

Kadın Hastalıkları ve Doğumda Güncel Yaklaşımlar



Editör

Prof. Dr. Deniz Balsak

Op. Dr. Hilal Aktürk



BİDGE Yayınları

Kadın Hastalıkları ve Doğumda Güncel Yaklaşımlar

Editör: PROF. DR. DENİZ BALSAK & OP. DR. HİLAL
AKTÜRK

ISBN: 978-625-372-965-3

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



Kadın hastalıkları ve doğum alanı, bilimsel gelişmeler, teknolojik yenilikler ve hasta odaklı bakım anlayışının etkisiyle son yıllarda hızlı bir dönüşüm yaşamaktadır.

Güncel yaklaşımlar; kanıta dayalı tıp uygulamalarını, minimal invaziv girişimleri, bireyselleştirilmiş tedavi planlarını ve anne–bebek sağlığını bütüncül olarak ele alan multidisipliner bakışı merkeze almaktadır.

Bu kitap, obstetrik ve jinekolojide tanı, tedavi ve izlem süreçlerinde öne çıkan çağdaş uygulamaları, klinik pratiğe yansımalarıyla birlikte ele almayı; hekimlerin güncel bilgiye ulaşmasını ve kaliteli sağlık hizmetinin sürdürülebilirliğine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Editörler

Prof. Dr. Deniz Balsak

Op. Dr. Hilal Aktürk

İÇİNDEKİLER

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ TANI VE YÖNETİMİ	1
<i>EKİN ASANOĞLU EKİCİ</i>	
IRON DEFICIENCY ANEMIA DURING PREGNANCY	44
<i>SERDAR AYKUT</i>	
EKTOPIK GEBELİK: TANI, YÖNETİM VE TEDAVİ	53
<i>YASİN SEMİH EKİCİ</i>	
POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PCOS)'DA METABOLİK FENOTİPLEME VE KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ	82
<i>AYKUT KINDAN</i>	
ERKEK ÜREME SAĞLIĞINDA YAŞ FAKTÖRÜ VE İNFERTİLİTEYE ETKİSİ	102
<i>HİLAL AKTÜRK</i>	
İKİZ GEBELİK	110
<i>HASAN EROĞLU</i>	
UTERİN LEİOMYOMLAR: ETİYOPATOGENEZ, TANI VE TEDAVİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR	120
<i>ERKAN MAVİGÖK</i>	
ENDOMETRİOZİS VE GÜNCEL YÖNETİM STRATEJİLERİ	126
<i>RUTKAY ERSUZ</i>	
KADIN SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ SAĞLIK HİZMET SUNUMUNDA YENİLİKÇİ UYGULAMALAR	130
<i>AYŞEGÜL MUSLU</i>	
THE ROLE OF SOFT MARKERS İN CHROMOSOMAL ANOMALY SCREENİNG, CELL-FREE FETAL DNA	

İÇİNDEKİLER

TESTİNG AND ASSOCIATED CONTROVERSİES	142
--	-----

ASLIHAN KURT

BÖLÜM 1

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ TANI VE YÖNETİMİ

1. EKİN ASANOĞLU EKİCİ¹

1. Giriş

Erken membran rüptürü (EMR), doğum eylemi başlamadan önce amniyotik membranların spontan olarak yırtılması olarak tanımlanır ve gebeliklerin yaklaşık %8–10'unu etkilediği bildirilmiştir (1). Membran rüptürünün 37. gebelik haftasından önce meydana gelmesi preterm prelabor membran rüptürü (PPROM) olarak adlandırılır; PPRM, preterm doğumların önemli bir bölümünden sorumludur ve neonatal morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri arasında yer alır (2,3). PPRM ile ilişkili neonatal komplikasyonlar arasında respiratuvar distres sendromu (RDS), erken başlangıçlı neonatal sepsis, intraventriküler kanama (IVH) ve nekrotizan enterokolit (NEC) öne çıkar. Maternal komplikasyonlar arasında ise koryoamniyonit ve endometrit sayılabilir (2,4).

EMR insidansı ve dağılımı çalışmalar arasında değişiklik göstermekle birlikte coğrafi, sosyoekonomik ve sağlık hizmetlerine

¹ Opr. Dr., Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Orcid: 0000-0001-5231-056X

erişim farklılıklarına bağlı olarak farklı oranlar bildirilmektedir (1,4). Literatürde PPROM'un preterm doğumların yaklaşık %30–40'ını oluşturduğu ve genel popülasyonda PPROM insidansının 2–3% civarında olabileceği belirtilmiştir (1,3). EMR patogenezinde enfeksiyon-inflamasyon ekseninin merkezi rol oynadığı; özellikle subklinik intraamniotik enfeksiyonların membran bütünlüğünü bozup erken rüptüre neden olabildiği gösterilmiştir (2,5).

Tanı genellikle anamnez ve steril spekulum muayenesi ile konulabilse de, bazı olgularda tanı koymak güç olabilir; bu nedenle nitrazin, fernaling testi ve modern biyokimyasal testler (ör. PAMG-1, IGFBP-1) yardımcı testler olarak kullanılmaktadır (2). Ayrıca, son yıllardaki moleküler ve biyobelirteç çalışmaları PPROM sonrası gebelik latensinin ve enfeksiyon varlığının öngörülmesinde IL-6, CRP, MMP-8 gibi belirteçlerin potansiyel kullanımını göstermektedir (6).

Yönetim stratejileri gestasyonel yaşa göre farklılaşır: viabilite öncesi dönemde (<24 hafta) prognoz ve etik konular değerlendirilir; 24–34. gebelik haftaları arasında ekspektan yönetim, antenatal kortikosteroidler ve uygun antibiyotikler ile gebeliğin uzatılması hedeflenir; 34–37. gebelik haftaları aralığında ise yönetim hâlâ tartışmalı olup randomize kontrollü çalışmalar ve kılavuzlar farklı öneriler sunmaktadır; term PROM'da (>37 hafta) ise genellikle doğum indüksiyonu önerilmektedir (1,2,5). Bu bölüm, eldeki uluslararası kılavuzlar ve güncel literatür ışığında Erken Membran Rüptürü'nün tanı, değerlendirme ve yönetim ilkelerini ayrıntılı biçimde ele alacaktır (1–6).

2. Tanımlar ve Sınıflama

Erken membran rüptürü (EMR), amniyotik membranların doğum eylemi başlamadan önce spontan olarak yırtılmasıyla karakterize bir obstetrik durumdur (7). Klinik yaklaşımın doğruluğu, membran rüptürünün gerçekleştiği gebelik haftasının

doğru belirlenmesine bağlıdır; zira hem maternal hem de fetal sonuçlar, gestasyonel yaşa göre önemli farklılıklar gösterir (7,8).

