik sırasında ilk kez teşhis edilen ve doğum sonrası dönemde düzelmeyen hipertansiyondur. Ayrıca bu gruptaki hastalarda hipertansif değerler doğumdan sonra da devam etmektedir. Periferik vasküler dirençteki azalmaya bağlı kronik hipertansiyonu olan gebeler gebeliğin erken haftalarında normatansif seyr edebilir.Gebelik haftası ireliledikçe tansiyon yüksekliğinden dolayı bu hastalara yalnışlıkla preeklampsi tanısı konulabilir.Preeklmapsi genç yaştaki nulliparlarda daha sık gözlenirken kronik hipertansiyon ise ileri yaştakı multipar gebelerde daha fazladır.Kronik hipertansiyonlu gebelerde nefropati gelişmediği sürece proteinüri yoktur (3, 7).

2) Gebelik hipertansiyonu: Gestasyonel hipertansiyon 20. Gebelik haftasından sona ilk defa tespit edilen basıncı yüksekliği olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda hipertansiyona eşlik eden proteinüri veya preeklamsiye bağlı son organ hasarının belirti ve bulguları bulunmamaktadır. Gebelerde kan basıncı değerleri doğumu takip eden 12 hafta içinde normal değerlere döner. Tansiyon hipertansif olmaya devam ederse, gebelik öncesinde var olan ve gebeliğin erken döneminde olan hipotansiyon nedeni ile maskelenen kronik hipertansiyondan şüphe edilmelidir (8).

3) Preeklampsi/Eklampsi: Preeklampsi, genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra önceden normotansif olan bir kadında yeni başlayan hipertansiyon ve son organ hasarı ile (proteinüri veya proteinüri olmadan) sonuçlanan gebelik komplikasyonudur. Preeklampsi, hem maternal hem de fetal belirtilerin ilk gebelikte, çoğul gebelikte, mol hidatiformda, antifosfolipid sendromunda, böbrek hastalığında veya diyabette veya önceden var olan hipertansiyonla daha sık görüldüğü sistemik bir hastalıktır. Genellikle plasenta yetersizliği nedeniyle fetal büyüme kısıtlamasıyla ilişkilidir ve prematüreliğin yaygın bir nedenidir. Tek tedavi doğumdur.

Hipertansiyonun varlığında, preeklampsinin tanı kriterleri içinde yer alan proteinüri, fetal risklerin belirlenmesinde en güvenilir indicator olarak gözükmektedir. Proteinüri varlığında, perinatal mortalite ve intrauterine gelişme geriliği olasılığı 3 kat artmış olarak tespit edilmiştir. Preeklampsi tanısı, gebelikte 20. haftadan sonra hipertansiyon ve proteinüri ile konur. Preeklampsi nadiren 20. Gebelik haftasından önce de başlayabilir. Bu olgulara komplet veya parsiyel molar gebelikler eşlik ederler. Preeklampsi doğumdan sonrakı dönemde de ortaya çıkabilir veya şiddetlenebilir. Genellikle doğumdan sonrakı 2. Gün ile 6. Hafta arasında görülebilir. Bu gebelerin %63.2 sinde antenatal izlemde hipertansif bulgular bulunmamaktadır (7,8).

Preeklampsi tanı kriterleri şunlardır:

➢ ***Hipertansiyon:*** Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg.

➢ ***Proteinüri:*** 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg protein veya idrar "dipstick" testi ile (+1) ve üstü değer.

Preeklampsi, klinik bulgularına ve şiddetine göre çeşitli tiplere ayrılır:

a. Hafif Preeklampsi: Sistolik kan basıncı (SBP) 140-159 mmHg ve diastolik kan basıncı (DBP) 90-109 mmHg olmasıdır. İdrarda 300 mg/gün'den fazla protein bulunmaktadır. Genellikle hafif ve gözlemlenebilir belirtiler yoktur. Hafif baş ağrıları ve belirsiz karın ağrıları olabilir.

b. Şiddetli ***Preeklampsi:*** SBP ≥160 mmHg ve DBP ≥110 mmHg olmasıdır. İdrarda 5 g/gün'den fazla proteinüri bulunmaktadır. Genellikle baş ağrısı, görme değişiklikleri, karın ağrısı ve bilinç değişiklikleri görülebilir. Kusma ve bulantı görülmektedir. Baş ağrısı, mental durum değişiklikleri ile görme bulanıklığı gibi vizüel semptomlar eklamptik nöbetin, epigastric ağrı hepatoselüler iskemi, nekroz veya supkapsüler hematomun habercisi olabilmektedir. Ayrıca trombositopeni preeklampsinin kötüleştiğinin bir göstergesidir.

Eklampsi ise preklampsi kriterlerini karşılayan hipertansif hastada yeni başlayan, jeneralize, tonik-klonik konvülzyonlarla veya koma hali ile ortaya çıkan tablodur. Nöbetler, preeklampsinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Nöbet vakaları, genellikle şiddetli baş ağrısı, görme bozukluğu ve mental durum değişikliği ile bulunur. Doğum, preeklampsinin tek kesin tedavi yöntemidir. Doğumun zamanlaması hastanın durumuna bağlı olarak belirlenir. Yenidoğan

sağlığı da göz önünde bulundurularak, şiddetli preeklampsi durumunda mümkün olan en kısa sürede doğum planlanmalıdır. Hafif preeklampsi durummunda; hafif belirti gösteren kadınlar için doğum genellikle 37-38. haftalarda önerilmektedir. Şiddetli preeklampsi ve eklampsi durumnda ise doğum genellikle 34-36. haftalarda gerçekleştirilirken, annenin ve fetüsün durumu dikkate alınmalıdır. Fetal olgunluk düzeyi, doğum zamanını etkileyen önemli bir faktördür. Fetal izleme ve ultrason ile desteklenmelidir (9).

4) Süperempoze preeklampsi: Kronik hipertansif bir kadında tansiyon değerlerinin akut ve dirençli bir şekilde kötüleşmesi, yeni başlayan proteinürinin ortaya çıkması veya mevcut proteinüride artış ya da 20. gebelik haftasından sonra end organ fonksiyon bozukluğunun gözlemmesi ile karekterize bir hipertansif olay olarak tanımlanmaktadır. Şiddetli preeklmapsi bulguları olmasa bile plazma ürik asit seviyelerindeki yükselme (5.5 mg/dl üzerinde olması) bu tanıyı desteklemektedir (7, 10,11).

3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Gebelik hipertansiyonu tüm gebeliklerin yaklaşık %5-10'unda görülmektedir (12). Özellikle şu gruplarda daha sık izlenmektedir:

- İleri anne yaşı (>38 yaş) (süperempoze preeklampsi riski artar)
- Genç ve nulliparite (preeklmapsi riski artar)
- Obezite (BMI >30 kg/m²)
- Primer hipertansiyon öyküsü
- Diyabet, kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditeler
- Çoğul gebelikler
- Genetik yatkınlık
- Bazı romatololojik ve oto-immun hastalıklar (SLE gibi)
- Preeklampsi öyküsü
- Non-immun hydrops fetalis
- Molar gebelikler
- Ölü doğum ve İUGR öyküsü
- Ablasyo plasenta öyküsü
- İVF gebelikler
- Kardiyovasküler hastalık için güçlü aile öyküsü

Preeklampsinin şiddeti, sonraki gebelikte preeklampsi olma ihtimalini güçlendirmektedir. 2.trimesterde ağır preeklampsi öyküsü olan kadınlar sonrakı

gebeliklerinde de preeklmapsi görülme riski en fazla olan hasta grupudur. Preeklmapsi tekrarlanma oranı %25-65 olarak bildirilmiştir (11).

4. Patofizyoloji

Gebelik hipertansiyonunun temel mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da, ana hipotezler şunlardır:

➢ ***Genetik faktörler:*** Preeklamptik kadınların kızlarında riskin %20-%40 ve kız kardeşlerinde %11-37 arasında değiştiği gösterilmiştir. Burdakı hipotez benzer genetik özelliklere sahip kadınlarda kardiyovasküler ve immunojik enzimlerin (HLA benzerlikleri gibi) benzer aktiviteye sahip oldukları düşüncesine dayanmaktadır. Önceki gebelikte preeklampsi olan kadınların, sonraki gebeliğinde de preeklmapsi olma olasılığı yedi kat artabilmektedir. Paternal genetik faktörler de preeklampsi gelişiminde oldukça önemli yer tutumaktadır. Bunun yanı sıra Sflt-1 ve Flt-1 genleri 13. Kromozomda kodlanmaktadır. Trizomi 13 'lü fetüs taşıyan annelerin, bu genlere daha fazla sahip oldukları için preeklmapsi görülme olasılığı daha fazladır.

➢ ***Plasental hipoperfüzyon ve endotelyal disfonksiyon***: Gebelikte hipoksiye sekonder olarak sFlt-I (VEGF reseptör -I) düzeyleri artmaktadır. sFlt-I, PIGF bağlayarak serum düzeylerini düşürmekte ve anjiogenez inhibe olmaktadır. Preeklampsi olgularında klinik olarak belirtiler olmadan bile VEGF ve PİGF düzeyleri azalmaktadır. sEng TGF-beta ailesinin membrane ko-reseptörü olarak işlev görmektedir. Bu olgularda yükselen sEng'nin invitro olarak endotelyal disfonksiyona neden olduğu görülmüştür. Ayrıca sEng ve sFlt-I'nin birlikte etkisinin vasküler permeabilitede, preeklmapsi şiddetinde, eklampsi ile sonuçlanan serebral ödem ve HELLP sendromu insidansında artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (13).

➢ ***Anjiotensin II'ye karşı artmış duyarlılık***: Normotansif kadınlar anjiotensin-II'ye karşı azalmış vasküler sensitiviteye sahipken, preeklampsili kadınlarda adrenal koreks ve vasküler sistemde sensivite artışı mevcuttur. Renin, anjiotensinojeni enzimatik olarak bölerek anjiotensin-I'e dönüşmetedir. Aktif olmayan anjiotensin-I ise akciğerde Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığı ile biyolojik olarak aktif olan anjiotensin-II' ye dönüşmektedir. G protein aracılı olarak etki eden AT-I reseptörleinin aktivasyonu vazokonstrüksiyon, sempatik aktivite ve aldosteron salınımında artışına neden olmaktadır. Preeklampsi olgularında AT-I reseptörüne karşı gelişen agonist yapıda otoantikorlar tanımlanmıştır (14,15).

➢ İmmünolojik ***faktörler ve inflamatuar yanıt***: Paternal ve fetal antijenlere daha önceden maruz kalmanın preeklampsiye karşı koruduğu gösterilmiştir. Nullipar, gebelikler arası eş değiştiren, uzun gebelik aralıklarına sahip, kondom kullanan veya İCSİ yoluyla gebe kalan kadınlar, paternal antijenlere daha az maruz kaldığı için preeklampsi gelişme riski daha yüksektir. Preeklampsi olgularında ektravillöz trofoblastlar ile desidual NK (natural killer) arasında olan denge NK hücreleri lehine bozulmuştur.Desidual NK hücrelerinde sinyal iletiminde bozulmaya yolaçan invaziv ektravillöz trofoblastlarda azalmış HLA-G ekspresyonunun, spiral arter invazyonunda ve dönüşmesinde bozulmaya yol açtığı 12 yıldan daha uzun bir süredir bilinmektedir. Bu olgularda HLA-E ve F ekspesyonunun azaldığını gösteren çalışmalar olmasa da bu molekülerin azalmış olması muhtemeldir.Th1/Th2 oranında bozulma görülebilir.İmmunolojik olarak Th1 hücreleri başlıca İL-2,İNF-gamma ve TNF-beta sentezleyerek hücresel immüniteyi arttırırken,TH2 hücreleri ise İL-4,İL-5,İL-6,İL-10 ve İL-13 sentezler ve antikor yapımını arttırmaktadır.Bu olgularda TH1/TH2 oranında TH1 lehine kayma yukarıda bahsedilen sitokinlerin sentezine artmasına ve NK hücre aktivitesindeki artışa neden olmaktadır (16).

➢ ***Anti-anjiogenik faktör olan sFlt-1'in artışı***: preeklampside özellikle sFlt-1/PlGF oranının artışı tanıda biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (11).

5. İzlem

Gebelik hipertansiyonunun tanısı ≥140/90 mmHg değerlerinin iki farklı ölçümde saptanması ile konur.

- Evde tansiyon takibi önerilebilir.
- 24 saatlik idrarda protein takibi (proteinüri saptanırsa preeklampsi yönünden değerlendirilmelidir).
- Kan biyokimyası (karaciğer enzimleri, kreatinin, hemogram, LDH, ürik asit).
- Fetal değerlendirme (NST, ultrason, doppler USG).

Gebelikte Hipertansiyonlu Hastaların Takibinde Önerilen ***Temel Laboratuvar Testleri***:

Hemoglobulin ve hematokrit: Hemokonsantrasyon, proteinüri ile veya proteinüri olmadan gebelik hipertansiyonunun tanısını desteklemektedir. Şiddeti gösterir. Çok şiddetli vakalarda hemoliz nedeniyle seviyeler düşük olabilir.

Trombosit sayısı: Düşük düzeyler < 100.000 × 10 9 /L mikrovaskülatürde tüketim olduğunu gösterebilir. Düzeyler şiddete karşılık gelir ve özellikle HELLP sendromlu* kadınlar için doğum sonrası dönemde iyileşme oranını öngörür.

Serum AST, ALT: Yükselen seviyeler hepatik tutulumu gösterir. Artan seviyeler şiddetin kötüleştiğini gösterir

Serum LDH: Yükselmiş düzeyler hemoliz ve hepatik tutulumla ilişkilidir. Şiddeti yansıtabilir ve özellikle HELLP sendromlu kadınlar için doğum sonrası iyileşme potansiyelini tahmin edebilir

Proteinüri (24 saatlik idrar toplanması): Proteinüriyi ölçmek için standart. 2 g/gün'ü aşarsa, çok yakın izleme gerekir. 3 g/gün'ü aşarsa, teslimat düşünülmelidir

Albümin/kreatinin oranı (ACR): Tek bir noktadan alınan idrar örneğinde hızlı bir şekilde belirlenebilir. < 30 mg/mmol değeri proteinüriyi güvenilir bir şekilde dışlar. ≥ 30 mg/mmol değeri muhtemelen 24 saatlik idrar toplama ile takip edilmelidir

Serum ürik **asit**: Yükselmiş seviyeler, gebelik hipertansiyonunun ayırıcı tanısında yardımcı olur ve şiddeti yansıtabilir.

Serum kreatinin : Gebelikte seviyeler düşer. Yükselen seviyeler hipertansiyonun artan şiddetini gösterir; 24 saatlik kreatinin klirensinin değerlendirilmesi gerekebilir

6. Gebelik Hipertansiyonunda Tedavi Yaklaşımları

Gebelikte hipertansiyonu teşhis etmenin ve yönetmenin önemli bir yönü, sekonder nedenleri dışlamaktır. Gebelik hipertansiyonu tedavisi, durumun şiddetine, anne ve fetus sağlığına ve gebelik haftasına bağlıdır. Tedavi planı, hastaya özgü ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (17).

6.1. Hafif Hipertansiyon Yönetimi

Hafif hipertansiyonu olan kadınlar genellikle takip edilerek izlenir.

- *Diyet ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri*: Düşük tuzlu diyet, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite önerilir.
- İzleme: Kan basıncı ve fetal sağlık düzenli olarak kontrol edilmelidir.
- *Eğitim:* Kadınlara hipertansiyon belirtileri hakkında bilgi verilmelidir.

Non-Farmakolojik Tedavi:

• Tuz kısıtlaması (Günlük <2 g NaCl)

• Düzenli egzersiz (ACOG haftada en az 150 dk orta düzey aktivite önermektedir)

• Vücut ağırlığının kontrolü (BMI'nin 25-30 arasında tutulması)

• Kalsiyum takviyesi (Özellikle kalsiyum eksikliği olan bireylerde 1-2 g/gün önerilmektedir)

Farmakolojik Tedavi:

• Hafif gebelik hipertansiyonunda (140-159/90-109 mmHg) genellikle medikal tedaviye başlanmaz, ancak düzenli takip önerilir.

• Ciddi hipertansiyonda (≥160/110 mmHg) antihipertansif tedavi gereklidir.

ACOG ve ESC önerilerine göre en güvenli antihipertansif ilaçlar:

• Metildopa: Gebelikte ilk tercih edilen ilaçlardan biridir. Alfa adrenerjik bloker grupuna ait bir ilaçtır. Başlangıç dozu günde 3 kez 250 mg ağızdan alınması şeklindedir. Gebelikte her trimesterde güvenle kullanılabilir.

• Labetalol: Özellikle hipertansif krizlerde IV formu kullanılır. Alfa 1 ve non selektif beta blokör intravenöz kullanılan bir ilaçtır. ACOG 20 mg yükleme dozu ile başlamayı önermektedir.10 dakika içerisinde yanıt yoksa,40 mg'lık ek doz verilir. Gerektiğinde ise toplam 220 mg'I aşmamak şartıyla ek dozlar verilebilir.

• Nifedipin (Retard Formu): Uzun etkili dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokeridir. Her 10-20 mg'lık oral yükleme dozunu takiben 30 dakikada bir 10-20 mg oral doz tekrarlayarak verilebilir. Günlük doz 180 mg'I aşmamalıdır.

• Hidralazin: Acil durumlarda IV kullanılabilir.5 mg'lık başlangıç dozu ile başlanır ve yeterli bir yanıt oluşana kadar 15-20 dakika ara ile 5-10 mg'lık ek dozlar verilir.

Gebelikte Kontrendike İlaçlar:

• ACE inhibitörleri (örn. Enalapril, Ramipril)

• ARB'ler (örn. Losartan, Valsartan)

• Direkt Renin İnhibitörleri (Aliskiren)

• Tiyazid Diüretikleri (Fetal gelişim geriliği riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır)

6.2. Şiddetli Hipertansiyon Yönetimi

Şiddetli hipertansiyonu olan kadınlara mutlaka yakin takip ve medikal tedavi uygulanmalıdır.

-İlaç **Tedavisi:**

- Antihipertansif İlaçlar: Labetalol, metildopa ve nifedipin gibi ilaçlar gebelikte güvenli kabul edilmektedir.

- Acil Durumlar: Sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha yüksek olduğu durumlarda, intravenöz hidralazin veya nitrogsetril kullanılır.

6.3. Preaklampside Tedavi

Gebeliğin herhangi bir hipertansif bozukluğu, preeklampsiye neden olabilir. Gebelik hipertansiyonu olan kadınların % 35'ine kadarında ve kronik hipertansiyonu olanların %25'ine kadarında görülür. Preeklampsi tedavisi, hastalığın şiddetine ve annenin genel sağlık durumuna göre değişir. Bulgular ne kadar şiddetli ise hastalığın komplike olma olasılığı arttığı için gebeliği sonlandırma endikasyonu yaranabilir. Bununla birlikte hafif preeklampsi olgularında hastanın stabilizasyonunun hızlı bir şekilde bozula bileceği unutulmamalıdır. Tedavinin amacı diastolik kan basıncını 80-100 mmHg ve sistolik kan basıncını ise 130-150 mmHg düzeylerinde seyr etmesini sağlamaktır. Bu değerlerin altında olan kan basıncı uteroplasentar perfüzyonu bozabilir. Diüretikler preeklamptik hastada pulmoner ödem gelişirse kullanılabilir (18).

Hafif Preeklampsi Yönetimi: Hafif preeklampsi durumlarında, sık şekilde hastanın izlenmesi önerilmektedir. Bu durumlarda çoğu zaman hastaların yatış gereksinimi bulunmaz.

Şiddetli ***Preeklampside Tedavi:*** Antihipertansif ilaçlar (labetalol, nifedipin veya metildopa) kan basıncını kontrol altına almak için önerilmektedir. Antihipertansif ilaçlar hipertansiyonu kontrol altına alsa da gebelik sonuçlarını iyileşmesini sağlamamaktadır. Tedavideki ana amaç, gebede SVO, Mİ gibi ciddi komplikasyonları önlemektir.

Magnezyum Sülfat: Preeklampsi hastalarından öbetleri önlemek için intravenöz magnezyum sülfat kullanılmaktadır. Bu tedavi hem eklampsi riskini azaltmakta hem de gebeliğin devamını sağlamaktadır. Randomize çalışmalardan elde edilen verilere göre, şiddetli preeklmapsi olgularında travay sırasında magnezyum sülfat ile profilaksi önerilmektedir. Ayrıca hafif preeklmapsi olgularının %10-15 kadarında doğum sırasında şiddetli

preeklmapsi belirtileri gelişebileceği için tüm olgularda profilaksi uygulanabilir. Profilaksi 24 saat devam etmelidir. En sık tercih edilen yöntem ise intravenöz 4-6 gr'lık 30 dakikada olacak şekilde yükleme dozu, bunu takiben 1-3 gr/ saatlik idame dozu kullanılmaktadır. Magnezyum için terapötik aralık 4.8-8.4 mg/dl dir. Magnezyum böbreklerden atıldığı için serum kreatinin düzeyi 1mg/ dl üzerinde olan hastalarda yakın dozaj takibi yapılması gerekmektedir. Bu hastalarda derin tendon refleksleri ve solunum sayısı 4-6 saatte bir bakılmalı, saatlik idrar çıkışı yakın takibe alınmalıdır. Kanda magnezyum düzeyleri 4-6 saatte değerlendirilebilir. İdrar çıkışı normal olan ve toksisite belirtileri olmayan hastalarda rutin magnezyum düzeyi takibi önerilmemektedir (19).

Magnezyum sülfatın çeşitli yan etkileri vardır. Hızlı infuzyon durumunda flushing, terleme ve peripheral vazodilatasyon nedeniyle hipotansiyon görülebilir. Bunun yanı sıra bulantı, kusma, baş ağrısı, kas gücsüzlüğü, görme bozuklukları ve taşikardi de gelişebilir. Dispne ve gögüs ağrısı gibi nadir bulgular pulmoner ödem bulgusu olabilir. Normal renal fonksiyonu olan kadınlarda toksisite beklenmemektedir. Magnezyum sülfatın nöro-musküler blokaj etkisi nedeniyle myasthenia gravis olgularında uygulanmaması gerekmektedir (19).

6.4. İleri İzleme ve Sonuç

Gebelik hipertansiyonu ile ilişkili olarak, doğumdan sonraki takip de önemlidir.

- Düzenli Kontroller: Doğum sonrası kadınlar, kan basıncı ve genel sağlık durumları açısından izlenmelidir.
- Uzun Dönem İzleme: Hipertansiyon riski taşıyan kadınlar, ileride olası hipertansiyon gelişimi açısından takip edilmelidir.

7. Sonuç

Preeklampsi ve gebelikte ortaya çıkan diğer hipertansif hastalıklar gebelik sürecinde hem anne hem de bebek için ciddi bir komplikasyondur. Erken tanı, doğru yönetim ve bilinçli yaklaşımlar, maternal ve fetal sağlık açısından hayati önem taşır. Sağlık hizmeti sunucularının, preeklampsi riskine dair bilgi sahibi olması ve etkin önleyici stratejiler geliştirmesi kritik bir gerekliliktir. Güncel yönetim, erken tanı, düzenli takip, farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi stratejileri ile riskleri en aza indirmeyi hedeflemektedir. Yeni biyobelirteçlerin ve hedefe yönelik tedavilerin kullanımı, ilerleyen yıllarda gebelik hipertansiyonunun ve preeklampsi yönetimini daha da iyileştirebilir.

KAYNAKÇA

1. Cífková R. Hypertension in Pregnancy: A Diagnostic and Therapeutic Overview. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2023 Jul;30(4):289-303. doi: 10.1007/s40292-023-00582-5. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37308715; PMCID: PMC10403432.

2. ACOG Practice Bulletin No. 222. Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2023;137(2):e91-e104

3. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurtry Baird S, Magee LA, Rana S, Vermunt JV, August P; American Heart Association Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Kidney in Heart Disease Science Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2022 Feb;79(2):e21-e41. doi: 10.1161/HYP.0000000000000208. Epub 2021 Dec 15. Erratum in: Hypertension. 2022 Mar;79(3):e70.

4. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2019;133:e26–e50.

5. Vinturache A, Khalil A, Fetal development and maternal adaptation, Glob Libr Women's Med, 2021;4;1-26

6. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. Frontiers Pharmacol 2014;5:65.

7. ACOG Practice Bulletin No. 222: Gestational hypertension and preeclampsia. Obstetrics & Gynecology. 2020;135:1492–1495.

8. Beech A, Mangos G. Management of hypertension in pregnancy. Aust Prescr. 2021 Oct;44(5):148-152. doi: 10.18773/austprescr.2021.039. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34728879; PMCID: PMC8542489.

9. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) . The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens 2018;13:291-310.

10. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2015;55:e1-29.

11. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. The Lancet. 2023;387(10022):999-1011.

12. World Health Organization (WHO). Hypertensive disorders of pregnancy: Global perspectives. 2023.

13. Nuzzo, A.M., Giuffrida, D., Moretti, L. et al. Placental and maternal sFlt1/PlGF expression in gestational diabetes mellitus. Sci Rep 11, 2312 (2021). https://doi.org/10.1038/s41598-021-81785-5

14. Gao Yan,Wu Guohong,Huang Haiting,Lu Xiaoyan,Wu Peifen,Suiyi Zou,Liu Zhenyan,Correlation and clinical significance of placental tissue selectin (E), angiotensin II and its receptors, and oxidized lipid levels in patients with preeclampsia, Journal of Medical Biochemistry, 2025;44(1):148-155.

15. Ja-Yeon Lee,Sun Hwa Lee,Hypertensive disorders of pregnancy: advances in understanding and management, Clinical Hypertension, 2025;31:1.

16. Dekker GA, Robillard PY. Preeclampsia—an immune disease? An epidemiologic narrative. Explor Immunol. 2021;1:325-40.

17. Longhitano E, Siligato R, Torreggiani M, Attini R, Masturzo B, Casula V, Matarazzo I, Cabiddu G, Santoro D, Versino E, Piccoli GB. The Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Focus on Definitions for Clinical Nephrologists. J Clin Med. 2022 Jun 14;11(12):3420.

18. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens. 2022 Mar;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008. Epub 2021 Oct 9. PMID: 35066406.

19. Katsi V, Svigkou A, Dima I, Tsioufis K. Diagnosis and Treatment of Eclampsia. Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2024; 11(9):257.

CAHPTER VII

GEBELİKTE KALP HASTALIKLARI

Cardiac Disease in Pregnancy

Zafer BÜTÜN

(Dr.), Özel Perinatoloji Kliniği- Eskişehir
Email: zaferbutun@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-5297-4462

1. Giriş

Gebelikte kalp hastalıkları neonatal ve maternal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden bir tanesidir. Gebelik öncesinde olan ya da yeni tanı konulan kalp hastalıklarının tedavisi neonatal ve maternal morbidite mortalitenin önlenmesi için önemlidir.[1] En önemli risk faktörleri yaş, obezite, etnik köken ve hipertansiyondur. Gebelikte kardiyovasküler sistemde ortaya çıkan değişimler altta yatan kardiyak hastalığın dekompanse olmasına neden olabilir. [2] Gebelik yaşının artması anne adaylarında tansiyon, diyabet, hiperlipidemi sıklığının artmasına yol açmaktadır ve bu durum kardiyovasküler hastalıkların sıklığını artırmaktadır.[3] Gebelik döneminde artan koagülasyon faktörlerine bağlı olarak hiperkoagülasyona yatkın bir ortam oluşmaktadır ayrıca gebelikte sistemik vasküler direnç düşer ve kan volümünde artış ortaya çıkar, tüm bu durumlar altta yatan kalp hasatlığının dekompanse olmasına yol açabilir.[3] Gebelikteki fizyolojik değişimlerin kalp hastalığın bulgularını artırabileceğini unutmamak gerekir o yüzden gebelik öncesinde ya da gebelik döneminde kalp hastalığı olan hastalar mutlaka kardiyoloji, perinatoloji ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerin olduğu multidisipliner merkezlerde takip edilmelidir.

2. Semptomlar

Gebeliğin fizyolojik değişiklikleri kardiyovasküler hastalıkların semptomlarının alevlenmesinin ayırt edilmesini zorlaştırabilir. Kalp

hastalıklarının semptomları yorgunluk, çarpıntı, efor kapasitesinde azalma, göğüs ağrısı, patolojik üfürümler, ödem, ral ve nefes darlığı olarak karşımıza çıkabilir. [2] Bu semptomların varlığında kalp hastalıkların ayırıcı tanıda bulundurulması maternal ölümlerin %25'inden fazlasını önleyebilir.

3. Risk Faktörleri ve Sınıflama

Gebelikte kalp hastalıkları New York Kalp Cemiyeti (NYHA) ve Dünya Sağlık örgütüne göre sınıflandırılmaktadır. (Tablo-1 ve Tablo-2) Gebelik öncesinde NYHA'ya göre sınıf III-IV olan grupta gebelik toleransı düşüktür.[2, 4]

Gebelikte erken evredeki kadınlar bile risk altındadır çünkü gebelikte kalp yetmezliği gelişen kadınların %40'ı gebeliklerine semptomsuz Sınıf-I olarak başlarlar.[5]

Tablo-1 New York Kalp Cemiyeti Kalp Yetmezliği Semptomlarının Sınıflandırılması

Sınıf-I Semptom yok veya kısıtlama yok. Sıradan fiziksel aktivite aşırı yorgunluk, dispne veya kalp çarpıntısına neden olmaz.
Sınıf-II Fiziksel aktivitede hafif kısıtlama. Dinlenirken rahattır. Sıradan fiziksel aktivite (örneğin, ağır paket taşıma) yorgunluk, kalp çarpıntısı veya dispneye neden olabilir.
Sınıf-III Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlama. Dinlenirken rahattır. Sıradan fiziksel aktiviteden (örneğin, giyinmek) daha az bir aktivite semptomlara yol açar.
Sınıf-IV Fiziksel aktivitede şiddetli kısıtlama. Dinlenme halinde kalp yetmezliği veya anjina semptomları mevcuttur ve herhangi bir aktivite ile kötüleşir.

Tablo-2: Amerikan Kalp Derneği, Dünya Sağlık Örgütü Maternal Kardiyovasküler Risk Sınıflaması

I	Anne mortalitesinde artış yok; morbiditede yok veya hafif artış.	• Komplike olmayan hafif PS,küçük Pda, hafif MVP • Onarılmış ASD, VSD, PDA, APVD • İzole atriyal ventriküler ektopik atım
II	Mortalitede küçük artış; morbiditede orta derecede artış.	• Komplike olmayan onarılmamış ASD, VSD • Onarılmış TOF • Komplike olmayan aritmiler
II-III	Mortalitede ve morbiditede orta derecede artış.	• Hafif sol ventrikül disfonksiyonu (LVEF %45-55) • HKMP • Doğal veya doku kapak hastalığı • Biküspit kapak <4.5cm aortik anevrizma • Onarılmış koarktasyon
III	Belirgin şekilde artmış mortalite veya ağır morbidite.	• Mekanik kapak • Sistemik Sağ ventrikül • Fontan dolaşımı • Onarılmamış siyanotik KKH • Diğer komplike KKH • 4-4.5cm aort anevrizmalı Marfan sendromu • Biküspit kapak 4-4.5cm orta aortik anevrizma
IV	Son derece yüksek mortalite veya ağır morbidite.	• Pulmoner Hipertansiyon • Ciddi sol ventrikül disfonksiyonu (LEVF <%30, NYHA III-IV) • Geçirilmiş sol ventrikül disfonsiyonlu KM • Ciddi Mitral stenoz • Ciddi semptomatik aort stenozu • >4,5 cm aort anevrizmalı Marfan Sendromu • >5 cm aortik anevrizmalı Bisküspit Kapak • Ciddi Koarktasyon

Ps: Pulmoner Stenoz, PDA: Patent Duktus Arteriozus, MVP: Mitral kapak prolapsusu, ASD: Atrial Septal Defekt, VSD: Ventriküler Septal Defekt, APVD: Anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi, TOF: Fallot Tetralojisi, LV: Sol ventrikül, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, HKM: Hipertrofik kardiyomiyopati, KKH:

Konjenital kalp hastalığı, PH: Pulmoner hipertansiyon, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, Km: Kardiyomiyopati

Dünya sağlık örgütünün sınıflaması altta yatan durumları, hastanın klinik özelliklerini de sınıflamaya dahil eder. NYHA sınıflamasına göre daha ayrıntılı olan bu sınıflama için daha ayrıntılı bilgi gerekmektedir. Özellikle NYHA sınıf III-IV, sol taraflı obstrüksiyonlar, ciddi kapak darlıkları ve mekanik kapaklar risk faktörü teşkil etmektedir.[6]

4. Komplikasyonlar

Annede gelişen pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati ve aritmiler maternal morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Gebeliğin erken döneminde bu komplikasyonların gelişmesi preterm doğuma yol açarak neonatal morbidite ve mortalitenin nedeni olabilir.[6]

5. Kalp Hastalıklarında Gebelik Yönetimi

5.1. Prenatal Bakım

Gebelik öncesi dönemde hasta Dünya Sağlık Örgütünün sınıflamasına göre değerlendirilmelidir. Yüksek riskli gruplarda gebelik önerilmezken olası gebelik durumlarında multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Kalp hastalığı olan hastalarda gebelik öncesinde Ace inhibitörü gibi teratojen ajanlar kesilmelidir ve uygun medikasyona geçilmelidir.[7]

5.2. Gebelik Takibi

Kalp hastalığı olan gebenin her vizitte fizik muayenesi yapılmalıdır ve kalp yetmezliği bulguları açısından değerlendirilmedilir. Maternal kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi için Brain natriüretik peptit (BNP) ve eko kontrolü yapılabilir. 20-22 hafta arasında fetusa fetal eko kontrolü önerilmelidir.[4]

Gebelik döneminde semptomatik mitral kapak darlıkları ve pulmoner hipertansiyonda aktivite kısıtlaması önerilmektedir fakat sürekli yatak istirahati venöz embolizm riskinden dolayı önerilmemektedir.[8]

Hastaların tansiyon, anemi ve tiroit hastalıkları gibi kardiyak fonksiyonları etkileyebilecek ek hastalıkları tedavi edilmelidir.

Travay sırasında vena cava inferiora bası olmasını engellemek için sol lateral dekübit pozisyon önerilmektedir.[9]

Doğum eylemi sırasında ağrıya bağlı olarak taşikardi, takipne ve hipertansiyon gelişebilir bu da kalp hastalıklarında semptomların ağırlaşmasına yol açabilir. Hastalarda ağrıya bağlı bu risk faktörlerini ortadan kaldırmak için epidural anestezi önerilebilir. Epidural anesteziye bağlı ortaya çıkabilecek hipotansiyona dikkat edilmelidir çünkü hipotansiyona bağlı preloadun azalması kalp hastalıklarında semptomları artırabilir.[10]

Hastalara Eisenmeger sendromu ya da siyanotik kalp hastalıkları dışında rutin bakteriyel endokardit proflaksisi önerilmez.[11]

5.3. Doğum Eylemi

Gebelikte kalp hastalığı olan hastalarda obstetrik endikasyonlarda sezeryan doğum planlanması önerilmektedir, fakat Marfan sendromda aort çapı>4.5cm ise, Biküspit aortada aort çapı >5cm ise ve aort çapından bağımsız Ehler Danlos sendromlu hastalarda sezeryan ile doğum önerilmektedir. Ciddi pulmoner hipertansiyonda ve ciddi aort stenozunda ya da hipertrofik kardiyomiyopatide sezeryan düşünülmelidir.[2, 11]

6. Gebelikte Pulmoner Hipertansiyon Yönetimi

Ana pulmoner arter basıncının 25mmhg'dan yüksek olması pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Pulmoner hipertansiyona bağlı olarak sağ ventrikül hipertrofisi ortaya çıkar ve buna bağlı olarak sağ ventrikül yetmezliği görülebilir. Pulmoner hipertansiyonu olan vakalarda mortalite oranları %50'nin üzerinde ortaya çıkabilmektedir bu yüzden hastalara gebe kalmamaları önerilir. Pulmoner hipertansiyonu olan vakalar sağ ventrikül fonksiyonları açısından eko ile yakın takip edilmelidir.[12]

7. Peripartum Kardiyomiyopati Yönetimi

Peripartum kardiyomiyopati gebeliğin son 4 haftasında ya da postpartum 5 ay içerisinde herhangi bir neden olmadan Ejeksiyon fraksiyonun (EF) %45'in altına düşmesi olarak tanımlanır. İleri yaş, hipertansif hastalıklar ve çoğul gebelikler risk faktörleri arasındadır. Hastaların medikal tedavisinde beta-blokörler, diüretikler, Ace inhibitörleri ve digoksin kullanılabilir. [13]

EF<35 olan hastalarda antikoagülan tedavi önerilmektedir. EF<25 olan hastaların yaklaşık yarısında kalp transplantasyonu gerekebilir. EF normal olan hastalarda (>45) kalıcı kontraktilite bozulması görülebilir ve bu hastaların %21'inde konjestif kalp yetmezliği gelişebilir.[14]

8. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı genellikle üçüncü trimesterde ve postpartum dönemde meydana gelmektedir ve vakaların %50'sinden fazlasında aterosklerotik bir durum bulunmamaktadır. Akut koroner arter diseksiyonu ve aterosklerotik olmayan miyokard infarktüsü vakaların çoğunu oluşturmaktadır. Akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü gebe olmayan hastalarla aynı şekilde yönetilir ve gereklilik durumunda perkütan girişimsel koroner işlemler uygulanabilir. Gereklilik durumunda aspirin, klopidogrel, heparin ve beta blokörler güvenle uygulanabilir.[15]

9. Postpartum Bakım

Postpartum ilk 72 saat venöz dönüş artışına bağlı olarak tansiyon yükselebileceği için hastalar yakın takip edilmelidir. Özellikle pulmoner hipertansiyon ve valvüler kalp hastalığı olan vakalarda takip süresi uzatılmalıdır. Doğum sonrası vakalarda kalp yetmezliği, aritmi, tansiyon yüksekliği açısından dikkatli olunmalıdır. [16]

10. Sonuç

Gebelik döneminde ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler altta yatan kardiyovasküler hastalığın şiddetinin artmasına yol açabilir. Gebelik öncesi dönemde hastaların değerlendirilerek ileri evre kalp hastalığı olan hastaların gebe kalmamalarını önermek maternal morbidite ve mortalitenin azaltılmasını sağlayabilir. Kalp hastalığı olan gebelerin takibi multidisipliner tersiyer merkezlerde yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Creanga, A.A., et al., *Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011-2013.* Obstet Gynecol, 2017. **130**(2): p. 366-373.

2. *ACOG Practice Bulletin No. 212: Pregnancy and Heart Disease.* Obstet Gynecol, 2019. **133**(5): p. e320-e356.

3. Jarvis, S. and C. Nelson-Piercy, *Common symptoms and signs during pregnancy.* Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, 2014. **24**(8): p. 245-249.

4. Regitz-Zagrosek, V., et al., *2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy.* Eur Heart J, 2018. **39**(34): p. 3165-3241.

5. Sciscione, A.C. and N.A. Callan, *Congenital heart disease in adolescents and adults. Pregnancy and contraception.* Cardiol Clin, 1993. **11**(4): p. 701-9.

6. Elkayam, U., et al., *High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part II.* J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(5): p. 502-516.

7. Kovacs, A.H., et al., *Pregnancy and contraception in congenital heart disease: what women are not told*, in *J Am Coll Cardiol*. 2008: United States. p. 577-8.

8. Mehta, L.S., et al., *Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association.* Circulation, 2020. **141**(23): p. e884-e903.

9. Ueland, K., et al., *Maternal cardiovascular dynamics. IV. The influence of gestational age on the maternal cardiovascular response to posture and exercise.* Am J Obstet Gynecol, 1969. **104**(6): p. 856-64.

10. Luthra, A., et al., *Anesthesia in pregnancy with heart disease.* Saudi Journal of Anaesthesia, 2017. **11**(4).

11. Delgado, V., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM).* European Heart Journal, 2023. **44**(39): p. 3948-4042.

12. Hemnes, A.R., et al., *Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute.* Pulm Circ, 2015. **5**(3): p. 435-65.

13. Goland, S., et al., *Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy: data from the European Society of Cardiology initiated Registry of Pregnancy and Cardiac disease (ROPAC).* Eur Heart J, 2017. **38**(35): p. 2683-2690.

14. Afify, H., et al., *Pulmonary Hypertension in Pregnancy: Challenges and Solutions.* Integr Blood Press Control, 2022. **15**: p. 33-41.

15. Burchill, L.J., et al., *Pregnancy risks in women with pre-existing coronary artery disease, or following acute coronary syndrome.* Heart, 2015. **101**(7): p. 525.

16. Davis Melinda, B., et al., *Team-Based Care of Women With Cardiovascular Disease From Pre-Conception Through Pregnancy and Postpartum.* JACC, 2021. **77**(14): p. 1763-1777.

CHAPTER VIII

GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARI

Tiroid Disease in Pregnancy

Masum KAYAPINAR

(Dr.), Özel Perinatoloji Kliniği/Mersin
E-mail: masumkayapinar@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-6638-1940

1. Giriş

Gebelikte tiroit hastalıkları maternal ve fetal etkileri olan önemli bir endokrin problemdir. Gebelik tiroid bezinde birçok değişikliğe neden olur. Tiroid bezinin kanlanması artar ve tiroid hormonlarının üretimi artar. Hipotiroidi, hipertroidi ve bu hastalıkların subklinik varyantlarının tanısı ve tedavisi fetal nöro gelişim ve gebeliğin devamı için önemlidir.[1]

2. Hipotiroidi

Gebe popülasyonunda %0,2-1 oranında görülen endokrin problemdir. Tip 1 diyabeti olan hastalarda otoimmün tiroiditin görülme sıklığı daha yüksektir. Tsh ve T4-T3 hormon seviyelerine göre sınıflama yapılmaktadır. Tsh değerlerinin yükselmesi ve serbest T4 ve T3 seviyelerinin düşmesi sonucu ortaya çıkan klinik tablo **klinik hipotirodizm** olarak adlandırılmaktadır. Tsh seviyeleri yüksek olmasına rağmen T4-T3 seviyeleri normalse **subklinik hipotiroidizm** olarak adlandırılmaktadır. Tsh seviyeleri normal seviyedeyken T4 seviyelerinin düşük olması **hipotiroksinemi** olarak adlandırılmaktadır. [2]

2.1. Semptomlar

Gebelikte görülen semptomlar ciltte kuruluk, halsizlik, hafif kilo alımı, kabızlık, insomnia ve saç dökülmesi gibi non spesifik semptomlardır fakat bu semptomlar gebeliğin hiper metabolik durumuna bağlı olarak maskelenebilir.[2]

2.2. Komplikasyonlar

Gebelikte düşük, dekolman, erken doğum, düşük doğum ağırlığı gibi komplikasyonlar artmaktadır. Gebelikte hipotiroidi olması durumunda tiroid otoantikoları %200'ün üzerine çıkarsa fetal guatr gelişme riski ortaya çıkabilir.[3]

2.3. Tanı ve Tarama

Tüm gebelerin tiroid hastalıkları açısından taranması önerilmez. İlk prenatal vizitte tablo-1'de belirtilen yüksek riskli grubun taranması önerilmektedir. [4]

Tablo-1 Gebelikte Tiroit Hastalıklarının Taranması Gereken Durumlar

Tiroid disfonksiyonu geçmişi
Tiroid disfonksiyonu belirtileri
Bilinen tiroid antikoru pozitifliği
Guatr veya palpe edilebilir tiroid nodülü
Baş veya boyun bölgesinde ışınlama geçmişi veya önceden yapılmış tiroid cerrahisi
Yaş >30
Tip 1 diyabet veya diğer otoimmün hastalıklar
Gebelik kaybı, prematüre doğum veya kısırlık tarihi
Birden fazla gebelik (≥2)
Ailede tiroid hastalığı öyküsü
Morbid obezite (BMI ≥ 40 kg/m²)
İlaç kullanımı (amiodaron, lityum kullanımı veya son zamanlarda iyotlu radyolojik kontrast uygulanması)
Orta ile şiddetli iyot yetersizliği bilinen bir bölgede yaşama

Gebelikte tiroid fonksiyonlarının takibi Tsh ve T4 olarak ile yapılmaktadır. Tsh değerleri ve t4 değerleri için bölgesel ve gebelik haftasına göre referans değerlerin kullanılması önemlidir. TpoAb antikor pozitifliği hashimato tiroidi olan gebelerin %90'ında ötroid kadınların %2-17'sinde pozitif olabilmektedir. Antikorların plasentayı geçmesi olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabilir.[5]

2.4. Tedavi

Hamilelikte tiroid replasman tedavisi ayarlanırken Tsh değerleri 0,6-2.5 mU/L arasında tutulmalıdır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Tsh değerleri 4 hafta aralıklarla ölçülmelidir. Gebelik başlangıcında hipotroidi olan

hastaların ilaç dozlarının %20-30 oranında artırılması önerilmektedir, bunun nedeni gebelikte artan metabolizmadır.[6]

Tsh değeri 2,5-10 mU/l olan vakalarda otoantikor seviyeleri değerlendirilerek tedavi başlanmalıdır.[5]

- TSH <%2,5 veya <0.1 mU/L
  - TSH 0.1–2.5 mU/L: Daha fazla değerlendirmeye gerek yok.
  - TSH 2.5–10 mU/L:
    - TPOAb pozitif: Levotiroksin ile tedavi.
    - TPOAb negatif:
    - TSH 2.5 mU/L- 4 mU/L: Tedaviye gerek yok
    - TSH ULRR->10 mU/L: Levotiroksin ile tedavi.
    - TSH 4–10 mU/L: Levotiroksin ile tedavi.

Levotiroksin dozu 100 mikrogram olarak başlanmalıdır ve Tsh seviyelerine göre doz ayarlanmalıdır. Tiroid ilaçları alınırken emilimin engellenmemesi için prenatal vitaminlerle aralarında en az 2-3 saat olması gerekmektedir.[5]

İyot tedavisi endemik bölgelerde olan gebelere ve emziren annelere 250mcg önerilmektedir, böylece kretenizm riski azalmaktadır. [7]

2.5. Postpartum Tiroidit

Tiroid bezinin otoimmün inflamasyonu sonrası geçici tirotoksikoz durumunu takiben hipotiroidi tablosu gelişmesidir. Graves hastalığı, oto antikor pozitifliği ve lohusalık depresyonu risk faktörleri arasındadır. Doğum sonrasında ilk yıl içinde hipotiroidi gelişen hastalar mutlaka postpartum tiroidit açısından değerlendirilmelidir. Geçici hipertiroidi durumunda beta-blokörler tedavide kullanılabilir, anti-tiroid ilaçlar önerilmez. Hipotiroidi gelişen olgularda uygun dozda T4 replasmanı yapılmalıdır. Ötroid durumdaki kadınlarda 10 yıl içinde hipotiroidi gelişme riskinden dolayı yıllık Tsh takibi yapılmalıdır.[8]

3. Hipertiroidi

Gebelikte tiroid bezinin fazla çalışmasına bağlı gelişen tirotoksikoz durumudur. Genellikle düşük TSH ve yüksek T4 (veya T3) seviyeleri ile karakterizedir. En sık nedeni Graves hastalığıdır. Graves hastalığında tiroidi uyarıcı immün globulinlerin (TSI) veya tiroid uyarıcı hormon bağlayıcı inhibe edici immün globulinlerin (TBII) üretimi ile belirginleşir ve buna bağlı olarak tirotoksikoz durumu gelişebilir. Gebelik döneminde normal FT4 ve serbest

triyodotironin (FT3) seviyeleri ile, non-tiroideal hastalık olmaksızın süregelen TSH <0.1 mU/L durumuna **subklinik hipertirodizm** adı verilir.[9]

3.1. Semptomlar

Sinirlilik, titreme, diare, aşırı terleme, sıcaklık intoleransı, uykusuzluk, çarpıntı, iştah kaybı, kaşıntı, azalmış egzersiz toleransı, nefes darlığı, gözle ilgili belirtiler (sık gözyaşı, çift görme ve retro-orbital ağrı) gibi non spesifik semptomlar görülebilir fakat bunlar gebelikteki hiper metabolik durumu taklit edebilir o yüzden bu tarz semptomlarda dikkatli olunması gerekmektedir.[10]

3.2. Komplikasyonlar

Tedavi edilmemiş hipertiroidizm, gebelik öncesi veya hamilelikte, spontan gebelik kaybı, prematüre doğum, preeklampsi, dekolman, fetal ölüm, fetal büyüme geriliği (FGR), düşük doğum ağırlığı, maternal konjestif kalp yetmezliği ve tiroid fırtınası risklerinde artış ile ilişkilidir. Graves hastalığı olan kadınların yenidoğanlarında neonatal Graves hastalığı görülebilir. [11]

3.3. Tanı

Hipertiroidizm belirtileri gösteren kadınlar, serum TSH ve FT4 ile taranmalıdır. Klinik hipertiroidizm, baskılanmış TSH ve yükselmiş serum FT4 ile tanımlanır. Normal FT4 ölçümleri bulunan baskılanmış TSH olan hastalarda FT3 ölçülmesi yapılmalıdır. FT3'ün yükselmesi T3 tirotoksikozunu gösterir. [4]

Klinik hipertiroidizmi olan kadınlarda, ilk prenatal ziyarette TSI (tiroid uyarıcı immünoglobulin) ölçümü yapılmalıdır. Pozitif TSI, Graves hastalığı ile uyumludur ve antikorların varlığı, Graves hastalığını gestasyonel tirotoksikozdan ayırt etmeye yardımcı olur. TSI değerleri ≥200–500% olduğunda, fetal/neonatal hipertiroidizm riski arttığı için dikkatli olunması gerekmektedir.[12]

Geçmişte tiroid cerrahisi veya ablasyon geçiren ve hala antikor (örneğin, TSI) üreten kadınlar, maternal TSI seviyelerinin değerlendirilmesini gerektirir; çünkü bu antikorlar fetal/neonatal Graves hastalığı ile ilişkilidir. [13]

3.4. Tedavi

Gebelikte hipertirodizm tedavisinin amacı T4 seviyelerini fetal hipotiroidizm oluşturmadan normale getirmektir. Propiltiourasil (PTU) 200 mg/gün üzerinde fetal guatr riskine yol açabilir; bu nedenle FT4'ün üst sınırda tutulması, fetal hipotiroidizm riskini azaltmaya yardımcı olur.

Tedavide PTU ve metimazol kullanılabilir. Hangi ilacın seçileceği gebelik haftasına ve semptomlara göre belirlenmelidir. Metimazol aplasia cutis, koanal atrezi ve özefagus atrezisi yapabileceğinden gebeliğin ilk 16 haftası tercih edilmemelidir. Tedaviye PTU ile başlanarak 16. Haftadan itibaren metimazole geçilebilir.[14]

Diğer tedavi seçenekleri arasında olan radyoaktif iyot gebelikte kesin kontrendikedir. Radyoaktif iyot tedavisi alan hastaların 6-12 ay gebe kalması önerilmez.[1]

Propranolol, hamilelikte tercih edilen beta-blokördür ve tirotoksikozun adrenerjik semptomlarını hızla kontrol etmek için kullanılır.[5]

Cerrahi tedaviler en az tercih edilen tedavilerdir ve genellikle tiroid cerrahisi, thionamid tedavisini tolere edemeyen kadınlar için düşünülür. En uygun zaman genellikle ikinci trimesterdir.[15]

İyotun kısa süreli kullanımı semptomatik rahatlama için tercih edilebilir; ancak 2 haftadan fazla kullanımı fetal guatr riskini artırabilir bu yüzden dikkatli olunmalıdır.[16]

3.5. Tiroid Fırtınası

Hamilelikte nadir görülen, hiper metabolik ve yaşamı tehdit eden bir durumdur. Enfeksiyon, preeklampsi, şiddetli anemi ve cerrahi gibi durumlar tiroid fırtınasını tetikleyebilir.

Ateş, taşikardi, mental durum değişikliği, kalp ritim bozuklukları, konjestif kalp yetmezliği ve nadiren nöbetler, şok, stupor ve koma görülebilir.

Tanı başlangıçta klinik belirtiler ve semptomlar kombinasyonu ile konulur.

FT4 (veya FT3) seviyesinin yükselmesi ve TSH'nın çok düşük veya ölçülememesiyle konulur.

Tedavide Propiltiourasil (PTU), Potasyum İyodid, deksametazon ve propranolol verilebilir.

4. Sonuç

Gebelikte tiroid hastalıklarının tanısı ve tedavisi maternal ve fetal açıdan önemlidir. Hipotirodi fetal nöro gelişimi etkileyebilirken, hipertiroidin fazla tedavisi fetal guatra yol açabilir. Tiroid hastalıkları gebelikte abortus, erken doğum, düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz perinatal olaylara yol açabilir. Tiroid hastalığı olan gebelerin ötiroid hale getirilmesi maternal ve fetal prognoz için önemlidir.

Kaynaklar

1. Stagnaro-Green, A., et al., *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum.* Thyroid, 2011. 21(10): p. 1081-125.

2. *Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223.* Obstet Gynecol, 2020. 135(6): p. e261-e274.

3. León, G., et al., *Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain.* Paediatr Perinat Epidemiol, 2015. 29(2): p. 113-22.

4. Baskin, H.J., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism.* Endocr Pract, 2002. 8(6): p. 457-69.

5. Alexander, E.K., et al., *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum.* Thyroid®, 2017. 27(3): p. 315-389.

6. Reid, S.M., et al., *Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. 2013(5): p. Cd007752.

7. Andersson, M., et al., *Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation.* Public Health Nutr, 2007. 10(12a): p. 1606-11.

8. Argatska, A., et al., *Postpartum thyroid dysfunction in women with autoimmune thyroiditis.* Gynecol Endocrinol, 2016. 32(5): p. 379-82.

9. Brent, G.A., *Clinical practice. Graves' disease.* N Engl J Med, 2008. 358(24): p. 2594-605.

10. Dong, A.C. and A. Stagnaro-Green, *Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Thyroid, 2019. 29(2): p. 278-289.

11. Phoojaroenchanachai, M., et al., *Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight.* Clin Endocrinol (Oxf), 2001. 54(3): p. 365-70.

12. Goodwin, T.M., et al., *The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum.* J Clin Endocrinol Metab, 1992. 75(5): p. 1333-7.

13. Weetman, A.P., *Graves' disease.* N Engl J Med, 2000. 343(17): p. 1236-48.

14. Ross, D.S., et al., *2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis.* Thyroid, 2016. 26(10): p. 1343-1421.

15. Brodsky, J.B., *Anesthesia and surgery during early pregnancy and fetal outcome.* Clin Obstet Gynecol, 1983. 26(2): p. 449-57.

16. Momotani, N., et al., *Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy.* J Clin Endocrinol Metab, 1992. 75(3): p. 738-44.

BÖLÜM IX

OBSTETRİK ANAL SFİNKTER YARALANMASINDA TANI, TEDAVİ VE YÖNETİM

Diagnosis, Treatment and Management of Obstetric Anal Sphincter Injury

Duygu UÇAR KARTAL[1] & Mehmet Emre PEKER[2]

[1](Op. Dr.), Manisa Merkezefendi State Hospital,
Department of Gynecology and Obstetrics
E-mail: drdygucar@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4751-5944

[2](Op. Dr.), Manisa Merkezefendi State Hospital,
Department of Gynecology and Obstetrics
E-mail: epekerrr@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3344-2935

1. Giriş

Kadınlarda perineal travmanın en yaygın nedeni vajinal doğumdur ve yaklaşık 10 kadından 9'u etkilenir. (1,2) Perineal travmanın şiddetini derecelendirmek için Sultan sınıflandırması önerilmektedir. (3) Bu sınıflamaya göre üçüncü ve dördüncü derece yaralanmalara karşılık gelen obstetrik anal sfinkter yaralanmaları (OASİS); doğum sırasında sıklıkla karşılaşılan, ancak yeterince dikkatle ele alınmadığı takdirde ciddi uzun vadeli etkiler yaratabilen bir komplikasyondur.

Bu yaralanmalar, doğum sırasında özellikle zorlayıcı faktörlerin etkisiyle, anüs çevresindeki kaslar olan anal sfinkterin bütünlüğünün bozulmasıyla oluşur. Sadece dış anal sfinkteri değil, aynı zamanda iç anal sfinkteri ve hatta rektum mukozasını da etkileyebilir. Anal sfinkter kasları, dışkılama ve gaz kontrolü

gibi temel işlevlerin yerine getirilmesinde kritik bir rol oynar. Bu nedenle anal sfinkterin zarar görmesi, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir ve hem fiziksel hem de psikolojik açıdan uzun süreli zorluklar yaratabilir. (4,5)

OASİS, doğum sırasında uygulanan doğum yöntemlerine, doğumun seyri ve fetal özelliklere bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu konu ile ilgili olarak yapılmış çalışmalarda; artmış fetal doğum ağırlığı, fetal malpozisyon (oksiput posterior), orta hat epizyotomi, operatif vajinal doğum ve primiparite başta olmak üzere birçok risk faktörü tanımlanmıştır. (6,7)

Anal sfinkter yaralanmalarının sıklığı, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olma potansiyeline sahiptir. Yapılan araştırmalar, doğum sırasında bu tür yaralanmaların, kadınların doğum sonrası iyileşme süreçlerini zorlaştırabileceğini ve bazen kalıcı işlev kayıplarına yol açabileceğini göstermektedir. (8,9) Tedavi edilmediği takdirde cinsel fonksiyon bozuklukları ile birlikte fekal/gaz inkontinansı gibi ciddi maternal morbiditelere sebep olabildiğinden erken teşhisi ve doğru yönetimi uzun dönem komplikasyonlarından kaçınılması için büyük önem arz etmektedir.

2. Risk Faktörleri

Perineal hasarı önlemeye yönelik stratejiler, değiştirilebilir risk faktörlerinin tespit edilmesi ve bunları en aza indirmeye yönelik önlemler alınmasına odaklanmalıdır. Perineal travmayla bağlantılı değiştirilebilir risk faktörleri arasında operatif vajinal doğum ve sakrumun daha esnek olduğu doğum pozisyonları bulunur. Özellikle litotomi, sırtüstü ve oturma pozisyonları bu riski artırırken, çömelme, diz çökme ve lateral pozisyonlar daha koruyucu olabilir. Bununla birlikte, değiştirilemeyen risk faktörleri arasında ileri yaşta gebelik, postterm doğum, yüksek fetal doğum ağırlığı, perineal ödem ve doğumun ikinci evresinin uzaması sayılabilir. (10-12)

OASIS ile ilişkili değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörlerini belirlemek amacıyla daha önce çeşitli meta-analizler yapılmıştır. Pergialiotis ve ark., OASIS geçiren 22.280 kadının incelendiği araştırmalarında, değiştirilemez risk faktörleri arasında Asya kökenli olmak, ilk doğum, doğumun başlatılması ve hızlandırılması, fetal malpozisyon (oksiput posterior) ve yüksek fetal doğum ağırlığını tespit etmiştir. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında ise epidural anestezi, orta hat epizyotomi ve operatif vajinal doğum yer almaktadır. Ayrıca, sezaryen sonrası yapılan ilk vajinal doğumun da OASIS riskini artırdığı gösterilmiştir. (12)

Uebergang ve ekibi tarafından gerçekleştirilen retrospektif kohort çalışmasında (455.000 kadın üzerinde), doğum şekli, vücut kitle indeksi (VKİ), anne yaşı, bebek doğum ağırlığı, epizyotomi ve epidural gibi faktörler kontrol edildikten sonra, sezaryen doğumdan sonraki ilk vajinal doğumda OASİS riskinin %21 oranında artırdığı belirlenmiştir. (13) Öte yandan, perineal uzunluğun da ciddi perineal yaralanma riskini artıran bir diğer faktör olarak gözlemsel çalışmalarda ortaya konmuştur. Aytan ve ekibinin yaptığı araştırmada, nullipar kadınlarda perineal uzunluğun 3 cm'den kısa olması, özellikle orta hat epizyotomi uygulanması durumunda, OASİS ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. Benzer şekilde, multipar kadınlarda 2,5 cm'den kısa perineal uzunluğun OASİS riskini yükselttiği saptanmıştır. (14,15)

İlk vajinal doğumda perineal yaralanmalar daha sık görülse de, ikinci doğumda spontan yırtık oluşma riskinin, ilk doğum sırasında yaşanan perineal travmanın şiddetiyle doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Martin ve ekibinin 1.895 kadın üzerinde gerçekleştirdiği retrospektif araştırmada, anne yaşı, bebek doğum ağırlığı, gebelik süresi, baş çevresi, fetal duruş ve doğum şekli gibi faktörler kontrol edildikten sonra, geçmişte perineal travma yaşamış kadınların ikinci doğumda spontan perineal yaralanma (ikinci derece yırtık ve OASİS) riskinin üç kat arttığı belirlenmiştir. Özellikle ilk doğumda meydana gelen perineal hasarın derecesi, bu riskin daha da yükselmesine neden olmuştur. (16)

Daha önce OASİS geçiren kadınlarda, sonraki doğumlarda benzer bir yırtığın tekrarlama ihtimali de artmaktadır. Bu konuda yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analiz, 99.042 kadını kapsayan 16 farklı çalışmayı analiz etmiş ve OASİS'in tekrarlama oranının %2 ile %13,4 arasında değiştiğini, ortalama olarak ise %6,3 olduğunu ortaya koymuştur. (17,18)

3. Sınıflama

Sultan tarafından tanımlanan aşağıdaki sınıflandırma Uluslararası İnkontinans Konsültasyonu ve the Royal College of Obstetrics and Gynecology (RCOG) tarafından da benimsenmiştir: (19-21)

- Birinci derece yırtık: Perineal cilt ve/veya vajinal mukozada hasarlanma.
- İkinci derece yırtık: Perine kaslarını içeren ancak anal sfinkteri içermeyen perine hasarı.
- Üçüncü derece yırtık: Anal sfinkter kompleksini içeren perine hasarlanması:

Derece 3a yırtık: Eksternal anal sfinkter kasının (EAS) %50'sinden azının hasarlanması.

Derece 3b yırtık: EAS kasının %50'sinden fazlasının hasarlanması.

Derece 3c yırtık: EAS ve internal anal sfinkterin (IAS) birlikte hasarlanması.

o Dördüncü derece yırtık: Anal sfinkter kompleksini (EAS ve IAS) ve anorektal mukozayı içeren perine yaralanması.

4. Tanı Testleri

Vajinal doğum yapan tüm kadınlarda perine yırtığı oluşma riski bulunduğundan, doğumdan hemen sonra kapsamlı bir fizik muayene yapılması gerekmektedir.

Perine muayenesi ve rektal görüntülemeyi de içeren doğru klinik değerlendirme, OASİS'in erken tespitinde en güvenilir tanı yöntemi olmaya devam etmektedir. (22) Ancak, doğum sırasında sfinkter yaralanmalarının %80'e varan oranda gözden kaçırıldığı bildirilmiştir. (23) Bu durum, tanı konulamayan yaralanmaların yaygınlığını ortaya koymakta ve anal sfinkter değerlendirmesinde görüntüleme tekniklerinin kullanımının önemini vurgulamaktadır.

4.1 Görüntüleme Yöntemleri

OASİS'in erken teşhisinde görüntüleme yöntemlerinin kullanımı, görüntülerin yanlış yorumlanma olasılığı ve bu durumun OASİS sıklığını olduğundan fazla gösterme riski nedeniyle kısıtlıdır. Özellikle, vajinal doğum sonrası anal sfinkter değerlendirmesinde endoanal ultrasonun (EAUS) kullanılmaya başlamasıyla birlikte, OASİS tespit oranlarında belirgin bir artış gözlemlenmiştir (%11 ile %36 arasında değişen oranlar bildirilmiştir). Ancak, bu bulguların klinik açıdan anlamlı bir hasarı yansıtıp yansıtmadığı hala net değildir. (24,25) OASİS tanısında kullanılan görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırması Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. OASIS'in değerlendirilmesinde kullanılan tanı araçlarının karşılaştırılması (4)

Tanı Testi	Hassasiyet	Kesinlik	Tekrarlana-bilirlik	Ameliyat Sırasında Kullanım
Geleneksel				
EAU	++	++	-	+
Anorektal Manometri	+	+	+	-
MR	++	++	++	-
Deneysel				
TPU'lar	+	+	-	+
Empedans Spektroskopisi	+	+	++	-

Hangi kadınların ek görüntüleme yöntemlerinden fayda sağlayacağı konusunda henüz ortak bir görüş bulunmamaktadır. Görüntüleme kararı genellikle sağlık profesyonelinin tercihine ve mevcut ekipmanın erişilebilirliğine bağlı olarak verilmektedir.

Endoanal ultrason (EAUS), anal sfinkter yaralanmalarının tespitinde ve hasarın kapsamını değerlendirmede altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Üç boyutlu EAUS (3D-EAUS), küçük ve gözden kaçabilecek sfinkter yaralanmalarının belirlenmesine de yardımcı olur. Anne için minimal rahatsızlık yaratırken, yüksek doğruluk ve hassasiyet sunar. (26,27) Bu yöntem, hangi yaralanmaların cerrahi müdahaleden fayda göreceğini belirlemeye ve sfinkter kopmalarının yerini tespit etmeye yardımcı olarak ameliyat sırasında da kullanılabilir.

Gelecekteki doğum şeklinin planlanmasında da önemli bir rol oynayabilecek EAUS'un yanı sıra, transperineal ultrason (TPUS) da anal sfinkter anomalilerini ve pelvik tabanın işlevsel yapısını değerlendirmek için kullanılmaktadır.

EAUS ile karşılaştırıldığında, TPUS; daha erişilebilir, daha az invaziv ve hastalar için daha kabul edilebilir bir seçenek sunar. Bu nedenle, son yıllarda TPUS daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır. Ancak, panoramik görüntü sağlayamaması ve EAUS'a göre daha zayıf doku ayrımı gibi sınırlamaları, bu yöntemin klinik kullanımda daha yaygınlaşmasını engellemiştir. (28,29)

MRI, invaziv olmaması, tekrarlanabilirliği, operatöre bağımlı olmaması ve objektif sonuçlar sunması gibi avantajlarla, farklı çalışma grupları arasında karşılaştırma yapmayı mümkün kılar. EAUS'un kullanılmadığı, ancak MRI olan

merkezlerde, özellikle fistül şüphesi durumlarında tanı koyma sürecine yardımcı olabilir.

Anorektal manometri ise anal sfinkter fonksiyonunun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir. (31) Ancak, bu yöntemin uzun sürmesi, rahatsız edici olması ve uzmanlık gerektiren bir tanı aracı olması gibi dezavantajları, kullanımını sınırlamaktadır.

4.2 Tahmin Modelleri

Mevcut literatürde, klinisyenlerin değiştirilemeyen risk faktörlerini dikkate almalarına ve OASIS riskini azaltmak için obstetrik uygulamalarda değişiklik yapmalarına yardımcı olabilecek tahmin modelleri geliştirilmiştir. Sezaryen sonrası vajinal doğumun OASIS açısından bir risk faktörü olduğu göz önüne alındığında, Luchristt ve ekibi, antenatal faktörler (anne yaşı, doğumdaki VKİ, daha önce vajinal doğum yapmış olma, sigara kullanımı) ve doğum sırasında ortaya çıkan faktörleri (operatif vajinal doğum) kullanarak bu hasta grubunda OASİS riskini tahmin etmeye yönelik bir model oluşturmayı hedeflemiştir. (32)

Geliştirilen modelde, sezaryen sonrası vajinal doğum yapan kadınlar arasında OASİS ile en güçlü bağımsız risk faktörleri olarak operatif vajinal doğum ve ileri anne yaşı belirlenmiştir. Buna karşın, daha önce vajinal doğum yapmış olmak ve yüksek VKİ, koruyucu faktörler olarak değerlendirilmiştir. Modelin hem iç doğrulama (uyum indeksi = 0,79) hem de dış doğrulama (uyum indeksi = 0,71) süreçlerinde iyi performans gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak, OASİS riskini en aza indirmek için en etkili tahmin modellerinin, doğum öncesi danışmanlık sürecinde kullanılabilenler olduğu vurgulanmaktadır.

Bu bağlamda, Webb ve ekibi tarafından 71.469 kadının dahil edildiği retrospektif bir kohort çalışması yürütülmüştür. Çalışmada, yalnızca doğum öncesinde bilinen değişkenler kullanılarak tahmin modeli oluşturulmuş ve OASI oranı %2,5 olarak bulunmuştur. En önemli tahmin faktörleri arasında ileri anne yaşı, fetal malpozisyon (oksipito-posterior), doğumun başlatılması veya hızlandırılması ve tahmini fetal doğum ağırlığının 4000 g veya daha fazla olması yer almıştır. (33) Bununla birlikte, modelin düşük özgüllüğü nedeniyle klinik kullanıma uygunluğu sorgulanmaktadır. Yüksek yanlış pozitif tahmin oranı, gereksiz müdahalelere yol açabileceği için, doğum öncesi süreçte kadınlara daha güvenilir danışmanlık sunulmasını sağlayacak klinik olarak daha kullanışlı tahmin modellerinin geliştirilmesi adına ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. Cerrahi Onarım

Perineal yırtıkların tedavisinde, gerektiğinde, tedaviye başlamadan önce içeriden dışarıya doğru yaklaşarak, öncelikle servikal ve yüksek vajinal yırtıkların düzeltilmesi gerekmektedir.

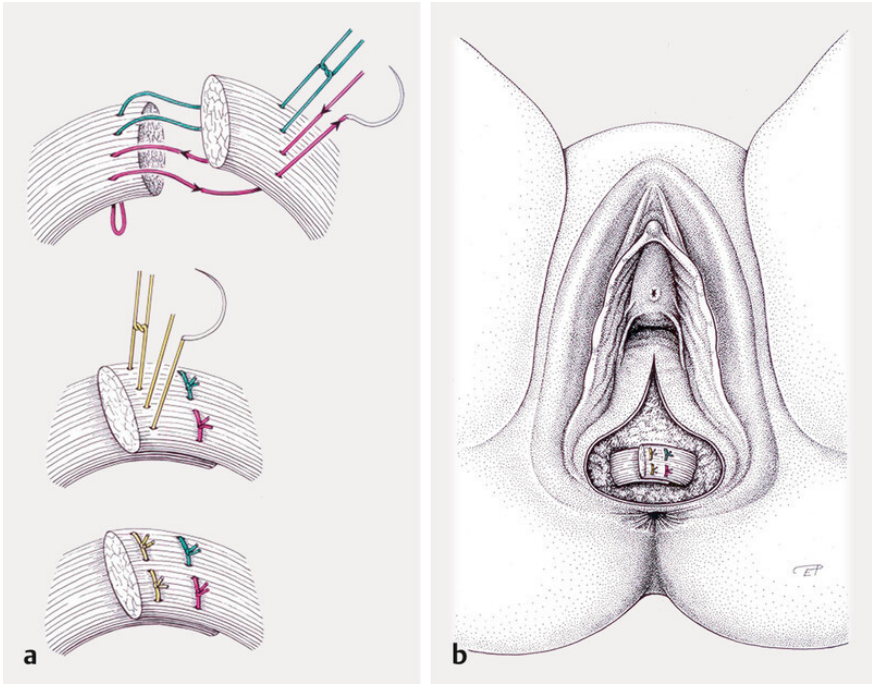
Dördüncü derece yırtıklarda, anorektal epiteli, travmatik olmayan uçtan uca 3-0 dikişler ile onarmak önemlidir. İç anal sfinkterin uçları belirlenebilirse, bu uçlar, tercihen 3-0 dikişlerle ve travmaya neden olmadan, kesik şilte dikişleri kullanılarak yaklaştırılmalıdır. (34,35)

Dış anal sfinkterin uçları net bir şekilde belirlenmeli ve Allis klempleriyle tutularak, harici anal sfinkterin atravmatik U dikişleriyle, tercihen 2-0 dikişler kullanılarak onarılmalıdır. Onarımda iki ana teknik tercih edilebilir: örtüşen teknik ve uçtan uca teknik. Kas tamamen yırtılmamışsa, uçtan uca teknik tercih edilmelidir. (36,37)

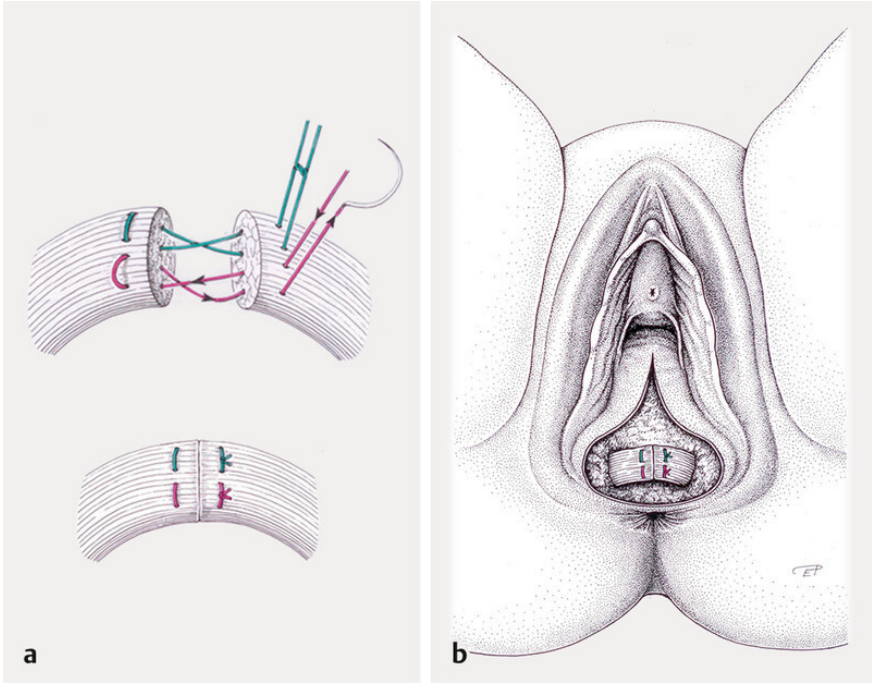
Kısmi kalınlıkta EAS yırtıkları (derece 3a ve kısmi kalınlık 3b) söz konusu olduğunda, bu tür yırtıkların üst üste gelmesi, onarım sırasında aşırı gerginlik yaratacağından, uçtan uca onarım tercih edilmelidir. Yırtık uçları, kesik veya sekiz rakamı şeklinde dikişler (genellikle dört veya beş adet) kullanılarak birbirine yaklaştırılır. Üst üste bindirme tekniği, yalnızca tam kalınlıktaki yırtıklar için uygundur, çünkü kasın iki serbest ucu, uygun gerilimsiz bir onarım için gereklidir. Yırtık uçları birleştirilir ve kas uçlarının 1-1,5 cm›lik kısmı üst üste bindirilip, çift taraflı olarak dikilir. (35-37)

Bir meta-analiz, iki onarım tekniği arasında perineal ağrı, dispareuni, gaz kaçırma ve fekal inkontinans oranlarında önemli bir fark bulamamıştır. Ancak, örtüşen tekniği kullanan grupta, uçtan uca tekniğiyle karşılaştırıldığında 12 ay sonunda fekal inkontinans riski belirgin şekilde daha düşüktür. (37)

Bundan sonra yapılan bir randomize çalışma, örtüşme tekniğiyle ilişkili daha kötü işlevsel sonuçları belgeleyerek bu tekniğin etkinliğini sorgulamıştır. Ancak, en uygun cerrahi yöntemi belirlemek zordur ve cerrahın en aşina olduğu yöntem kullanılmalıdır. (36) Her iki yönteme ait görseller Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Üst Üste Bindirme Tekniği (38)



Şekil 2. Uçtan Uca Teknik (38)

OASIS'in yönetiminde, yırtılmış anorektal mukoza ile iç ve dış anal sfinkterin onarım sürecinde özel dikkat gösterilmesi gerekir. Ameliyat sonrası geniş spektrumlu antibiyotik, oral laksatif ve analjezi kullanımı da önerilmektedir. (39-41)

6. Anal İnkontinans Gelişen Vakaların Yönetimi

OASIS sonrasında fekal inkontinans (FI), ilk anal sfinkter yaralanmasının üzerinden birkaç yıl sonra gelişebilir. Bu durum, hem tespit edilmeyen bir anal sfinkter yaralanmasından hem de sfinkteroplasti sonrası işlevsel başarısızlıktan kaynaklanabilir. FI'nin tedavisi genellikle zordur ve her hasta için ayrı bir yaklaşım gerektirir. Tedavi seçenekleri, konservatif yöntemlerden daha müdahaleci yaklaşımlara kadar geniş bir yelpazeye yayılmaktadır. (42)

Dışkı kıvamının düzeltilmesi, beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, sıvı alımının düzenlenmesi ve bağırsak hareketliliğini azaltmaya yönelik farmakolojik tedaviler, etkili olduğu kanıtlanmış yaklaşımlar arasındadır. Farmakolojik tedavi seçenekleri arasında, çinko-alüminyum merhem, inkontinans skorunu iyileştirerek hastaların FI ile ilişkili yaşam kalitesini artırmakta, bu etkiyi düz kas kasılmalarını artırarak sağladığı düşünülmektedir. (42) Pelvik taban fizyoterapisi (PFPT), yukarıdaki yöntemlerle yeterli sonuç alınamayan durumlarda, invaziv olmayan bir alternatif tedavi olarak değerlendirilebilir.