Aşağıda EMR'nin güncel literatür ve uluslararası kılavuzlara uygun terminolojisi ayrıntılı olarak sunulmaktadır.

2.1. PROM (Prelabor Rupture of Membranes-Prelabor Membran Ruptürü)

Doğum eylemi başlamadan önce membranların yırtılması durumudur. Bu temel tanım gestasyonel yaştan bağımsız olup PROM'un preterm veya term olarak alt sınıflandırılmasına temel oluşturur (7).

2.2. PPRM (Preterm Prelabor Rupture of Membranes-Preterm Prelabor Membran Ruptürü)

Membran rüptürünün 37. gebelik haftasından önce meydana gelmesidir (7,8). PPRM, preterm doğumların yaklaşık %30–40'ından sorumludur ve neonatal mortalite ile morbiditenin önemli bir nedeni olarak kabul edilir (9). PPRM'a bağlı neonatal komplikasyonlar arasında respiratuvar distres sendromu (RDS), neonatal sepsis, intraventriküler hemoraji (IVH) ve nekrotizan enterokolit (NEC) gibi ciddi klinik durumlar bulunur (9,10).

2.3. TPRM (Term Prelabor Rupture of Membranes-Term Prelabor Membran Ruptürü)

Membran rüptürünün 37. Gebelik haftası ve sonrasında gerçekleşmesi durumudur (7). Term PROM genellikle daha iyi neonatal sonuçlarla ilişkili olsa da, uzamış sürelerde maternal ve fetal enfeksiyon riski artar. Bu nedenle TPRM yönetiminde, özellikle latent fazın uzadığı durumlarda doğum indüksiyonu sıklıkla önerilir (7,8).

2.4. Previale PROM (Prelabor Rupture of Membranes-Prelabor Membran Ruptürü)

Fetal yaşama şansının oldukça düşük olduğu viabilite öncesi dönemde (<23–24. gebelik haftası) membranların rüptüre olmasıdır (8). Bu dönemde pulmoner hipoplazi, uzamış oligohidramnios, ekstremité deformiteleri ve ciddi neonatal mortalite oranları dikkat çekicidir (8,11). Uluslar arası bir çok kılavuzda, bu dönemde klinik yönetimin yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle ağırlıklı olarak aile odaklı danışmanlık gerektirdiğini vurgulamaktadır (8).

2.5. Periviable PROM (Prelabor Rupture of Membranes- Prelabor Membran Rüptürü)

Gebeliğin 24–25+6 haftaları aralığında gerçekleşen membran rüptürüdür (8,11). Bu dönem, hem sağkalımın hızlı değiştiği hem de ağır nörogelişimsel sekellerin görülebildiği en karmaşık klinik aralıktır. Doğumun gerçekleşmesi halinde mortalite ve ciddi morbidite riski yüksek olup, etik ve klinik karar verme süreçleri çok yönlü değerlendirme gerektirir (8,11).

2.6. Latent Periyot

Membran rüptürünün gelişmesi ile yenidoğanın doğumu arasındaki süre olarak tanımlanır (7). PPROM’da latent periyot genellikle daha uzunken term PROM’da ise daha kısadır.

Antibiyotik profilaksisinin PPROM olgularında latent periyot süresini belirgin biçimde uzattığı randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (10).

2.7. Klinik Koryoamniyonit Tanımı

Koryoamniyonit EMR’nin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Klinik tanı maternal ateş, maternal taşikardi, fetal taşikardi, uterin hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı gibi bulguların biri veya birkaçıyla konur (12):

Koryoamniyonit varlığında acil doğum endikasyonu bulunmaktadır (7,12).

2.8. İatrojenik Membran Rüptürü

Amniyotomi veya invaziv intrauterin girişimler (  r. amniyosentez) sonrası gelişen membran yırtılmalarıdır. Bu durum spontan EMR sınıflandırmasına dahil edilmez; ancak klinik olarak ayırıcı tanıda önem taşır (7).

3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Erken membran rüptürü (EMR), hem term hem de preterm gebeliklerde önemli klinik sonuçları olan, perinatal morbidite ve mortaliteyi belirgin şekilde etkileyen bir obstetrik durumdur (13). EMR'nin epidemiyolojisi gestasyonel yaşa, coğrafi dağılıma ve maternal özelliklere göre farklılık göstermektedir.

3.1. Epidemiyoloji

PROM tüm gebeliklerin yaklaşık %8–10'unda, PPRM ise %2–3'  nde görülmektedir (13). Preterm doğumların yaklaşık üçte biri PPRM'a bağlı olarak gerçekleşir; bu oran PPRM'nin neonatal sonuçlar üzerindeki etkisini açıkça göstermektedir (14).   alışmalar, PROM insidansının dünya genelinde %10–20 arasında değişebildiğini, özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde enfeksiyon oranlarının yüksek olması nedeniyle insidansın artabildiğini bildirmektedir (15).

PPROM'a bağlı neonatal mortalite ve ciddi morbidite oranları gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. 28. gebelik haftasından önce gerçekleşen PPRM olgularında mortalite belirgin şekilde yüksek olup, pulmoner hipoplazi, sepsis ve ciddi intrakranial komplikasyonlar daha sık görülmektedir (16). Buna karşılık, 33–36. gebelik haftaları arasındaki PPRM olgularında neonatal sonuçlar daha olumlu olmakla birlikte enfeksiyon ve solunum sıkıntısı riskleri devam etmektedir.

Term PROM ise tüm term gebeliklerin yaklaşık %8'inde görülmekte olup maternal enfeksiyonla ilişkili klinik riskler

nedeniyle önem taşımaktadır (13). Özellikle PROM süresinin uzadığı olgularda koryoamniyonit riski anlamlı derecede artmaktadır.

3.2. Risk Faktörleri

PROM gelişimine katkıda bulunan birçok maternal, obstetrik ve çevresel faktör tanımlanmıştır. Aşağıdaki risk faktörleri, geniş ölçekli meta-analizler ve epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır.

Obstetrik ve Jinekolojik Faktörler: PROM riskini artıran en güçlü belirleyicilerden biri geçmiş PROM öyküsüdür. Daha önce PROM yaşayan kadınlarda, sonraki gebelikte PROM gelişme riski yaklaşık 4 kat artmaktadır (17). Aynı şekilde, önceki preterm doğum öyküsü, özellikle spontan preterm doğum varsa, PPRM riskini anlamlı biçimde yükseltir (17).

Servikal yetmezlik, servikal cerrahi girişimler (konizasyon, LEEP vb.) ve tekrarlayan servikal muayeneler, servikal dokunun bütünlüğünü bozarak membran rüptürüne yatkınlığı artırabilir (18).