İlk sfinkter yaralanmasından birkaç ay veya yıl sonra yapılan rekonstrüktif cerrahi, sekonder onarım olarak adlandırılır. Bu süreç, birincil onarımda izlenen benzer prensiplere dayanır ve kolorektal cerrahlar veya uygun eğitim almış jinekologlar tarafından yapılabilir. Birincil cerrahi müdahalenin başarısız olduğu durumlarda, tekrar sfinkter onarımı ancak diğer tedavi seçenekleri etkisiz kaldığında veya başarısızlığa yol açan belirgin bir neden bulunduğunda düşünülmelidir.

Sakral sinir modülasyonu (SNM), minimal invaziv, etkili ve sürdürülebilir bir tedavi seçeneği olarak fekal inkontinans (FI) için son derece yararlı bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, sakral sinirlerin sürekli elektriksel uyarımı yoluyla bozulmuş sfinkter fonksiyonunun iyileştirilmesini sağlar. FI'nin çeşitli nedenlerine (OASİS, pudendal nöropati, başarısız sfinkteroplasti) bakılmaksızın, SNM'nin kontinans mekanizmasını iyileştirmede etkinliği sürekli olarak kanıtlanmıştır. (22)

7. Sonuç

Obstetrik anal sfinkter yaralanmaları, vajinal doğum sırasında görülebilen önemli bir komplikasyondur. Bu tür yaralanmaların erken tespiti ve tedavisi, uzun vadeli komplikasyonları önlemede büyük önem taşır. Doğum sonrası hastaların anal fonksiyonlarını izlemek önemlidir. Bunun için, anal manometri veya ultrason gibi araçlar kullanılabilir.

Farklı kılavuzlar incelendiğinde özellikle OASIS'in önlenmesi için rutin epizyotomi kullanımı önerilmezken, doğumun ikinci evresinde sıcak perineal kompres ve perineal masajın koruyucu bir rolü olduğu görülmektedir.

İleri derecede hasar durumlarında hem cerrahi hem de konservatif tedavi seçeneklerinin etkili bir şekilde uygulanması, komplikasyonları minimize edebilir ve hastaların anal fonksiyonlarını geri kazanmasına yardımcı olabilir. Erken müdahale ve multidisipliner bir yaklaşım, bu durumun yönetiminde kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Fernando R.J., Sultan A.H., Freeman R.M., Williams A.A., Adams E.J. The Management of Third- and Fourth-Degree Perineal Tears. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; London, UK: 2015. Green-Top Guideline No. 29.

2. Smith LA, Price N, Simonite V, Burns EE. Incidence of and risk factors for perineal trauma: a prospective observational study. BMC Pregnancy Childbirth. 2013;13:59. Published 2013 Mar 7. doi:10.1186/1471-2393-13-59

3. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 198: Prevention and Management of Obstetric Lacerations at Vaginal Delivery. Obstet Gynecol. 2018;132(3):e87-e102. doi:10.1097/AOG.0000000000002841

4. Spinelli A, Laurenti V, Carrano FM, Gonzalez-Díaz E, Borycka-Kiciak K. Diagnosis and Treatment of Obstetric Anal Sphincter Injuries: New Evidence and Perspectives. J Clin Med. 2021;10(15):3261. Published 2021 Jul 23. doi:10.3390/jcm10153261

5. Hoeller A, Birri J, Ochsenbein-Koelble N, Richter A, Zimmermann R, Kimmich N. Effect of a perineal protection device in vacuum-assisted births-a prospective randomized controlled interventional trial. Am J Obstet Gynecol MFM. 2024;6(12):101532. doi:10.1016/j.ajogmf.2024.101532

6. Lowder JL, Burrows LJ, Krohn MA, Weber AM Birincil ve sonraki anal sfinkter yırtıkları için risk faktörleri: Parite ve önceki doğum şekline göre

kohortların karşılaştırılması. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007;196:344.e1–344.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2006.10.893.

7. Jha S, Parker V. Risk factors for recurrent obstetric anal sphincter injury (rOASI): a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J. 2016;27(6):849-857. doi:10.1007/s00192-015-2893-4

8. Adhikari SP, Poudel S, Baidhya SA, Yadav M. Obstetric Characteristics and Functional Outcomes in Women with Obstetric Anal Sphincter Injury. J Nepal Health Res Counc. 2024;22(1):73-79. Published 2024 Jun 22. doi:10.33314/jnhrc.v22i01.5118

9. Sideris M, McCaughey T, Hanrahan JG, et al. Risk of obstetric anal sphincter injuries (OASIS) and anal incontinence: A meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;252:303-312. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.06.048

10. Jansson MH, Franzén K, Hiyoshi A, Tegerstedt G, Dahlgren H, Nilsson K. Risk factors for perineal and vaginal tears in primiparous women - the prospective POPRACT-cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20(1):749. Published 2020 Dec 2. doi:10.1186/s12884-020-03447-0

11. Pergialiotis V, Vlachos D, Protopapas A, Pappa K, Vlachos G. Risk factors for severe perineal lacerations during childbirth. Int J Gynaecol Obstet. 2014;125(1):6-14. doi:10.1016/j.ijgo.2013.09.034

12. Pergialiotis V, Bellos I, Fanaki M, Vrachnis N, Doumouchtsis SK. Risk factors for severe perineal trauma during childbirth: An updated meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;247:94-100. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.02.025

13. Uebergang J, Hiscock R, Hastie R, et al. Risk of obstetric anal sphincter injury among women who birth vaginally after a prior caesarean section: A state-wide cohort study. BJOG. 2022;129(8):1325-1332. doi:10.1111/1471-0528.17063

14. Lane TL, Chung CP, Yandell PM, Kuehl TJ, Larsen WI. Perineal body length and perineal lacerations during delivery in primigravid patients. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2017;30(2):151-153. doi:10.1080/08998280.2017.11929564

15. Aytan H, Tapisiz OL, Tuncay G, Avsar FA. Severe perineal lacerations in nulliparous women and episiotomy type. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;121(1):46-50. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.10.013

16. Martin S, Labrecque M, Marcoux S, Bérubé S, Pinault JJ. The association between perineal trauma and spontaneous perineal tears. J Fam Pract. 2001;50(4):333-337.

17. D'Souza JC, Monga A, Tincello DG, et al. Maternal outcomes in subsequent delivery after previous obstetric anal sphincter injury (OASI): a multi-centre retrospective cohort study. Int Urogynecol J. 2020;31(3):627-633. doi:10.1007/s00192-019-03983-0

18. Jha S, Parker V. Risk factors for recurrent obstetric anal sphincter injury (rOASI): a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J. 2016;27(6):849-857. doi:10.1007/s00192-015-2893-4

19. Okeahialam NA, Taithongchai A, Thakar R, Sultan AH. Corrigendum to 'The incidence of anal incontinence following obstetric anal sphincter injury graded using the Sultan classification: A network meta-analysis' [American Journal of Obstetrics and Gynecology 228/6 (2023) 675-688]. Am J Obstet Gynecol. 2024;230(5):581. doi:10.1016/j.ajog.2024.02.001

20. Sultan AH, Monga A, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female anorectal dysfunction. Int Urogynecol J. 2017;28(1):5-31. doi:10.1007/s00192-016-3140-3

21. Sultan, A. H. (1999). Obstetrical perineal injury and anal incontinence. Clinical Risk, 5(6), 193-196.

22. Paquette IM, Varma MG, Kaiser AM, Steele SR, Rafferty JF. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guideline for the Treatment of Fecal Incontinence. Dis Colon Rectum. 2015;58(7):623-636. doi:10.1097/DCR.0000000000000397

23. Guzmán Rojas RA, Shek KL, Langer SM, Dietz HP. Prevalence of anal sphincter injury in primiparous women. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(4):461-466. doi:10.1002/uog.12481

24. Thomas GP, Gould LE, Casunuran F, Kumar DA. A retrospective review of 1495 patients with obstetric anal sphincter injuries referred for assessment of function and endoanal ultrasonography. Int J Colorectal Dis. 2017;32(9):1321-1325. doi:10.1007/s00384-017-2851-3

25. Andrews V, Sultan AH, Thakar R, Jones PW. Occult anal sphincter injuries--myth or reality?. BJOG. 2006;113(2):195-200. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00799.x

26. Taithongchai A., van Gruting I.M., Volløyhaug I., Arendsen L.P., Sultan A.H., Thakar R. Comparing the diagnostic accuracy of 3 ultrasound modalities for diagnosing obstetric anal sphincter injuries. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019;221:134.e1–134.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2019.04.009.

27. Abdool Z., Sultan A.H., Thakar R. Ultrasound imaging of the anal sphincter complex: A review. Br. J. Radiol. 2012;85:865–875. doi: 10.1259/bjr/27314678.

28. Valsky DV, Cohen SM, Lipschuetz M, Hochner-Celnikier D, Yagel S. Three-dimensional transperineal ultrasound findings associated with anal incontinence after intrapartum sphincter tears in primiparous women. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;39(1):83-90. doi:10.1002/uog.10072

29. Turel Fatakia F, Subramaniam N, Bienkiewicz J, Friedman T, Dietz HP. How repeatable is assessment of external anal sphincter trauma by exoanal 4D ultrasound?. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(6):836-840. doi:10.1002/uog.20175

30. Kirss J., Huhtinen H., Niskanen E., Ruohonen J., Kallio-Packalen M., Victorzon S., Victorzon M., Pinta T. Comparison of 3D endoanal ultrasound and external phased array magnetic resonance imaging in the diagnosis of obstetric anal sphincter injuries. Eur. Radiol. 2019;29:5717–5722. doi: 10.1007/s00330-019-06125-8.

31. Van Koughnett J.A.M., da Silva G. Anorectal physiology and testing. Gastroenterol. Clin. N. Am. 2013;42:713–728. doi: 10.1016/j.gtc.2013.08.001.

32. Luchristt D, Brown O, Pidaparti M, Kenton K, Lewicky-Gaupp C, Miller ES. Predicting obstetrical anal sphincter injuries in patients who undergo vaginal birth after cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 2021;225(2):173.e1-173.e8. doi:10.1016/j.ajog.2021.02.014

33. Webb SS, Hemming K, Khalfaoui MY, et al. An obstetric sphincter injury risk identification system (OSIRIS): is this a clinically useful tool?. Int Urogynecol J. 2017;28(3):367-374. doi:10.1007/s00192-016-3125-2

34. Thakar R, Sultan A H. Management of obstetric anal sphincter injury. Obstet Gynecol. 2003;5:72–78.

35. *Sultan A H, Monga A K, Kumar D. Primary repair of obstetric anal sphincter rupture using the overlap technique. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106:318–323. doi: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08268.x.*

36. Farrell S A, Gilmour D, Turnbull G K. Overlapping compared with end-to-end repair of third- and fourth-degree obstetric anal sphincter tears: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2010;116:16–24. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e366ef.

37. Fernando R J, Sultan A H, Kettle C. Repair techniques for obstetric anal sphincter injuries: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2006;107:1261–1268. doi: 10.1097/01.AOG.0000218693.24144.bd.

38. Kropshofer S, Aigmüller T, Beilecke K, et al. Management of Third and Fourth-Degree Perineal Tears After Vaginal Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/079, December 2020). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2022;83(2):165-183. Published 2022 Dec 7. doi:10.1055/a-1933-2647

39. Lewicky-Gaupp C, Leader-Cramer A, Johnson L L. Wound complications after obstetric anal sphincter injuries. Obstet Gynecol. 2015;125:1088–1093. doi: 10.1097/AOG.0000000000000833.

40. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Obstetric Anal Sphincter Injuries at Vaginal Delivery: A Review of Recently Published National Guidelines. Obstet Gynecol Surv. 2018;73(12):695-702. doi:10.1097/OGX.0000000000000622

41. Kirss J, Pinta T, Bockelman C. Factors predicting a failed primary repair of obstetric anal sphincter injury. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016;95:1063–1069. doi: 10.1111/aogs.12909.

42. Simillis C., Lal N., Pellino G., Baird D., Nikolaou S., Kontovounisios C., Smith J.J., Tekkis P.P. A systematic review and network meta-analysis comparing treatments for faecal incontinence. Int. J. Surg. 2019;66:37–47. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.04.007.

BÖLÜM X

PREMATÜR OVARYEN YETMEZLİĞE YAKLAŞIM

Approach to Premature Ovarian Failure

Ufuk ATLIHAN[1] & Mehmet Emre PEKER[2]

[1](Op. Dr.), Manisa Merkezefendi State Hospital,
Department of Gynecology and Obstetrics
E-mail: cfl.ufuk @gmail.com
ORCID: 0000-0002-2109-1373

[2](Op. Dr.), Manisa Merkezefendi State Hospital,
Department of Gynecology and Obstetrics
E-mail: epekerrr@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3344-2935

1. Giriş

Prematür ovaryen yetmezlik (POY) ilk kez 1930 yılında, adet gecikmesi ve üriner gonadotropin seviyesinde meydana gelen artış olarak ifade edilmiştir. (1) Kadınlarda < 40 yaşta, düzensiz menstrüel sikluslarla birlikte, yüksek folikül stimule edici hormon (FSH) düzeylerinin görülmesi, POY tanısı koydurmaktadır. POY varlığında aralıklı olarak ovaryen fonksiyonlar geri dönebilir ve adet görülebilir. Bu nedenle, amenore varlığının olması POY tanısı koymak için kesin şart değildir. (2,3) Conway ve ark.'nın yaptığı çalışmada artmış gonadotropin seviyeleri tespit edilen POY'lu hastaların yaklaşık %60'ında östradiol seviyelerinin arttığı ve folikül gelişiminin olduğunu bildirilmiştir. (4) Anasti ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, POY tanısı almış normal karyotipli hastaların yarısında östradiol seviyelerinin > 50 pg/ml olduğunu, %20'sinde ise ovulasyonun oluştuğunu ve serum progesteron seviyelerinin 3 pg/ml'nin üzerine çıktığını bildirmiştir.

(2) >15 yaş ve sekonder seks karakterleri gelişmesine rağmen adet göremeyen hastalarda veya >13 yaş olmasına rağmen sekonder seks karakterleri gelişmeyen hastalarda, adetin olmaması, ya da düzenli menstrüasyon gören kadınlarda 6 ay boyunca görülen amenore POY'u akla getirmeli ve tanıya yönelik inceleme yapılmalıdır. (5) POY tipik olarak; primer veya sekonder amenore, aralıklı hipoöstrojenizm, menopoz sonrası dönemde hipergonadotropinizm varlığı ve tanı zamanının < 40 yaş olması olarak belirlenmiştir. (6–12) POY, kadınların yaklaşık %0,3-1 bölümünü etkilemektedir. (13,14) Sosyal v ekonomik düzeyi ileri toplumlarda, menopoz, ortalama 48-50 yaş civarında görülmektedir. (15) Kadınlarda, 45 yaş sonrasında menopoza girme oranı ise %88 olarak saptanmıştır. 40-45 yaş arasında ise %5-10 oranında menopoz görülebilmektedir. Bu durum, erken menopoz olarak adlandırılmaktadır. (16) Doğumda, sayısı 500.000-1.000.000 civarı olan primordial follikülden, yaklaşık 400'ü, reprodüktif dönemdeki bir kadında, matür oosite ilerleyerek, ovulasyon ve fertilizasyon kapasitesine ulaşır. Bu primordial hücreler yenilenemez ve değiştirilemez. (17) POY saptanan hastaların %2,5 bölümü adolesan dönemde görülür ve çoğu zaman infertiliteye yol açan geri döndürülemez bir patolojiye neden olur. (18) 40 yaşından önceki her on yılda POY prevalansının 10 kat azaldığı tahmin edilmektedir. Bu nedenle, normal bir karyotipin varlığında 30 yaşındaki kadınların 1/1.000'inde POY, 20 yaşındaki kadınların 1/10.000'inde POY ve 1/100.000'inde gonadal yetmezlik ve primer amenore görülür. (19,20) POY'un, primer amenore vakalarının %10-28'inin ve sekonder amenore vakalarının %4-18'inin etkeni olduğu görülmüştür. (21,22) 16-20. gebelik haftalarından puberteye kadar apopitozis olarak adlandırılan programlanmış hücre ölümünün prematür ovaryen yetmezlik patogenezinde oldukça önem arz ettiği ifade edilmektedir. Bu alanda gerçekleştirilen araştırmalarda; gonadotropinler, östrojen, büyüme faktörleri, sitokinler, aktin-skeletin reorganizasyonu ve nitrik oksitin hücreyi apoptozdan koruduğu ve bunun aksine TNFα, fas ligandları, androjenlerin ise apoptozu uyardığı bildirilmiştir. (23-26) POY klinik değerlendirmesinde, öncelikle gebeliğin dışlanması gerekmektedir. Bununla birlikte, tiroid stimule edici hormon (TSH), prolaktin, FSH, lüteinleştirici hormon (LH), östradiol düzeyi ölçümleri yapılmalıdır. Yüksek FSH değeri ölçülen kadınlar, testlerin tekrarlanması için, 4-6 hafta sonra kontrole çağırılmalıdır. Bu testlerin yanında, anti-müllerian hormon (AMH) ve antral follikül sayısı (AFS) değerlendirilmesi de over rezervini değerlendirmek açısında en önemli testler olarak kabul edilmektedir. (27-28)

2. Etyoloji

Over dokusunun gelişiminde ve fonksiyonlarında birçok etken rol almaktadır. Bu etkenlerin hassas bir denge halinde koordineli olması ile sağlıklı over fonksiyonu sağlanmaktadır. Bu faktörlerden herhangi birinde oluşabilecek bir problem ise over fonksiyonlarına zarar vermektedir. POY heterojen, multifaktöriyel bir hastalıktır ve etyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir.

2.1.1. Kromozomal ve Genetik Nedenler

Primer amenore ile başvuran POY tanılı kadınlarda %50 oranında kromozomal anormallikler bulunur. Sekonder amenore ile başvuran kadınlarda ise POY insidansı daha düşük saptanmıştır. X kromozomu anormallikleri, ailesinde POY öyküsü olan hastalarda daha sık görülür. Bu anormallikleri belirlemenin POY yönetimi üzerinde çok az etkisi olsa da bunların varlığı veya yokluğu diğer aile üyelerinin aile planlaması kararlarına yardımcı olabilir. X kromozomundaki delesyonlar ve translokasyonlar POY ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar genellikle over gelişimi ve işlevinde önemli bir rol oynadığı düşünülen Xq13-26 bölgesinde meydana gelir. (29) 45 X0 mozaisizmi ise en sık rastlanan kromozomal anomaliler arasında gösterilmektedir. POY saptanan kadınlarda 45 X0 insidansı %5-40 arasında değişmektedir. (30) Prematür ovaryen yetmezlikli hastaların, genetik değerlendirmesinde, sayısal ve yapısal X kromozom anomalilerinin yanında X kromozomu ve otozomal kromozomlar üzerinde prematür ovaryen yetmezlikle ilişkili genler belirlenmiştir. (31) Genom çalışmalarında, bazı otozomal kromozomlarda (5, 6, 13, 19, 20) doğal menopoz yaşıyla ilişkili genler saptanmıştır. (32,33) Spontan POY'lu kadınların yaklaşık %10-15'inde aynı zamanda etkilenen birinci derece bir akraba bulunmaktadır. Bu nedenle ayrıntılı bir aile öyküsü edinmek ilk değerlendirmenin önemli bir parçasıdır. FMR1 gen premutasyonu olan kadınların yaklaşık %13-26'sında POY gelişir ve artan sayıda CGG tekrarı daha genç yaşta menopoz ile ilişkilidir. (34) POY'un birden fazla gendeki mutasyonlardan kaynaklanan heterojen bir bozukluk olması muhtemeldir. Genetik bozuklukların çoğu X kromozomuyla ilişkilidir, ancak hastalığın otozomal resesif ve otozomal dominant formları da belgelenmiştir. (11,35) POY aile öyküsü olan kadınlarda FMR1 premutasyonu insidansı, sporadik POY'lu kadınlara göre oldukça yüksektir. Bu nedenle, FMR1 premutasyonu için tarama, risk altında olabilecek hastaları veya kardeşlerini belirlemek için önemlidir. Diğer önemli genetik mutasyonlar arasında üreme

için kritik öneme sahip enzimleri kodlayanlar; 17α-hidroksilaz eksikliği, FSH, LH reseptör mutasyonları, bağırsakla ilişkili lenfoid doku (GALT), ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2B (EIF2B) ve forkhead box protein L2 (FOXL2) gibi etkenler bulunur. (35)

2.1.2. Frajil X Premutasyonu

Frajil X sendromu, mental retardasyonun eşlik ettiği hastalıklar grubunda olup, down sendromundan sonra ikinci sırada bulunmaktadır. Ailesel mental retardasyonlar grubunda ise ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda 1/8000, erkeklerde 1/4000 oranında gözlenmektedir. Klinikte, hiperaktivite, otizm, bağ doku bozuklukları, dikkat eksikliği ve konvülziyonlar görülebilir. Mozaisizm durumunda ise bulgular daha hafiftir. (36) Mutasyonun tamamen genişlemiş hali zihinsel geriliğe ve otizme yol açarken, premutasyon frajil X adı verilen formu ise nörolojik bozukluklara, titreme/ataksiye, ergenlikten sonra makroorşidizme ve POY'a yol açabilir. Frajil X ayrıca POY ve düzensiz âdet kanamalarının da başlıca nedenidir ve doğurganlığı etkileyebilir. Genel popülasyondaki her 100 kadından biri frajil X için premutasyona sahip olabilir. Frajil X premutasyonları, POY'lu kadınlarda genel popülasyona göre en az 10 kat daha sık görülür. Premutasyon alelleri taşıyan kadınların yaklaşık %20'si POY tanısı alır. (37-39) Frajil X premutasyonlarının ailesel POY olgularında rol oynadığı bildirilmiştir. (40) Frajil X mental retardasyon 1 geni (FMR1), kromozom Xq27.3'te lokalizedir. Genin, 5' ucunda CpG metilasyon bölgesi ve 1. ekzonun translate olmayan bölümünde CGG (sitozin, guanin, guanin) trinükleotit tekrarları bulunmaktadır. CGG trinükleotid dizisinin tekrarlarından köken alan dinamik mutasyon, ekspansiyon ve anormal metillenme nedeniyle genin fonksiyonunu bozar ve frajil X sendromu oluşur. (41) Nükleotid tekrar sayısının 55-200 arasında olduğu premutasyon taşıyıcılarının, bu sayının artışıyla tam mutasyona dönüşme riski mevcuttur. (42,43) POY tanısı alan hastalarda FMR1 premutasyon taranması rutin kabul edilmektedir. BMP 15, TGF-y süper ailesinin bir üyesi olup Xp 11.2 lokalizasyonunda bulunmaktadır. Fertilite ve oosit kalitesinde hayati bir rol oynadığı gösterilmiştir ve bu gendeki mutasyonların POY'daki prevalansı %1,5–12 olarak bulunmuştur. (44-47) Ancak bu gen bölgesindeki mikrodelesyonlar geleneksel karyotip ile tanınmaması nedeniyle sıklıkla tanı almaz.

2.1.3. Turner Sendromu

Turner sendromu, X kromozomu ve materyallerinin eksikliği ile seyreden farklı karyotiplerle ortaya çıkabilen bir genetik bozukluk olarak kabul edilmektedir. (48) 1/2500 canlı kadını etkiler ve sıklıkla menarş öncesi

POY ile sonuçlanan hızlı bir folikül dejenerasyonu ile ilişkilidir. (49) Overler, karakteristik bağ dokusundan oluşur, folikül içermez veya atretik folikül içerir ve "streak gonad" ifadesi ile tanımlanır. Hastaların büyük bölümünde pubertal gelişim olmamaktadır. Hastalar, primer amenore ve birçok morfolojik bozukluk sebebiyle başvuruda bulunur. Bazı hastalar ise, normal pubertal gelişime sahip oluo, sekonder amenore şikâyeti ile başvurabilirler. Bu sendromun varlığında morfolojik bozukluklar izlenmeyebilir. (34) Turner sendromlu kızların yaklaşık %10-20'si kendiliğinden ergenliğe girer ve %2-5'i kendiliğinden adet görür. Bu hastalardaki çizgi overler genellikle laparoskopide doğrudan görüntüleme sonrasında doğrulanabilir. Bu sendrom, gonadal disgenezisin en yaygın biçimidir. (50,51) 45-X karyotipe sahip 8 fetusun değerlendirildiği bir araştırmada, 12 haftalık gebeliğe ait gonadlarda yapılan incelemede, primordial germ hücreleri saptanmış olup ilerleyen haftalarda folikül sayılarının azaldığı tespit edilmiştir. Bu durum, over yetmezliği sebebinin anormal germ hücresi oluşumu değil, hızlanmış atreziden kaynaklandığını düşündürmektedir. (52) Mozak Turner Sendromunda ise (45X/46XX) hastalar daha hafif bir fenotipe sahiptir ve sekonder amenore ve hipergonadotropik hipogonadizm ile tanı alabilir. Turner Sendromu POY etyolojisinin %4-5'nden sorumlu tutulmaktadır. (53,54)

2.1.4. Tek Gen Defektleri

Bu defektler sendromik defektler veya izole defektler olabilir. Sendromik defektler, glikozilasyon (resesif), galaktozemi (resesif), blefarofimozis-ptozis-epikantus inversus sendromu (BPES) tip-Ia (dişi sınırlı, baskın), psödohipoparatiroidizm tip-Ia (maternal kalıtım) konjenital bozukluklarıdır. İzole defektler arasında FSH reseptör mutasyonları (resesif); LH reseptör mutasyonları (resesif); BPES mutasyonlarında yer alan transkripsiyon faktörü (dişi sınırlı defekt, baskın); ve Bone Morphogenetic Protein-15 (BMP-15) mutasyonları (dişi sınırlı defekt, heterozigot mutasyon) bulunur. (8,55)

2.1.5. Translokasyonlar

X kromozomu delesyonları, duplikasyonları, inversiyonları ve dengeli X kromozomu otozomal translokasyonları da POY'un en yaygın nedenleridir. X kromozomundaki küçük delesyonlar ve kırılmaların otozomal translokasyonları (Xq22, Xq13, Xq26), over gelişimi ve fonksiyonunu etkileyebilmektedir (28,50). Kritik bölge boyunca bulunan over gelişimi ve/veya oogenezden sorumlu birkaç gen, POY'a yol açan dengeli translokasyonlar tarafından kesintiye uğrayabilir. Ancak X kromozomundaki birçok kırılma

noktası POY ile ilişkili değildir. Xq üzerindeki iki belirli bölge POY lokusları olarak tanımlanmıştır. POY1 lokusunu (Xq21.3-q27 veya Xq26.,q27) içeren distal delesyonların 24-39 yaşları arasında POY'a yol açtığı, POY2 lokusunu (Xq13.3 q21.1) içeren translokasyonların ise 16-21 yaşları gibi daha erken bir yaşta POY'a yol açtığı görülmektedir. (50,56)

2.1.6. Otozomal Gen Mutasyonları

POY gelişiminde çeşitli gen mutasyonları olduğu ileri sürülmüştür. (57) Bunlardan bazılarında mutasyonlar tanımlanmışken bir kısmında gen çalışmaları devam etmektedir. POY ile sonuçlanabilecek tanımlanmış mutasyonlara sahip genler östrojen reseptörleri (ER-a ve ER-P), folikülogenez (NR5A1, NOBOX, FIGLA ve FOXL2), (f NR5A1, NOBOX, FIGLA ve FOXL2), folikülogenez büyüme faktörleri (BMP15, GDF9, İnhibe A), ovaryen sterodogenez (FSH, FSHR,) ile ilişkili genlerdir.

2.1.7. X Kromozomu İlişkili Diğer Gen Mutasyonları

X kromozomunun p kolunda lokalize bazı aday genler, iBMP-15, ZFX (iZinc Finger X)ve SHOX (iShort Stature Homeo box) genleridir. BMP15 geni, X kromozomunun p11i.2 kolunda lokalizedir. Bu bölgenin mutasyonları ile oluşan fenotip OMIM'de POF4 olarak tanımlanmıştır ve ayrıca, GDF9b olarak da adlandırılmıştır. BMP-15, primer folikül oositinden ekspresse olur. Granüloza hücre proliferasyonunu arttırarak, folikül gelişiminin, primer evreden FSH bağımlı evreye geçmesini sağlar. Ayrıca, FSH tarafından indüklenen progesteron üretimini baskılar. BMP-15 geni oosit dışındaki, gonad dokularındada eksprese olmaktadır. BMP-15'in protein ürününün, GDF9i ile %52 benzerlik göstermesinden dolayı, bu proteinlerin over fonksiyonları üzerindeki etkilerinin sinerjik olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, amenore ile ilişkili POY saptanan hastaların %1,5-12'sinde, 46,XX karyotipi saptanırken, idiyopatik POY tanılı hastaların %4,2'sinde, BMP-15 genine ait mutasyonlar saptanmıştır. (58,59) Bu mutasyonların, doğal tip BMP-15'in granüloza hücre büyümesi üzerindeki etkisini antagonize ederek granüloza hücre büyümesini azalttığı gösterilmiştir. (60) Kumar ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise BMP-15 geninde varyant tanımlanmış olmasına rağmen prematür over yetmezliği ile ilişkili olmayabileceği ifade edilmiştir. (61) SHOX gen delesyonlarının Turner sendromunda kısa boy ile ilişkili olduğu saptamıştır. Aynı genin duplikasyonlarının ise POY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (62)

2.2. Galaktozemi

Galaktozemi, galaktoz 1-fosfat üridil transferaz enzim eksikliğinden dolayı gözlenen oldukça nadir metabolik bir otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu hastalarda galaktoz ve ilişkili metabolitlerinin vücutta birikmesine bağlı olarak hepatoselllüler, oküller, renal ve nörollojik hasarlar gözlenmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda galaktozemi varlığında biriken galaktoz ve metabolitlerinin oositler üzerine de toksik etki yaparak prematür destrüksiyona yol açtıkları ortaya koyulmuştur. (63) Galaktoz metabolitlerinin toksik etkilerinden dolayı gonadotropinlerin biyoaktivitesinin azaldığı düşünülmektedir. (52) Postmenopozal dönemdeki 104 kadının değerlendirildiği bir çalışmada, galaktoz-1-fosfat üridil transferaz aktivitesinde azalma ve jel elektroforezinde anormal bir transferaz alleli saptanan 15 kadının menopoz yaşlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. (64) Galaktozemi varlığında gonadotropinlerin glikolizasyonuna bağlı olarak biyolojik etkilerinin azaldığı ortaya koyulmuştur. Özellikle FSH ve izoformlarının bu hastalarda nötral bir izoellektrik değere sahip oldukları ve FSH reseptörlerine affiniteleri yeterli düzeyde olsa da adenillat siklaz aktivasyonlarının yetersiz kaldığı bildirilmektedir. (65) Yapılan çalışmalarda galaktozemi tanısı koyulan 47 hastanın %81'inde POY geliştiği saptanmış ve bu hastaların yaklaşık %83'ünün sekonder amenore şikâyeti ile tanı aldığı bildirilmiştir. (66) İyi diyet kontrolüne rağmen, galaktozemisi olan kadınlarda POY›un yaygınlığı %70-80›dir. Bu durumdaki hastalarda POY›un kesin mekanizması açıklanmamıştır. Olası mekanizmalar arasında galaktozun veya metabolitinin fetal yaşam sırasında foliküler yapılar üzerindeki toksik etkisi, galaktozun başlangıçtaki oogonia sayısında azalmaya neden olması ve gonadotropin alt birimlerinin glikozilasyonu yer alır ve bu da biyolojik inaktiviteye yol açar. (11,56) Klasik galaktozeminin en yaygın nedeni, Orta Avrupa popülasyonlarında K285N'nin izlediği Q188R mutasyonudur. GALT eksikliğinin daha hafif bir formu, N314D mutasyonu ve ek intron ve promotör dizisi varyasyonları ile karakterize edilen Duarte galaktozemisi olarak bilinir. (67)

2.3. Otoimmun Nedenler

Otoimmünite, adrenal ve ovaryen yetmezlik nedeni olarak ileri sürülmektedir. Hastaların büyük bölümünde, endokrin ve diğer organları etkileyen, poliglandüler otoimmün yetmezlik sendromu tip 1 ve tip 2'nin eşlik ettiği otoantikorlar bulunur. Çok sayıda endokrin (adrenal hastalıklar, diyabet,

hipoparatiroidi, tiroidit, hipofizit) ve non-endokrin (kronik aktif hepatitt, idiopatik trombosittopenik purpura, sistemik lupus erittematozus, alopesi, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, sjögren sendromu, otoimmün hemollitik anemi, myastheniia gravis, kronik kandidiiyazis, primer biliyer siroz, vitiligo, crohn hastalığı) POY ile ilişkilendirilmiştir. (68,69) POY hastalarının %3'ünde immünollojik etiyoloji ve poliglandüler endokrin yetmezlik sendromları saptandığı ortaya koyulmaktadır. (70) Bazı çalışmalarda POY'lu olgularda otoimmün bozukluklar saptanmazken, bazı çalışmalarda ise olguların %57'sinde eşlik eden otoimmün endokrin hastalık bulunduğu bildirilmektedir. En sık endokrin bozukluk olarak hipotiroidizm bildirilmektedir. (71) Anasti ve ark. prospektif olarak 119 normal karyotipli POY'lu hasta taramış, %27 oranında hipotiroidizm, %2.5 oranında Addison hastalığı ve %2.5 oranında ise diabetes mellitus saptandığını bildirmiştir. (72) Over ve adrenal dokulara karşı oluşan otoantikorların benzerliğinin bu sonuca neden olduğu bildirilmektedir. Otoimmun POY tanılı kadınlarda, zona pellüsida (ZP), LH reseptörü, FSH reseptörü ve bazı over kökenli antijenlere karşı gelişen anti-ovaryan antikorlar saptandığı bildirilmiştir. (73) ZP, otoimmün POY'un önemli bir antijenik belirleyicisidir ve POY hastalarında dolaşan over otoantikorları ZP'ye özgüdür. Anti-ZP antikorları ZP işlevini etkiler, bu da foliküler gelişimi etkileyerek POY'lu kadınlarda infertiliteye yol açar. (74) Otoimmün POY, otoimmün lenfositik ooforit ile sonuçlanan; ovaryen, adrenal veya diğer sterodojenik hücre otoantikorlarıyla ilişkilidir ve POY vakalarının yaklaşık %5'nden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (75). Adrenal otoimmünitenin, otoimmün POY'un %60-80'ini oluşturduğu düşünülmektedir. (75) Prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda, anti-adrenal antikor pozitifliği %4'tür ve bu hastalar %50 oranında adrenal yetmezlik için risklidir. (76) Adrenal antikorların varlığı ile otoimmün lenfositik ooforit tanısı arasında güçlü bir ilişki vardır. (76) Bu nedenle, bu kadınların anti-adrenal antikor varlığı özelinde de değerlendirilmesi son derece önemlidir. (77) Irvine ve ark. steroid üreten hücrelere karşı antikor göüşünü ilk olarak ortaya koymuş ve primer amenore semptomu olan addison tanılı hastalarda %95, sekonder amenore varlığı olan kadınlarda ise %60 oranında antisteroid antikorları saptadıklarını ifade etmişlerdir. (78) Betterle ve ark. 165 addison tanılı hasta içinden 13 hastada POY saptamış ve bu hastaların %85'inde antisteroid antikorları, %92 bölümünde ise 17α hidroksilaz ile sitokrom P450 enzim kompleksine karşı antikorların varlığını tespit etmiştir. (79) Ahonen ve ark.'ı ise tip 1 poliglandüler endokrin yetmezlik sendromu bulunan ovaryen ve adrenal yetmezlikli hastalarda antisteroid antikorlarını göstermiştir. (80)

Yapılan çalışmalarda antisteroid antikorlarının ovaryan yetmezliği saptamadaki duyarlılığı %100, spesifitesi ise %56 olarak bildirilmektedir. (80,81) Aynı çalışmada POY tanılı kadınlarda %3 oranında antisteroid antikorlarının saptandığı ve bu antikorların ovaryen yetmezliğin gelişebileceğini göstermede başarılı olduğu bildirilmiştir. (81,82) Aynı antikorların hücre kültüründe granüloza hücrelerine sitotoksik olduğu bildirilmiştir. (82)

2.4. Enzim Eksiklikleri

Enzim eksiklikleri, östrojen sentez sürecinde bozukluklara ve puberte dönemi gelişim bozukluklarına neden olarak, primer amenore ve ovaryen yetmezliğine sebep olabilmektedir. (83) Kolesterol desmolaz, 17α hidroksilaz, 17-20'i desmolaz ve aromataz enzim eksikliklerinin klinik ve histolojik bozukluklara neden olabileceği bildirilmiştir. (84) Kolesterol desmollaz eksikliğinde, hastalar biyolojik olarak aktif steroid üretiminde sorun yaşamakta ve çok düşük oranda erişkin yaşa gelebilmektedir. 17α Hidroksilaz eksikliğinde ise hastalarda hipertansiyon, hipokalemi ve ovaryen yetmezlik ile ovaryen ve adrenal steroid sentezinde defektler ortaya çıkmaktadır. 17-20 desmollaz eksikliğinin tek başına POY'a yol açabileceği bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada 17α Hidroksilaz enzim eksikliği bulunan bir kadında tespit edilemeyen östrojen seviyelerine rağmen fertilize ovumlar saptandığı bildirilmiştir. (85)

2.5. Kemoterapi ve Radyoterapi

Kemoterapötikler birçok değişik yolaktan hücreleri etkilemektedir ve sıklıkla çok hızlı mitoz gösteren hücreler etkilenmektedir. (86) Genç kadınlarda çeşitli malign hastalıklar için verilen kemoterapi, oosit sayısını azaltır. Oositlerin ve granüloza hücrelerinin yapısını ve işlevini doza, ilaca ve yaşa bağlı bir şekilde etkiler. Kombine kemoterapi ve alkilleyici ajanların POY'a neden olma olasılığı en yüksektir. (87,88) Alkilleyici ajanların hücresel DNA'da meydana getirdikleri değişikliklerle etki gösterdikleri bilinmektedir. <40 yaş kadınlarda sikllofosfamid tedavisi sonrasında 2 kat daha fazla POY oluştuğu bildirilmiştir. (86) Ancak hastalarda hangi dozların ovaryen yetmezliğe neden olabileceği bilinmemektedir. (86) Bununla birlikte kemoterapi alan gençlerde POY riskinin dört kat arttığı bildirilmiştir. Bu risk 21-25 yaş arası kadınlarda 27 kat artar. Over yetmezliği 35 veya 40 yaşından büyük kadınlarda daha yaygındır ve risk alkilleyici ilaçlar, taksanların eklenmesi ve daha yüksek kümülatif dozlarla artar. Belirli bir kemoterapi rejiminden kaynaklanan over hasarının derecesini tahmin etmek zordur. Kaba bir tahmin, her bir kemoterapi ayının 1,5 yıllık

kayıp üreme ömrüne karşılık geldiği yönündedir. (19,87) Prepubertal kadınların alkilleyici ajanların etkisine daha dirençli oldukları bildirilmiştir. (89) Ergenlik öncesi kadınların siklofosfamide bağlı gonadotoksik etkilerden nispeten korunduğu düşünülürken, >32 yaş kadınların %90'ı sadece 12 gr siklofosfamid aldıktan sonra bile POY riski altında olduğu ifade edilmektedir. Çocukluk çağında başlayan sistemik lupus eritematozus varlığında, <21 yaş kadınlarda POY riskinin %11 olduğu tahmin edilmektedir. (90) Kemoterapinin bu olumsuz etkilerinden ovulasyonun baskılanması yoluyla overlerin korunabileceği düşüncesi ile birçok çalışma yapılmış ve bu amaçla hastalara oral kontraseptif ve GnRH analogları verilmiş, fakat olumlu bir sonuç elde edilemediği bildirilmiştir. (89) Radyasyonun over üzerine etkileri, hastanın yaşına ve verilen doza bağlı olarak değişmektedir. >600'i cGy dozların kadınlarda kişisel farklılıklar göstermekle birlikte POY'a neden olabileceği bildirilmiştir. (89,91) < 40 yaş kadınlarda 20 Gray (Gy) dozunda ve yaşlı kadınlarda ise sadece 6 Gy dozunda tam over yetmezliği meydana gelebilmektedir. Ergenlik öncesi over, radyoterapi ve kemoterapi nedeniyle gonadotoksisiteye nispeten dirençlidir. (11,19) Pelvik radyoterapi uygulamasından önce overlerin cerrahi yöntemle radyoterapi yapılacak bölgenin dışına taşınmasının başarılı olduğu da bildirilmektedir. (91) Overlerin radyasyon alanından uzağa taşınmasını içeren ovariopeksi, hastaların %60-100'ünde over fonksiyonunu korur. (11,19) Günümüzde kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu POY'u engellemek ve fertilizasyonu korumak amacıyla over dokusu kriyoprezervasyonu ve otolog transplantasyonu denenmektedir. Kutluk ve ark.'nın çalışmasında, iki hastaya malignite nedeniyle cerrahi ve pelvik radyoterapi uygulaması yapılmadan önce, overin kriyoprezervasyonunu sonrası 6-10 ay süreli takipte ön kol cilt altı dokusuna otolog ovaryen transplantasyon işlemi yapılmış ve premenopozal dönem serum östradiol, FSH ve LH seviyelerine yakın sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir. (92)

2.6. Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz hastalıkların bazıları gonadlara etki etmelerinden dolayı, POY açısından risk oluşturmaktadır. Puberte sonrasında kabakulak enfeksiyonu geçiren kadınlarda, prematür ovaryen yetmezliğin %2 ile 8 oranında görülebileceği bildirilmiştir. (93,94) POY, kabakulak, tüberküloz, sıtma, varicella, citomegalovirüs ve herpes simpleks virüsü gibi birçok farklı enfeksiyonla ilişkilendirilmiştir, ancak enfeksiyonların çoğunluğu için doğrudan nedensel bağlantılar kurulmamıştır. (93) Özellikle immunsuprese

hastalarda, sitomegalovirüs (CMV) ve human immunodeficiency virüs (HIV) enfeksiyonları sonrasında ooforit nedeni ile POY gelişebilmektedir. (54,95) Son çalışmalar HIV enfeksiyonunun, düşük over rezerv belirteçleri ile ilişkili olabileceğini öne sürse de HIV enfeksiyonu ve menopoz yaşı arasında bağlantı sağlayan veriler çelişkilidir. (96) Bununla birlikte bu enfeksiyonlar için tarama yalnızca klinik olarak uygun olduğunda alakalı olacaktır. (27,55)

2.7. İyatrojenik Nedenler

Etyolojide rol oynadığı bilinen faktörlerin başında over dokusuna zarar veren cerrahi işlemler gelmektedir. Daha önce geçirilmiş over ve pelvik cerrahi öyküsü matür folikül apoptozunu indüklemektedir. Bilateral salpingooforektomi (BSO) gerektiren jinekolojk kanserler (en sık serviks ve over), iyatrojenik POY vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Ek olarak, meme ve over kanser riski taşıyan BRCA 1 veya 2 mutasyonu bulunan kadınlara da 40 yaşında profilaktik BSO önerilmektedir. (97) Vakaların küçük bir kısmı endometriozis veya premenstrüel sendrom gibi benign jinekolojik bozuklukların cerrahi tedavisine bağlı olacaktır. (98,99) Benign over hastalıkları için tekrarlayan cerrahi, foliküler tükenmeye ve POY'a yol açabilir. Bilateral endometriomaların laparoskopik eksizyonundan sonra ameliyat sonrası POY oranı %2,4'tür (%0,6 ile %6,8 arasında bir aralık). Bilateral endometrioma nedeniyle ameliyat edilen hastalara, ameliyattan hemen sonra POY oluşma riskinin düşük olduğu fakat ihtimal dahilinde olduğu bildirilmelidir. Histerektomi, over kanlanmasını tehlikeye atarak POY'a yol açabilir. Neredeyse tüm pelvik cerrahiler, over kanlanmasını etkileyerek veya bölgede inflamasyona neden olarak overe zarar verme potansiyeline sahiptir. Uterin arter embolizasyonu gibi pelvisteki diğer müdahale teknikleri de overe giden vaskülarizasyonu tehlikeye atarak POY'a yol açabilir. (11,100)

2.8. Çevresel Toksinler

Çevresel toksinler içerisinde, sigara, alkol, yiyecekler, ağır metaller, çözücüler, pestisitler, plastikler ve endüstriyel kimyasallar ve stres sayılabilir. (3,101) Çevresel toksinler; GnRH`ın, hipotalamustan pulsatil salınımına negatif etki ederek, oosit sayısının azalmasına ve buna bağlı olarak over disfonksiyonuna neden olabilmektedirler. (102) Sigara kullanımı ile prematür ovaryen yetmezlik arasında net bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte sigara içen kadınlar ile içmeyen kadınlar karşılaştırıldığında, sigara içen kadınların, içmeyen kadınlara göre 1-4 yıl daha erken menopoza girdiği ifade edilmiştir. (103) Ayrıca, günde

yarım paketten başlayarak sigara içmenin doğurganlık üzerinde doza bağlı bir etkisi vardır. Dimetil benzantrasen, granüloz hücreleri ve oositler üzerindeki aromatik hidrokarbon reseptörüne bağlanan sigara dumanının polisiklik aromatik hidrokarbon bileşenidir. Bu reseptör, farelerde proapoptotik bir gen olan Bax'ı aktive eder. Aromataz ayrıca nikotin tarafından inhibe edilir ve bu da azalmış östradiol üretimiyle sonuçlanır. Dahası, polisiklik hidrokarbonlar germ hücreleri üzerinde doğrudan toksik etkiye sahiptir. (11,42)

2.9. Diğer Nedenler

Prematür ovaryen yetmezlik insidansı, etnisite ile yakından ilişkili olabilmektedir. Japonlar ve beyaz Asya ırkında %1 civarında saptanmıştır. Çinlilerde ise %0,5 oranında görülmektedir. Amerikalılar, Afrikalılar, Hispaniklerde %1,4 oranında görülmektedir. (104) POY ile medeni durum, eğitim seviyesi ve yaşam yeri ile ilişkisi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Depresyon varlığı veya bu sebeple anti-depresan tedavi öyküsünün bulunmasının erken menopozla ilişkilendirilmektedir. Obez kadınlarda endojen östrojen düzeyi yüksek, seks hormon bağlayıcı globülin düzeyleri ise düşük saptanmıştır. Böylece foliküler büyüme düzenli olarak stimüle edilir, daha hızlı bir folikül tüketimine neden olabilir. Vücut kitle endeksinin artışı ile doğal menopoz yaşı arasındaki ilişkiyi araştıran epidemiyolojik çalışmalara ait net sonuçlar ortaya koyulmamıştır. (105)

3. Prematür Ovaryen Yetmezlikte Tanı ve Tedavi

Prematür ovaryen yetmezlik, hasta tarafından kabullenmesi zor bir tanı olduğundan dolayı, hastalar dikkatli ve duyarlı bir şekilde aydınlatılmalı ve psikolojik destek için ilgili birimlere refere edilmelidir. (106) POY varlığında spontan gebelik ihtimali normal menopozun aksine imkânsız değildir. (16) Hastaların büyük kısmı doğum sonrası ve doğum kontrol hapı kullanımı sonrası uzayan amenore ile doktora başvurmaktadır. Klinisyenler oligomenore/amenore ile başvuran kadınlarda östrojen eksikliği semptomlarını araştırmalı ve < 40 yaşta amenore/oligomenoresi olan kadınlarda POY' u dışlamalıdır. Cerrahi veya kemoterapi sonrası gelişen menopozda ise hormon seviyelerindeki ani düşüşe bağlı olarak, hipoöstrojenizm bulguları, doğal menopoz yaşayan kadınlara göre çok daha şiddetli olmakta ve daha uzun sürmektedir. (107) 3-6 ay süreyle amenoresi olan bir hastada; birkaç ay arayla en az iki defa ölçülen FSH değeri >25mIU/ml olması, östrojen seviyelerinin düşük olması tanı koydurucudur.

FSH ölçümleri POY tanısında altın standarttır. Bununla birlikte cut-off değerleri için yüksek kalitede kanıt bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda FSH > 40mIU/ ml değeri dikkate alınmaktadır. (108) Otoimmun durumlarda ise bu değerden daha düşük değerlerde ovaryen yetmezlik olduğu görülmüştür. Bu nedenle otoimmun kaynaklı POY varlığında tanıya dahil edileceği için FSH için cut-off değeri 25 mIU/ml olarak kabul edilmiştir. (109) Hastaya tanı anlatılırken geçici remisyon dönemleri ve spontan gebelik ihtimali gibi POY ile menopozu birbirinden ayıran özellikler üzerinde durulmalıdır. (110) Prematür ovaryen yetmezlikli kadınlar, normal yaşıtları ile karşılaştırıldıklarında, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler olay ve osteoporoz gibi hastalıklar özelinde daha riskli kabul edilmektedir. Bu kadınlarda, seks hormonlarının sağlıklı bireylere göre daha düşük olması nedeniyle ürojinekolojik patolojiler gelişebilmektedir. (111) Prematür ovaryen yetmezliği tanılı hastalar, düşük östrojen seviyesinin etkilerini daha uzun dönem boyunca yaşadığı için daha ciddi tıbbi sorunlara neden olabilmektedir. Doğal yoldan gelişen menopoza göre daha fazla koroner kalp hastalığına ve mortaliteye neden olabilir. (107,112) POY varlığında, ovaryan kökenli hormonların üretiminin azalmasından dolayı, başta osteoporoz olmak üzere menopozal etkiler daha erken ortaya çıkabilmektedir (111). Östrojen, kadınlarda, sağlıklı bir iskelet sistemi için gereklidir. POY tanılı kadınlarda, sağlıklı hastalara göre kemik yoğunluğunun daha düşük olduğu saptanmıştır. (114-115) Östrojen hormonunun azlığının, yüksek trigliserit düzeyine ve insülin duyarlılığının azalmasına bağlı olarak, kardiyovasküler hastalıklar açısından risklerin arttığı saptanmıştır. POY varlığında, iskemik kalp hastalığına bağlı mortalite oranı, normal yaşta menopoza giren hastalarda kıyasladığında, %80 daha yüksek saptanmıştır. (5) Bazı çalışmalarda, < 43 yaşta bilateral ooferektomi yapılan ve östrojen tedavisi almayan kadınlarda demans riskinde artış ve bilişsel fonksiyonlarda kayıp ortaya koyulmuştur. Bu durum spontan POY varlığında da görülmektedir. (116) Erken yaşta ooferektomi yapılmasının bilişsel bozulma veya demans gelişme riskini neredeyse 2 kat arttırdığı, parkinsonizm riskinde artış olduğu ve glokom riskini arttırdığı gösterilmiştir. (107,117) POY tanısı koyulan kadınlarda depresyon ve anksiyete bozuklukları görülmektedir. Mevcut semptomlar POY tanısı koyulmadan önce de ortaya çıkabilir. Adolesan dönemde saptandığı durumlarda aile ile beraber hareket etmek gerekmektedir. (118) Otoimmün hastalıklar, POY tanılı kadınların >%20 bölümünde saptanabilmektedir. Bu kadınlarda, adrenal otoimmün patolojilerin eşlik etmesi durumunda, addison hastalığı ve adrenal yetmezlik durumu gelişme ihtimali %50 olarak saptanmıştır. Eğer, tanıda geç kalınırsa, bu durumlar ölümcül

seyredebilmektedir. (16) POY şüphesi varlığında TSH, fT3, fT4, prolaktin, kortizol, insülin, Anti TPO, Anti-TG, FSH, LH, östradiol, anti-adrenal antikorlar bakılması, hastaların eşlik edebilecek olası ek hastalıklar açısından multisistemik olarak taranmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte, karyotip analizi, FMR1 premutasyon testleri ve diğer genetik testler, klinik gereklilik durumuna göre yapılmalıdır. POY tedavisindeki asıl amaç, hastayı erken dönemde karşılaştığı ve hormonal eksikliğin neden olduğu kardiyolojik ve metabolik sorunlardan en üst düzeyde koruyabilmektir. POY varlığında ana tedavi yöntemi ise hormon replasman tedavisi (HRT) olmalıdır. Kadınların HRT varlığında erken dönemde yaşayacağı hormonal yetersizliklerden mümkün olduğunca az zarar göreceği bildirilmiştir. (119) Prematür ovaryen yetmezliği olan kadınlar normal postmenopozal kadınlara göre en az 10 yıl östrojene daha az maruz kalacaktır ve buna bağlı olarak osteoporoz ve kardiovasküler hastalıklar için yüksek risk altındadırlar. Kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz riskini azaltmak için sigaradan kaçınma gibi genel yaşam tarzı değişiklikler, sağlıklı diyet, kalsiyum ve D vitamin replasmanı, düzenli egzersiz önerilmelidir. POY'da HRT farmakolojik tedavinin temelini oluşturur ve hastalara fizyolojik menopozun görüldüğü 50 yaşına kadar HRT önerilmektedir. Turner sendromu olan kadınlar ise mutlaka konjenital kalp hastalıklarında uzmanlaşmış bir kardiyolog tarafından rutin kontrol altında tutulmalıdır. Hormon replasman tedavisi; hipoöstrojenizm semptomlarını hafifletmek, adölesanlarda sekonder sex karakterlerinin indüklenmesine yardımcı olmak için hormon replasmanı önerilmektedir. Östrojen replasmanı için etinil-östradiol veya konjuge östrojenler yerine 17β-estradiol tercih edilmektedir. Mevcut hormon preparatları beklenen yaşta menopoz yaşayan kadınlar için tasarlanmış olup POY'lu hastalar daha yüksek östrojen dozlarına ihtiyaç duymaktadır. POY'daki optimal estradiol düzeylerine ilişkin veriler eksiktir; ancak, fizyolojik seviyelere genellikle 100 µg 17β-estradiol transdermal yama uygulanmasıyla ulaşılabilmektedir. (120) HRT'nn meme kanseri, inme gibi olası yan etkileri POY'lu kadınlar için de geçerlidir. Uterusu olan kadınlarda endometrial hiperplazi riski nedeniyle mutlaka progesteron da tedaviye eklenmelidir. Gebelik düşünmeyen kadınlarda kombine oral kontraseptifler kullanılabilir. Hastalarda kemik sağlığını korumak için; Kadınlar, kemik sağlığını iyileştirmek için ağırlık kaldırma egzersiz, sigaradan kaçınma ve normal vücut ağırlığının korunmasını içeren sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürmelidir. Kalsiyum ve D vitaminden zengin ve dengeli diyet önerilmelidir. Kemik sağlığını korumak ve osteoporozu önlemek için östrojen replasmanı önerilir ve kırılma riskini azaltacağı düşünülebilir. Eğer hasta

östrojen replasman tedavisini kabul etmezse kemik dansitesi yakından takip edilmeli ve kemik mineral yoğunluğunun düşük olduğu kadınlarda uzman hekim tarafından bifosfonat gibi farmakolojik tedaviler başlanmalıdır. Konjuge östrojen ve progestagenler siklik veya sürekli uygulama şekilde kullanılabilmektedir. Anasti ve ark.'ı vazomotor semptomların tedavisinde yaşa bağımlı daha yüksek östrojen dozlarına ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir. Tedavide 0.625 mg yerine 1.25 mg konjuge östrojen verilmesi ve endometrial hiperplaziden korunma amacıyla günde 5-10 mg MPA'ın 10-14 gün, kesintisiz tedavide ise 1.25 mg konjuge östrojene düşük doz MPA 2.5 mg/gün kontinü olarak verilmesi tavsiye edilmektedir. (121) Oral preparat kullanmak istemeyen hastalarda 17β östradiol içeren transdermal preparatlar tercih edilebilir. Spontan remisyon oranları %5-10 olduğu için düşük doz oral kontraseptiflerin replasman ve kontrasepsiyon amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda; GnRH analogları ile gonadal supresyon uygulaması ile fayda sağlamamıştır. (121) Primer amenore şikâyeti ile başvuran kızlarda ve genç kadınlarda sekonder seks karakterlerinin gelişimi açısından düşük doz östrojen ile tedaviye başlanır. Başlangıç tedavisine progesteron eklenmeden, kademeli bir şekilde pubertal olgunlaşmanın taklit edilmesi amaçlanır. (122) Son dönemlerde, POY tanılı kadınlarda, hormon replasman tedavisinde, ilk seçenek için, ağırlıklı olarak transdermal ya da transvajinal östradiol tedavisi tavsiye edilmektedir. Bu bağlmada, günlük 0,1 mg östradiol salgılayan vajinal halkalar veya transdermal yamalar ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. Oral formlar yardımıyla da benzer doz uygulamaları sağlanabilir. Bununla birlikte transdermal yama ya da vajinal halka, oral yoldan alınan östradiolün karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlı yan etkilerinden hastayı koruyabilmektedir. Venöz tromboemboli riski transdermal tedavide, oral tedaviye kıyasla daha az oranda ortaya çıkmaktadır. Oral kontraseptifler, fizyolojik olarak uygulanan HRT'ye kıyasla daha yüksek oranda steroid hormon maruziyetine sebep olabilmektedir. Buna bağlı olarak, hipertansiyon, venöz tromboemboli, hiperlipidemi, subaraknoid kanama, kardiyometabolik risk artışı gibi istenmeyen yan etkilerin sıklığını arttırabilmektedir. Kombine oral kontraseptiflerin (KOK) 1 haftalık tedavisiz aralığının olması nedeniyle kadınlar bu dönemde menopozun yan etkileri ile karşılaşabilmektedirler. (123,124) İntakt bir uterusa sahip olan tüm kadınlara, hormon replasman tedavisi östrojen ve progesteronun birlikte kullanımı şeklinde önerilmektedir. Endometriumun korunması amacıyla özellikle siklik progesteron tercih edilmelidir. Bu amaçla, medroksiprogesteron asetat, 10 mg/gün (ayda 12 gün boyunca) olarak etkili bir şekilde kullanımı uygun olmaktadır. (123,125)

Prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda, fizyolojik HRT'nin, kemik sağlığını optimize etmek için, KOK ile devamlı kombine tedaviden daha etkin olduğu konusunda destekleyici kanıtlar vardır. Bazı çalışmalarda, bu etki gösterilmiştir. (126,127) Hormon tedavisi tüm hastalarda, ek bir özellik yoksa 50-51 yaşa kadar devam etmelidir. Bu süreçten sonra hastanın menopozal semptomlarının varlığı halinde hasta bazında risk-yarar karşılaştırması yapılarak ve tedaviler her hasta için bireyselleştirilerek devam edilebilir. (105) Hormon replasman tedavisi tüm etkinliğine rağmen birçok yan etki ile açık olarak bağlantılıdır. Bu hastalarda tedaviye sekonder olarak memelerde hassasiyet, şişkinlik, duygu durum değişiklikleri, anormal uterin kanama gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir. (128) Bu hastalarda daha düşük oranda olsa da venöz tromboemboli ve kanser riski gibi daha ciddi yan etkiler de söz konusu olabilmektedir. (128) Prematür ovaryen yetmezliği olan kadınlarda diğer önemli bir konu infertilitedir. Tanı anından itibaren kadınların bazısında ovulasyon gerçekleşebilir. Hastaların %5-10'unda ovulasyon ve başarılı gebelik görülmektedir. (42,129) Fertilitenin düzeltilmesi için çeşitli yöntemler değerlendirilmiştir ancak ovulasyon indüksiyonunun gebelik şansını arttırmadığı görülmüştür. Tartagn ve ark.'ı POY'lu 50 kadını, gonadotropin tedavisi sırasında ve öncesinde plasebo ve 0.05 mg etinil-östradiol vererek karşılaştırmışlardır. Plasebo verilen 25 kadının hiçbirinde ovulasyon meydana gelmemiştir. (130) Etinil-östradiol verilen 25 kadından 8'nde ovulasyon, 4'ünde gebelik meydana gelmiştir ancak subanalizler ovulasyonun sadece etinil-östradiol tedavisi sırasında FSH <15 mIU/ml olan kadınlarda gerçekleştiğini göstermiştir. Tedavide tek güvenilir metod ise donör yumurta ile yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmasıdır. Bu durumda transfer edilen embriyo başına canlı doğum oranları %30 olarak bildirilmiştir. Donasyon gebelikler yüksek riskli gebelikler kategorisine girmektedr ve bu nedenle uygun perinatoloji kliniklerince takip edilmelidirler. Over dokusu veya oosit dondurulması da tedavide bir seçenek olabilir ancak POY tanısı alan kadınların büyük çoğunluğunda folikül kalitesi kötü olacağı için bu teknoloji, kanser tedavisi görme ihtimali gibi bir risk faktörü taşıyan kadınlarda kullanılmalıdır. Yapılan son çalışmalar POY'lu kadınlarda cinsel fonksiyonu arttırmak için HRT tedavisine androjen eklenmesini de desteklemektedir. HRT, genitoüriner sistem şikâyetlerinin giderilmesinde yetersiz kalabilir. Bu nedenle hastalara lokal östrojen tedavisi de eklemek gerekebilmektedir.

4. Sonuç

POY tanılı kadınların, fiziki, reprodüktif ve sosyal anlamda yaşadığı sorunlarla başa çıkmada yaşayacağı zorluklar değerlendirildiğinde, tanısı

doğrulanmış her kadının, kapsamlı ve bireysel yönetimi oldukça önemlidir. POY tanısı alan tüm kadınlar multifaktöryel etkenler açısndan sistematik olarak değerlendirilmeli ve sıkı gözetim altında olmalıdırlar. Bu kadınlara normal yoldan gebelik ihtimalinin varlığı anlatılarak, gebelik istemi olmaması durumunda, kontrasepsiyon seçeneği gereksinimi ve önemi vurgulanmalıdır. Tanı konulmuş her kadının tedavisinin bireysel olarak planlanması ve buna yönelik bir yol haritası çizilmesi oldukça önemlidir.

Kaynakça

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 1986;67(4):604-606.

2. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79(5):1470-1475. doi:10.1210/jcem.79.5.7962345

3. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. Fertil Steril. 1990;53(5):804-810.

4. Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. Fertil Steril. 1996;65(2):337-341. doi:10.1016/s0015-0282(16)58095-9

5. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. Lancet. 2010;376(9744):911-921. doi:10.1016/S0140-6736(10)60355-8

6. Méduri G, Massin N, Guibourdenche J, et al. Serum anti-Müllerian hormone expression in women with premature ovarian failure. Hum Reprod. 2007;22(1):117-123. doi:10.1093/humrep/del346

7. Rebar RW. Premature ovarian "failure" in the adolescent. Ann N Y Acad Sci. 2008;1135:138-145. doi:10.1196/annals.1429.000

8. Beck-Peccoz, Paolo, and Luca Persani. "Premature ovarian failure." Orphanet journal of rare diseases 1 (2006): 1-5.

9. Bretherick KL, Hanna CW, Currie LM, Fluker MR, Hammond GL, Robinson WP. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with idiopathic premature ovarian failure. Fertil Steril. 2008;89(2):318-324. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.008

10. Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998;27(4):989-1006. doi:10.1016/s0889-8529(05)70051-7

11. Nippita TA, Baber RJ. Premature ovarian failure: a review. Climacteric. 2007;10(1):11-22. doi:10.1080/13697130601135672

12. Tibiletti MG, Testa G, Vegetti W, et al. The idiopathic forms of premature menopause and early menopause show the same genetic pattern. Hum Reprod. 1999;14(11):2731-2734. doi:10.1093/humrep/14.11.2731

13. Gleicher N, Weghofer A, Oktay K, Barad D. Do etiologies of premature ovarian aging (POA) mimic those of premature ovarian failure (POF)? *Hum Reprod*. 2009; 24 (10) : 2395-2400. doi: 10.1093 /humrep/ dep256

14. Grossmann B, Saur S, Rall K, et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2020;25(1):72-75. doi:10.1080/13625187.2019.1702638

15. Edwards RG, Brod SA. Principals And Practice Of Assisted Human Reproduction. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p.163-71.

16. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009;360(6):606-614. doi:10.1056/NEJMcp0808697

17. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. Reproduction. 2020;159(1):R15-R29. doi:10.1530/REP-19-0201

18. Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, et al. Premature ovarian failure. Mol Cell Endocrinol. 2000;161(1-2):53-57. doi:10.1016/s0303-7207(99)00224-5

19. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Horm Res. 2007;68(4):196-202. doi:10.1159/000102537

20. Panay N, Fenton A. Premature ovarian failure: a growing concern. Climacteric. 2008;11(1):1-3. doi:10.1080/13697130701878635

21. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. A pilot study of premature ovarian senescence: II. Different genotype and phenotype for genetic and autoimmune etiologies. Fertil Steril. 2009 May;91(5):1707-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.099.

22. Mamas L, Mamas E. Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone. Fertil Steril. 2009;91(2):644-646. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.11.055

23. Amsterdam A, Dantes A, Selvaraj N, Aharoni D. Apoptosis in steroidogenic cells: structure-function analysis. Steroids. 1997;62(1):207-211. doi:10.1016/s0039-128x(96)00182-1

24. Kaipia A, Hsueh AJ. Regulation of ovarian follicle atresia. Annu Rev Physiol. 1997;59:349-363. doi:10.1146/annurev.physiol.59.1.349

25. Billig H, Chun SY, Eisenhauer K, Hsueh AJ. Gonadal cell apoptosis: hormone-regulated cell demise. Hum Reprod Update. 1996;2(2):103-117. doi:10.1093/humupd/2.2.103

26. Zinn AR, Page DC, Fisher EM. Turner syndrome: the case of the missing sex chromosome. Trends Genet. 1993;9(3):90-93. doi:10.1016/0168-9525(93)90230-f

27. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(1):129-140. doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.10.008

28. Knauff, Erik AH, et al. "Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 94.3 (2009): 786-792.

29. Rebar RW, Erickson GF, Yen SS. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. Fertil Steril. 1982;37(1):35-41.

30. Healy DL, Bacher J, Hodgen GD. Thymic regulation of primate fetal ovarian-adrenal differentiation. Biol Reprod. 1985;32(5):1127-1133. doi:10.1095/biolreprod32.5.1127

31. He, Chunyan, et al. "Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause." Nature genetics 41.6 (2009): 724-728.

32. Perry JR, Stolk L, Franceschini N, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche. Nat Genet. 2009;41(6):648-650. doi:10.1038/ng.386

33. Fassnacht W, Mempel A, Strowitzki T, Vogt PH. Premature ovarian failure (POF) syndrome: towards the molecular clinical analysis of its genetic complexity. Curr Med Chem. 2006;13(12):1397-1410. doi:10.2174/092986706776872943

34. Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, et al. Genes and translocations involved in POF. Am J Med Genet. 2002;111(3):328-333. doi:10.1002/ajmg.10565

35. Meczekalski B. Oocyte-specific genes: role in fertility and infertility. J Endocrinol Invest. 2009;32(5):474-481. doi:10.1007/BF03346489

35. Rees, M., and D. Purdie. "Premature menopause." Management of the menopause: the handbook. London: Royal Society of Medicine Press Ltd (2006): 142-149.

36. Bennett CE, Conway GS, Macpherson JN, Jacobs PA, Murray A. Intermediate sized CGG repeats are not a common cause of idiopathic premature ovarian failure. Hum Reprod. 2010;25(5):1335-1338. doi:10.1093/humrep/deq058

37. Martin JR, Arici A. Fragile X and reproduction. Curr Opin Obstet Gynecol. 2008;20(3):216-220. doi:10.1097/GCO.0b013e3282fe7254

38. Hunter JE, Epstein MP, Tinker SW, Charen KH, Sherman SL. Fragile X-associated primary ovarian insufficiency: evidence for additional genetic contributions to severity. Genet Epidemiol. 2008;32(6):553-559. doi:10.1002/gepi.20329

39. Corrigan EC, Raygada MJ, Vanderhoof VH, Nelson LM. A woman with spontaneous premature ovarian failure gives birth to a child with fragile X syndrome. Fertil Steril. 2005;84(5):1508. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.06.019

40. Partington MW, Moore DY, Turner GM. Confirmation of early menopause in Fragile X carriers. Am J Genet 1996 ; 64: 370-2.

41. Sherman SL. Premature Ovarian Failure in The Fragile X Syndrome. American Journal of Medical Genetics. 2000;97(3):189-94.

42. Welt CK. Primary Ovarian İnsufficiency: a More Accurate Term for Premature Ovarian Failure. Clinical Endocrinology. 2008;68(4): 499-509.

43. Bussani C, Papi L, Sestini R, et al. Premature ovarian failure and fragile X premutation: a study on 45 women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;112(2):189-191. doi:10.1016/j.ejogrb.2003.06.003

44. Laissue P, Christin-Maitre S, Touraine P, et al. Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure. Eur J Endocrinol. 2006;154(5):739-744. doi:10.1530/eje.1.02135

45. Di Pasquale E, Rossetti R, Marozzi A, et al. Identification of new variants of human BMP15 gene in a large cohort of women with premature ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(5):1976-1979. doi:10.1210/jc.2005-2650

46. Rossetti R, Di Pasquale E, Marozzi A, et al. BMP15 mutations associated with primary ovarian insufficiency cause a defective production of bioactive protein. Hum Mutat. 2009;30(5):804-810. doi:10.1002/humu.20961

47. Tiotiu D, Alvaro Mercadal B, Imbert R, et al. Variants of the BMP15 gene in a cohort of patients with premature ovarian failure. Hum Reprod. 2010;25(6):1581-1587. doi:10.1093/humrep/deq073

48. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol. 2017;177(3):G1-G70. doi:10.1530/EJE-17-0430

49. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. N Engl J Med. 2004;351(12):1227-1238. doi:10.1056/NEJMra030360

50. Sinha P, Kuruba N. Premature ovarian failure. J Obstet Gynaecol 2007;27:16–19.

51. Cohen DP. Amenorrhea. In: Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE, editors. Danforth's obstetrics and gynecol ogy. 10th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp 648–663.

52. Crowley WF. Pathogenesis And Causes Of Spontaneous Primary Ovarian İnsufficiency (Premature Ovarian Failure). 2020;1-22.

53. Luisi S, Orlandini C, Regini C, Pizzo A, Vellucci F, Petraglia F. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. J Endocrinol Invest. 2015;38(6):597-603. doi:10.1007/s40618-014-0231-1

54. Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. Int J Womens Health. 2014;6:235-243. Published 2014 Feb 20. doi:10.2147/IJWH.S37636

55. Meskhi A, Seif MW. Premature ovarian failure. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006;18(4):418-426. doi:10.1097/01.gco.0000233937.36554.d3

56. Forges T, Monnier-Barbarino P, Leheup B, Jouvet P. Pathophysiology of impaired ovarian function in galactosaemia. Hum Reprod Update. 2006;12(5):573-584. doi:10.1093/humupd/dml031

57. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. Genes involved in human premature ovarian failure [published correction appears in J Mol Endocrinol. 2010 Dec;45(6):405]. J Mol Endocrinol. 2010;45(5):257-279. doi:10.1677/JME-10-0070

58. Cheng DH, Tan YQ, Di YF, Li LY, Lu GX. Crypt Y chromosome fragment resulting from an X;Y translocation in a patient with premature ovarian failure. Fertil Steril. 2009;92(2):828.e3-828.e828006. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.07.014

59. Tachdjian G, Aboura A, Portnoï MF, et al. Cryptic Xp duplication including the SHOX gene in a woman with 46,X, del(X)(q21.31) and premature ovarian failure. Hum Reprod. 2008;23(1):222-226. doi:10.1093/humrep/dem358

60. Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene. Am J Hum Genet. 2004;75(1):106-111. doi:10.1086/422103

61. Kumar R, Alwani M, Kosta S, Kaur R, Agarwal S. BMP15 and GDF9 Gene Mutations in Premature Ovarian Failure. J Reprod Infertil. 2017;18(1):185-189.

62. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. Hum Reprod. 2003;18(1):199-206. doi:10.1093/humrep/deg005

63. Chen YT, Mattison DR, Feigenbaum I, Fukui H, Schulman JD. Reduction in Oocyte number of following prenatal exposure to a diet high in galactose. Science 1981;214: 1145-7.

64. Fierabracci A, Bizzarri C, Palma A, Milillo A, Bellacchio E, Cappa M. A novel heterozygous mutation of the AIRE gene in a patient with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome (APECED). Gene. 2012;511(1):113-117. doi:10.1016/j.gene.2012.09.029

65. Prestoz LL, Couto AS, Shin YS, Petry KG. Altered follicle stimulating hormone isoforms in female galactosaemia patients. Eur J Pediatr. 1997;156(2):116-120. doi:10.1007/s004310050568

66. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. J Inherit Metab Dis. 1990;13(6):802-818. doi:10.1007/BF01800204

67. Mlinar B, Gersak K, Karas N, Zitnik IP, Battelino T, Lukac-Bajalo J. Galactose-1-phosphate uridyl transferase gene mutations in women with premature ovarian failure. Fertil Steril. 2005;84(1):253-255. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.09.041

68. Doldi N, Belvisi L, Bassan M, Fusi FM, Ferrari A. Premature ovarian failure: steroid synthesis and autoimmunity. Gynecol Endocrinol. 1998;12(1):23-28. doi:10.3109/09513599809024966

69. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. Endocr Rev. 1997;18(1):107-134. doi:10.1210/edrv.18.1.0291

70. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. Clin Endocrinol (Oxf). 1993;39(1):35-43. doi:10.1111/j.1365-2265.1993.tb01748.x

71. LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. Am J Reprod Immunol Microbiol. 1988;16(3):115-122. doi:10.1111/j.1600-0897.1988.tb00180.x

72. Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 1997;89(5 Pt 1):777-779. doi:10.1016/s0029-7844(97)00077-x

73. Khole V. Does ovarian autoimmunity play a role in the pathophysiology of premature ovarian insufficiency?. J Midlife Health. 2010;1(1):9-13. doi:10.4103/0976-7800.66986

74. Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS, Gupta SK, Nandedkar TD. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. J Reprod Immunol. 2005;66(1):53-67. doi:10.1016/j.jri.2005.02.003

75. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):427-430. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.003

76. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. Hum Reprod. 2002;17(8):2096-2100. doi:10.1093/humrep/17.8.2096

77. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. Fertil Steril. 1998;70(4):613-622. doi:10.1016/s0015-0282(98)00253-2

78. Irvine WJ, Chan MM, Scarth L. The further characterization of autoantibodies reactive with extra-adrenal steroid-producing cells in patients with adrenal disorders. Clin Exp Immunol. 1969;4(5):489-503.

79. Betterle C, Volpato M, Pedini B, Chen S, Smith BR, Furmaniak J. Adrenal-cortex autoantibodies and steroid-producing cells autoantibodies in patients with Addison's disease: comparison of immunofluorescence and immunoprecipitation assays. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(2):618-622. doi:10.1210/jcem.84.2.5459

80. Ahonen P, Miettinen A, Perheentupa J. Adrenal and steroidal cell antibodies in patients with autoimmune polyglandular disease type I and risk of adrenocortical and ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab. 1987;64(3):494-500. doi:10.1210/jcem-64-3-494

81. McNatty KP, Short RV, Barnes EW, Irvine WJ. The cytotoxic effect of serum from patients with Addison's disease and autoimmune ovarian failure on human granulosa cells in culture. Clin Exp Immunol. 1975;22(3):378-384.