Enfeksiyöz Faktörler: Reprodüktif sistem enfeksiyonları PROM için en iyi tanımlanmış risk faktörlerinden biridir. Vajinal akıntı, bakteriyel vajinozis ve diğer genital enfeksiyonların, meta-analizlere göre PROM riskini yaklaşık 2 kat artırdığı görülmektedir (17). Gardnerella vaginalis, Streptococcus agalactiae (GBS), E. Coli, Bacteroides türleri, N. Gonorrhoeae mikroorganizmaları PROM ile özellikle ilişkili mikroorganizmalardır (19). Sublinik intrauterin enfeksiyon, PPRM patofizyolojisinin önemli bir komponentidir ve membran yapısının zayıflamasına yol açan inflamatuvar süreçleri tetikler (19).

Maternal Sistemik Hastalıklar: Gestasyonel hipertansiyon, Gestasyonel diyabet, düşük maternal BMI ($<18.5 \text{ kg/m}^2$), maternal anemi, beslenme yetersizlikleri ve C vitamini eksikliği gibi

maternal durumlar PROM riskini anlamlı biçimde artırır (17). Maternal hipertansif hastalıkların, uteroplasental dolaşımı etkileyerek membran bütünlüğünü bozduğu düşünülmektedir.

Uterin ve Plasental Faktörler: Çoğul gebelikler, Polihidramnios, Placenta previa, Ablasyo plasenta, Marjinal kord yerleşimi gibi durumlar uterusun aşırı gerilimine neden olarak veya plasental morbiditelere bağlı olarak PPRM riskini artırabilir (18). Bu durumlarda mekanik stres ve inflamatuvar süreçlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Çevresel ve Yaşam Tarzı Faktörleri: PROM riskini artırdığı gösterilen çevresel etkenler aşağıdaki gibidir:

Sigara kullanımı: Nikotin membran oksidatif stresini artırdığı ve yapısal dayanıklılığı azalttığı gösterilmiştir (19).

- Kısa doğum aralığı (<2 yıl) (17).
- Düşük sosyoekonomik düzey: enfeksiyon ve beslenme sorunlarına bağlı bir artış olduğu düşünülmektedir.

Fetal Faktörler: Malprezantasyon (örn. makat geliş), PROM riskini artıran bağımsız bir faktördür (17). Fetal anomaliler de amniyotik sıvı basıncı ve membran bütünlüğü üzerinde etkili olabilmektedir.

4. Patoloji ve Fetal Membran Biyolojisi

Fetal membranlar; amniyon, koryon ve bu yapıları destekleyen ekstrasellüler matriks (ECM) katmanlarından oluşan kompleks bir yapıdır. Bu yapı, gebelik boyunca hem fetusu dış çevresel etkilerden korur hem de uterusun kavite içinde mekanik stabilite sağlar (20). Membranların biyomekanik dayanıklılığında kollajen matriks, inflamatuvar süreçler ve hücresel bütünlük belirleyici rol oynar. EMR patofizyolojisi, bu çok katmanlı yapının

biyolojik ve mekanik bütünlüğünün bozulmasıyla ilişkilidir (20,21).

Fetal Membranların Anatomik Yapısı

Fetal membranlar, dıştan içe doğru koryon, koryonik stroma, bazal membran, amniyotik epitel ve amniyotik stroma olmak üzere çok katmanlı bir yapıdadır (21). Amnion, membranların en dayanıklı bölümüdür; yoğun şekilde tip I, II, III, IV ve V kollajen içerir. Koryon, daha hücreli ve daha zayıf bir yapıya sahiptir. Bu iki tabakanın birleşim bölgesi (amnio-koryonik bağlantı), membranın en zayıf anatomik alanı olarak kabul edilir (20,22).

Kollajen fibrillerin çapı, yoğunluğu ve çapraz bağlantı (cross-linking) derecesi membranın mekanik dayanımını belirleyen ana unsurlardır (22). Gebelik ilerledikçe kollajen yapıda fizyolojik bir "olgunlaşma" ve yumuşama görülür, ancak patolojik süreçlerde bu bozulma hızlanarak erken rüptürler meydana gelebilir (23).

Kollajen Yapısı ve Ekstrasellüler Matriks (ECM)

ECM, fetal membranların mekanik bütünlüğünü sağlayan temel yapısal bileşendir. Amnion tabakası özellikle yoğun kollajen ve elastin lifleri içerir. Matrix metalloproteinazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-9) tarafından gerçekleştirilen kollajen yıkımı, PROM patogenezinin ana mekanizmalarından biridir (23,24). MMP aktivitesi doku inhibitörleri (TIMP) tarafından dengelenir. Enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında MMP/TIMP dengesi bozulur ve ECM yıkımı hızlanır (24). MMP-9 düzeylerinin yükselmesi, PPRM ile en güçlü ilişkili biyokimyasal değişikliklerden biridir (23). İnflamatuar sitokinler (IL-1 β , TNF- α) MMP'leri aktive ederek ECM yıkımını artırır (21,23). Bu mekanizma, enfeksiyon ve inflamasyonun neden EMR'nin en önemli patofizyolojik tetikleyicilerinden biri olduğunu açıklamaktadır.

İnflamasyon ve Enfeksiyonun Rolü

Subklinik intraamniyotik enfeksiyon, özellikle PPROM olgularının büyük bir bölümünde gösterilmiştir (20,21). Bakteriyel invazyon aşağıdaki mekanizmalarla membran direncini ve sağlamlığını azaltır.

- Proinflamatuvar sitokin salınımı (IL-6, IL-8, TNF- α) (21,24)
- Prostaglandin sentezinin artması, uterin aktiviteyi artırarak rüptüre zemin hazırlar (23)
- MMP aktivitesinde artış, kollajen yıkımını hızlandırır (24)
- Oksidatif stres ile hücre membran bütünlüğünün bozulması (22)

Birçok çalışmada amniyotik sıvıda IL-6 ve MMP-8'in yüksek bulunmasının erken doğum ve kısa latent periyot süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23,24).

Apoptozis ve Hücresel Yaşlanma

Son yıllarda fetal membran biyolojisinde apoptozisin rolü daha iyi anlaşılmıştır. Özellikle amniyon hücrelerinde artmış apoptozis oranı, membranların direncini azaltmaktadır (22,25).

Membran yaşlanması; DNA hasarı, telomer kısalması ve oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir (25). Bu nedenle, EMR yalnızca mekanik bir yırtılma değil, aynı zamanda hücresel düzeyde bozulan yaşlanma süreçlerinin bir sonucudur.

Mekanik Stres ve Uterin Gerilme

Uterin gerilmenin arttığı durumlarda (çoğul gebelik, polihidramnios, fetal makrozomi vb.), mekanik stres membranların zayıflamasına katkıda bulunur (26). Gerilme, hem mekanik mikro-

yırtıklara hem de MMP ekspresyonunda artışa yol açabilir (26). Bu nedenle uterin distansiyon, EMR için önemli bir risk bileşeni olarak kabul edilmektedir.

Amniyotik Sıvı Özellikleri

Amniyotik sıvı, membranların elastikiyetini ve kayganlığını sağlayan önemli bir ortamdır. Amniyotik sıvı (AS), gebeliğin fizyolojik devamlılığı için kritik bir biyolojik ortam olup fetüsün büyüme, gelişme ve korunmasında çok yönlü bir rol üstlenir. İçeriği ve hacmi gebelik haftasına göre dinamik olarak değişir ve maternal, fetal ve plasental birçok faktörden etkilenir. Öncelikle fetal idrar üretimi, akciğer sıvısı sekresyonu, yutma mekanığı, membran geçirgenliği ve intramembranöz transport sistemleri amniyotik sıvı dengesinin temel belirleyicileridir. Bu nedenle amniyotik sıvının miktarı, kompozisyonu ve biyolojik özellikleri, hem gebeliğin sağlıklı seyri hem de preterm doğum gibi obstetrik komplikasyonların değerlendirilmesi açısından klinik önem taşır.

Amniyotik sıvı döngüsü, fetüs ile amniyotik boşluk arasındaki çift yönlü bir akışla sağlanır. Gebeliğin erken dönemlerinde sıvı major olarak anne plazmasından transmembranöz geçiş yoluyla sağlanırken, ikinci trimesterden itibaren temel kaynak fetal idrar olur. Fetüsün günlük idrar üretimi 10–12. gebelik haftalarında yaklaşık 5 mL iken, üçüncü trimesterde bu miktar 700–1200 mL'ye kadar ulaşır. Buna karşın fetüsün günlük yutma miktarı da giderek artar ve üçüncü trimesterde saatte 200–500 mL'ye ulaşarak sıvı dengesini düzenleyen temel mekanizmalardan biri haline gelir.

Intramembranöz sıvı geçişi amniyotik boşluk ile fetal kan dolaşımı arasındaki difüzyon amniyotik sıvı homeostazının önemli bir bileşenidir. Bu mekanizma özellikle oligohidramnios ve polihidramnios patogeneğinde rol oynar. Ortalama amniyotik sıvı hacmi 20. haftada yaklaşık 300 mL iken, 32–34. haftalarda 800–

1000 mL'ye yükselir ve termde hafif azalarak 500–800 mL arasında seyreder.

Amniyotik sıvı, fetal çevreyi düzenleyen elektrolitler, karbonhidratlar, lipitler, proteinler, enzimler, sitokinler ve büyüme faktörlerini içeren kompleks bir sıvıdır. Gebelik ilerledikçe fetal idrar katkısının artmasıyla sodyum ve klorür düzeyleri azalırken, üre ve kreatinin konsantrasyonları artış gösterir. Aynı zamanda fetal akciğer sıvısı katkısı ile lesitin (fosfatidilkolin) konsantrasyonu artar ve Lesitin/Sfingomyelin oranı fetal akciğer maturasyonunun değerlendirilmesinde tarihsel olarak önemli bir belirteçtir.

AS içinde bulunan alfa-fetoprotein (AFP), surfaktan fosfolipitleri, interlekin-6 (IL-6), glukoz seviyeleri ve fetal kökenli hücreler hem tanısal amaçla hem de enfeksiyon veya inflamasyonun değerlendirilmesinde klinik olarak kullanılabilir.

Normal amniyotik sıvı berrak ya da hafif opak görünümde olup, jel benzeri bir kıvama sahiptir. Artan gebelik haftası ile birlikte lanugo ve verniks partiküllerinin varlığı nedeniyle bulanıklığı hafif düzeyde artabilir. Mekonyum varlığı ise sıvıya sarı-yeşil renk verir ve genellikle fetal stresin göstergesi olarak kabul edilir. AS'nin pH değeri ortalama 7.0–7.5 olup uterin ya da vajinal sıvılarda görülen kontaminasyon ile ayırt edilebilir.

Amniyotik sıvı fetüsü mekanik travmalardan koruyan doğal bir tampon görevi görür. Aynı zamanda umbilikal kordonun komprese olmasını engelleyerek uteroplental kan akımını dolaylı olarak destekler. Antibakteriyel peptidler, immünoglobulinler ve lizozim gibi biyolojik moleküller içererek intrauterin enfeksiyonlara karşı pasif koruyucu bir bariyer oluşturur. Bu bağlamda amniyotik sıvı sadece bir mekanik koruyucu değil, aynı zamanda biyokimyasal savunma sistemi olarak işlev görür.

Amniyotik sıvı, fetal akciğer gelişimi için kritik öneme sahiptir. Fetal solunum hareketleri sayesinde sıvı akciğerlerin

genişlemesini sağlar ve alveoler gelişim için mekanik uyarı oluşturur. Ayrıca fetal ekstremite ve iskelet gelişimi için eklem hareket özgürlüğü sağlar; oligohidramnios durumunda görülen Potter sekansı gibi ciddi yapısal deformasyonlar bu ilişkinin klinik örnekleridir.

Fetal gastrointestinal sistem gelişimi açısından da yutulan amniyotik sıvının protein ve büyüme faktörü içeriği önemli bir trofik etki yapar. Deneysel çalışmalar, AS'nin bağırsak mukozasında villus yüksekliğini artırıcı ve enterosit proliferasyonunu destekleyici özellikte olduğunu göstermektedir.

Amniyotik sıvı indeksi (AFI) ve tek derin cep ölçümü, gebelik takibinde en sık kullanılan klinik yöntemlerdir. Oligohidramnios, intrauterin gelişme geriliği, uteroplasental yetmezlik ve preterm doğum riski ile ilişkilidir. Polihidramnios ise maternal diyabet, fetal yapısal anomaliler veya intrauterin enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği için ayrıntılı değerlendirme gerektirir.

Preterm membran rüptürü (PPROM) gibi obstetrik acillerde amniyotik sıvının niteliği (koku, renk, berraklık), fetal ve maternal prognoz açısından belirleyici olabilir. İlave olarak, amniyosentez ile elde edilen sıvıdan yapılan kültür, biyobelirteç analizi ve glukoz ölçümü intraamniyotik enfeksiyon tanısında önemli bilgiler sağlar

Oligohidramnios, membranların mekanik yükünü artırır ve rüptüre yatkınlığı yükseltir (21). Enfeksiyon durumlarında amniyotik sıvıda laktat, IL-6 ve MMP düzeyleri artar; bunlar hem inflamasyonun hem de membran hasarının biyokimyasal göstergeleridir (24).