82. Chen S, Sawicka J, Betterle C, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(5):1871-1876. doi:10.1210/jcem.81.5.8626850

83. Yanase T, Sanders D, Shibata A, Matsui N, Simpson ER, Waterman MR. Combined 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency due to a 7-basepair duplication in the N-terminal region of the cytochrome P45017 alpha (CYP17) gene. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70(5):1325-1329. doi:10.1210/jcem-70-5-1325

84. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(12):3689-3698. doi:10.1210/jcem.80.12.8530621

85. Rabinovici J, Blankstein J, Goldman B, Rudak E, Dor Y, Pariente D, et al. In Vitro fertilization and primary embryonic cleavageare possible in 17α-hydroxylase deficiency despite extremely low intrafollicular 17β estradiol.J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 693-7.

86. Apperley JF, Reddy N. Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy. Blood Rev. 1995;9(2):93-116. doi:10.1016/s0268-960x(95)90030-6

87. Schover LR. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. J Clin Oncol. 2008;26(5):753-758. doi:10.1200/JCO.2007.14.1655

88. Imai, A., & Furui, T. (2007). Chemotherapy-induced female infertility and protective action of gonadotropin-releasing hormone analogues. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 27(1), 20–24. https://doi.org/10.1080/01443610601056467

89. Morris, Ian D., and Stephen M. Shalet. “6 Protection of gonadal function from cytotoxic chemotherapy and irradiation.” Baillière’s clinical endocrinology and metabolism 4.1 (1990): 97-118.

90. Brunner HI, Bishnoi A, Barron AC, et al. Disease outcomes and ovarian function of childhood-onset systemic lupus erythematosus. Lupus. 2006;15(4):198-206. doi:10.1191/0961203306lu2291oa

91. Thibaud E, Ramirez M, Brauner R, et al. Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. J Pediatr. 1992;121(6):880-884. doi:10.1016/s0022-3476(05)80332-4

92. Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. JAMA. 2001;286(12):1490-1493. doi:10.1001/jama.286.12.1490

93. Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. Fertil Steril. 1975;26(7):655-659.

94. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. Fertil Steril. 1998;70(1):1-15. doi:10.1016/s0015-0282(98)00099-5

95. Familiari U, Larocca LM, Tamburrini E, Antinori A, Ortona L, Capelli A. Premenopausal cytomegalovirus oophoritis in a patient with AIDS. AIDS. 1991;5(4):458-459. doi:10.1097/00002030-199104000-00019

96. Ohl J, Partisani M, Demangeat C, Binder-Foucard F, Nisand I, Lang JM. Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women]. Gynecol Obstet Fertil. 2010;38(5):313-317. doi:10.1016/j.gyobfe.2009.07.019

97. Maclaran, K., and N. Panay. "Presentation and management of POF: findings from the West London POF database." 15th World Congress of Gynecological Endocrinology. Florence, Italy. 2012.

98. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(5):1723-1728. doi:10.1210/jc.2006-0020

99. Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2009;27(14):2374-2381. doi:10.1200/JCO.2008.21.1839

100. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. Am J Obstet Gynecol. 2006;195(2):421-425. doi:10.1016/j.ajog.2006.03.064

101. Gallicchio L, Miller S, Greene T, Zacur H, Flaws JA. Premature ovarian failure among hairdressers. Hum Reprod. 2009;24(10):2636-2641. doi:10.1093/humrep/dep252

102. Vermeulen A. Environment, human reproduction, menopause, and andropause. Environ Health Perspect. 1993;101 Suppl 2(Suppl 2):91-100. doi:10.1289/ehp.93101s291

103. Mark-Kappeler CJ, Hoyer PB, Devine PJ. Xenobiotic effects on ovarian preantral follicles. Biol Reprod. 2011;85(5):871-883. doi:10.1095/biolreprod.111.091173

104. Pouresmaeili F, Fazeli Z. Premature ovarian failure: a critical condition in the reproductive potential with various genetic causes. Int J Fertil Steril. 2014;8(1):1-12.

105. Alici-Davutoglu E, Akhan S, Bastu E, Gungor Ugurlucan F, Iyibozkurt AC, Topuz S. Impact of Premature Ovarian Failure and Hormone Replacement Therapy on Androgens and Bone Mineral Density in Caryotypically Nor mal (46,XX) Patients. Minerva Ortopedica e Traumatologica. 2013;64(1):89-96. 4):743-8.

106. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 2002;99(5 Pt 1):720-725. doi:10.1016/s0029-7844(02)01962-2

107. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. Climacteric. 2015;18(4):483-491. doi:10.3109/13697137.2015.1020484

108. Goldenberg RL, Grodin JM, Rodbard D, Ross GT. Gonadotropins in women with amenorrhea. The use of plasma follicle-stimulating hormone to differentiate women with and without ovarian follicles. Am J Obstet Gynecol. 1973;116(7):1003-1012. doi:10.1016/s0002-9378(16)33850-9

109. La Marca, Antonio, et al. “Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicles.” The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 94.10 (2009): 3816-3823.

110. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause. 2006;13(2):265-279. doi:10.1097/01.gme.0000218683.97338.ea

111. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. Fertil Steril. 2005;83(6):1734-1741. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.11.067

112. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. Maturitas. 2010;65(2):161-166. doi:10.1016/j.maturitas.2009.08.003

113. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. Climacteric. 2016;19(1):27-36. doi:10.3109/13697137.2015.1094784

114. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome

and premature ovarian failure. JAMA. 2006;295(12):1374-1376. doi:10.1001/jama.295.12.1374

115. Atlihan, Ufuk, et al. "Effect of Low-Dose Hormone Therapy on Metabolic Parameters and Bone Mineral Density." *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* 30.3 (2024): 180-186.

116. Ryan J, Scali J, Carrière I, et al. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. BJOG. 2014;121(13):1729-1739. doi:10.1111/1471-0528.12828

117. Ulukök, Meltem Durakli, Ufuk Atlihan, and Onur Yavuz. "Evaluation of the relationship between types of menopause and cognitive function." *Turkish Journal of Medical Sciences* 54.6 (2024): 1346.

118. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. Climacteric. 2012;15(5):481-489. doi:10.3109/13697137.2011.647841

119. Lobo RA. Benefits and risks of estrogen replacement therapy. Am J Obstet Gynecol. 1995;173(3 Pt 2):982-989. doi:10.1016/0002-9378(95)90247-3

120. Popat VB, Vanderhoof VH, Calis KA, Troendle JF, Nelson LM. Normalization of serum luteinizing hormone levels in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. Fertil Steril. 2008;89(2):429-433. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.02.032

121. Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, White B, Nelson LM. A controlled study of danazol for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. Fertil Steril. 1994;62(4):726-730. doi:10.1016/s0015-0282(16)56996-9

122. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. Obstet Gynecol. 2014;124(1):193-197. doi:10.1097/01.AOG.0000451757.51964.98

123. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. Fertil Steril. 2016;106(7):1588-1599. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.09.046

124. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet. 2003;362(9382):428-432. doi:10.1016/S0140-6736(03)14066-4

125. Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. Scandinavian Long Cycle Study Group. Maturitas. 1999;32: 161-70.

126. Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HO, et al. Physiolog ical versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73:707 14.

127. Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone replacement therapy ver sus the combined oral contraceptive pill in pre mature ovarian failure: a randomised controlled trial of the effects on bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab. 2016;jc20154063.

128. McNeil M. Menopausal Hormone Therapy: Understanding Long-term Risks and Benefits. Jama. 2017;318(10):911-3.

129. Bidet, Maud, Anne Bachelot, and Philippe Touraine. "Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agents." Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 20.4 (2008): 416-420.

130. Tartagni, Massimo, et al. "Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial." Fertility and sterility 87.4 (2007): 858-861.

BÖLÜM XI

DÜŞÜK OVER YANITLI HASTAYA YAKLAŞIM

Approach to the Poor Responder Patient

Begüm ERTAN[1] & Gökçe AYKANAT[2]

[1](Op. Dr.), Sandıklı Devlet Hastanesi, Afyonkarahisar, Türkiye
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı
E-mail: begmertan@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-0370-7509

[2](Op. Dr.), Yerköy Devlet Hastanesi, Yozgat, Türkiye
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı
E-mail: gokceaykanat@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-3548-7862

1. Giriş

In vitro fertilizasyon sikluslarında kontrollü ovaryen hiperstimülasyona (KOH) karşı düşük over yanıtı klinisyenleri en çok zorlayan konulardan biridir. Oosit toplama işleminin başarısız olması durumunda veya embriyo transferi oosit elde edilemediği için iptal edildiğinde bu durum, hasta için duygusal ve finansal açıdan çok stresli bir olaydır. Bu nedenle, düşük over yanıtlı hasta grubuyla karşılaşıldığında bu grubu tanımak ve tedavi stratejilerini belirlemek çok önemlidir. Ne yazık ki, düşük over yanıtlı hasta grubu çok heterojen bir gruptur ve net bir tanımı yoktur. Düşük over yanıtlı hastalar IVF (In-vitro fertilizasyon)/ART'ye(Assisted reproductive technology) başvuran hastaların önemli bir kısmını oluştururlar. Bu hasta grubunun sıklığı, birçok hastanın gebe kalmayı otuzlu yaşların sonuna hatta kırklı yaşlara ertelemesi nedeniyle artmaktadır. Düşük over yanıtlı hastaların etyopatogenezi komplekstir ve kısmen anlaşılmıştır; ancak bilinen etyolojiler arasında yaşa bağlı over foliküllerinin azalması, şiddetli endometriozis, kromozomal ve genetik değişiklikler, daha

önce geçirilmiş over cerrahisi ve pelvik yapışıklıklar, metabolik ve enzimatik hastalıklar ile toksik, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklar yer almaktadır. (1–3) Kontrollü ovaryen stimülasyon, IVF sikluslarının başarısında merkezi bir rol oynar. (4) Genel olarak, ovaryen stimülasyondan sonra 10-15 oosit elde edilmesi optimal bir ovaryen cevabı gösterir. (5) Yardımcı üreme teknolojisindeki (ART) büyük ilerlemelere rağmen, düşük over yanıtı (poor ovarian response, POR) olan hastaların tedavisi hala üreme tıbbında büyük bir zorluk olarak kabul edilmektedir. POR hastalarının gebe kalma olasılığı daha düşüktür ve daha yüksek siklus iptal oranına sahiptir. POR tanımı, 2011 yılında Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) tarafından oluşturulan Bologna kriterlerinde standardize edilmiştir.(5) POR için heterojen risk faktörleri nedeniyle, insidansta değişkenlik vardır ancak KOS+IVF hastalarında %9-%24 arasında olduğu tahmin edilmektedir.(6,7) Çocuk sahibi olma yaşı, tüm dünyada ertelendiği için bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği/Yardımcı Üreme Teknolojisi Derneği (ASRM/SART) vasıtasıyla toplanan veriler, IVF sikluslarının %14,1'inin iptal edildiğini ve bunların %50'sinin düşük over yanıtlı hasta olarak sınıflandırıldığını belirtti. (8) Düşük over yanıtlı hastaların, over yanıtını iyileştirmek için birkaç ovaryen stimülasyon protokolü önerilmiştir,(9–11) ancak hiçbirinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Genel olarak, düşük over yanıtlı hastalar daha uzun stimülasyon süresi gerektirir, bu da yüksek doz gonadotropinler, daha yüksek siklus iptal oranları ve daha yüksek maliyetle ilişkilidir. Kadının yaşı, natürel olarak veya ART yoluyla gebe kalma şansını etkileyen en önemli belirleyicilerden biri olarak kabul edilir.(12–14) Bu nedenle, hastalara prognozları hakkında danışmanlık verirken yaş kesinlikle dikkate alınmalıdır. 2012 yılında yapılan bir çalışmada, Oudendijk ve arkadaşları, 36 yaş üzeri düşük over yanıtlı hastaların, genç düşük over yanıtlı hastalara kıyasla daha düşük gebelik oranlarına sahip olduğu sonucuna varmıştır.(15) Kadının yaşının reprodüktif sonuçlar üzerindeki belirgin etkisi, kadının yaş almasıyla beraber meydana gelen primordiyal folikül sayısındaki kademeli azalma ve oosit kalitesindeki azalma açıklanmaktadır. (16,17) Primordiyal folikül havuzunun tükenmesi sadece ileri maternal yaştaki kadınlarda değil, aynı zamanda yaştan bağımsız olarak çoğu düşük ovaryen yanıtlı kadınlarda da yaygındır. (18) Bu, yardımcı üreme teknolojisinin başarısını önemli ölçüde sınırlar. (19) Morin ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada, 40 yaşından küçük düşük ovaryan yanıtlı hastalar, 40 yaşından büyük düşük ovaryen yanıtlılara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek canlı doğum oranı göstermektedir. (20) Buna ek olarak, Oudendijk

ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladığı sistematik derlemeye göre, düşük ovaryen yanıtlı hastalarda gebelik oranı %7,6 ile %17,5 arasında, normal yanıt verenlerin gebelik oranının ise %25,9 ile %36,7 arasında değişmektedir.(15) Yine aynı derlemeye göre, kadının yaşının artmasıyla, BMI > 30 kg/m2 olması ile, bazal FSH değeri yüksek (kesme değeri 12.0 IU/l) olması ile, toplanan oosit sayısının az olması ile gebelik oranlarında düşme gözlenir.

2. Düşük Ovaryen Yanıtlı Hasta Tanım ve Etyoloji

Düşük ovaryen yanıt veren bir hastaların sınıflandırılması ilk olarak 1983 yılında Garcia ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.(21) Bu kişiler, standart bir stimülasyon rejiminde (150 IU insan menopozal gonadotropini), <300 pg/mL'lik bir pik östradiol konsantrasyonuna sahip olan ve daha az sayıda oosit toplanmasına ve transfer edilmesine yol açan zayıf folikül üretimine sahip olan kadınlar olarak tanımlamışlardır. Şu anda, düşük ovaryen yanıt veren hastanın tanımı veya bu hastaların yönetimi için etkili bir tedavi protokolü hakkında bir fikir birliği yoktur. (5) Zayıf over yanıtı, yardımcı üreme tedavi sikluslarındaki iptallerin %20'sinden sorumludur.(22) Polyzos ve Devroey tarafından yapılan sistematik bir inceleme, 47 randomize çalışmada 41 farklı "poor ovarian response" tanımı olduğunu bildirmiştir. Bu yayının ardından, aynı yıl, Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE), Bologna Kriterleri'ni (BC) tanıtarak POR tanımının altında yatan çeşitliliği azaltmaya çalışmıştır.(5) Her ne kadar düşük over yanıtlı hasta grubunun kesin tanımı evrensel olarak kabul görmemiş olsa da 2011 yılında ESHRE tarafından belirlenen Bologna kriterleri düşük over yanıtlı hastaları aşağıdaki 3 seçenekten en az 2 tanesine sahip olmasına göre tanımlar:

- Maternal yaşın 40 veya üzeri olması veya düşük over yanıtı için diğer risk faktörleri (bilateral ovaryen endometrioma eksizyonu gibi),
- Önceki IVF siklusunda düşük over yanıtı (konvansiyonel IVF stimülasyon protokolünde 3 veya daha az oositin toplanması),
- Düşük antral folikül sayısı (AFC) (5-7 folikülden az) veya düşük anti-müllerian hormon (AMH) 0,5-1,1 ng/ml'nin (3,5-8 pmol/L) altında (5)

İleri anne yaşı veya anormal over rezerv testi yokluğunda, maksimal stimülasyonu takiben iki düşük over yanıt siklusu geçiren hastaya düşük over yanıtlı hasta denilebilir.(5) Bologna Kriterleri in vitro fertilizasyon alanında bir mihenk taşını temsil etse de popülasyonun önemli ölçüde heterojen olmasıyla ilgili

eleştiriler klinik uygulamada yaygın kullanımını engellemiş olabilir. Bologna Kriterlerinin zayıf yönlerinden bazıları; risk faktörlerinin tanımlanmasındaki belirsizlik, heterojenite, oosit kalitesinin hesaba katılmaması ve düşük over rezervi ile ilişkili olabilecek diğer faktörlerdir. Özellikle Bologna kriterleri oosit kalitesi ile kantitesi arasındaki sorunu ele almada başarısız olmuştur. (23) Daha yakın zamanda, IVF/ART'de düşük over rezervi olan hastaların Bologna Kriterleri'nin eksiklerini gidermek amacıyla yeni bir sınıflandırması POSEIDON (Patient Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) grubu tarafından öne sürülmüştür.(24–26) Bu sınıflandırma, kötü prognozlu hastalar için daha iyi bir stratifikasyon sağlamıştır. Bologna kriterleri gibi nitel ve nicel parametrelere göre dört alt grup önerilmiştir:

- Yaş ve beklenen aneuploidi oranı
- Ovaryen biyobelirteçleri (AFC ve AMH) ve
- Bir önceki ART/IVF siklusunda KOH'a ovaryen yanıt

Ek olarak, Poseidon Grubu, yardımcı üreme tekniklerinin başarısını ölçmek için yeni bir belirteç sunmuştur, bu da belirli bir hastanın transfer için en az bir öploid embriyo elde etmesi için gereken oosit sayısıdır. (27,28) Bu doğrultuda, yakın zamanda, Poseidon başarı belirtecini elde etmek için gereken metafaz II oosit sayısının tahmin edilmesine yardımcı olmak üzere öngörücü modellemeye dayalı bir çevrimiçi hesap makinesi geliştirilmiş ve doğrulanmıştır.(27,29) Dört POSEIDON klasifikasyon grubu şunlardır: (24)

I. POSEIDON grup 1: 35 yaşından küçük, normal over rezervi belirteçlerine sahip (AMH 1,2 ng/mL, AFC 5) ve beklenmedik düşük over yanıtına (POR) sahip hastalar.

- Alt grup 1a: Konvansiyonel ART/IVF siklusunda KOH'ta 4 oosit alınan,
- Alt grup 1b: Konvansiyonel ART/IVF siklusunda KOH'ta 4–9 oosit alınan,

II. POSEIDON grup 2: 35 yaşından büyük, normal over rezervi belirteçlerine sahip (AMH 1,2 ng/mL, AFC 5) ve beklenmedik şekilde düşük over yanıtı olan hastalar.

- Alt grup 2a: Konvansiyonel ART/IVF siklusunda KOH'ta 4 oosit alınan,
- Alt grup 2b: Konvansiyonel ART/IVF siklusunda KOH'ta 4–9 oosit alınan,

III. POSEIDON grup 3: 35 yaşından küçük, düşük over rezervi olan hastalar: AMH <1,2 ng/mL, AFC < 5,

IV. POSEIDON grup 4: 35 yaşından büyük, düşük over rezervi olan hastalar: AMH <1,2 ng/mL, AFC < 5.

POSEIDON sınıflaması, düşük over yanıtlı hastalar için iyi geliştirilmiş bir stratifikasyon sunar ve bu prognozu öngörmede yardımcı olabilir. Daha önce açıklanan modellere göre avantajlar sunar ve hastaların belirli subgrupları için ART/IVF'de daha başarılı sonuçları sağlayabilecek stratejilerin değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca, infertilite ile ilgilenen uzmanlara, hastalarına tedavi prognozları hakkında daha doğru tavsiyelerde bulunmasını sağlayabilir. POSEIDON kriterlerinin, düşük over yanıtlı hastalarda kullanılmasıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 551 kötü prognozlu hastayı kapsayan bu Hollanda çok merkezli çalışmada, 18 ay boyunca kümülatif canlı doğum oranları (CLBR) POSEIDON gruplarıyla ilişkilendirilmiştir.(30) POSEDON stratifikasyonuna göre, beklenmedik şekilde düşük cevap verenler olarak sınıflandırılan genç hastalar (grup 1 CLBR %65), genç beklenen düşük cevap verenler (grup 3) sadece %59 CLBR'e ulaşmıştır.(30) Buna karşılık, 35 yaş üzeri beklenmedik şekilde düşük cevap veren (grup 2) grupta CLBR %42 ve 35 yaş üzeri beklenen düşük cevap veren grupta (grup 4) CLBR %39'luk olarak bulundu. Bu çalışmanın bulguları, CLBR ile analiz edildiğinde, POSEIDON stratifikasyonunun ART/IVF'nin başarı oranıyla ilişkili olduğunu ilk kez gösterilmiştir.

3. Beklenmeyen Düşük Over Yanıtlı Hasta Yönetimi

Beklenmeyen düşük over yanıtlı hasta, Poseidon sınıflandırmasına göre 1 (<35 yaş) ve 2 (⩾35 yaş) gruplarını içerir. Yukarıda belirtilen gruplara ait hastaların normal over rezerv belirteçleri (AFC⩾5 ve/veya AMH⩾1,2 ng/ml) vardır, ancak birkaç nedenden dolayı konvansiyonel over stimülasyonuna (takiben zayıf (<4 oosit) veya suboptimal (4–9 oosit) yanıt verirler.(31) Beklenmeyen zayıf/suboptimal over yanıtının doğası için çok sayıda açıklama yapılmış olsa da, en baskın teori bu hastaların gonadotropinlerin reseptöründe veya genlerinde polimorfizmler (tek nükleotid polimorfizmleri:SNP) olabileceğidir. En iyi çalışılmış SNP, FSH reseptörünün 680. pozisyonunda bulunur ve birkaç çalışma, Serin için homozigot olan hastaların daha fazla gonadotropine ihtiyaç duyabileceğini ve heterozigot veya asparagin için homozigot olanlara kıyasla daha uzun bir stimülasyona ihtiyaç duyabileceğini

göstermiştir.(32) Aynı zamanda, LH geninin beta alt biriminin bir varyantına (V LH–β) sahip olan hasta da daha yüksek stimülasyon ihtiyaç duyabilir ve KOH'a karşı hiposensitivite gösterebilir, ancak son dönemdeki kanıtlar, farklı SNP'lerin kombinasyonunun bile IVF siklusu yapılan kadınlarda gebelik şansını etkileyebileceğini düşündürmektedir.(33–35) KOH'a karşı beklenmeyen anormal yanıtın diğer nedenleri arasında düşük gonadotropin başlangıç dozu, asenkron foliküler gelişim ve son oosit maturasyon tetiklenmesi ve oosit toplama ile ilgili teknik sorunlar (örn. obezite) yer almaktadır.(36) Ayrıca aynı grup, transfer edilecek en az bir öploid embriyo elde etmek için gereken oosit sayısını dikkate alarak yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) potansiyel başarısını değerlendirmek için yeni bir belirteç sunmuştur.(37,38) Ayrıca, yakın zamanda Alviggi ve arkadaşları, düşük over yanıtlı hastalar için folikül-oosit indeksi (FOI) adı verilen yeni bir indeks önerdi.(39) Düşük over yanıtlı hastalarda, azalmış folikül output rate (FORT) bulunurken, FOI düşük over yanıtlı hastaları karakterize etmek için yeni bir parametre olarak önerilmiştir. FORT ve FOI, ovaryen yanıtın mükemmel nitel belirteçleridir ve sırasıyla preovulatuar folikül sayısı ile toplanan oosit sayısı arasındaki tutarlılığı ölçerler.(40,41) Bu nedenle, düşük FORT/FOI (<%50) oranına sahip hastalar, gonadotropin stimülasyonunu takiben beklenenden daha az sayıda preovulatuar folikül/oosit üreten hastalardır. Düşük over yanıtlı hastaların patofizyolojik mekanizmaları araştırılmış ve genotiple polimorfizme ek olarak, çevre kirliliği ve oksidatif stresi muhtemel faktörler olarak belirtilmiştir. (39) Alviggi ve arkadaşlarına göre FOI, over rezervinin diğer belirteçlerine kıyasla, KOH'a yanıt olarak foliküler büyümenin dinamik doğasını daha iyi yansıtabilir.(39)

4. Düşük Ovaryen Yanıtlı Hastalarda Tedavi Modaliteleri

İleri olmayan maternal yaş ve normal over rezerv varlığı durumunda düşük over yanıtlı hasta; maksimum overayen stimülasyonu takiben iki siklus düşük ovaryen yanıt alınırsa tanımlanır.(42) Düşük ovaryen yanıtlı hastalar, IVF için ovaryen stimülasyonu uygulanan hastaların %20'si kadarını oluşturmaktadır ve IVF isteyen kadınların ileri anne yaşı nedeniyle bu oranın giderek artması beklenmektedir. (43) Bu hasta grubu; düşük canlı doğum oranı ve yüksek siklus iptal oranıyla ilişkilidir. Bu nedenle, düşük over yanıtlı hastaların yönetimi, klinisyenler için gerçek bir zorluk teşkil etmektedir. Son yirmi yıl, düşük over yanıtlı hastaların reprodüktif sonuçlarını iyileştirmeye yönelik yöntemlere odaklanan çabalarla geçmiştir; ancak çoğu çalışma, etkili olan terapötik stratejileri belirlemede başarısız olmuştur. Fertilite danışmanlığının ayrılmaz

bir parçası olarak, düşük ovaryen yanıtlı hasta grubu, başarılı bir gebelik elde etmek için alternatif yolların farkında olmalıdır. Oosit donasyonu, düşük over yanıtlı hasta popülasyonu için iyi bir alternatiftir. Önemli nokta, canlı doğum şansının daha yüksek olmasıdır. Ancak, ülkemizde oosit donasyonu kullanılmamaktadır.

4.1. Ovaryen Stimülasyon Protokolü

Ovaryen stimülasyonlar ilgili olarak, pitüiter süpresyon rejimlerine bakacak olursak, düşük ovaryen yanıtlı hastada gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonist veya antagonist rejimleri karşılaştırırsak canlı doğum oranları (LBR) benzer olarak gözükmektedir. (44) Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da bu sonuç tekrar gösterilmiş ve her iki grup arasında devam eden gebelik oranları açısından bir farklılık gösterilmemiştir. (45) Diğer bir yandan, long GnRH agonist protokolde, antagonist protokole kıyasla, istatiktiksel olarak anlamlı olmayan ancak hafif bir eğilim olarak tanımlanabilen daha fazla sayıda matür oosit elde edilmiştir.(46) Aksine antagonist protokol ise, GnRH agonist rejimlerine kıyasla daha düşük tedaviyi bırakma oranına sahiptir. (47) Dual stimülasyon, ovaryen stimülasyona suboptimal yanıt veren hastalar için olası bir tedavi yöntemi olarak önerilmiştir. (48,49) Bu yaklaşımının amacı, bir adet siklusunda elde edilen oosit sayısını artırmaktır.(50) Şu anda, düşük ovaryen yanıtlı hastalarda, dual stimülasyonun üstünlüğünü gösterecek güçte bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak, malign hastalık durumunda yapılan fertilite prezervasyonunda etkili bir yöntem olarak kabul edilebilir.

4.2. Kullanılan Gonadotropin Dozu

Düşük ovaryen yanıtlı hastalara yönelik geleneksel yaklaşım yüksek doz (⩾300 IU gonadotropin/gün) ovaryen stimülasyon rejimlerinden oluşmaktaydı; ancak son zamanlarda bu agresif stratejinin etkinliğine ilişkin şüpheler ortaya çıkmış ve daha düşük gonadotropin dozlarıyla daha minimal over stimülasyon protokollerinin eşit derecede etkili olup olmayacağı sorgulanmıştır.(51,52) Bugüne dek, bu konuyu araştırmak için birkaç çalışma yapılmıştır ve bunların çoğu iki rejim arasında benzer klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları bildirmiştir.(53) Düşük ovaryen yanıtlı hastalarda, beklenen oosit veriminin düşük olduğu göz önüne alındığında, klinik gebelik oranları açısından benzer sonuçların düşük doz gonadotropinlerle (<150 IU/gün) elde edilebilmesi nedeniyle, Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından minimal stimülasyon yaklaşımının kullanılması önerilmiştir.(54)

4.3. Natürel Siklus IVF/Mild Stimülasyon

Genel oosit veriminin düşük olduğu bir senaryoda (örneğin beklenen düşük ovaryen yanıtlı hasta), Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından hafif stimülasyon rejimlerinin kullanılması önerilmiştir.(55) Bu öneri, konvansiyonel IVF gonadotropin protokollerinden sonra klinik gebelik oranlarının düşük doz gonadotropinler (<150 IU/gün) kullanılarak yapılan mild ovaryen stimülasyon protokollerinden sonra elde edilenlere benzer olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır.(55) Bu protokollerde, stimülasyondan önce genellikle klomifen sitrat veya letrozol gibi adjuvan ajanlar kullanılır; ancak yakın zamanda yapılan bir metaanalizde, klomifenin en ekonomik yöntem olmasına rağmen, gebelikle sonuçlanma olasılığının en düşük olduğunu tedavi yöntemi olarak bulunmuştur. (56) Düşük over yanıtlı hastada hafif over stimülasyon yaklaşımı, hasta dostu olma, gonadotropinlerin süresi ve dozunun azaltılması ve over stimülasyon siklus başına genel maliyetin azaltılması gibi bazı avantajlar sunmaktadır.

4.4. Modifiye Natürel Siklus

Minimal stimülasyon ile modifiye natürel siklusun kullanımı, düşük ovaryen yanıtlı hastalarda terapötik bir strateji olarak önerilmiştir, daha iyi özellikler gösteren tek bir oosit elde etmek amacıyla, bir adet kaliteli embriyo ile sonuçlanabilir.(52,57,58)

4.5. Dual Stimülasyon

Sınırlı bir zaman diliminde, over rezervi kullanımını en üst düzeye çıkarmak için aynı ovaryen siklusta çift stimülasyon (DuoStim) önerilmiştir. Foliküler faz stimülasyonu (FPS) luteal faz stimülasyonu (LPS) ile birleştirir ve zayıf over rezervi olan hastalarda önemli bir seçenek olarak düşünülebilir.(59) Bu strateji, POSEIDON grup 4 hastalarında DuoStim siklus başına %20,7'ye varan devam eden gebelik oranı raporlamalarına yol açmıştır.(59) 2020 tarihli bir çalışmaya göre, LPS ile elde edilen oositler, Bologna kriterlerini yerine getiren hastalarda tek bir over siklusunda kümülatif canlı doğum oranını artırıyor gibi görünmektedir ve bu yaklaşımı bu zor hasta popülasyonunda umut verici bir seçenek haline getirmektedir.(60)

4.6. Gonadotropin Türü

ESHRE tarafından 2019 yılında yayınlanan kılavuza göre, kontrollü ovaryen stimülasyonda rekombinant (r-FSH) ve üriner (uFSH) FSH kullanımı arasında

benzer sonuçların tanımlanmasıyla, bir gonadotropin türünün diğerine tercih edilmesini destekleyen sağlam bir bilimsel kanıt olmadığını öne sürülmektedir. (61–63) Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler, rFSH kullanımının, özellikle Poseidon grup 1 ve 2 için, üriner preparatlara kıyasla daha fazla oosit ile sonuçlandığını göstermiştir.(64,65) Ancak bu sonuç, daha iyi reprodüktif sonuçlara dönüşmeyebilir.(66) Düşük ovaryen yanıtlı hastlarda yardımcı üreme teknikleri sırasında rFSH›ye rekombinant LH (rhLH) eklenmesi araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir; bazı çalışmalar over stimülasyonu sırasında rFSH›ye rhLH eklenmesini teşvik etmiştir, ancak diğer çalışmalar bu bulguları tekrarlayamamıştır.(67) Alviggi ve ark. 2018 yılında yapmış olduğu sistematik derlemede, düşük ovaryen yanıt veren popülasyonunda rLH eklenmesi uygulanmasının önerilmediği, ancak beklenmedik düşük over yanıtlı hastaların ve 36-39 yaş arası kadınların bu takviyeden fayda sağlayabileceği sonucuna varmıştır.(68)

4.7. Klomifen Sitrat

Kimyasal olarak klomifen, hem östrojen agonisti hem de antagonisti özellikler gösteren steroid olmayan bir trifeniletilen türevidir.(69) 2016 yılında Song ve arkadaşları, hafif kontrollü bir hiperstimülasyon protokolünde klomifen sitratın etkinliğini belirlemek için bir meta-analiz yürüttüler.(70) Seçilen 4 randomize kontrollü çalışma, hem canlı doğum hem de klinik gebelik oluşma oranlarının klomifen ile veya klomifen olmadan benzer olduğunu gösterdi. (70) Yapılan bir diğer çalışmada, Kamath ve arkadaşları 2017 yılında klomifen sitrat gibi oral indüksiyon ajanlarının ve sadece gonadotropin içeren siklusların etkinliğini incelediler.(71)Sistematik incelemelerine göre, klomifen kullanımı, gereken gonadotropin miktarında bir azalmaya yol açsa da, bunun siklus iptallerinin sıklığında önemli bir artışla ilişkili olabileceğini gösteren kesin bir kanıt bulunamadı.

4.8. Letrozol

Letrozol, oldukça selektif, steroid olmayan bir aromataz inhibitörüdür. Aromataz enzim aktivitesini inhibe ederek östrojen sentezini önler ve böylece foliküldeki FSH reseptörlerinin ekspresyonunu artırır. (72) Letrozol uygulaması, Qin ve ark. tarafından 2021'de yapılan son bir meta-analizde gösterildiği üzere, geleneksel GnRH antagonist protokollerinde gebelik oranlarını iyileştirebilir. (73) Baştu ve arkadaşları 2016'da, stimülasyon sırasında üç farklı gonadotropin dozu alan POR hastalarını içeren standart bir ovaryen stimülasyon protokolüne

letrozol eklemenin veya eklememenin etkisini incelemek için bir randomize kontrollü çalışma gerçekleştirdi.(74) Bu hasta popülasyonunda letrozolün eklenmesiyle yapılan mild stimülasyon, daha yüksek dozlarda gonadotropinlerle yapılan stimülasyon kadar etkiliydi. Kamath ve arkadaşlarının 2017'de canlı doğum veya gebelik oranlarıyla ilgili olarak konvansiyonel GnRH agonisti veya antagonisti protokollerinin faydalı suplementasyonu ilişkin yeterli kanıt sunmadı.(71)

4.9. Korifollitropin Alpha (CFα)

Sentetik bir rekombinant glikoprotein olan CFα'nın tek bir enjeksiyonu, IVF için gerekli olan kontrollü ovaryen stimülasyonun (COS) ilk yedi günü için FSH enjeksiyonlarının yerini alabilir. (75) Kolibianakis ve arkadaşları 2015 yılında follitropin beta'nın korifollitropin alfa ile değiştirilmesini karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışma yapmış ve böylece elde edilen kümülüs oosit komplekslerinin sayısının incelenen tüm gruplarda benzer olduğunu göstermiştir.(76) Daha sonra Korifollitropin alfa'nın GnRH antagonist protokolünde uygulandığında IVF tedavisini basitleştirdiği, çünkü yedi günlük FSH enjeksiyonunu tek doz uzun etkili FSH ile değiştirdiği öne sürülmüştür.(76) AFC'ye göre kontrollü ovaryen stimülasyonun yapılan POR'larda korifollitropin alfa ile günlük gonadotropinlerin etkinliğini karşılaştıran Adrisani ve arkadaşları 2019 yılında korifollitropin alfa'nın AFC >5 olduğunda gonadotropinler kadar etkili olabileceğini, ancak AFC ≤5 olduğunda gonadotropinlerden daha az etkili olabileceğini öne sürmüştür.(77)

5. Adjuvan Tedaviler

Adjuvan tedavi olarak en çok araştırılan konulardan birisi growth hormon (GH) kullanımıdır, ovaryen aktiviteyi artıran güvenli ve aktif bir ajandır. (78) GH, hayvan modellerinde gösterildiği gibi, foliküler insülin-like growth faktör 1'i (IGF-1) artırarak gonadotropinlere yanıtı artırabilir; ayrıca, oositlerdeki DNA onarım mekanizmalarını iyileştirici etki gösterdiği de görülmektedir. (79) Bugüne kadar, bilimsel kanıtlar GH ile ek tedavinin düşük over yanıtlı hastalar için için faydalı olabileceğini ve potansiyel olarak daha fazla sayıda oosit alınmasına yol açabileceğini öne sürmüş olsa da 2019 yılında yapılan bir randomize kontrollü çalışma, GH takviyesi yapılan grup ile kontrol grubu arasında alınan oosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bildirmemiştir. (80) Diğer adjuvan tedaviler arasında, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve/veya testosteron tedavisi bulunmaktadır ve sonuçları tartışmalıdır.(81,82)

Bu stratejinin biyolojik açıklaması, androjenlerin granüloza hücrelerinde FSH reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak foliküllerin büyümesini ve FSH etkilerini teşvik ederek IGF-1 sistemi aracılığıyla preantral ve antral foliküllerin büyümesi yol açmasıdır.(83) Antioksidanlarla ilgili olarak, mitokondriyal oksidatif stresi azaltabileceklerinden dolayı kullanımlarının düşük ovaryen yanıtlı hastalarda oosit kompetansını artırabileceği öngörülmektedir. Aslında, Poseidon grup 3 kadınlarda yapılan yeni bir randomize kontrollü çalışma, ovaryen stimülasyondan önce 60 gün boyunca CoQ10 ile ön tedavi uygulanan gruba ait hastaların, CoQ10 ön tedavisi almayan gruba göre daha fazla sayıda oosit ve daha az gonadotropin ihtiyacı olduğunu göstermiştir.(84) Son yıllarda, fertilite problemleri yaşayan popülasyonlarda yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Özellikle, foliküllerin in vitro aktivasyonu(IVA) ve ilaçsız IVA çok ilgi çekmiş ve düşük over yanıtlı hastalarda araştırılmıştır.(85,86) 2013 yılında, Kawamura ve arkadaşları, Hippo sinyal yolunu bozmak için over kortekslerini fragmente etmek ve bunları 2 gün boyunca folikül aktive edici (Akt uyarıcı) ajanlarla inkübe etmenin, implantasyondan sonra over folikül büyümesini desteklediğini göstermiştir.(87)İlaçsız IVA, zararlı etkilere yol açmadan over folikül büyümesini teşvik etmede etkili olabilecek daha yeni bir deneysel bir tekniktir.(88)

6. Sonuç

Düşük ovaryen yanıtlı hasta grubu yardımcı üreme teknolojisinde zorlayıcı bir konudur ve hem fertilite uzmanı hem de hastanın kendisi için sorun teşkil eder. Bu zorlu hasta ortamı uzun zamandır araştırılmaktadır, ancak klinisyenler ancak yakın zamanda karşılaştırılabilir yönetim stratejilerine yol açan standart tanı kriterlerini oluşturmaya başlamıştır. Standart bir tanımın olmaması ve POR vakalarıyla ilişkili faktörlerin heterojenliği nedeniyle, kötü oosit toplamanın üstesinden gelmek için en faydalı terapötik müdahale konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da kalan sorunları açıklığa kavuşturmak için ve deneysel teknikleri doğrulamak için daha fazla büyük ölçekli prospektif randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynakça

1. Skillern A, Rajkovic A. Recent Developments in Identifying Genetic Determinants of Premature Ovarian Failure. Sexual Development. 2008;2(4–5):228–43.

2. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update. 2005 Jul 1;11(4):391–410.

3. Blumenfeld Z. Premature ovarian failure: etiology and possible prevention. Expert Rev Endocrinol Metab. 2009 Mar 10;4(2):173–81.

4. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BCJM. The Science behind 25 Years of Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization. Endocr Rev. 2006 Apr 1;27(2):170–207.

5. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Human Reproduction. 2011 Jul 1;26(7):1616–24.

6. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. BJOG. 1997 May 19;104(5):521–7.

7. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of Poor Responders in IVF: Is There Anything New? Biomed Res Int. 2014;2014:1–10.

8. Badawy A, Wageah A, El Gharib M, Osman EE. Prediction and diagnosis of poor ovarian response: the dilemma. J Reprod Infertil. 2011 Oct;12(4):241–8.

9. Orvieto R, Kirshenbaum M, Galiano V, Zilberberg E, Haas J, Nahum R. Stop GnRH-Agonist Combined with Multiple-Dose GnRH-Antagonist for Patients with Elevated Peak Serum Progesterone Levels Undergoing Ovarian Stimulation for IVF: A Proof of Concept. Gynecol Obstet Invest. 2020;85(4):357–61.

10. Mohamed KA, Davies WAR, Allsopp J, Lashen H. Agonist "flare-up" versus antagonist in the management of poor responders undergoing in vitro fertilization treatment. Fertil Steril. 2005 Feb;83(2):331–5.

11. Fasouliotis SJ, Simon A, Laufer N. Evaluation and treatment of low responders in assisted reproductive technology: a challenge to meet. J Assist Reprod Genet. 2000;17(7):357–73.

12. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010;16(6):577–89.

13. Creus M. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. Human Reproduction. 2000 Nov 1;15(11):2341–6.

14. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics

in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. Hum Reprod Update. 2013 Jan 1;19(1):26–36.

15. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJC, Broekmans FJM, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor? A systematic review. Hum Reprod Update. 2012 Jan 1;18(1):1–11.

16. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Jun 29;9.

17. Navot D, Bergh RA, Williams MA, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, et al. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. The Lancet. 1991 Jun;337(8754):1375–7.

18. Farhi J, Homburg R, Ferber A, Orvieto R, Ben Rafael Z. Non-response to ovarian stimulation in normogonadotrophic, normogonadal women: a clinical sign of impending onset of ovarian failure pre- empting the rise in basal follicle stimulating hormone levels. Human Reproduction. 1997 Feb 1;12(2):241–3.

19. Alviggi C, Conforti A, Caprio F, Gizzo S, Noventa M, Strina I, et al. In Estimated Good Prognosis Patients Could Unexpected "Hyporesponse" to Controlled Ovarian Stimulation be Related to Genetic Polymorphisms of FSH Receptor? Reproductive Sciences. 2016 Aug 30;23(8):1103–8.

20. Morin SJ, Patounakis G, Juneau CR, Neal SA, Scott RT, Seli E. Diminished ovarian reserve and poor response to stimulation in patients <38 years old: a quantitative but not qualitative reduction in performance. Human Reproduction. 2018 Aug 1;33(8):1489–98.

21. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981. Fertil Steril. 1983 Feb;39(2):174–9.

22. Venetis CA, Kolibianakis EM, Tarlatzi TB, Tarlatzis BC. Evidence-based management of poor ovarian response. Ann N Y Acad Sci. 2010 Sep 14;1205(1):199–206.

23. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. J Ovarian Res. 2015 Nov 17;8:76.

24. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. F1000Res. 2016 Dec 23;5:2911.

25. Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 May 8;10.

26. Levi-Setti PE, Zerbetto I, Baggiani A, Zannoni E, Sacchi L, Smeraldi A, et al. An Observational Retrospective Cohort Trial on 4,828 IVF Cycles Evaluating Different Low Prognosis Patients Following the POSEIDON Criteria. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 May 8;10.

27. Esteves SC, Carvalho JF, Bento FC, Santos J. A Novel Predictive Model to Estimate the Number of Mature Oocytes Required for Obtaining at Least One Euploid Blastocyst for Transfer in Couples Undergoing in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: The ART Calculator. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Feb 28;10.

28. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. F1000Res. 2016 Dec 23;5:2911.

29. Esteves SC, Yarali H, Ubaldi FM, Carvalho JF, Bento FC, Vaiarelli A, et al. Validation of ART Calculator for Predicting the Number of Metaphase II Oocytes Required for Obtaining at Least One Euploid Blastocyst for Transfer in Couples Undergoing in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Jan 24;10.

30. Leijdekkers JA, Eijkemans MJC, van Tilborg TC, Oudshoorn SC, van Golde RJT, Hoek A, et al. Cumulative live birth rates in low-prognosis women. Human Reproduction. 2019 Jun 4;34(6):1030–41.

31. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. Fertil Steril. 2016 Jun;105(6):1452–3.

32. Mayorga MP, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian Response to Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Stimulation Depends on the FSH Receptor Genotype*. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Sep 1;85(9):3365–9.

33. Lindgren I, Bååth M, Uvebrant K, Dejmek A, Kjaer L, Henic E, et al. Combined assessment of polymorphisms in the *LHCGR* and *FSHR* genes predict chance of pregnancy after *in vitro* fertilization. Human Reproduction. 2016 Mar;31(3):672–83.

34. Alviggi C, Pettersson K, Longobardi S, Andersen C, Conforti A, De Rosa P, et al. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. Reproductive Biology and Endocrinology. 2013;11(1):51.

35. Alviggi C, Humaidan P, Howles CM, Tredway D, Hillier SG. Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology. Reprod Biol Endocrinol. 2009 Sep 22;7:101.

36. Romanski PA, Farland L V., Tsen LC, Ginsburg ES, Lewis EI. Effect of class III and class IV obesity on oocyte retrieval complications and outcomes. Fertil Steril. 2019 Feb;111(2):294-301.e1.

37. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. F1000Res. 2016 Dec 23;5:2911.

38. Esteves SC, Carvalho JF, Bento FC, Santos J. A Novel Predictive Model to Estimate the Number of Mature Oocytes Required for Obtaining at Least One Euploid Blastocyst for Transfer in Couples Undergoing in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: The ART Calculator. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Feb 28;10.

39. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, Vallone R, Venturella R, Staiano S, et al. Understanding Ovarian Hypo-Response to Exogenous Gonadotropin in Ovarian Stimulation and Its New Proposed Marker—The Follicle-To-Oocyte (FOI) Index. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Oct 17;9.

40. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, Vallone R, Venturella R, Staiano S, et al. Understanding Ovarian Hypo-Response to Exogenous Gonadotropin in Ovarian Stimulation and Its New Proposed Marker—The Follicle-To-Oocyte (FOI) Index. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Oct 17;9.

41. Gallot V, Berwanger da Silva AL, Genro V, Grynberg M, Frydman N, Fanchin R. Antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) may predict in vitro fertilization-embryo transfer outcome. Human Reproduction. 2012 Apr 1;27(4):1066–72.

42. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Human Reproduction. 2011 Jul 1;26(7):1616–24.

43. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, Rienzi L, Ubaldi FM. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? Curr Opin Obstet Gynecol. 2018 Jun;30(3):155–62.

44. Xiao J song, Su C mei, Zeng X tao. Comparisons of GnRH Antagonist versus GnRH Agonist Protocol in Supposed Normal Ovarian Responders

Undergoing IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2014 Sep 12;9(9):e106854.

45. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. Hum Reprod Update. 2017 Sep 1;23(5):560–79.

46. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2014 Jan;101(1):147–53.

47. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of Poor Responders in IVF: Is There Anything New? Biomed Res Int. 2014;2014:1–10.

48. Polat M, Mumusoglu S, Yarali Ozbek I, Bozdag G, Yarali H. Double or dual stimulation in poor ovarian responders: where do we stand? Ther Adv Reprod Health. 2021 Jan 30;15.

49. Cimadomo D, Vaiarelli A, Colamaria S, Trabucco E, Alviggi C, Venturella R, et al. Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: intra-patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle. Human Reproduction. 2018 Aug 1;33(8):1442–8.

50. Vaiarelli A, Cimadomo D, Argento C, Ubaldi N, Trabucco E, Drakopoulos P, et al. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) is an intriguing strategy to improve oocyte yield and the number of competent embryos in a short timeframe. Minerva Ginecol. 2019 Nov;71(5).

51. Nargund G, Datta AK, Fauser BCJM. Mild stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 2017 Oct;108(4):558–67.

52. Moffat R, Hansali C, Schoetzau A, Ahler A, Gobrecht U, Beutler S, et al. Randomised controlled trial on the effect of clomiphene citrate and gonadotropin dose on ovarian response markers and IVF outcomes in poor responders. Human Reproduction. 2021 Mar 18;36(4):987–97.

53. Youssef MAF, van Wely M, Mochtar M, Fouda UM, Eldaly A, El Abidin EZ, et al. Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2018 Feb;109(2):289–301.

54. Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline. Fertil Steril. 2018 Jun;109(6):993–9.

55. Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline. Fertil Steril. 2018 Jun;109(6):993–9.

56. Zhang Y, Zhang C, Shu J, Guo J, Chang HM, Leung PCK, et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020 Feb 28;26(2):247–63.

57. Nargund G. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. Human Reproduction. 2001 Feb 1;16(2):259–62.

58. Kadoch IJ, Phillips SJ, Bissonnette F. Modified natural-cycle in vitro fertilization should be considered as the first approach in young poor responders. Fertil Steril. 2011 Nov;96(5):1066–8.

59. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefuoco R, Buffo L, Dusi L, et al. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Jun 14;9.

60. Vaiarelli A, Cimadomo D, Conforti A, Schimberni M, Giuliani M, D'Alessandro P, et al. Luteal phase after conventional stimulation in the same ovarian cycle might improve the management of poor responder patients fulfilling the Bologna criteria: a case series. Fertil Steril. 2020 Jan;113(1):121–30.

61. Baker VL, Brown MB, Luke B, Smith GW, Ireland JJ. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: analysis of more than 650,000 assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril. 2015 Nov;104(5):1145-1152.e5.

62. Berkkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? Fertil Steril. 2010 Jul;94(2):662–5.

63. Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. Hum Reprod Open. 2020 Feb 1;2020(2).

64. Santi D, Casarini L, Alviggi C, Simoni M. Efficacy of Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Alone, FSH+Luteinizing Hormone, Human Menopausal Gonadotropin or FSH+Human Chorionic Gonadotropin on Assisted Reproductive Technology Outcomes in the "Personalized" Medicine Era: A Meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2017 Jun 1;8.

65. Devroey P, Pellicer A, Nyboe Andersen A, Arce JC. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. Fertil Steril. 2012 Mar;97(3):561–71.

66. Boudry L, Racca A, Tournaye H, Blockeel C. Type and dose of gonadotropins in poor ovarian responders: does it matter? Ther Adv Reprod Health. 2021 Jan 27;15.

67. Humaidan P, Chin W, Rogoff D, D'Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J, et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. Human Reproduction. 2017 Jan 30;

68. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, Andersen CY, Bosch E, Bühler K, et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review. Fertil Steril. 2018 Apr;109(4):644–64.

69. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility. JAMA. 2021 Jul 6;326(1):65.

70. Song D, Shi Y, Zhong Y, Meng Q, Hou S, Li H. Efficiency of mild ovarian stimulation with clomiphene on poor ovarian responders during IVF\ ICSI procedures: a meta-analysis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2016 Sep;204:36–43.

71. Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, Lor KY, Gibreel A. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 Nov 2;2017(11).

72. Kaçar MT, Biler A, Köse C, Şahin Güleç E, Demir A. Letrozole as an adjunct treatment in antagonist cycles that previously failed in poor responders. Ginekol Pol. 2021 Jun 24;

73. Qin Y. Effects of using letrozole in combination with the GnRH antagonist protocol for patients with poor ovarian response: A meta-analysis. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021 Oct;50(8):102139.

74. Bastu E, Buyru F, Ozsurmeli M, Demiral I, Dogan M, Yeh J. A randomized, single-blind, prospective trial comparing three different gonadotropin doses with or without addition of letrozole during ovulation stimulation in patients with poor ovarian response. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2016 Aug;203:30–4.

75. Satoh M, Ogawa J ichi, Tokita T, Matsumoto Y, Nakao K, Tabei K ichi, et al. The Effects of a 5-Year Physical Exercise Intervention with Music in

Community- Dwelling Normal Elderly People: The Mihama-Kiho Follow-Up Project. Journal of Alzheimer's Disease. 2020 Dec 8;78(4):1493–507.

76. Kolibianakis EM, Venetis CA, Bosdou JK, Zepiridis L, Chatzimeletiou K, Makedos A, et al. Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: a randomized controlled trial. Human Reproduction. 2015 Feb 1;30(2):432–40.

77. Andrisani A, Marin L, Ragazzi E, Donà G, Bordin L, Dessole F, et al. Is corifollitropin alfa effective in controlled ovarian stimulation among all poor ovarian responders? A retrospective comparative study. Gynecological Endocrinology. 2019 Oct 3;35(10):894–8.

78. HOMBURG R, WEST C, TORRESANI T, JACOBS HS. A COMPARATIVE STUDY OF SINGLE-DOSE GROWTH HORMONE THERAPY AS AN ADJUVANT TO GONADOTROPHIN TREATMENT FOR OVULATION INDUCTION. Clin Endocrinol (Oxf). 1990 Jun 28;32(6):781–5.

79. Bachelot A, Monget P, Imbert-Bolloré P, Coshigano K, Kopchick JJ, Kelly PA, et al. Growth Hormone Is Required for Ovarian Follicular Growth. Endocrinology. 2002 Oct;143(10):4104–12.

80. Norman RJ, Alvino H, Hull LM, Mol BW, Hart RJ, Kelly TL, et al. Human growth hormone for poor responders: a randomized placebo-controlled trial provides no evidence for improved live birth rate. Reprod Biomed Online. 2019 Jun;38(6):908–15.

81. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015 Nov 26;2015(11).

82. Zhang M, Niu W, Wang Y, Xu J, Bao X, Wang L, et al. Dehydroepiandrosterone treatment in women with poor ovarian response undergoing IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2016 Aug 19;33(8):981–91.

83. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update. 2005 Jul 1;11(4):391–410.

84. Xu Y, Nisenblat V, Lu C, Li R, Qiao J, Zhen X, et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. Reproductive Biology and Endocrinology. 2018 Dec 27;16(1):29.

85. Stojkovska S, Dimitrov G, Stamenkovska N, Hadzi-Lega M, Petanovski Z. Live Birth Rates in Poor Responders' Group after Previous Treatment with Autologous Platelet-Rich Plasma and Low Dose Ovarian Stimulation Compared

with Poor Responders Used Only Low Dose Ovarian Stimulation Before in Vitro Fertilization. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Sep 14;7(19):3184–8.

86. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Rapani A, Pantou A, Vaxevanoglou T, et al. A Case Series on Platelet-Rich Plasma Revolutionary Management of Poor Responder Patients. Gynecol Obstet Invest. 2019;84(1):99–106.

87. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013 Oct 22;110(43):17474–9.

88. Kawamura K, Ishizuka B, Hsueh AJW. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. Reprod Biomed Online. 2020 Feb;40(2):245–53.

BÖLÜM XII

OVARYAN HİPERSTİMULASYON SENDROMU

Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Fatma TÜLÜCÜ KALKAN[1] & Özde SAKARYA[2]

[1](Op. Dr.), Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
E-mail: tulucufatma@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5417-3773

[2](Op. Dr.), Manisa Şehir Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
E-mail: drozdesakarya@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0626-2015

1. Giriş ve Tanım

Yardımcı üreme teknikleri içerisinde ovulasyon indüksiyonunun en tehlikeli iatrojenik komplikasyonu OHSS (ovaryan hiperstimulasyon sendromu)'dir. Genellikle gonadotropin kullanımı sonrası fazla uyarılmış overlerden, hcg ile tetiklenmesi sonucu salgılanan vasoaktif kimyasallar nedeni ile oluşmaktadır. Bu kimyasallar vasküler geçirgenliği arttırarak üçüncü boşluklara sıvı kaçışına sebep olmaktadır. (1) Bu durum en çok peritoneal olmakla birlikte daha ağır klinik durumda perikardial ve plevral effüzyon ile seyredebilir. Yaşamı tehdit edebilen ARDS, venöz ya da arteriyel tromboembolik olaylar gibi şiddetli OHSS şeklinde karşımıza çıkabilir. (2) Şiddetli vakalarda hastaneye yatırılarak takip ve tedavisini düzenlemek gerekebilir. (3) OHSS, infertilite tedavisinin gelişimiyle ortaya çıkmıştır. Son 50 yıl içinde infertilite tedavisi ve yardımcı üreme tekniklerinde önemli aşamalar kaydedilmiştir. Kullanılan ilaçlar açısından bakıldığında, 1960'lı ve 1970'li yıllarda klomifen sitrat ve gonadotropin

tedavisi uygulanmaya başlanmış, 1980'li ve 1990'lı yıllarda ise gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist ve antagonist analogları geliştirilmiştir. Teknolojik açıdan ise, başlangıçta yalnızca ovulasyon indüksiyonu uygulanmış, ardından IVF–embriyo transferi için over stimülasyonu kullanılmıştır. OHSS, nadiren gebelikle ilişkili olarak kendiliğinden ortaya çıkabilse de temelde tüm bu ilaçlar ve tekniklerin ortak bir iyatrojenik komplikasyonudur. OHSS, fertilite tedavisi alan hastalar için risk oluşturmakla birlikte ovaryan stimülasyonun nadir görülen bir komplikasyonudur. Luteal faz sırasında ya da erken gebelik döneminde ortaya çıkabilir. Şiddeti, semptomlara göre derecelendirilir. (4) Sınıflandırma ve derecelendirme bazen niceliksel yapılsa da bazen kişisel değerlendirmelerden etkilenebilir. Karın ağrısı ve rahatsızlık hissi gibi bu kişisel belirtiler hafif OHSS vakalarının tanımlanmasında zorluk yaratabilir. Şiddetli OHSS prevalansı düşük olması nedeni ile risk altındaki popülasyonun kesin tahmini zor olup istatistiksel anlamlılık elde edebilmek için geniş hasta grubu ihtiyacı vardır.

İlk semptom over boyutlarının artmasına bağlı rahatsızlık hissidir. İleri durumlarda kistik overler, ağrı, bulantı, kusma ve ishal gibi bulgular görülebilir. Vajinal ultrason ile bir miktar asit izlenirken ilerlemiş olgularda asit klinik olarak tespit edilir. İlerleyen durumlarda ise sıvı kaçışı daha da artarak periton, plevra, perikard gibi üçüncü boşluklarda sıvı birikimi izlenebilir. Protein açıdan zengin sıvının damar dışı birikimi bazı hemodinamik olayları tetikleyerek: hemokonsantrasyon, hipoalbuminemi, intravasküler hacimde azalma, oligüri, elektrolit dengesizlikleri ve bazen karaciğer fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir. Nihai komplikasyon olarak tromboembolik olaylar görülebilir. (5,6)

2. İnsidans

OHSS'nin insidansı ile ilgili bildirilen çalışmaların sonucu, sınıflandırmadaki farklılıklar, intrauterin inseminasyon, zamanlanmış cinsel ilişki sonrasında ya da IVF sırasındaki ovaryan stimülasyon gibi çok farklı klinik durumların ele alınması nedeni ile değişiklik göstermektedir. OHSS, kontrollü ovaryan stimülasyon sırasında nadir ancak yaşamı tehdit edebilen ciddi bir komplikasyondur. Ciddi morbidite ve hatta mortalite nedeni olabilir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından hesaplanan şiddetli OHSS insidansı, tüm tüp bebek stimülasyon sikluslarının % 0.2-1' i arasındadır. (7) 14. Avrupa Tüp Bebek İzleme (EIM) raporunda 25 Avrupa ülkesi verileri yer almaktadır. 2010 yılında OHSS nedeni ile hastanede yatma insidansı, %0.3 olarak tespit edilmiştir. (8)

IVF siklusları sırasında gonadotropin kullanımı ile bildirilen OHSS insidansı: hafif form için %8.4 – 23, orta form için %0,005-7 ve şiddetli form için %0,008-10'dur. (9) Aynı yazarlar klomifen sitrat kullanıldığı durumda, hafif OHSS formunun 8029 siklus içerisinde %13.5 oranında görüldüğünü ancak orta ve şiddetli OHSS vakalarının nadiren tanımlandığını bildirmişlerdir. IVF vakaları değerlendirildiğinde, orta şiddette OHSS insidansının %3–6, şiddetli vakaların ise %0,1–2 olduğu tahmin edilmektedir. (4,10–12) Özetle, klasik olarak bildirilen şiddetli OHSS insidansı yaklaşık %1 olsa da, bu oranların son yıllarda kademeli olarak arttığına dikkat edilmelidir.

3. Risk Faktörleri

OHSS gelişimi ile ilgili bir dizi primer ve sekonder risk faktörü tanımlanmıştır. Ancak bu faktörlerin, yanıt derecesini veya OHSS'yi öngörmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü değişkendir. (13,14) Yine de bu belirteçler bireyselleştirilmiş kontrollü ovaryan hiperstimülasyon gerektiren hastaların belirlenmesine yardımcı olur.

3.1. Primer Risk Faktörleri

3.1.1. OHSS Öyküsü: Daha önceki tedavide OHSS öyküsü olan hastalar, sonraki tedavilerinde daha yüksek risk altındadır. (15)

3.1.2. Yaş: Pek çok çalışmada OHSS olan hastaların, olmayanlara göre daha genç oldukları bildirilmiştir. (4,16–18)

3.1.3. Vücut Kitle İndeksi: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği 2003 yılında düşük vücut ağırlığını risk faktörü olarak belirtmiştir. Ancak bazı çalışmalarda düşük vücut kitle indeksi ile OHSS arasında pozitif korelasyon tanımlanırken, daha büyük bazı serilerde vücut kitle indeksi ile OHSS'ye yatkınlık açısından anlamlı fark bulunamamıştır. (15,17–19)

3.1.4. Polikistik Over Sendromu (PCOS): Pek çok çalışmada risk faktörü olarak gösterilmektedir. (15,15,20–23) Bir çalışmada şiddetli OHSS vakalarından %63 ünde PCOS mevcut olduğu gözlenmiştir. (24) Bazı izole PCOS özelliklerine sahip hastalarda da OHSS insidansının arttığı gözlemlenmiştir. (25)

3.1.5. Anti Müllerian Hormon (AMH) Konsantrasyonu: OHSS için birincil risk olarak tanımlanmıştır. (26,27) Cut-off değeri olarak bazal serum AMH değeri 3.6 ng/ml olarak belirlendiğinde, OHSS'yi tahmin etme duyarlılığı %90.5, özgüllüğü ise %81.3 olarak belirlenen prospektif olarak yapılan çalışmada 262 IVF hastası analiz edilmiştir. (27,28)

3.2. Ovaryan Yanıt Yolu ile Belirlenen Sekonder Risk Faktörleri

3.2.1. Östradiol Konsantrasyonları: Uzun zamandır OHSS gelişimi ile serum östradiol (E2) seviyeleri arasındaki güçlü ilişki bilinmektedir. Ancak sadece E2 seviyeleri değerlendirilerek OHSS gelişimini öngörmek zordur. OHSS hastalarında E2 seviyeleri anlamlı olarak artmış olarak bulunsa da kesin eşik değer belirlemek güçtür. Şiddetli OHSS gelişen hastalarda bir çalışmada E2 seviyeleri >6000 pg/ml olarak saptanmıştır (19). E2 seviyelerinin ³ 3000 pg/ml olması durumunda OHSS riskinin artabileceğini belirten çalışmalar var olmakla birlikte, bir başka çalışmada ise ³ 3500 pg/ml E2 değerlerinin OHSS öngörüsünde kullanılabileceğini öne sürmüştür. (13,29) Bu çalışmalara rağmen E2 seviyelerinin tek başına bir prediktör olarak kullanılması yerine diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

3.2.2. Östradiol Artış Hızı: Yüksek E2 seviyeleri kadar E2 artış hızı da OHSS gelişiminde risk faktörü olarak önemlidir. Ani ve hızlı E2 yükselişi olan hastalarda OHSS riski daha yüksektir. 128 OHSS vakasının incelendiği birçok merkezli çalışma E2 artış hızının OHSS için prediktif bir parametre olduğunu göstermiştir. (15)

3.2.3. Folikül Sayısı ve Büyüklüğü: Risk eşiği olarak kabul edilen folikül büyüklüğü çalışmalara göre değişkenlik göstermekle birlikte, çoğu çalışma, çok sayıda folikülün OHSS için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. < 20 oosit toplanan hastalarda ciddi OHSS izlenmezken, 20-29 oosit toplananların %1.4'ünde, >30 oosit toplanması %83 duyarlılık %67 özgüllük ve %23 pozitif prediktif değer ile OHSS riskini öngörmede etkili olmuştur. (21) 339 oosit donörünün incelendiği bir çalışmada: 20'den az folikül gelişen hastalarda hastaneye yatış oranı %0.1'in altında kalırken 20'den fazla folikül gelişenlerde ise bu oran %15'in altında olmuştur. (30) GnRH antagonist kullanılan çalışmalarda ³ 13 folikül ve >11mm çap OHSS için prediktif bulunmuştur. (31)

3.2.4. Yeni Biyomarkerlar ve Ovaryan Ürünler: İnhibin A seviyeleri sadece OHSS gelişen dönemde belirgin yüksek bulunmuştur. İnhibin B ise, oosit toplama günü daha yüksek seviyelerde izlenmiş olup bu değerler OHSS riskini gösterebilir. Ancak hala eşik değer belirlenememiştir. (32) Alfa-2-makroglobulin, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü olarak OHSS gelişmeyen hastalarda daha yüksek bulunmuştur. (33) Bu ürünler hala araştırılmakta ve gelecekte bu faktörler ikinci derece risk faktörleri olarak kullanılabilir.

4. Etyopatogenez

Normal adet döngülerinde, hipotalamus-hipofiz-overdeki geri bildirim mekanizmaları antral folikül sayısını sınırlandırır ve ardından Luteinize edici hormon (LH) artışına yanıt olarak tek bir dominant folikül seçimi ile sonuçlanır. Ancak IVF sikluslarında yüksek doz gonadotropin uygulaması, normal adet döngüsündeki geri bildirim mekanizmalarını devre dışı bırakarak çok fazla sayıda folikülün gelişimine neden olur. Kesin nedeni henüz belirlenmemiş olmakla birlikte çok fazla sayıda folikül gelişimi olan IVF sikluslarında hCG uygulanması OHSS görülme olasılığını arttırabilir. HCG kullanılmadığı durumlarda şiddetli ve orta formları daha nadir görülmektedir. Fizyolojik sürecin abartılı olması şeklinde düşünülebilir. Çok sayıda büyük antral folikülün geliştirilmesi ve çok sayıda küçük antral folikülün kohorta dahil edilmesi sonucu over hacim artışı, E2 yükselmesi ve overlerden vasküler endotelyal büyüme hormonunun (VEGF) aşırı salgılanması sonucu ovaryan ve peritoneal kılcal damarlarda vasküler geçirgenliğin artması ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. (34,35) VEGF dışında OHSS gelişim sürecinde doğrudan ya da dolaylı olarak rol oynadığı düşünülen Anjiotensin 2, EGF (epidermal büyüme faktörü), IL-1B,IL-6,IL-8, ve TGF(dönüştürücü büyüme faktörü) alfa ve beta, IGF (insülin benzeri büyüme hormonu)'dir. (36,37) VEGF, anjiogenez ve proliferasyonu tetiklemek amacı ile endotel hücrelerine etki eden heparin bağlayıcı proteinlerin bir üyesidir. Granüloza ve teka hücreleri tarafından üretilir. VEGF mRNA üretiminin, LH artışından sonra daha baskın olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. (38) Büyük miktarda VEGF içeren foliküler sıvının ve perifoliküler kanın periton boşluğuna kaçışı, aynı zamanda artan medyatörler nedeni ile bozulmuş damar geçirgenliği sonucu üçüncü boşluklara sıvı kaçışı, ardından asit, ödem, hidrotoraks, perikardiyal efüzyon ve renal kan akışında azalma, intravasküler hipovolemi gelişmektedir. Ortaya çıkan hipovolemi, hemokonsantrasyona ve tromboz riskinin artmasına yol açar. Durum ilerledikçe organ yetmezlikleri eşlik etmeye başlar. IVF siklusunda eksojen hCG uygulaması OHSS'nin ortaya çıkışında kilit rolü üstlenmektedir. Ovaryan yanıttan bağımsız olarak ovulasyon amacı ile hCG uygulanmadığı sürece OHSS daha nadir gelişmektedir. Eksojen hCG uygulaması granüloza hücrelerinde yüksek miktarda lüteinizasyona ve sonuçta vasoaktif maddelerin (VEGF gibi) salınımına neden olur. Muhtemelen daha uzun yarı ömrü olması nedeni ile hCG'nin bu etkisi, endojen LH'a göre 6-7 kat daha fazladır. (39,40) Daha nadir nedenler olarak FSH'ın ektopik hipersekresyonu, TSH hormonunda anormal yükseklikler, menopoz öncesi kadınlardaki

gonadotrop adenomlardan kaynaklı FSH'ın hiperstimülasyonu, molar gebelik ya da çoğul gebelik gibi anormal yükseklikte hCG değerleri, FSH reseptörü ile ilgili genlerdeki mutasyonlar da yer almaktadır. (41–47)

5. Klinik Bulgular

OHSS kliniği, üçüncü boşluklara sıvı kaçışının şiddetine ve buna bağlı intravasküler hacimde azalma derecesine bağlı değişkenlik göstermektedir. Semptomlar over büyümesine ve peritoneal minimal sıvıya bağlı hafif karın şişliğinden, hemokonsantrasyon ve kalp, böbrek ve beyin gibi organların perfüzyonlarının azalmasına bağlı organ yetmezlikleri ve ölüme kadar değişebilir. (48,49) OHSS, hCG kaynağına bağlı olarak erken ve geç olmak üzere iki başlıkta sınıflandırılabilir. Erken OHSS, oosit maturasyonu için eksojen hCG uygulaması sonrası luteal fazda 3-9 gün içerisinde ortaya çıkar ve 10 gün içerisinde geriler iken; geç OHSS yardımcı üreme teknikleri sonucu gebelik oluştuğunda yani hCG tetiklemesinden 10 gün ve sonrasında, artan endojen hCG seviyelerinin bir sonucu olarak gelişir. Gebeliğe bağlı oluşan OHSS daha uzun sürebilir. OHSS semptomları, hCG uygulamasından itibaren 24 saat içerisinde başlayabilir. 7-10 gün boyunca ilerleyip şiddetini arttırabilir. Genellikle endojen hCG artışı ile ilişkilidir. (49) OHSS başlangıçta abdominal distansiyon ile kendini gösterir. İlk belirtisi genellikle az miktarda asit olup bazen sadece transvajinal yolla yapılan ultrasonda tespit edilebilir. Genellikle hCG enjeksiyonundan sonraki 7 günden önce ortaya çıkmayan daha ağır vakalarda asit klinik olarak belirlenebilir. Overler büyümüş ve karın ağrısı ile bulgu verebilir. (50) OHSS'nin şiddetinin artması, vasküler geçirgenlikteki artış ve asit birikimi sonucunda intravasküler volümde azalma ve hemokonsantrasyona yol açar. Ardından oligüri gelişebilir. (51) Hipovolemi, oligüri ve elektrolit dengesizliğine neden olabilir. Oligüri vakaların yaklaşık %30'unda görülür ve ciddi OHSS vakalarının %1,4'ünde hipoperfüzyona veya kompresif obstrüksiyona bağlı böbrek yetmezliği gelişebilir. OHSS'ye bağlı asit, yüksek protein konsantrasyonu, düşük lökosit, nispeten yüksek eritrosit içermesi ile karakterizedir. İntravasküler volüm azalması ve hemokonsantrasyon, vasokonstriktör ve anti-natriüretik faktörlerin aktivasyonu, ciddi hipoalbuminemi ve bazen yaygın ödem ile ilişkilidir. (52,53) Şiddetli OHSS'de elektrolit dengesizlikleri sıkça görülür. (54) Kritik vakalar plevral efüzyon nedeni ile taşipne ve nefes darlığı semptomları ile başvurabilir ve tedavi edilmemiş vakalarda masif plevral efüzyonların ARDS'ye yol açtığı bildirilmiştir. (55) En ciddi OHSS komplikasyonu tromboembolidir ve ölümcül vakalar bildirilmiştir. (5,56) Tromboz sadece hemokonsantrasyonun bir sonucu

olarak değil aynı zamanda yüksek serum E2 konsantrasyonu ve protrombotik faktörlerin artışı ile de ilişkilidir. OHSS vakalarında yükselmiş platelet, fibrinojen, serum faktör V seviyesi, profibrinolizin, tromboplastin oluşumu ve fibrinolitik faktörler izlenmiştir. (57,58) Hipotansiyon azalmış sıvı hacmi, düşük santral venöz basınç, taşikardi, artmış kalp debisi, düşük periferik direnç, hemokonsantrasyon, staz ve hiperkoagülasyon da OHSS'nin kardiyovasküler etkileri arasında yer almaktadır. (59) Ayrıca OHSS vakalarında over hacim artışına bağlı over torsiyonu riski artmış bulunmuştur. Ultrasonda büyümüş over görülmesinin yanı sıra bulantı, kusma, şiddetli karın ağrısı, anemi, lökositoz görülmesi over torsiyonunu düşündürmelidir. (60)

6. Sınıflandırma

OHSS sınıflandırmalarının iki temel amacı vardır:

- OHSS'nin farklı şiddet aşamaları ve derecelerinin insidansını karşılaştırarak tahmin ve önleme yeteneğini geliştirmek.
- Yönetim şemalarını standardize etmek ve optimize etmek, çünkü tedavi hastalığın şiddetine göre bireyselleştirilmelidir.

İlk defa 1967 yılında Rabau ve arkadaşları tarafından sınıflandırılmıştır. Rabau, OHSS›yi üç ana kategoriye (hafif, orta, şiddetli) ve altı şiddet derecesine ayırarak, klinik bulgular ve laboratuvar sonuçlarına dayanan ilk detaylı sınıflamayı önerdi. Bu sınıflama, sendromun şiddetini belirlemeye yönelik ilk ciddi adımlardan birini oluşturmuştur.

Daha sonra, Schenker ve Weinstein (1978) bu sınıflamayı gözden geçirerek güncelledi. Ancak, Rabau'nun 1967'deki sınıflaması, OHSS'nin tanımlanması ve anlaşılması açısından önemli bir kilometre taşı olmuştur.

Günümüzde, OHSS'nin sınıflandırılması genellikle aşağıdaki gibi yapılır:

- **Hafif OHSS:** Hafif abdominal şişlik ve rahatsızlık hissi ile karakterizedir. Hafif mide bulantısı, kusma ve ishal görülebilir. Bunun yanı sıra ultrasonda büyümüş overler izlenir. Klinik olarak anormal laboratuar bulgusu izlenmez. Genellikle tedaviye gerek yoktur ve semptomlar birkaç gün içinde kendiliğinden geçer.
- **Orta Derecede OHSS:** Abdominal şişlik, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlara ek olarak ultrasonda asit varlığı görülür. Laboratuar bulgusu olarak yükselmiş Hct (>%41), yükselmiş WBC (>15.000/mikroL) ve

hipoproteinemi görülmektedir. Tedavi genellikle semptomatik olup, hastanın izlenmesi gerekebilir.

• **Şiddetli OHSS:** Klinik olarak asit varlığı ile beraber belirgin abdominal şişlik, plevral efüzyon nedeni ile solunum zorlukları, oligüri (idrar çıkışının azalması) ve elektrolit dengesizlikleri gibi ciddi semptomlar görülebilir. (55) Ayrıca inatçı mide bulantısı ve kusma, hızlı kilo alımı, senkop, düşük santral venöz basınç eşlik edebilir. Hemokonsantrasyon (Hct >%55), WBC >25.000/mikroL, serum kreatinin >1,6 mg/dL, kreatinin klirensi <50 mL/dak, hiponatremi (Na + <135 mEq/L), hiperkalemi (K + >5 mEq/L), yükselmiş karaciğer enzimleri eşlik eden laboratuar bulgularıdır. (36,61,62) Hastaneye yatış ve destekleyici tedavi gerekebilir.

• **Kritik OHSS:** Hayati organlar ve sistemlerin işlevi tehlikeye girer. Şiddetli OHSS'nin yanı sıra, karın içinde büyük miktarda sıvı birikimi (asit), tromboemboli, aritmi, perikardiyal efüzyon, arteriyel tromboz, ARDS, sepsis ve böbrek yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlar görülebilir. (63) Laboratuarda Şiddetli OHSS'de görülen biyokimyasal bulguların daha da kötüleştiği görülür. Acil müdahale ve yoğun bakım tedavisi gerekebilir.