Patofizyolojinin Çok Bileşenli Yapısı: EMR oluşumunda:

- Yapısal bileşenlerin zayıflaması (kollajen yıkımı)
- Enfeksiyon ve inflamasyon

- Apoptozis ve hücrel yaşlanma
- Mekanik stres
- Amniyotik sıvı değışiklikleri

birlikte rol oynar ve süreç tek bir mekanizmaya indirgenemez (20–26). Bu nedenle EMR multidisipliner bir patofizyolojik süreç olarak değerlendirilmelidir.

5. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri

Erken membran rüptürü (EMR), çoğu olguda tipik klinik bulgularla tanınsa da, kimi zaman tanı güç olabilir ve yanlış pozitif/negatif değerlendirmeler yönetimi doğrudan etkileyebilir (27). Bu nedenle tanı süreci; anamnez, fizik muayene, yardımcı testler, biyokimyasal testler ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesini gerektirir (27,28).

5.1. Klinik Bulgular

Anamnez

Hastalar membran rüptürünü genellikle “ani sıvı gelişı”, “su gelmesi hissi” veya “ıslaklık” şeklinde tarif eder. Tipik özellikler: temiz veya hafif sarı renkte, genellikle kokusuz (koryoamniyonit varsa kötü kokulu olabilir) akıntı, sürekli veya aralıklı sıvı gelmesidir (27). Anamnez, EMR tanısında olguların %80–90’ında belirleyici niteliktedir (27).

Fizik Muayene

Steril spekulum muayenesi altın standart klinik değerlendirmedir (28). Spekulum muayenesinde posterior fornikte serbest sıvı görülmesi veya öksürtme veya fundal bası ile sıvı akışı tanıyı destekleyen bulgulardır (28,29).

Dijital vajinal muayene kontrendikedir, çünkü enfeksiyon riskini artırır ve latent süreyi kısaltabilir (27,28).

Koryoamniyonit bulguları varlığında acil doğum endikasyonu doğar (27,30).

5.2. Tanısal Yöntemler

Tanı koyarken aşamalı yaklaşım önerilir. Klinik muayene, basit testler (nitrazin, ferning), biyokimyasal testler, görüntüleme ve şüpheli olgularda ileri yöntemler (31)

Nitrazin Testi

Nitrazin testi, vajinal sıvının pH ölçümüne dayanır. Normal vajinal pH asidik olup 4.5–6.0 aralığındadır. Amniyotik sıvı pH'sı ise 7.1–7.3 aralığındadır.

Nitrazin testinde pozitiflik kağıdın mavi renge dönmesi durumudur. Ortamda alkali amniyotik sıvı olduğunu gösterir (28). Testin yanlış pozitif değerlendirilmesine neden olabilecek semen, kan bulaşı, bakteriyel vajinozis, alkali sabun/temizlik ürünleri kullanımı gibi durumlar akılda tutulmalıdır (29).

Ferning (Eğrelti Otu) Testi

Sıvının mikroskop altında kurutulduğunda fern (eğrelti otu) yaprağı şeklinde kristalize olmasıdır (28). Duyarlılığı %85–98, özgüllüğü ise %90 civarındır. Tükürük, semen ve kan yine yanlış negatif sonuç verebilecek bulaş durumlarıdır (27,28).

Biyokimyasal Testler

Klinik olarak şüpheli, klasik testlerin yetersiz kaldığı olgularda yüksek duyarlılığa sahip modern testler kullanılabilir.

- PAMG-1 (Placental α -microglobulin-1) – AmniSure®

Amniyotik sıvıda yüksek, vajinal sekresyonda çok düşük düzeyde bulunur. Duyarlılığı %97–99, özgüllüğü ise %98–100'dür (31). Uluslararası kılavuzlar testin özellikle şüpheli olgularda kullanılmasını önermektedir (27).

- IGFBP-1 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1)

Amniyotik sıvıda yüksek bulunduğu için PROM tanısında kullanılabilir. Duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %95 civarındadır (31).

- ROM Plus® (PAMG-1 + AFP kombine testi)

Çoklu belirteç kullanımı duyarlılığı daha da artırabilir ve PPROM tanısında yararlı bulunmuştur (31).

Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografik görüntüleme, PROM tanısında tek başına yeterli değildir ancak destekleyici rol oynar (28). Azalmış amniyotik sıvı (AFI <5 cm) veya maksimum vertikal cep (MVP <2 cm) PROM lehine bulgular olsa da oligohidramniosun başka nedenlerle de olabileceği unutulmamalıdır (28).

Boya Testleri (Eski – özel durumlarda)

Az miktarda indigo carmine veya steril boya transabdominal olarak amniyotik boşluğa verilir, vajinadan sızması gözlenir (27).

Yüksek doğruluk sunmasına rağmen invaziv bir girişim olduğu ve günümüzde güvenilir noninvaziv testler başarılı bir şekilde uygulandığı için artık rutin kullanılmamaktadır.

Tanı Algoritması

Güncel kılavuzlar, olası membran rüptürü olgularında tanısall yaklaşımın sistematik ve basamaklı bir şekilde yürütülmesini önermektedir (27). İlk aşamada ayrıntılı anamnez alınması ve steril spekulum muayenesinin yapılması esastır. Vajinal akıntının niteliği, hacmi, sürekliliği ve hastanın su gelmesi şeklinde tarif ettiği semptomlar değerlendirilir. Spekulum muayenesinde posterior fornikte aktif sıvı birikimi, valsalva ile sıvı akışı ya da

servikal os'tan sızma izlenmesi tanı için yüksek doğruluk sağlamaktadır. Ancak bu bulguların görülmediği, klinik olarak belirsiz olgular için ek değerlendirme gereklidir.

Bu durumda ikinci basamakta nitrazin testi ve ferning (fern yaprağı kristallenmesi) testleri uygulanır. Nitrazin testi amniyotik sıvının alkali pH'sına dayanarak pozitiflik gösterirken, ferning testi amniyotik sıvının mikroskopik düzeyde karakteristik kristalizasyon paterni ile tanı koydurucudur. Bununla birlikte, bu testler yalancı pozitiflik veya negatiflik potansiyeline sahiptir; özellikle kan, semen, enfeksiyon veya diğer vajinal akıntılar nitrazin testinde yanlış pozitifliklere yol açabilir.