7. OHSS'nin Önlenmesi

OHSS önlenmesi çok aşamalı bir süreçtir. OHSS'nin primer önlemi için anahtar nokta, risk faktörlerinin tanınması ve bireysellerştirilmiş kontrollü ovaryan hiperstimülasyon protokolünü uygun şekilde uygulamaktır. (64,65) Bireyselleştirilmiş kontrollü ovaryan hipertsimülasyonunun amacı, siklus iptal oranını ve iyatrojenik komplikasyonları azaltmak ve yardımcı üreme tekniklerinin sonuçlarını iyileştirmektir. (65,66) Hastalar için bireyselleştirilmiş tedavi, klomifen sitrat ile human menopozal gonadatropin veya FSH gibi alternatif tedaviler bile uygun hale getiriilebilir. Bu yaklaşım ile standart tedavi protokolleri yerine her hastaya özel protokol uygulanması mümkün olur. Etkili biyobelirteçlerin kullanımı bireyselleştirilmiş tedavinin temel aracı haline gelebilir. Bu nedenle tedavi başlanmadan önce rutin bir dizi tanı testleri uygulanarak hasta over yanıtları öngörülebilir ve bireyselleştirilmiş stimülasyon dozları belirlenerek OHSS riski en aza indirilebilir.(13) Sekonder OHSS önleme stratejileri içerisinde önerilen invitro oosit maturasyonu, coasting (gonadotropinlerin kesilmesi), tetikleyici hCG dozunun azaltılması, GnRH agonisti kullanımı bulunmaktadır. Bu teknikleri destekleyen kanıtlar sınırlı olmakla birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu protokollerin etkinliğini ve güvenliğini tam olarak değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar az

sayıdadır. Çoğu klinik kendi deneyimlerine dayalı olarak belirli teknikleri tercih etmektedir. (13)

7.1. AMH Seviyesine Göre Bireyselleştirilmiş Tedavi: AMH'ın biyobelirteç olarak kullanımı ile ilgili yapılan bir retrospektif çalışmada AMH seviyelerine göre konvansiyonal ovaryan stimülasyon uygulanan 346 kadın ve kişiselleştirilmiş ovaryan stimülasyon uygulanan 423 kadın karşılaştırılmıştır. Bireyselleştirilmiş tedavi gören kadınlarda embriyo transfer oranları (%79'dan %87'ye, P=0.002), siklus başına gebelik oranları (%17,9' dan %27,7'ye, P=0.002) ve canlı doğum oranları (%15.9'dan %23.9'a, P=0.007) artmış olarak izlenmiştir. Ayrıca OHSS insidansı önemli ölçüde azalmıştır (%96,9'dan %2,3'e, P=0.002). (67)

7.2. İn Vitro Oosit Maturasyonu: Yani olgunlaşmamış oositlerin toplanarak laboratuvar ortamında olgunlaştırılması ve ardından taze embriyo transferinin yapılması, bu hastalar için bir alternatif olabilir. Yüksek OHSS riski olan 56 hastada dominant folikül çapı 12-14 mm'ye ulaştığında hCG yapılan bir çalışmada toplanan oositlerin %76'sı olgunlaşmış, tüm hastalara taze transfer yapılmış ve klinik gebelik oranları%46 bulunmuştur. (68) Hastaların hiçbirinde şiddetli OHSS gelişmemiştir. Ancak hala deneysel bir prosedür olduğu ve dünya genelinde sadece sınırlı sayıda klinikte uygulandığı unutulmamalıdır.

7.3. Coasting: Gonadotropinlerin kesilmesi ve hastanın E2 seviyelerinin daha güvenli seviyeye düşene kadar hCG tetiklemesinin ertelenmesi prensibine dayanır. Foliküllerin boyutu FSH eşiği ile ilişkili olduğundan apoptoz ve atreziye karşı daha dirençli büyük foliküller FSH seviyesi düşerken büyümeye devam edebilir. (69) Coasting, küçük/orta boyutlu foliküllerin gerilemesine neden olarak, luteinizasyon için mevcut olan granüloza hücre kütlesini azaltır ve OHSS'nin patogenezinde rol oynayan VEGF gibi vazoaktif maddelerin azalmasına yol açar. (70,71) 12 çalışmanın sistematik incelemesinde, hastaların %16'sında asit gelişmiş, %2.5'inde hastaneye yatış gerekmiştir. (72) Ayrıca 3-4 günden fazla coasting yapılmasının gebelik ve implantasyon oranlarını düşürebileceği bildirilmiştir. (69,73,74)

7.4. HCG Dozunun Azaltılması: Teorik olarak OHSS'yi önleyebilir.3300 IU kadar düşük dozların yardımcı üreme tekniklerinde sonucu olumsuz etkilemediği ancak 2000 IU'nin etkisiz olduğu bulunmuştur. (75) PKOS'u olan hastalarda 2500 IU kadar düşük dozların etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, düşük doz hCG'nin OHSS'yi önlemedeki faydası net değildir, çünkü mevcut veriler sınırlıdır ve çalışmalar genellikle küçük örneklem büyüklüğüne sahiptir veya OHSS insidansındaki farkı tespit edecek güçte değildir.

7.5. Metformin Kullanımı: Metformin, OHSS önleme amacı ile kullanılmıştır. Polikistik over sendromu (PCOS) olan kadınlarda sekiz randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, kontrollü over stimülasyonu başlamadan önce 2 ay boyunca metformin kullanımı, ciddi OHSS riskini önemli ölçüde azaltmıştır. Metformin alan grupta ciddi OHSS gelişme riski %79 azalmıştır. (76)

7.6. Ovulasyon İndüksiyonun İptal Edilmesi: OHSS temel olarak hCG ile ilişkili olduğu için OHSS riski yüksek olan durumlarda siklusun iptal edilerek hCG tetiklemesinin yapılmaması, OHSS'yi önlemenin en etkili yöntemidir. (29) HCG, OHSS'nin başlıca mediyatörü olan VEGF üretimini indükler. (48) Ancak, bu yaklaşım maliyetlidir ve hastalar için psikolojik olarak zorlayıcı olabilir. Bu nedenle, genellikle yalnızca yüksek OHSS riski taşıyan hastalar veya siklus kontrolünün tamamen kaybedildiği durumlarda tercih edilir.

7.7. Dopamin Agonisti Kullanımı: Yeni çalışmalar, hCG tetiklemesi gününden itibaren kabergolin veya guinagolid gibi dopamin agonistlerinin kullanımının OHSS insidansını azaltabileceğini göstermektedir. Bu etki, hCG'ye yanıt olarak VEGFR-2'nin fosforilasyonunu inhibe ederek gerçekleşir. Dopamin agonistlerinin geç başlangıçlı OHSS'yi önleyememesi önemli bir noktadır. (48,77)

7.8. GNRH Agonisti ile Tetikleme: GnRH antagonist protokolü uygulanan hastalarda, hCG yerine GnRH agonisti (GnRHa) kullanarak OHSS riski azaltılabilir. GnRHa tetiklemesinin ilk olarak 1988'de önerilmesinden bu yana, birçok çalışma bu yöntemin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmiştir. (78) Humaidan ve arkadaşlarının yaptığı üç erken dönem randomize kontrollü çalışma analizinde, GnRHa ve hCG tetiklemesi arasında oosit sayısı, fertilizasyon oranı ve embriyo kalitesi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak, GnRHa ile tetiklenen hastaların düşük gebelik oranları ve erken gebelik kayıpları olduğu, bunun luteal faz yetersizliğine bağlı olduğu belirtilmiştir. (79) Yapılan çalışmalarda, GnRHa ile tetiklenen hastalarda OHSS görülmemiştir.

7.9. Yumurta Toplama İşlemi Sırasında İntravenöz Destek: Albümin kullanımı OHSS önlenmesi konusunda etkili olabilir ancak veriler çelişkilidir. Bir incelemede yüksek riskli hastalarda yumurta toplanırken verilen iv albüminin OHSS insidansını azalttığı gösterilmiştir. (80) Ancak daha güncel bir analizde IV albümin kullanımının kesin fayda sağlamadığı ancak gebelik oranlarını olumsuz etkilemediği bildirilmiştir. (81) Bununla birlikte hidroksietil nişasta (HES), albümin yerine kullanılabileceği belirtilmiştir. Üç randomize kontrollü çalışmada HES'in OHSS insidansını anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. (81)

7.10. Oosit ve Embriyo Kriyopreservasyonu: OHSS'yi önlemek için geleneksel bir yaklaşım olan kriyoprezervasyon, hCG maruziyetini ortadan kaldırarak siklus iptali yerine doğurganlık şansını korur. Dondurulmuş oosit ve embriyo ile elde edilen gebelik oranları, taze sikluslarla benzerdir. (82) Kriyoprezervasyonun OHSS'yi azalttığı ancak tamamen ortadan kaldırmadığı bildirilmiştir. (83–87) Son yıllarda vitrifikasyon yöntemi sayesinde embriyoların daha iyi korunması sağlanmıştır. Çin'de yapılan retrospektif bir çalışmada, vitrifiye edilmiş blastosist transferinin taze blastosist transferinden daha yüksek implantasyon ve gebelik oranları sağladığı gösterilmiştir. (88)

8. OHSS Yönetimi ve Tedavi Yaklaşımları

OHSS klinik yönetimi çok yönlü ve bireyselleştirilmiş olarak hastalığın şiddetine göre belirlenir. OHSS, kendi kendini sınırlayan bir sendrom olduğu için genellikle konservatif tedavi yeterlidir. Gerçekten de, luteinize foliküllerin fonksiyonel ömrü sınırlıdır ve belirli bir noktadan sonra patolojik süreci tetikleyen (VEGF, sitokinler, renin vb.) maddeleri üretmeyi durdururlar. Gebelik olmadığında, çoğu vakada sendrom yaklaşık 2 hafta içinde kendiliğinden düzelir. Hafif OHSS formlarında, hastaneye yatış gerekmeyebilir ve ayaktan takip önerilir. Ayaktan takip sırasında günlük sıvı dengesi, kilo ve göbek çevresi ölçümü, laboratuar testleri ile ultrason taramasını ve gerektiğinde klinikle iletişime geçme talimatını içermelidir. Orta-ağır OHSS formlarında hemotokrit değeri >%45 ve pulmoner veya hemodinamik bozulma belirtileri var ise hastaneye yatırılarak takip ve destek tedavisi gerekmektedir. Takiplerinde hipoalbuminemi (albümin <28 mg/dl) gelişmesi durumunda albümin infüzyonu ve hastanın sıvı yönetimi yapılmalıdır. Tromboz riski olan daha önce tromboemboli geçirmiş ya da trombofili öyküsü olan hastalar ile iv tedavi ile düzelmeyen hemokonsantrasyon durumlarında tedaviye antikoagülan tedavi de eklenir. Gerektiğinde parasentez/culdosentez uygulanabilir. Kritik OHSS gelişmesi durumunda yoğun bakım şartlarında takip ve tedavi planlanmalıdır. Çok ağır vakalarda erken gebeliğin sonlandırılması düşünülebilir.

9. Sonuç

OHSS'nin çoğu sınıflandırmadan farklı olarak dinamik bir durum olduğu unutulmamalıdır. Orta şiddette OHSS vakası, her ne kadar düşük bir olasılık olsa da saatler içinde şiddetli bir duruma ilerleyebilir. Bu nedenle, klinisyenler orta veya hatta hafif OHSS vakalarının takibinde son derece dikkatli olmalıdır. Hafif ve orta dereceli OHSS genellikle komplikasyonsuz olup, semptomatik

tedavi ve ayaktan izlem yeterli olmaktadır. Ancak ciddi OHSS yaşamı tehdit edebilir ve durumun kritik evreye ilerlemesi ve komplikasyonların gelişmesi hızlı ve beklenmedik olabileceğinden hastaneye yatış önerilerek derhal tedavi edilmelidir. Özellikle geç başlangıçlı OHSS vakalarında, gebelik – genellikle çoğul gebelik – insan koryonik gonadotropininin (hCG) sürekli salgılanmasına neden olabileceğinden hastaneye yatış daha da önem kazanmaktadır. OHSS önlenmesi için ovaryan hiperstimülasyonun etkin ve hastanın risk profiline göre bireyselleştirilmiş tedavi protokollerinin kullanılması kritik öneme sahiptir. AMH gibi biyobelirteçlerin kullanımı, COS protokollerinin optimize edilmesine yardımcı olabilir ve OHSS riskini azaltabilir. Ayrıca, coasting, GnRHa tetikleme, hCG dozunun azaltılması, metformin kullanımı gibi sekonder önleme stratejileri uygulanabilir. Ancak, bu yaklaşımların etkinliğini destekleyen daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynakça

1. Al-Shawaf, Talha, and J. G. Grudzinskas. “Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome.” Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 1.

2. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. Hum Reprod. 2011 Oct;26(10):2593-7. doi: 10.1093/humrep/der251. Epub 2011 Aug 9. PMID: 21828116.7.2 (2003): 249-261.

3. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Severe OHSS: An `epidemic’ of severe OHSS: a price we have to pay? Human Reproduction [İnternet]. 01 Eylül 1999 [a.yer 28 Ocak 2025];14(9):2181-3. Erişim adresi: https://doi.org/10.1093/humrep/14.9.2181

4. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. Obstet Gynecol Surv. Haziran 1989;44(6):430-40.

5. Cluroe AD, Synek BJ. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with cerebral infarction. Pathology. Ekim 1995;27(4):344-6.

6. Mozes M, Bogokowsky H, Antebi E, Lunenfeld B, Rabau E, Serr DM, vd. THROMBOEMBOLIC PHENOMENA AFTER OVARIAN STIMULATION WITH HUMAN GONADOTROPHINS. The Lancet [İnternet]. 11 Aralık 1965 [a.yer 28 Ocak 2025];286(7424):1213-5. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673665906367

7. H B, R D, F E, J K, A M, R S, vd. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1--Incidence and pathogenesis. International journal of fertility and women's medicine [Internet]. Şubat 2007 [a.yer 28 Ocak 2025];52(1). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17987884/

8. Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, vd. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE†. Hum Reprod. 10 Ekim 2014;29(10):2099-113.

9. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. Fertil Steril. Eylül 1978;30(3):255-68.

10. Schenker JG, Ezra Y. Complications of assisted reproductive techniques. Fertil Steril. Mart 1994;61(3):411-22.

11. Brinsden PR, Wada I, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. Br J Obstet Gynaecol [Internet]. 01 Ekim 1995 [a.yer 28 Ocak 2025];102(10):767-72. Erişim adresi: https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb10840.x

12. Serour GI, Aboulghar M, Mansour R, Sattar MA, Amin Y, Aboulghar H. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. Fertility and Sterility [İnternet]. 01 Ekim 1998 [a.yer 28 Ocak 2025];70(4):638-42. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028298002507

13. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. Fertil Steril. Temmuz 2010;94(2):389-400.

14. Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos NP, Tarlatzis B. Identification of the high-risk patient for ovarian hyperstimulation syndrome. Semin Reprod Med. Kasım 2010;28(6):458-62.

15. Delvigne A, Demoulin A, Smitz J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, vd. Endocrinology: The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. Human Reproduction [İnternet]. 01 Eylül 1993 [a.yer 28 Ocak 2025];8(9):1353-60. Erişim adresi: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138260

16. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DB, Haning RV. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. Hum Reprod. Mayıs 1994;9(5):792-9.

17. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Fertility and Sterility [İnternet]. 01

Mayıs 1999 [a.yer 28 Ocak 2025];71(5):808-14. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028299000904

18. Aramwit P, Pruksananonda K, Kasettratat N, Jammeechai K. Risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome in Thai patients using gonadotropins for in vitro fertilization. American Journal of Health-System Pharmacy [İnternet]. 15 Haziran 2008 [a.yer 28 Ocak 2025];65(12):1148-53. Erişim adresi: https://doi.org/10.2146/ajhp070566

19. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. American Journal of Obstetrics and Gynecology [İnternet]. 01 Temmuz 1988 [a.yer 29 Ocak 2025];159(1):210-5. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002937888905236

20. Amso NN, Ahuja KK, Morris N, Shaw RW. The management of predicted ovarian hyperstimulation involving gonadotropin-releasing hormone analog with elective cryopreservation of all pre-embryos. Fertil Steril [Internet]. 01 Haziran 1990 [a.yer 29 Ocak 2025];53(6):1087-90. Erişim adresi: https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)53591-2

21. Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. Human Reproduction [İnternet]. 01 Kasım 1991 [a.yer 29 Ocak 2025];6(10):1395-9. Erişim adresi: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137276

22. Rizk B, Smitz J. REVIEW: Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. Human Reproduction [İnternet]. 01 Mart 1992 [a.yer 29 Ocak 2025];7(3):320-7. Erişim adresi: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137642

23. MacDougall MJ, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. Human Reproduction [İnternet]. 01 Şubat 1993 [a.yer 29 Ocak 2025];8(2):233-7. Erişim adresi: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138029

24. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. Human Reproduction [İnternet]. 01 Mayıs 1992 [a.yer 29 Ocak 2025];7(5):597-600. Erişim adresi: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137702

25. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, 2004.

26. Nakhuda GS, Chu MC, Wang JG, Sauer MV, Lobo RA. Elevated serum müllerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization. Fertility and Sterility [İnternet]. 01 Mayıs 2006 [a.yer 29 Ocak 2025];85(5):1541-3. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028206000963

27. Atlıhan U, Derundere Ü. Health Behavior Associated with Anti-Mullerian Hormone (AMH) Relationship in Women with Polycystic Ovary (PCO) Syndrome. American Journal of Health Behavior. 11 Kasım 2023;47(5):1015-22.

28. Lee TH, Liu CH, Huang CC et al. 2008 Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. Human Reproduction 23, 160–167.

29. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update. 2002;8(6):559-77.

30. Jayaprakasan K, Walker KF, Clewes JS, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. The interobserver reliability of off-line antral follicle counts made from stored three-dimensional ultrasound data: a comparative study of different measurement techniques. Ultrasound Obstet Gynecol. Mart 2007;29(3):335-41.

31. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, vd. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. Ocak 2006;85(1):112-20.

32. Enskog A, Nilsson L, Brännström M. Peripheral blood concentrations of inhibin B are elevated during gonadotrophin stimulation in patients who later develop ovarian OHSS and inhibin A concentrations are elevated after OHSS onset. Human Reproduction [İnternet]. 01 Mart 2000 [a.yer 29 Ocak 2025];15(3):532-8. Erişim adresi: https://doi.org/10.1093/humrep/15.3.532

33. McElhinney B, Ardill J, Caldwell C et al. 2002 Ovarian hyperstimulation syndrome and assisted reproductive technologies: why some and not others? Human Reproduction 17, 1548–1553.

34. Gullo G, Cucinella G, Stojanovic V, Stojkovic M, Bruno C, Streva AV, vd. Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS): A Narrative Review and Legal Implications. Journal of Personalized Medicine [Internet]. Eylül 2024 [a.yer 29 Ocak 2025];14(9):915. Erişim adresi: https://www.mdpi.com/2075-4426/14/9/915

35. Roberts WG, Palade GE. Neovasculature induced by vascu- lar endothelial growth factor is fenestrated. Cancer Res 1997; 57:765.

36. Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. Mayıs 2000;73(5):883-96.

37. Naredi N, Talwar P, Sandeep K. VEGF antagonist for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: Current status. Med J Armed Forces India. Ocak 2014;70(1):58-63.

38. Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod Update. 1997;3(3):255-66.

39. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. Hum Reprod Update. 2003;9(3):275-89.

40. Yen SS, Llerena O, Little B, Pearson OH. Disappearance rates of endogenous luteinizing hormone and chorionic gonadotropin in man. J Clin Endocrinol Metab. Aralık 1968;28(12):1763-7.

41. Abir R, Fisch B. Invited commentary: a single nucleotide poly- morphism in BMP15 is associated with high response to cont- rolled ovarian hyperstimulation. Reprod Biomed Online 2011; 23:77.

42. Hanevik HI, Hilmarsen HT, Skjelbred CF, et al. A single nucle- otide polymorphism in BMP15 is associated with high response to ovarian stimulation. Reprod Biomed Online 2011; 23:97.

43. Morón FJ, de Castro F, Royo JL, et al. Bone morphogenetic pro- tein 15 (BMP15) alleles predict over-response to recombinant follicle stimulation hormone and iatrogenic ovarian hypersti- mulation syndrome (OHSS). Pharmacogenet Genomics 2006; 16:485.

44. Cappa F, Pasqua C, Tobia M, Ventura T. [Ascites and hydrotho- rax due to endogenous hyperstimulation of H.C.G. in a case of hydatidiform mole destruens with secondary irreversible kidney insufficiency due to disseminated intravascular coagulation]. Riv Ital Ginecol 1976; 56:363.

45. Guvenal F, Guvenal T, Timuroglu Y, et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation-like reaction caused by primary hypothyroi- dism. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85:124.

46. Borna S, Nasery A. Spontaneous ovarian hyperstimulation in a pregnant woman with hypothyroidism. Fertil Steril 2007; 88:705.e1.

47. Miras AD, Mogford JT, Wright J, et al. Ovarian hyperstimulati- on from ectopic hypersecretion of follicle stimulating hormone. Lancet 2015; 385:392.

48. Gómez R, Soares SR, Busso C, Garcia-Velasco JA, Simón C, Pellicer A. Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome. Semin Reprod Med. Kasım 2010;28(6):448-57.

49. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Hum Reprod Update. 2003;9(1):77-96.

50. Rizk B, Aboulghar M. Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. Eylül 1991;6(8):1082-7.

51. Fabregues F, Balasch J, Manau D, Jimenez W, Arroyo V, Creus M, Vanrell JA. Hematocrit, leukocyte and platelet counts and the severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 1998;13:2406 – 2410.

52. Coccia, M.E., Bracco, G.L., Cattaneo, A. and Scarselli, G. (1995) Massive vulvar edema in ovarian hyperstimulation syndrome. A case report. J. Reprod. Med., 40, 659±660.

53. Vavilis D, Tzitzimikas S, Agorastos T, Loufopoulos A, Tsalikis T, Bontis JN. Postparacentesis bilateral massive vulvar edema in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. Nisan 2002;77(4):841-3.

54. Rahami M, Leader A, Claman P, Spence J. A novel approach to the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome.Hum Reprod 1997;12:2614 – 2616.

55. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. Fertil Steril 1999;71:645 – 651.

56. Hignett M, Spence JE, Claman P. Internal jugular vein thrombosis: a late complication of ovarian hyperstimulation syndrome despite mini-dose heparin prophylaxis. Hum Reprod 1995;10:3121 – 3123.

57. Phillips LL, Gladstone W, vande Wiele R. Studies of the coagulation and fibrinolytic systems in hyperstimulation syndrome after administration of human gonadotropins. J Reprod Med. Nisan 1975;14(4):138-43.

58. Tang OS, Ng EH, Wai Cheng P, Chung Ho P. Cortical vein thrombosis misinterpreted as intracranial haemorrhage in severe ovarian hyperstimulation syndrome: case report. Hum Reprod. Eylül 2000;15(9):1913-6.

59. Cremisi HD, Mitch WE. Profound hypotension and sodium retention with the ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Kidney Dis. Kasım 1994;24(5):854-9.

60. Mashiach S, Bider D, Moran O, Goldenberg M, Ben-Rafael Z. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. Fertil Steril. Ocak 1990;53(1):76-80.

61. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome--views and ideas. Hum Reprod. Haziran 1997;12(6):1129-37.

62. Fábregues F, Balasch J, Ginès P, Manau D, Jiménez W, Arroyo V, vd. Ascites and liver test abnormalities during severe ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Gastroenterol. Nisan 1999;94(4):994-9.

63. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Febrile morbidity in severe and critical ovarian hyperstimulation syndrome: a multicentre study. Hum Reprod. Kasım 1998;13(11):3128-31.

64. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, vd. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update. 2010;16(2):113-30.

65. Bosch E, Ezcurra D. Individualised controlled ovarian stimulation (iCOS): maximising success rates for assisted reproductive technology patients. Reprod Biol Endocrinol. 21 Haziran 2011;9:82.

66. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, vd. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. Kasım 2009;92(5):1586-93.

67. Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HYN, Pemberton PW, Smith A, vd. Anti-Mullerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. Hum Reprod. Eylül 2011;26(9):2353-62.

68. Lim K, Lee W, Lim J. IVM After Interruption of COH for the Prevention of OHSS. Fertility and Sterility [Internet]. 01 Eylül 2005 [a.yer 02 Şubat 2025];84:S84-5. Erişim adresi: https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(05)01664-X/fulltext

69. Abdallah R, Kligman I, Davis O, Rosenwaks Z. Withholding gonadotropins until human chorionic gonadotropin administration. Semin Reprod Med. Kasım 2010;28(6):486-92.

70. Tozer AJ, Iles RK, Iammarrone E, Gillott CMY, Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. The effects of "coasting" on follicular fluid concentrations of vascular endothelial growth factor in women at risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. Mart 2004;19(3):522-8.

71. García-Velasco JA, Zúñiga A, Pacheco A, Gómez R, Simón C, Remohí J, vd. Coasting acts through downregulation of VEGF gene expression and protein secretion. Hum Reprod. Temmuz 2004;19(7):1530-8.

72. Delvigne A, Rozenberg S. A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. Hum Reprod Update. 2002;8(3):291-6.

73. Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron-El R. Coasting—what is the best formula? Human Reproduction [İnternet]. 01 Mayıs 2003 [a.yer 02 Şubat 2025];18(5):937-40. Erişim adresi: https://doi.org/10.1093/humrep/deg230

74. Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Amin Y, Abou-Setta AM. Criteria of a successful coasting protocol for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. Kasım 2005;20(11):3167-72.

75. Kashyap S, Parker K, Cedars MI, Rosenwaks Z. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: reducing the human chorionic gonadotropin trigger dose. Semin Reprod Med. Kasım 2010;28(6):475-85.

76. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. Haziran 2006;21(6):1387-99.

77. Youssef MAFM, van Wely M, Hassan MA, Al-Inany HG, Mochtar M, Khattab S, vd. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010;16(5):459-66.

78. Itskovitz J, Boldes R, Levron J, Erlik Y, Kahana L, Brandes JM. Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist. Fertil Steril. Ağustos 1991;56(2):213-20.

79. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG, Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? Hum Reprod Update. 2011;17(4):510-24.

80. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intravenous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome: a Cochrane review. Hum Reprod. Aralık 2002;17(12):3027-32.

81. Youssef MA, Al-Inany HG, Evers JL, Aboulghar M. Intra-venous fluids for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 16 Şubat 2011;(2):CD001302.

82. Herrero L, Martínez M, Garcia-Velasco JA. Current status of human oocyte and embryo cryopreservation. Curr Opin Obstet Gynecol. Ağustos 2011;23(4):245-50.

83. Sills ES, McLoughlin LJ, Genton MG, Walsh DJ, Coull GD, Walsh AP. Ovarian hyperstimulation syndrome and prophylactic human embryo cryopreservation: analysis of reproductive outcome following thawed embryo transfer. J Ovarian Res [İnternet]. 06 Kasım 2008 [a.yer 02 Şubat 2025];1:7. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2585559/

84. Fitzmaurice GJ, Boylan C, McClure N. Are pregnancy rates compromised following embryo freezing to prevent OHSS? Ulster Med J. Eylül 2008;77(3):164-7.

85. Gera PS, Tatpati LL, Allemand MC, Wentworth MA, Coddington CC. Ovarian hyperstimulation syndrome: steps to maximize success and minimize effect for assisted reproductive outcome. Fertil Steril. Haziran 2010;94(1):173-8.

86. Queenan JT, Veeck LL, Toner JP, Oehninger S, Muasher SJ. Cryopreservation of all prezygotes in patients at risk of severe hyperstimulation does not eliminate the syndrome, but the chances of pregnancy are excellent with subsequent frozen-thaw transfers. Hum Reprod. Temmuz 1997;12(7):1573-6.

87. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli C, Fortini D, Selman HA, Feliciani E. Elective cryopreservation of all pronucleate embryos in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: efficiency and safety. Hum Reprod. Haziran 1999;14(6):1457-60.

88. Zhu D, Zhang J, Cao S, Zhang J, Heng BC, Huang M, vd. Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates compared with fresh blastocyst transfer cycles—time for a new embryo transfer strategy? Fertility and Sterility [İnternet]. 01 Nisan 2011 [a.yer 02 Şubat 2025];95(5):1691-5. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001502821100032X

BÖLÜM XIII

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Luteal Phase Support in Assisted Reproduction Techniques

Özde SAKARYA[1] & Fatma TÜLÜCÜ KALKAN[2]

[1](Op. Dr.) Manisa Şehir Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
E-mail: drozdesakarya@gmail.com
ORCID:0000-0002-0626-2015

[2](Op. Dr.) Cengiz Gökçek Kadın Hastalıkları Doğum ve
Çocuk Hastalıkları Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
E-mail: tulucufatma@gmail.com
ORCID:0000-0001-5417-3773

1. Giriş

Luteal faz, ovulasyon ile menstrual kanamanın başlangıncına veya ovulasyon ile gebelik oluşumu arasında geçen zamandır. Ortalama 14 gündür. (1) Doğal bir siklusta, preovulatuar folikül ovülasyonu takiben korpus luteuma dönüşerek östrojen ve progesteron da dahil olmak üzere steroid hormonlar üretir. Progesteron, östrojen etkisindeki endometriumu sekretuar endometriuma dönüştürerek reseptivite kazanmasını sağlar. (2) Embriyonun implantasyonu luteal fazda meydana gelir ve endometriumun implantasyona açık olduğu reseptif periyod ile sınırlıdır. Bu reseptif period olarak adlandırılan dönem, fonksiyonel değişiklikler neticesinde normalde blastosist adhezyonuna açık olmayan endometriumun, implantasyona izin verebilen duruma dönüşmesidir. (3) İmplantasyonun ardından, blastosist insan koryonik gonadotropin (hCG) salgılar, hCG›nin rolü korpus luteumu ve salgılarını korumaktır. Luteal fonksiyonun normal seyretmesi, gebeliğin de

sürdürülmesi için şarttır; yapılan çalışmalar, erken gebelikte plasentanın yeterli fonksiyon göstermesinden önce korpus luteumun çıkarılmasının ani progesteron düşüşü ve spontan gebelik kaybı ile sonuçlandığını göstermiştir. (4) Luteal-plasental geçiş dönemi, 7-9. haftalar arasındadır, 10. gebelik haftasından sonra korpus luteumdaki gerileme ile görevini plasentaya devreder. (5) Korpus luteum fonksiyonlarına ancak sürekli luteinizan hormon (LH) uyarısı varlığında devam edebilir. Eğer korpus luteum bu LH uyarısı etkisinde olmaz ise serum progesteron seviyeleri düşük düzeylerde izlenir. (6) Spontan bir gebelikte menstrual kanamanın erken başlamasına endojen progesteron eksikliğinin neden olduğu ve bu durumun dışarıdan progesteron verilerek düzeltilebileceği yaklaşık 60 yıl önce gösterilmiştir. Bu eksiklik durumu luteal faz defekti olarak tanımlanır. (7) Bu veriler ve bilgiler, progesteronun ovulasyon sonrasında ve erken gebeliğin sürdürülebilmesi için gerekli olduğunu göstermektedir. Luteal faz defekti olarak tanımlanan durumun doğal sikluslarda %8 civarında olduğu tahmin edilirken in vitro fertilizasyon (IVF) uygulamalarının gelişimiyle beraber stimüle edilen tüm sikluslarda luteal fazın yetersiz olduğu fark edilmiştir. (8) Luteal faz defektinin nedeni araştırılmaya başlandığında, IVF sikluslarındaki oosit toplama işlemi sırasında granüloza hücrelerinin de aspire edilmesi sonucunda progesteron üretecek teka hücre sayısının azalmış olduğu düşünülmüş, daha sonra doğal sikluslarda preovulatuar folikül aspirasyonunun steroid sekresyonu ve luteal faz süresini olumsuz etkilemediğinin gösterilmesi ile bu teoriden uzaklaşılmıştır. (9) IVF sikluslarında gözlenen luteal faz yetmezliğinin etyolojisini açıklamaya çalışan bir başka teori ise stimüle sikluslarda final oosit matürasyonunu sağlamak amacı ile uygulanan HCG'nin, LH sekresyonunu baskılamasıdır. Ancak normo-ovulatuar kadınlarda stimule edilmemiş doğal sikluslarda HCG uygulandığında LH sekresyonunun inhibe olmadığı gösterilmiş böylece bu teoriyi desteksiz kalmıştır. (10) Günümüzde ise, eksojen gonadotropinlerin kullanıldığı kontrollü ovaryan hiperstimülasyon ile meydana gelen suprafizyolojik estrojen ve progesteron düzeylerinin, hipofiz bezinde supresyon yaparak LH ve folikül stimülan hormon (FSH) salınımını baskılar ve durumun luteal yetmezliğe yol açan sebep olduğu kabul edilmektedir. (11) IVF sikluslarında hem gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti hem de GnRH antagonisti kullanımının luteal faz yetmezliğinde önemli bir sorun olduğu; GnRH agonist tedavisi sonrası LH sekresyonun baskılanmasının uzun süreyle (10 gün) devam ettiği; bu etkinin kısa süreli olmasına karşın, antagonist kullanımının da luteal yetmezliğe neden olduğu bildirilmiştir. (12) Bahsi geçen teorilerde anlatıldığı üzere, luteal faz desteği (LFD), IVF sikluslarında standart bir klinik uygulama olarak kabul

edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, luteal fazın desteklenmediği siklusların, düşük gebelik oranları ile (%0-18) sonuçlandığı, (13) progesteron veya hCG ile yapılan luteal faz desteği sonrası, plaseboya göre daha yüksek klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının elde edildiği gösterilmiştir. (14) Luteal faz desteği üzerine birçok klinik araştırma yapılmış ve meta-analizler yayınlanmış, İVF sikluslarında luteal faz desteğinin gerekliliğine dair fikir birliği olmasına rağmen, maalesef en uygun LFD protokolü üzerinde bir uzlaşı henüz oluşmamıştır. Luteal faz desteğinde uygulanacak protokollerde; kullanılan ajanın optimal etkili, hasta uyumunun yüksek, maliyetin düşük ve yan etkinin minimum olması gerekmektedir. Bu şartları sağlayan optimal ajan hangisidir?

2. Luteal Faz Desteğinde Kullanılan Ajanlar

Luteal faz desteği için kullanılan temel ajanlar progesteron ve HCG'dir.