Eğer bu iki testin sonuçları da net değilse, üçüncü basamakta biyokimyasal belirteçlere dayalı ticari tanısal testler önerilir. PAMG-1 (placental alpha microglobulin-1) ve IGFBP-1 (insulin-like growth factor binding protein-1) temelli testler, yüksek duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle belirsiz olgularda tanısal değeri belirgin şekilde artırmaktadır. Bu testler amniyotik sıvıya özgü proteinlerin vajinal ortamda tespitine dayanır ve özellikle klinik bulguların yetersiz olduğu düşük miktartlı sızıntılarda avantaj sağlar.

Tanısal sürece ek olarak ultrasonografi (USG) değerlendirmesi, amniyotik sıvı volümünün belirlenmesi ve eşlik eden fetal/maternal durumun incelenmesi açısından destekleyici bir yöntemdir. Azalmış amniyotik sıvı indeksi tanıyı destekleyebilir ancak tek başına tanı koydurucu değildir.

Tanıda hâlen netlik sağlanamayan çok nadir olgularda ise “boya testi” (örneğin indigo karmin amniyoinfüzyonu) kullanılabilir. Bu yöntem invaziv olduğu için rutin pratikte önerilmez ancak seçilmiş olgularda tanısal kesinliği sağlamada yardımcı olabilir.

Bu aşamalı yaklaşım yanlış tanı olasılığını önemli ölçüde azaltmakta, gereksiz müdahalelerin önüne geçmekte ve yönetim stratejisinin en doğru şekilde belirlenmesine katkıda bulunmaktadır (27).

6. Ayırıcı Tanı

Erken membran rüptürü (EMR) tanısı çoğu olguda klinik bulgularla kolaylıkla konulabilse de, özellikle şüpheli vakalarda benzer klinik tabloya neden olabilecek durumların dışlanması önemlidir. Yanlış pozitif PROM tanısı gereksiz müdahalelere, yanlış negatif tanı ise enfeksiyon ve fetal risklerin artmasına sebep olabilir (32). Bu nedenle ayırıcı tanının sistematik olarak değerlendirilmesi, doğru yönetim stratejisinin belirlenmesini sağlar.

Fizyolojik Vajinal Akıntı (Lökore)

Gebeliğin ilerlemesiyle birlikte artan östrojen düzeyine bağlı olarak fizyolojik akıntı artışı sık görülen bir durumdur ve EMR ile karıştırılabilir (32).

- Ayırt ettirici özellikler:
- Beyaz-sarı renkli, mukus kıvamındaki akıntı
- Sürekli bir akış şeklinde değildir
- Kötü koku yoktur
- Nitrazin testi negatif
- Ferning negatif

ACOG, vajinal akıntının gebelikte PROM'ın en sık yanlış pozitif nedenlerinden biri olduğunu vurgulamaktadır (32,33).

Üriner İnkontinans

Gebeliğin özellikle üçüncü trimesterinde artan intraabdominal basınç nedeniyle stres tipi idrar kaçırma sık görülür ve amniyotik sıvı ile karıştırılabilir (33).

Ayırt ettirici özellikler:

- Öksürme, hapşırma veya eforla sıvı gelmesi
- Sarı tonlu, amonyak kokulu sıvı
- Nitrazin testi yalancı pozitif olabilir
- Ferning testi genellikle negatiftir

Semen Bulaşması

Cinsel ilişkiden kısa süre sonra yapılan muayenelerde görülebilir (32).

Ayırt ettirici özellikler:

- Nitrazin testi yalancı pozitif olabilir
- Kristalizasyon (ferning) bazen yanlış pozitif çıkar
- Klinik öykü tanıda çok önemlidir

Mukus Tıkacının Ayrılması

Doğum öncesi veya doğum eylemi başlangıcında mukus tıkacının ayrılması da akıntı hissine neden olabilir (33).

Ayırt ettirici özellikler:

- Jel kıvamında, kanlı-mukuslu “nişan” görüntüsü
- Sürekli sıvı akışı yoktur
- Nitrazin testi ve fering genellikle negatiftir

Vajinal Enfeksiyonlar

Bakteriyel vajinozis (BV), trikomonas enfeksiyonu, kandida enfeksiyonu gibi vajinal enfeksiyonlar vajinal akıntıyı artırarak PROM'ı taklit edebilir (33,34).

- Ayırt ettirici özellikler:
- Kötü kokulu akıntı (özellikle BV)
- pH artışı nedeniyle nitrazin testi yalancı pozitif olabilir
- Vajinal yanma ve kaşıntı enfeksiyon lehinedir
- Spekulum muayenesinde membranlardan gelen sıvı yerine enfekte salgılar izlenir

Gerekirse vajinal smear, kültür veya Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT testleri) ayırıcı tanıda kullanılabilir.

Servikal Ektopi veya Polip Kaynaklı Akıntı

Servikal ektopi veya polipler artmış mukus sekresyonuna neden olarak sıvı gelmesi hissi oluşturabilir (34).

- Ayırt ettirici özellikler:
- Muayenede servikal kaynaklı mukus görülmesi
- Sıvı miktarı genellikle sınırlıdır
- Nitrazin testinde yalancı pozitiflik nadirdir

Vajinal Temizleme Maddeleri veya Duş Kullanımı

Sabun ve temizlik ürünlerine bağlı alkali vajinal kalıntılar, nitrazin testini yalancı pozitif yapabilir (32,33).

- Ayırt ettirici özellikler:
- Nitrazin pozitif → ferning negatif
- Spekulum muayenesinde membran sıvısı görülmez

- Klinik şüphe düşükse ileri testler (PAMG-1/IGFBP-1) tercih edilir

Gebelikte Aşırı Terleme veya Bölgesel Nemlenme

Özellikle yaz aylarında veya obez gebelerde perine bölgesindeki nemlenme PROM ile karıştırılabilir (33). Spekulum muayenesi ile kolayca ayırt edilir.

Transvaginal Ultrason Jelinin Akması

USG sonrası vajinadan jel akışı PROM ile karıştırılabilir. Ayırıcı nokta: kısa süreli, mukus kıvamlı jel akıntısı olmasıdır (33).

İatrojenik Membran Defektleri

Amniyosentez gibi invaziv işlemler sonrasında görülen iatrojenik membran yırtıkları, spontan EMR'den ayırt edilmelidir (34).

- Ayırt ettirici özellikler:
- Sıvı miktarı genellikle azdır
- Kendiliğinden kapanma şansı vardır
- Klinik seyir farklılık gösterir

7. Yönetim Prensipleri: Genel İlkeler

Erken membran rüptürünün (EMR) yönetimi, gebelik haftasına, enfeksiyon bulgularının varlığına, fetal durumun stabilitesine ve maternal risk faktörlerine göre değişir. Bu nedenle yönetim dinamik, bireyselleştirilmiş ve kanıta dayalı bir yaklaşım gerektirir (35). ACOG, RCOG ve WHO gibi uluslararası kılavuzlar; EMR yönetiminde temel hedeflerin enfeksiyonun önlenmesi, doğum zamanlamasının optimize edilmesi ve fetal-maternal morbiditenin azaltılması olduğunu belirtmektedir (35,36).

Aşağıda, tüm gestasyonel haftalar için geçerli ortak yönetim prensipleri sunulmuştur.

Yönetimde Temel Hedefler

- Maternal enfeksiyonun önlenmesi ve erken tanısı
- Koryoamniyonit ve postpartum endometrit riskinin azaltılması (35).
- Fetal iyilik halinin korunması, enfeksiyon, hipoksi ve kord prolapsusu gibi acil durumların erken tespiti (36).
- Doğum zamanlamasının doğru planlanması
- Preterm olgularda doğumun geciktirilmesi ile prematürite riskini azaltma,
- Term olgularda ise enfeksiyon riskini artırmadan doğumu başlatma (36,37).
- Gereksiz girişimlerden kaçınma

Dijital vajinal muayene gibi enfeksiyon riskini artıran uygulamalar sınırlandırılmalıdır (35,38).

İlk Değerlendirme ve Klinik Stabilizasyon

EMR şüphesi olan tüm gebelerde hızlı ve sistematik bir değerlendirme önerilir (35):

Maternal değerlendirme'de ateş, nabız kan basıncı, uterin hassasiyet, vajinal akıntı rengi ve kokusu değerlendirilmelidir (35,38)

Fetal değerlendirme'de ise Non-stres test (NST), gerekiyorsa biyofizik profil (BPP), fetal hareket takibi yapılmalıdır (36).

Spekulum muayenesi altın standart ilk değerlendirme yöntemidir (35). Dijital muayene genellikle kontrendikedir. Sadece doğum eylemi düşünülen durumlarda yapılması önerilmektedir.

Laboratuvar İncelemeleri: Her EMR olgusunda rutin laboratuvar testleri gerekmebilir. Ancak koryoamniyonit şüphesi varsa tam kan sayımı, CRP, prokalsitonin (bazı merkezlerde) gibi akut faz reaktanları çalışılmalıdır. Şiddetli koryoamniyonit şüphesinde kan kültürü de alınmalıdır (38). Uluslararası kılavuzlar tek başına CRP artışının enfeksiyon tanısı koydurmadığını, ancak klinik bulgularla birlikte kullanılabileceğini vurgulamaktadır (38).

Enfeksiyon Riskinin Yönetimi: Maternal ve fetal enfeksiyon EMR'nin en önemli komplikasyonudur. Bu nedenle temel stratejiler şunlardır:

- Gerekecekçe dijital muayeneden kaçınma (35)
- Grup B Streptokok profilaksisi (doğuma yakın haftalarda) (37)
- PPRM'da antibiyotik kullanım protokolüne uyum (36)
- Ateş ve taşikardinin aktif izlenmesi
- Koryoamniyonit şüphesinde acil doğum (35,38)

Tokolitik Kullanımı: Tokolitikler rutin olarak önerilmemektedir (36).

Tokolitiklerin uygun olabileceği durumlar:

- 48 saatlik kortikosteroid penceresi kazanmak amacıyla
- Enfeksiyon bulgusu YOKSA (36)

Tokolitiklerin kontrendike olduğu durumlar:

- Enfeksiyon
- Şiddetli fetal distres
- Aktif doğum eylemi (36)

WHO ve ACOG, PPRom'da tokoliz kullanımının sınırlı ve dikkatli seçilmiş olgularda yapılmasını önermektedir (36,37).

Kortikosteroid Kullanımı: Preterm EMR yönetiminde en güçlü kanıta sahip uygulamalardan biridir.

ACOG ve WHO'ya göre 24–34. gebelik haftalar arasında kortikosteroid uygulanması önerilmektedir. 34–37. gebelik haftaları arasında ise seçilmiş olgularda düşünülebilir (36,37). 24. gebelik haftası altındaki olgularda hasta bazlı değerlendirme yapılarak bireysel karar verilmelidir. Antenatal kortikosteroidler RDS riskini azaltır, IVH ve nekrotizan enterokolit oranlarını düşürür, neonatal mortaliteyi azaltır (37).

Nöroproteksiyon Amaçlı Magnezyum Sülfat (MgSO₄) Kullanımı: 24–32. gebelik haftaları arası, doğum 24 saat içinde bekleniyorsa önerilir. Serebral palsi riskini azalttığı belirtilmektedir (36).

Doğum Şeklinin Planlanması: EMR tek başına bir doğum şekli belirleyicisi değildir (35). Eğer fetal iyilik hali mevcut ise, başka bir nedenle sezaryen ile doğum endikasyonu yoksa, ilerleyen enfeksiyon bulgusu yoksa vajinal doğum önerilir (36). Sezaryen ancak başka bir obstetrik neden mevcut ise tercih edilmelidir.

Hastaneye Yatış Kriterleri: Aşağıdaki durumlarda hospitalizasyon önerilir (35).

- PPRom (tüm olgular)
- Term PROM + indüksiyon planlanana kadar
- Koryoamniyonit şüphesi
- Fetal distres
- Çoğul gebelik
- Maternal risk faktörleri

Evde Takip (Yalnızca Sınırlı Durumlarda): RCOG, bazı term PROM olgularında evde kısa süreli takibi güvenilir bulsa da, ACOG bu yaklaşımı çok daha sınırlı hastalarda kullanır (37). Bu nedenle evde takip, hiçbir ek risk faktörü olmayan, seçilmiş term vakalar dışında önerilmemektedir.

8. Gestasyonel Haftaya Göre EMR Yönetimi

Erken membran rüptüründe (EMR) yönetim stratejileri, gebelik haftasına göre önemli ölçüde değişiklik gösterir. Previabable dönemde prognoz son derece sınırlıyken, PPRM yönetiminde enfeksiyon ve prematürite arasındaki denge temel belirleyicidir; term PROM'da ise enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla doğumun başlatılması tercih edilir (39). ACOG, WHO ve RCOG, gebelik haftasına göre yönetimde gestasyonel yaş ile birlikte maternal-fetal risk kombinasyonunun esas alınmasını önermektedir (39–42).

8.1. Previabable PROM (<24 hafta)

Previabable membran rüptürü teşhis edildiğinde, fetal sağkalım oranları son derece düşüktür ve ağır neonatal morbidite yaygındır (40). Bu nedenle previable dönemde yönetim, çoğunlukla danışmanlık ve etik değerlendirmeleri içerir.

Prognoz

- Sağkalım: %10'un altındadır.
- Uzamış oligohidramnios nedeniyle pulmoner hipoplazi riski %50'ye kadar artmaktadır (40).
- Ekstremité deformiteleri, Potter sekansı, yüz deformiteleri görülebilir.
- Maternal riskler ise koryoamniyonit ve sepsistir (40).