2.1. Progesteron

Progesteron, lizozomal membranların stabilizasyonunu sağlar, prostaglandin sentezini inhibe eder ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu azaltarak uterusun kontraktilitesini engeller. Eş zamanlı olarak immünmodülatör rol oynayarak ve implantasyonun kolaylaşması için endometrial reseptiviteyi iyileştirebileceği düşünülmektedir. Ayrıca, progesteron artan endometrial vaskülarite yoluyla desidual transformasyonu başlatır. (15) Luteal faz desteği sağlamak için progesteron kullanımı konusunda fikir birliği olmakla beraber uygulama şekli konusunda tartışmalar devam etmektedir. (16) Endometrial reseptivite ile embriyo arasındaki ideal uyum, başarılı implantasyon için oldukça önemlidir. Bu sürecin etkili bir şekilde başlaması ve devam edebilmesinde progesteronun rolü çok önemlidir. LFD için progesteron takviyesi, sentetik (17 alfa-hidroksi türevleri) ve doğal formlarda (mikronize) bulunur ve oral, intramusküler (IM), intravajinal, subkutan (SC) ve transdermal yol ile uygulanabilir. (17)

2.1.1. İntramüsküler Progesteron

İntramüsküler progesteron ile luteal destek sağlandığında yüksek serum progesteron düzeyleri elde edilir. Geçmiş dönemde, yağda eriyen solüsyon formu (50-100 mg/gün) ve sentetik progesteron türevi olan 17- hidroksi progesteron kaproat (500 mg / 2 mL; 3 günde bir), luteal destekte sıklıkla kullanmaktaydı. Ancak, ağrı, uygulamanın zor oluşu, abse, enjeksiyon yerinde kızarıklık, şişlik, döküntü, enfeksiyon gibi istenmeyen yan etkiler de gelişebilmekteydi. (18)

2.1.2. Oral Mikronize Progesteron

LFD amacıyla oral mikronize progesteron (MP) kullanımı ile vaginal veya intramüsküler kullanımın karşılaştırıldığı bir çalışmada oral kullanımın, endometriumda sekretuar değişiklikler için yetersiz olduğunu göstermiştir. Ayrıca hepatik ilk geçiş etkisinin sonucu olarak biyoyararlanımının düşük olduğu yalnızca %10'unun emildiği gösterilmiştir. (15,19) Bu nedenlerle, luteal faz desteğinde oral mikronize progesteron kullanımı tercih edilmemektedir. Son yıllarda luteal faz desteğinde oral biyoyararlanımı yüksek sentetik bir progesteron olan didrogesteron kullanımı gündeme gelmiştir. Cochrane veritabanında bir metanalizde, didrogesteron ve mikronize progesteron uygulamaları arasında canlı doğum oranları veya gebelik oranları arasında fark gösterilememiş olup sentetik progesteron grubundaki kadınların mikronize progesteron grubundakilerden daha yüksek klinik gebelik oranları olduğu gösterilmiştir. (14) Güncel randomize çalışmalarda, günlük 30 mg didrogesteron kullanımı ile mikronize vajinal progesteron kapsül veya jel karşılaştırıldığında benzer güvenlik profiline sahip oldukları ve etkinliklerinin de benzer olduğu bildirilmiştir. (20) Ancak, 2015 yılında yapılan bir çalışmada didrogesterone'un konjenital kalp hastalığı ile ilişkili gibi bazı epigenetik etkilere sahip olabilecek sentetik bir molekül olduğuna dair bir araştırma yapılmış, bu nedenle, rutin uygulamaya alınmadan önce daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. (21)

2.1.3. Vajinal Progesteron

Uygulama kolaylığı ve ilk geçiş etkisi olmaması nedeniyle vajinal yolla progesteron kullanımı gündeme gelmiştir. İlk kez, randomize bir çalışmada Smitz ve arkadaşları, vajinal mikronize progesteron kapsül (600 mg/gün) ile intramüsküler progesteron (50 mg/gün) uygulamasını karşılaştırmış; implantasyon ve devam eden gebelik oranları açısından vajinal progesteron kullanımının daha olumlu sonuçları olduğu aynı zamanda yan etkisinin daha az, tolerebilitenin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. (22) Histopatolojik çalışmalarda, 300-600 mg/gün mikronize progesteron kapsül içeren vajinal preparatlar ile, endometriumda sekretuar değişikliklerin sağlandığı fakat 100-200 mg/gün gibi düşük dozlarda, intramüsküler uygulamaya göre, yetersiz luteal destek sağlandığı bildirilmiştir. (23,24) Klinik pratikte Luteal faz yetmezliğinde progesteron vajinal jel (90 mg) kullanımı en yaygın uygulamadır. Hasta tolerasyonu ve transvajinal absorbsiyonun oldukça iyi olduğu gösterilmiştir. İntramüsküler progesteron uygulamasına göre serum progesteron düzeyi daha düşük olmakla beraber endometrial doku konsantrasyonunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

(25) Bir meta-analizde, vajinal progesteron preparatları (mikronize progesteron vajinal jel; 90mg/gün veya mikronize progesteron vajinal kapsül; 600mg/gün) ile intramüsküler progesteron (50 mg/gün) karşılaştırıldığında, LFD üzerinde, gebelik ve abortus açısından vajinal ve intramüsküler kullanımın etkinliklerinin benzer olduğu bildirilmiştir. (26) Birçok klinkte LPD için ilk tercih olarak vajinal progesteron preparatları kullanılmaktadır çünkü bu ürünlerin yan etkileri azdır ve kadınlar tarafından IM preparatlara göre kullanımı daha kolaydır. (27)

2.1.4. Deri Altı Progesteron

Vajinal veya IM progesteron kullanmak istemeyen kadınlar için iyi bir alternatif olarak deri altı(subkutan) uygulanan preparat da yaygınlaşmaya başlamıştır. Gebellikle günde 25-50 mg kullanılır. (28) Randomize kontrollü bir çalışmada, 25 mg derialtı uygulanan progesteronun endometriumda uygun desidual değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir. (29) Bu yeni subkutan ürün kadınlar arasında önemli bir memnuniyet düzeyine sahip olup daha kullanışlıdır. (30)

2.1.5. Transdermal Progesteron

Transdermal progesteron kullanımında emilen progesteronun önemli bir kısmı ciltteki 5a-redüktaz enzimi ile devre dışı bırakılır ve dolaşımda düşük progesteron seviyeleri ile karşımıza çıkar. Ayrıca diğer yollarla eşit fizyolojik etkiyi elde etmek için büyük miktarda progesteron ihtiyacı vardır. Bu nedenlerle LPD için subkutan progesteron iyi bir seçim değildir. (31) Son olarak, ESHRE kılavuzu, farklı doğal progesteron ürünleri için şu dozları önermektedir: IM progesteron için günde bir kez 50 mg, SC progesteron için günde 25 mg, vajinal insert için günde iki veya üç kez 100 mg, vajinal jel için günde 1 kez 90 mg, MVP kapsülleri için günlük 600 mg ve vajinal peser için günde iki kez 400 mg. (32) Progesteron preparatlarının uygun dozunu araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2. HCG

Luteal faz desteği için kullanılan temel ajanlar progesteron ve HCG'dir. Her ikisinin de ayrı ayrı plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda bu iki ajandan birinin kullanıldığı LFD uygulaması ile gebelik oranlarının artırdığı aşikardır. HCG ve progesteron uygun kullanım yolları ile kıyaslandığında gebelik ve doğum oranları benzer bulunmuştur. Ancak sadece intramüsküler yolla uygulanabiliyor olması, birçok çalışmada ve meta-analizlerde gösterildiği

üzere ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskinde 2 kat artışa neden olması HCG'nin en önemli dezavantajlarıdır. (33) OHSS riski yüksek olan polikistik overli kadınlar, E2 düzeyi 2500 pg/ml'nin üzerinde olan veya 10'dan fazla oosit toplanan IVF hastaları için LFD için HCG tercih edilmemelidir. (34) HCG'nin uzun yarılanma ömrü (üriner HCG preparatlar için plazma eliminasyon yarı ömrü 2-3 gün olarak bildirilmiştir) sebebiyle tedavi sonrasında gebelik testlerinde yalancı pozitifliğe neden olması bir diğer dezavantajıdır. (35) Literatürde progesteron ve HCG'nin birlikte kullanımının, sadece progesteron kullanımı ile kıyaslandığı çalışmalar da bulunmaktadır. Progesteron ve HCG'nin birlikte kullanımı, OHSS riskinde anlamlı bir artışa yol açtığından bu uygulama kullanılmamaktadır. (3,36) Yapılan çalışmalar neticesinde, HCG ile progesteron kullanımı arasında, klinik sonuçlar; canlı doğum veya devam eden gebelik oranları açısından farklılık bulunmadığı gösterilmiştir. (37) Toparlamak gerekirse progesteronun uygulama yöntemlerindeki çeşitlilik ve kolaylık aynı zamanda OHSS riskini arttırmıyor oluşu ile çoğu hasta için ideal preparat olarak gözükmektedir.

3. GNRH Agonisti ile Tetikleme Yapılan Olgularda Luteal Faz Desteği

Doğal bir yumurtlama döngüsünde, LH, yumurtlamadan sonra korpus luteum'un östradiol ve progesteron salgılamasını destekler. Kontrollü ovaryan stimülasyon döngülerinde, HCG tetiklemesinden sonra, HCG korpus luteum steroidogenezini başlatması için LH aktivitesini taklit eder. GnRH agonistinin (GnRH-a) bolus dozuyla son oosit olgunlaşmasının indüklenmesinden sonra, luteal fazın süresi HCG döngüsünden daha kısa hale gelir (13 güne kıyasla 9 gün) ve progesteron ile östradiol serum seviyeleri luteal fazda HCG döngüsüne kıyasla azalır. (38) Bu uygulama ile HCG'nin uzun yarılanma ömrü nedeniyle oluşabilecek OHSS'den korunabilme amaçlanmıştır. Ancak, bu tedavi sikluslarında, benzer sayıda matür oosit eldesine rağmen, daha düşük gebelik oranları olduğu gözlenmiştir. (39) Bu luteal faz yetersizliğinin önlemek için yoğun bir luteal faz desteği gerekmektedir. Bir strateji, korpus luteumu steroid üretimi için kurtarmak amacıyla HCG'nin kullanılmasını önermiştir. Tetikleme sırasında düşük doz HCG uygulanması, korpus luteumu yeterli luteinizasyon için kurtarır. İki çalışmada 1.000 veya 2.500 IU HCG (ortalama doz: 26,2 IU/kg) eklemenin gebelik oranını iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda düşük bir OHSS oranı da bildirmişlerdir. (40,41) GnRH-a tetikleyicisinden sonra erken luteal fazda düşük LH aktivitesinin,olumsuz sonuçlardan sorumlu olduğu bilinmektedir. Maslow ve arkadaşları *düşük* doz HCG›nin sadece

GnRH-a tetikleyicisi sırasında değil, tetiklemeden 35 saat sonra da (oosit toplanma günü) kullanılabileceğini ve her iki yolun da gebelik oranlarını iyileştirdiğini göstermiştir. GnRH-a tetikleyicisi sırasında 1.000 IU HCG alan kadınların, oosit toplama sırasında 1.500 IU HCG alan kadınlara kıyasla eşit canlı doğum oranları vardı. (42) Yapılan 2 çalışmada yumurta toplanmasından iki veya üç gün sonra 1.500 IU HCG uygulamasının daha yüksek orta luteal progesteron seviyelerine yol açabileceği bildirilmiştir. (43,44) Korpus luteumu desteklemek için önerilen bir diğer strateji, oosit aspirasyonunu takiben, progesteron kullanmadan rekombinant HCG (125 IU) kullanılmasıdır. Bu tedavinin uygulandığı sikluslarda, klinik sonuçların vajinal progesteron jel kullanılanlardan farklı olmadığı bildirilmiştir. (45) Bir diğer strateji, GnRH-a tetikleyicisinden sonra tüm kadınların agresif LFD kullanmak zorunda olmadığı bulgularına dayanmaktadır. Bu yöntemde, luteal faz steroid takviyesi ilk başta uygulanmaz. Serum progesteron seviyeleri düştüğünde, 1.500 IU HCG bolusu uygulanır. (46) Oosit matürasyonu için GnRH-a uygulamasından sonra korpus luteumu kurtarmak için rekombinant LH (rLH) kullanımı da bir başka yöntemdir: vajinal mikronize progesterona ek olarak, yumurta toplama gününden itibaren altı tekrarlanan dozda 300 IU rLH enjekte edilir. rLH'nin HCG'ye göre başlıca üstünlüğü, rLH'nin daha kısa yarı ömrü sayesinde OHSS riskini en aza indirebilmesidir. Standart luteal progesteron protokolüne kıyasla bu yeni rLH luteal takviye şemasıyla kabul edilebilir implantasyon oranları elde edildi. (47) Yoğun luteal destek (sadece steroid içeren luteal faz takviyesi); artmış OHSS riski olan hastalarda intramüsküler progesteron (50 mg/gün), beraberinde günaşırı transdermal (3x0.1 mg) patch ve/ veya oral östradiol (2x2 mg/gün) uygulaması sonucu, yüksek gebelik oranlarının elde edilebildiği bildirilmiştir. Bu yöntemde, korpus luteum işlevi göz ardı edilir ve luteal faz yalnızca ekzojen steroidlerle desteklenir. Bu yoldaki temel zorluk, progesteron seviyelerini korumak için proestron ve östradiolün sık sık izlenmesine ihtiyaç duyulmasıdır. Progesteron >20 ng/mL ve östrodiol >200 pg/mL seviyelerinin sağlanması amaçlanır. (48)

4. Dondurulmuş Embriyo Transfer Sikluslarında Luteal Faz Desteği

Günümüzde tek embriyo transferlerinin yaygınlaşması ve kriyopreservasyon tekniklerindeki gelişmeler ışığında dondurulmuş embriyo transfer (FET) sikluslarının sıklığı giderek artmakta ve taze embriyo transfer sikluslarındaki başarıları yakalmakta hatta geçmektedir. FET döngülerinde, korpus luteumdan ne östrojen ne de progesteron salgılanır; bu nedenle,

endometriyumun proliferasyonu için ekzojen östradiol gereklidir ve bunu, sekretuar endometriumu desteklemek için progesteron uygulaması izler. Embriyo ve endometriyum arasındaki senkronizasyon, FET döngülerinde başarılı implantasyon için önemli bir faktördür. "İmplantasyon penceresi", için ideal fırsattır; 28 günlük bir döngünün 22-24. günleri civarında gerçekleşir. (49) Dondurulmuş embriyo transferi için farklı protokoller mevcuttur. Doğal döngü (natural siklus), modifiye edilmiş doğal döngü ve yapay döngüden (artifisiyel siklus) oluşur. Natural siklusta embriyo transferi için en iyi zaman LH dalgalanmasının kan veya idrarda gözlemlenmesiyle belirlenir; ancak modifiye natural siklusta embriyo transferi ultrasonografi ve serum hormon monitorizasyonu sonrası HCG tetiği uygulanmasından sonra gerçekleştirilir. Natural sikluslar, ovulasyonun olduğu düzenli adet döngüleri olan kadınlarda tercih edilen bir seçenek olabilir, ancak natural sikluslarda luteal destek kullanımı hala tartışmalıdır. HCG tetikleyicisinden 36 saat sonra günde iki kez 50 mg IM progesteron enjeksiyonunun doğal dondurulup çözülmüş döngülerde etkili olmadığı ortaya çıkmıştır. (50) FET döngüsü için en sık kullanılan yöntem, yaklaşık 0,8 cm'lik bir endometrial kalınlığa ulaşmak için östradiol uygulanması ve ardından sekretuar endometriumun indüksiyonu için progesteron eklenmesiyle endometrial hazırlıktır. (49) Genellikle, progesteron, bölünme aşamasındaki embriyo transferinden üç ila dört gün önce ve blastosist transferinden yaklaşık beş ila altı gün önce kullanılır. Casper ve arkadaşları, bu uygulama için IM ve vajinal progesteron sonuçları arasında herhangi bir fark bulamadılar. Östradiol, oral ve vajinal tabletler, transdermal yamalar, SC veya IM olarak kullanılabilir ve çalışmalar bunlar arasında önemli bir fark bulamamıştır. NC'deki klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranının gonadotropinler kullanılarak hafif yumurtalık stimülasyonuna benzer olduğu açıklanmıştır. (51) Bunun yanısıra, 2013 yılında yürütülen bir meta-analiz, östrojen ve progesteron kullanımının hipofizi tamamen baskılamadığını ve kendiliğinden luteinizasyonun bazen daha erken gerçekleştiğini gösterdi. GnRH-a uygulamasının foliküler büyümeyi (GnRH-a ile AC-FET) ve kendiliğinden luteinizasyonu önleyebileceğini öne sürdüler. (52) 2020'de yapılan bir çalışmada ise, GnRH-a'yı endometriyumun steroid ile hazırlanmasından önce uygulamanın, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı grubunda FET döngülerinde gebelik oranlarını iyileştirmediğini gösterdi. (53) İmplantasyon sırasında 0,1 mg triptorelinin tek doz SC kullanılmasının endometriumda immünolojik bir düzenleyici rolü olabileceği gösterilmiştir. GnRH-a uygulamasının endometrium ve trofoblast arasındaki etkileşimi kolaylaştırdığını ve embriyo implantasyonunu desteklediğini öne

sürmüşlerdir. (54) Retrospektif bir çalışma, FET döngülerinde LFD için üç doz HCG kullanımının kimyasal ve klinik gebelik oranını artırabileceğini göstermiştir. (55) HCG, blastosist ve desidua arasındaki ilk moleküler mesaj olarak bilinir. Embriyo transferinden önce intrauterin HCG, dondurulmuş-çözülme döngülerinde endometrium üzerinde faydalı etkilere sahip olabilir. (56)

5. Luteal Faz Desteğinde Kullanılan Ek Ajanlar

5.1. Östradiol

Doğal yumurtlama döngülerinde, korpus luteum progesterona ek olarak östrojen salgılar; bu nedenle, bazı araştırmacılar LFD için progesterona östrojen eklenmesinin gebelik sonuçlarını iyileştirebileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak, bir meta-analizden elde edilen sonuçlar IVF döngülerinde LFD için progesteronla birlikte rutin östrojen uygulamasını desteklememiştir. (14.15) Bunun yanı sıra, antagonist protokolde, serum östrodiol düzeyleri serum progesteron seviyesinin artması nedeniyle azalabilir ve bu düşüş agonist protokolde serum östrodiol ile karşılaştırıldığında daha fazladır. (57) Bu nedenle, günde 2-6 mg östradiol eklemenin tedaviye yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. Ancak, sistematik bir inceleme IVF döngülerinin luteal faz desteği için progesteron takviyesine oral östrodiol eklenmesinin sonuçları iyileştirmediğini göstermiştir. (58) Yapılan diğer çalışmalarda da antagonist protokollerde luteal faz desteği için oral, transdermal yamalar veya transdermal jel dahil olmak üzere farklı yollarla östrodiol kullanımının gebelik oranlarını iyileştirmediği ortaya konuldu. Taze döngülerde LFD için östradiol kullanımı konusunda hala tartışmalar vardır ve daha fazla çalışma yapılmalıdır. (58,59)

5.2. GnRH Agonistleri

GnRH agonistlerinin kullanılması hipofiz LH salgısı yoluyla korpus luteumu destekler. GnRH-a'nın ayrıca embriyo ve implantasyon süreci üzerinde doğrudan etkileri vardır. Başka bir olası mekanizma, trofektoderm hücreleri ve endometrial GnRH reseptörleri üzerindeki etkisidir. (60) Bir meta-analiz, tek doz GnRH-a uygulamasının (intrasitoplazmik sperm enjeksiyonundan altı gün sonra 0,1 mg triptorelin) GnRH antagonisti ve uzun GnRH-a döngülerinde implantasyon oranını, transfer başına klinik gebelik oranını ve GnRH antagonisti protokolleriyle döngülerde devam eden gebelik oranını artırdığını gösterdi. (61) GnRH-a kullanıldıktan sonra, bu tedaviyle ilişkili herhangi bir embriyonik veya fetal malformasyon bildirilmedi. (60) 2020'de yapılan bir

meta-analizin sonuçları, luteal destek için GnRH-a uygulamasının yalnızca canlı doğum oranını, klinik gebelik oranını ve devam eden gebelik oranını önemli ölçüde iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda düşük oranını azaltma eğilimi de gösterdiğini gösterdi. (62) Başka bir çalışma, oosit toplanmasından sonraki altıncı günde verilen tek doz GnRH-a'nın (triptorelin asetat, 0,1 mg) üç doz HCG ile benzer bir etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. (63)

5.3.Askorbik Asit

Askorbik asitin follikülogenez ve korpus luteum üzernde etkili olduğu, anti-inflamatuar ve immunomodülatör etkileri sonucunda embriyo implantasyonunda olumlu sonuçları olabileceği düşülmüş; bu nedenle, implantasyon başarısızlığı ve tekrarlayan gebelik kayıplarında luteal fazda askorbik asit uygulanmıştır. Yüksek doz askorbik asit (günde 1, 5 veya 10 mg) kullanımının, implantasyon oranlarını artırmadığı yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır. (64)

5.4. Prednizolon

Uterin Naturel Killer (NK) hücrelerinin, implantasyon penceresinde uterin reseptiviteyi kontrol ettiği bu nedenle NK hücrelerinin artması durumunda, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı ve gebelik kayıpları ile sonuçlanabileceği düşülmektedir. Prednizolonun, uterin NK hücrelerinin fonksiyonunu baskıladığı düşünülmüş ve IVF'teki gebelik oranlarını artırabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, mevcut çalışmalarda, prednizolon kullanımının IVF sonuçları üzerine olumlu etkisini gösteren veriler elde edilememiştir. (65)

5.5. Aspirin

IVF tedavisinde, vazodilatasyon ve antikoagülasyon etkisi ile implantasyon için olumlu etkileri düşünülerek, embriyo transferinden sonra günde 75-150 mg dozda aspirin kullanımı önerilmiştir; fakat yayınlanan meta-analizde, aspirinin, IVF sonrası gebelik sonuçlarının artırmadığı gösterilmiştir. (66)

6. Luteal Faz Desteğine Ne Zaman Başlanmalı?

Luteal Faz Desteğine başlamak için uygun zamanı bilmek zordur. İVF sikluslarında HCG tetiğinden sonra, HCG seviyesi yumurta toplanmasından yaklaşık beş gün sonra düşer ve bu da progesteron seviyelerinin düşmesine neden olur. Böylece korpus luteum üzerindeki etkisi de biter. (67) Bunun yanısıra progesteron, uterus üzerinde relaksasyon sağlayarak embriyo transferinde olumlu etki sağlayabileceği de bildirilmektedir. (68) Sonuç olarak, LFD'nin endojen

progesteron azalmadan önce başlatılması önerilir; ancak erken başlamamak da çok önemlidir, çünkü bunun endometriyal reseptivite üzerinde kötü etkisi olabilir. Sistematik bir incelemede, Connell ve arkadaşları LFD'ye başlamak için en uygun zamanın yumurta alımından sonraki 24 ila 72 saat arasında olduğunu göstermiştir. (69) ESHRE kılavuzları, LFD'ye yumurta alımının yapıldığı günün akşamı ile oosit toplanmasından sonraki 3. gün arasındaki aralıkta başlanması gerektiğini önermiştir. (70)

7. Luteal Faz Desteğinin Sona Erdirilme Zamanı

Literatürde, luteal faz desteğinin optimal devam ettirilme süresi hakkında fikir birliği mevcut değildir. Klinik uygulamalar sırasında yeterli kanıt olmamasına rağmen yetersiz progesteron düzeyinin abortusa sebep olacağı düşünülerek 1. Trimester boyunca progesteron verilmesi oldukça sık karşımıza çıkmaktadır. Embriyojenik HCG'nin, korpus luteuma destek olmaya başlamasına kadar progesteronun verilmesi önerilmektedir. Yapılan randomize bir çalışmada, fetal kardiak aktivite saptandıktan sonra LFD'ye devam etmenin, abortus ve vajinal kanama oralarında anlamlı fark yaratmadığı gösterilmiştir. (69,71) Sonuç olarak, mevcut kanıtlar, ilk pozitif gebelik testinden sonra progesteron ürünlerine devam etmenin gerekli olmadığını göstermektedir. (72) ESHRE kılavuzları, LFD'nin en azından gebelik testi gününe kadar uygulanmasını önermektedir. (70)

8. Sonuçlar

- İVF sikluslarında daha olumlu sonuçlar elde edebilmek için problemli olan luteal faz desteklenmelidir.

- Luteal faz desteğinde progesteron ve HCG kullanımı arasında gebelik, canlı doğum sonuçları arasında fark olmaması ile birlikte HCG'nin OHSS riskini arttırdığı göz önüne alınmalıdır.

- Progesteronun uygulama yoluna (intramüsküler, vajinal jel veya kapsül) göre, tedavi sonuçlarında farklılık izlenmemiştir fakat vajinal yol, uygulama kolaylığı ve hasta uyumunun daha iyi olması nedeniyle daha avantajlı olarak kabul edilmektedir

- ESHRE kılavuzu, farklı doğal progesteron ürünleri için şu dozları önermektedir: IM progesteron için günde bir kez 50 mg, SC progesteron için günde 25 mg, vajinal insert için günde iki veya üç kez 100 mg, vajinal jel için günde 1 kez 90 mg, MVP kapsülleri için günlük 600 mg ve vajinal peser için günde iki kez 400 mg.

- Güncel çalışmalar sentetik oral progesteron (didrogesteron) kullanımı ile ilgili olumlu gebelik sonuçları içeren veriler yayınlamaktadır.

- GnRH analoğu ile tetiklenen antagonist sikluslarda, modifiye luteal faz desteği sağlanmalıdır.

- Dondurulmuş embriyo transfer döngüsü için en sık kullanılan yöntem, yaklaşık 0,8 cm›lik bir endometrial kalınlığa ulaşmak için östradiol uygulanması ve ardından sekretuar endometriumun indüksiyonu için progesteron eklenmesiyle yapılan endometrial hazırlıktır. IM ve vajinal progesteron sonuçları arasında herhangi bir fark gösterilememiştir. Östradiol, oral ve vajinal tabletler, transdermal yamalar, SC veya IM olarak kullanılabilir ve çalışmalar bunlar arasında önemli bir fark bulamamıştır.

- Luteal faz desteğinde progesteron uygulamasına ek olarak verilen midsiklus tek doz GnRH agonistinin, gebelik oranlarına olumlu katkısı saptanmıştır. Kullanılan diğer östradiol, askorbik asit, prednizolon, aspirin gibi ajanların net olumlu bir etkisi gösterilememiştir.

- Luteal faz desteğine başlamak için optimal zaman; oosit toplanmasını takiben ilk 24-48 saatttir. Bu sürenin 3 günü aşmaması önerilmektedir.

- Luteal faz desteğinin ne zaman kesilmesi gerektiği konusunda mevcut kanıtlar, ilk pozitif gebelik testinden sonra progesteron ürünlerine devam etmenin gerekli olmadığını göstermektedir. ESHRE kılavuzları, LFD'nin en azından gebelik testi gününe kadar uygulanmasını önermektedir.

- Sonuç olarak İVF sikluslarında luteal faz defekti vardır ve klinik sonuçların iyileşmesi için luteal faz desteği gerekir. Birkaç protokol önerilmiş; ancak en iyi preparat, başlama zamanı, rotası ve tedaviye devam süresi hakkında hala bir fikir birliğine varılamamıştır. En iyi tedavi hastanın özelliklerine göre karar verilen kısacası bireyselleştirişmiş tedavidir.

Kaynakça

1. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, et al. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update*. 2007;13(6):581-590. doi:10.1093/humupd/dmm021

2. Bourgain C, Devroey P, Waeshberghe LV, et al. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Human Reproduction*. 1990;5(5):537-543. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137138

3. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. In: Daya S, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2004. Doi:10.1002/14651858.CD004830

4. Alan S. Penzias. Luteal phase support. In: *FERTILITY AND STERILITY*. Vol 77. 2nd ed.; 2002:318-322.

5. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;115(6):759-765. doi:10.1016/0002-9378(73)90517-6

6. Belgin Selam, Ata Topcuoğlu. Physiology of Luteal Phase and its Modulation with Ovulation Induction Regimens. In: *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. Vol 30.; 2004:217-220.

7. Jones GS. Luteal phase defect: a review of pathophysiology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1991;3(5):641-648.

8. Edwards R. IVF, IVM, natural cycle IVF, minimal stimulation IVF – time for a rethink. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(1):106-119. doi:10.1016/S1472-6483(10)60699-2

9. Fauser BCJM, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2003;14(5):236-242. doi:10.1016/S1043-2760(03)00075-4

10. Tavaniotou A, Devroey P. Effect of human chorionic gonadotropin on luteal luteinizing hormone concentrations in natural cycles. *Fertil Steril*. 2003;80(3):654-655. doi:10.1016/S0015-0282(03)00789-1

11. Fatemi HM. Simplifying luteal phase support in stimulated assisted reproduction cycles. *Fertil Steril*. 2018;110(6):1035-1036. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.019

12. Friedler S, Gilboa S, Schachter M, et al. Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment – a comparative study. *Reprod Biomed Online*. 2006;12(1):27-32. doi:10.1016/S1472-6483(10)60976-5

13. Beckers NGM, Macklon NS, Eijkemans MJ, et al. Nonsupplemented Luteal Phase Characteristics after the Administration of Recombinant Human Chorionic Gonadotropin, Recombinant Luteinizing Hormone, or Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist to Induce Final Oocyte Maturation in *in Vitro* Fertilization Patients after Ovarian Stimulation with Recombinant Follicle-Stimulating Hormone and GnRH Antagonist Cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4186-4192. Doi:10.1210/jc.2002-021953

14. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2016(10). doi: 10.1002/14651858.CD009154.pub3

15. Aruna Nigam. Luteal Phase Support: Why, When and How. In: *Pan Asian J Obs Gyn*. Vol 1.; 2018:79-83.

16. Suthaporn S, Jayaprakasan K, Maalouf W, et al. The strength of evidence supporting luteal phase progestogen after assisted reproduction: A systematic

review with reference to trial registration and pre-specified endpoints. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;245:149-161. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.12.002

17. Zarei A, Sohail P, Parsanezhad ME, et al. Comparison of four protocols for luteal phase support in frozen-thawed Embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(1):239-246. doi:10.1007/s00404-016-4217-4

18. Propst AM, Hill JA, Ginsburg ES, et al. A randomized study comparing Crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2001;76(6):1144-1149. Doi:10.1016/S0015-0282(01)02872-2

19. Tavaniotou A. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update*. 2000;6(2):139-148. doi:10.1093/humupd/6.2.139

20. Griesinger G, Blockeel C, T. Sukhikh G, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Human Reproduction*. Published online October 10, 2018. Doi:10.1093/humrep/dey306

21. Zaqout M, Aslem E, Abuqamar M, et al. The Impact of Oral Intake of Dydrogesterone on Fetal Heart Development During Early Pregnancy. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(7):1483-1488. Doi:10.1007/s00246-015-1190-9

22. Smitz J, Devroey P, Faguer B, et al. A randomized prospective study comparing supplementation of the luteal phase and early pregnancy by natural progesterone administered by intramuscular or vaginal route. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1992;87(10):507-516.

23. Pritts EA. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Human Reproduction*. 2002;17(9):2287-2299. Doi:10.1093/humrep/17.9.2287

24. Bourgain C, Devroey P, Waeshberghe LV, et al. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Human Reproduction*. 1990;5(5):537-543. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137138

25. Cicinelli E, Schonauer LM, Galantino P, et al. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone. *Human Reproduction*. 2000;15(suppl 1):159-165. doi: 10.1093/humrep/15.suppl_1.159

26. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus

intramuscular progesterone. *Fertil Steril*. 2009;92(1):163-169. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.018

27. Yanushpolsky E. Luteal Phase Support in In Vitro Fertilization. *Semin Reprod Med*. 2015;33(02):118-127. doi:10.1055/s-0035-1545363

28. Doblinger J, Cometti B, Trevisan S, et al. Subcutaneous Progesterone Is Effective and Safe for Luteal Phase Support in IVF: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Phase III Trials. *PLoS One*. 2016;11(3): e0151388. doi: 10.1371/journal.pone.0151388

29. Lockwood G, Griesinger G, Cometti B, et al. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2014;101(1):112-119.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.010

30. Venturella R, Vaiarelli A, Buffo L, et al. Progesterone for preparation of the endometrium for frozen–thawed blastocyst transfer *in vitro* fertilization cycles: a prospective study on patients' opinions on a new subcutaneous formulation. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(9):766-771. doi:10.1080/09513590.2018.1451508

31. de Ziegler D, Pirtea P, Andersen CY, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone agonists, human chorionic gonadotropin (hCG), progesterone, and estrogen in luteal phase support after hCG triggering, and when in pregnancy hormonal support can be stopped. *Fertil Steril*. 2018;109(5):749-755. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.006

32. Bosch E, Broer S, Griesinger G, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2). Doi:10.1093/hropen/hoaa009

33. Yanushpolsky E. Luteal Phase Support in In Vitro Fertilization. *Semin Reprod Med*. 2015;33(02):118-127. doi:10.1055/s-0035-1545363

34. Buvat J, Marcolin G, Guittard C, et al. Luteal support after luteinizing hormone-releasing hormone agonist for in vitro fertilization: superiority of human chorionic gonadotropin over oral progesterone. *Fertil Steril*. 1990;53(3):490-494. doi:10.1016/S0015-0282(16)53346-9

35. Bulent Urman, Baris Ata. Luteal phase support in assisted reproduction. In: *Middle East Fertility Society Journal*. Vol 12. 3rd ed.; 2007:160-166.

36. Fujimoto A, Osuga Y, Fujiwara T, et al. Human chorionic gonadotropin combined with progesterone for luteal support improves pregnancy rate in patients with low late-midluteal estradiol levels in IVF cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2002;19(12):550-554. doi:10.1023/A:1021207014429

37. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2016(10). doi: 10.1002/14651858.CD009154.pub3

38. Beckers NGM, Macklon NS, Eijkemans MJ, et al. Nonsupplemented Luteal Phase Characteristics after the Administration of Recombinant Human Chorionic Gonadotropin, Recombinant Luteinizing Hormone, or Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist to Induce Final Oocyte Maturation in *in Vitro* Fertilization Patients after Ovarian Stimulation with Recombinant Follicle-Stimulating Hormone and GnRH Antagonist Cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4186-4192. Doi:10.1210/jc.2002-021953

39. Engmann L, Benadiva C. GnRH agonist (buserelin) or HCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Human Reproduction*. 2005;20(11):3258-3260. Doi:10.1093/humrep/dei190

40. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a reduced dose of human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in fresh autologous cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008;90(1):231-233. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.030

41. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Comparison of "triggers" using leuprolide acetate alone or in combination with low-dose human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2715-2717. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.109

42. Castillo JC, Haahr T, Martínez-Moya M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for ovulation trigger – OHSS prevention and use of modified luteal phase support for fresh embryo transfer. *Ups J Med Sci*. 2020;125(2):131-137. doi:10.1080/03009734.2020.1736696

43. Vanetik S, Segal L, Breizman T, et al. Day two post retrieval 1500 IUI hCG bolus, progesterone-free luteal support post GnRH agonist trigger – a proof of concept study. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(2):132-135. doi:10.1080/09513590.2017.1379496

44. Haas J, Kedem A, Machtinger R, et al. HCG (1500IU) administration on day 3 after oocytes retrieval, following GnRH-agonist trigger for final follicular maturation, results in high sufficient mid luteal progesterone levels-a proof of concept. *J Ovarian Res*. 2014;7(1):35. doi:10.1186/1757-2215-7-35

45. Humaidan P, Ejdrup Bredkjær H, Westergaard LG, et al. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction:

a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril*. 2010;93(3):847-854. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.042

46. Andersen CY, Elbaek HO, Alsbjerg B, et al. Daily low-dose hCG stimulation during the luteal phase combined with GnRHa triggered IVF cycles without exogenous progesterone: a proof of concept trial. *Human Reproduction*. 2015;30(10):2387-2395. Doi:10.1093/humrep/dev184

47. Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, et al. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1174-1177. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.023

48. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, et al. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2008;89(1):84-91. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.02.002

49. Dashti S, Eftekhar M. Luteal-phase support in assisted reproductive technology: An ongoing challenge. *International Journal of Reproductive BioMedicine (IJRM)*. 2021;19(9):761-772. doi:10.18502/ijrm. v19i9.9708

50. Eftekhar M, Rahsepar M, Rahmani E. Effect of progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized controlled trial. *Int J Fertil Steril*. 2013;7(1):13-20.

51. Corroenne R, El Hachem H, Verhaeghe C, et al. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer in an artificial cycle: transdermal versus vaginal estrogen. *Sci Rep*. 2020;10(1):985. doi:10.1038/s41598-020-57730-3

52. Groenewoud ER, Cantineau AEP, Kollen BJ, et al. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen–thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):458-470. doi:10.1093/humupd/dmt030

53. Davar R, Dashti S, Omidi M. Endometrial preparation using gonadotropin-releasing hormone agonist prior to frozen-thawed embryo transfer in women with repeated implantation failure: An RCT. *International Journal of Reproductive BioMedicine (IJRM)*. 2020;18(5):319-326. doi:10.18502/ijrm. v13i5.7150

54. Seikkula J, Ahinko K, Polo-Kantola P, et al. Mid-luteal phase gonadotropin-releasing hormone agonist support in frozen-thawed embryo

transfers during artificial cycles: A prospective interventional pilot study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47(8):391-395. Doi: 10.1016/j.jogoh.2018.04.009

55. Eftekhar M, Dashti S, Omidi M, et al. Does luteal phase support by human chorionic gonadotropin improve pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles? *Middle East Fertil Soc J*. 2018;23(4):300-302. Doi: 10.1016/j.mefs.2018.03.003

56. Huang P, Wei L, Li X. A study of intrauterine infusion of human chorionic gonadotropin (hCG) before frozen-thawed embryo transfer after two or more implantation failures. *Gynecological Endocrinology*. 2017;33(1):67-69. Doi:10.1080/09513590.2016.1207164

57. Tavaniotou A, Devroey P. Luteal hormonal profile of oocyte donors stimulated with a GnRH antagonist compared with natural cycles. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(3):326-330. Doi:10.1016/S1472-6483(10)61435-6

58. Pinheiro LMA, Cândido P da S, Moreto TC, et al. Estradiol use in the luteal phase and its effects on pregnancy rates in IVF cycles with GnRH antagonist: a systematic review. *JBRA Assist Reprod*. 2017;21(3). Doi:10.5935/1518-0557.20170046

59. Munjal R, Gupta S. Addition of oestradiol to progesterone for luteal phase support in GnRh antagonist IVF/ICSI cycles. *Fertility Science and Research*. 2019;6(1):35. Doi: 10.4103/fsr.fsr_25_19

60. Tesarik J, Mendoza-Tesarik R, Mendoza N. Gonadotropin-releasing hormone agonist for luteal phase support: the origin of the concept, current experience, mechanism of action and future perspectives. *Fertil Steril*. 2016;106(2):268-269. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.034

61. Oliveira JBA, Baruffi R, Petersen CG, et al. Administration of single-dose GnRH agonist in the luteal phase in ICSI cycles: a meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2010;8(1):107. Doi:10.1186/1477-7827-8-107

62. Ma X, Du W, Hu J, et al. Effect of Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Addition for Luteal Support on Pregnancy Outcome in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Gynecol Obstet Invest*. 2020;85(1):13-25. Doi:10.1159/000501204

63. Karakaş Yılmaz N, Kara M, Hançerlioğulları N, et al. Analysis of two different luteal phase support regimes and evaluation of <i>in vitro</i> fertilization-intra cytoplasmic sperm injection outcomes. *Journal of*

Turkish Society of Obstetric and Gynecology. 2018;15(4):217-221. Doi:10.4274/tjod.73603

64. Check JH, Wilson C, Cohen R, et al. Mid-luteal phase injection of subcutaneous leuprolide acetate improves live delivered pregnancy and implantation rates in younger women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(4):427-428.

65. Yu LP, Liu N, Liu Y. [Effect of luteal-phase gonadotropin-releasing hormone agonist administration on pregnancy outcome in IVF/ICSI cycles: a systematic review and Meta-analysis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2016;51(11):850-858. Doi: 10.3760/cma.j.issnD0529-567X.2016.11.010

66. Griesinger G, Franke K, Kinast C, et al. Ascorbic acid supplement during luteal phase in IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2002;19(4):164-168. Doi:10.1023/A:1014837811353

67. Beckers NGM, Laven JSE, Eijkemans MJC, et al. Follicular and luteal phase characteristics following early cessation of gonadotrophin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation for in-vitro fertilization*. *Human Reproduction*. 2000;15(1):43-49. Doi:10.1093/humrep/15.1.43

68. Beckers NGM, Macklon NS, Eijkemans MJ, et al. Nonsupplemented Luteal Phase Characteristics after the Administration of Recombinant Human Chorionic Gonadotropin, Recombinant Luteinizing Hormone, or Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist to Induce Final Oocyte Maturation in *in Vitro* Fertilization Patients after Ovarian Stimulation with Recombinant Follicle-Stimulating Hormone and GnRH Antagonist Cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4186-4192. Doi:10.1210/jc.2002-021953

69. Connell MT, Szatkowski JM, Terry N, DeCherney AH, et al. Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril*. 2015;103(4):939-946.e3. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.125

70. Bosch E, Broer S, Griesinger G, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2). Doi:10.1093/hropen/hoaa009

71. Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, et al. Prospective randomized study comparing luteal phase support for ICSI patients up to the first ultrasound compared with an additional three weeks. *Human Reproduction*. 2008;23(4):857-862. doi:10.1093/humrep/den012

72. Yanushpolsky E. Luteal Phase Support in In Vitro Fertilization. *Semin Reprod Med*. 2015;33(02):118-127. doi:10.1055/s-0035-1545363

ISBN 978-2-38236-831-2



LIVRE DE LYON

livredelyon.com

livredelyon

livredelyon

livredelyon