Yönetim İlkeleri

a) Detaylı danışmanlık

ACOG ve WHO, previable PROM'da tedavi kararının hastayla ortak karar ile verilmesini önermektedir (39–41).

Danışmanlık içeriği:

- Fetal sağkalım ve morbidite oranları detaylı olarak belirtilmelidir.
- Maternal enfeksiyon riski anlatılmalıdır.
- Ülke ve merkez bazlı neonatal yoğun bakım kapasitesi değerlendirilmelidir.
- Abortus seçeneği (ülke yasalarına göre) sunulabilir.

b) Ekspektan Yönetim (Seçilmiş Olgularda)

- Enfeksiyon yok
- Kanama yok
- Fetal kalp atımı mevcut
- Hasta devam etmek istiyor ise değerlendirilebilir.

c) Yapılmaması gerekenler

- 24. Gebelik haftası öncesinde kortikosteroid uygulanması önerilmemektedir (39).
- Tokolitik önerilmemektedir.
- GBS profilaksisi gerekmez.
- Rutin antibiyotik kullanımı tartışmalıdır.
- (WHO bazı merkezlerde düşünülebilir ifadesini kullanırken ACOG rutin olarak önermemektedir (40)).

8.2. Perivable PROM (24–25+6 hafta)

Periviable dönem, hem sağkalımın hızla arttığı hem de ağır nörogelişimsel sekellerin devam ettiği en kritik zaman aralığıdır. (40,41).

Prognoz

- 24. Gebelik haftada sağkalım: %30–40 arasında,
- 25. Gebelik haftasında sağkalım: %50–60 arasındadır.
- Ancak ağır nörogelişimsel sekellerin oranı yüksektir (41).

Yönetim İlkeleri

a) Ekspektan Yönetim

Bekleme yönetimi uygulanabilir ancak enfeksiyon aktif ve yakından olarak izlenmelidir (41).

İzlem’de:

- Günlük ateş
- Maternal kan basıncı, nabız gibi vital bulgular
- Non Stres Test
- Kan sayımı + CRP trendi değerlendirilmelidir.

b) Antibiyotik

- 24 haftayı geçen gebeliklerde PPRM protokolüne göre antibiyotik tedavisi önerilmektedir (39).
- Standart tedavide uygulanan ampisilin-amoksisilin + eritromisin tedavisi latens peritodu uzatır.

c) Kortikosteroid

- 24–25+6 haftalarda önerilir.
- RDS, IVH ve NEC riskini azaltır (41).

d) MgSO₄ ile Nöroproteksiyon

- Kısa süre içerisinde doğum bekleniyorsa uygulanması önerilmektedir.

e) Tokoliz

- Enfeksiyon bulgusu yoksa, sadece steroid penceresi için kısa süreli düşünülebilir.

8.3. Preterm PROM (PPROM): (26–33+6 Hafta)

Bu hafta aralıkta amaç, enfeksiyon gelişmeden gebeliği mümkün olduğunca uzatmak, böylece prematüriteye bağlı morbiditeyi azaltmaktır (39–42).

Ekspektan yönetim: Bu haftalarda standart öneri bekleme tedavisidir (39).

a) Antibiyotik

ACOG önerisi:

- Ampisilin 2 g IV 6 saatte bir + Eritromisin 250 mg IV 6 saatte bir → 48 saat
- Ardından
- Amoksisilin 875 mg PO 8 saatte bir + Eritromisin 333 mg PO 6 saatte bir → 5 gün olacak şekilde toplamda 7 gün olacak şekilde önerilir (39).

Bu kombinasyon latent periyodu uzatır, neonatal sepsis ve RDS'yi azaltmaktadır.

b) Kortikosteroid

- Kesinlikle önerilmektedir (39–41)

c) MgSO₄ ile Nöroproteksiyon

- 30–32 haftalar arasında doğum bekleniyorsa uygulanması önerilmektedir (40).

d) Tokoliz

- Enfeksiyon bulgusu yoksa, sadece 48 saatlik steroid penceresi için düşünülebilir.

e) GBS profilaksisi

- 35–37 hafta kültürü yoksa başlanması önerilir (42).

f) İzlem

- Günlük maternal ateş
- Maternal kan basıncı ve nabız
- NST
- Lökosit + CRP
- USG ile amniyon sıvısı takibi
- Koryoamniyonit, ablatio plasenta, fetal distres bulguları varlığında acil doğum gerçekleştirilir (39).

g) Doğum Zamanlaması

- 34. Gebelik haftası öncesi: enfeksiyon bulgusu yoksa gebelik devam ettirilir.
- Enfeksiyon bulgusu varsa haftadan bağımsız olarak acil doğum gerçekleştirilir.

8.4. Geç Preterm PROM (34–36+6 hafta)

Bu haftalar arası yönetim tartışmalıdır, ancak büyük randomize çalışmalar şu sonuçları göstermiştir (41):

- Bekleme tedavisi neonatal respiratuvar sorunları azaltabilir.

- Ancak ekspektan yaklaşım aynı zamanda maternal enfeksiyon riskini artırabilir.
- Bu haftalar arasında ACOG doğum eyleminin başlatılmasını önermektedir (39).

Yönetim

- Doğum önerilmektedir (39).
- Kortikosteroid tedavisi 34–36+6 haftalarda tek kür olarak düşünülebilir.
- Antibiyotik tedavisi olarak GBS profilaksisi yapılır.
- Tokoliz önerilmemektedir.

8.5. Term PROM (≥ 37 hafta)

Term dönem EMR olgularında temel hedef enfeksiyon gelişmeden doğumu başlatmaktır (39,42).

Yönetim

- Doğum indüksiyonu önerilir. Doğum indüksiyonu amacıyla en sık kullanılan ajan oksitosindir.
- Enfeksiyon riski artmadan doğum kısa sürede başlatılmalıdır.
- 12–24 saate kadar bekleme yapılabilir ancak enfeksiyon belirtileri yakından izlenmelidir.

GBS Profilaksisi

- Kültür pozitifliği mevcut ise veya bilinmiyorsa beta-laktam profilaksisi uygulanır.

EMR’de Doğum Şekli

- EMR tek başına sezaryen endikasyonu değildir.

- Sezaryen ile doğum yalnızca ek olarak obstetrik bir neden var ise yapılmalıdır (39).

9. Komplikasyonlar

Erken membran rüptürü (EMR), hem maternal hem de fetal–neonatal açıdan ciddi komplikasyonlara yol açabilen, yüksek riskli bir obstetrik durumdur. Komplikasyonların şiddeti ve görülme sıklığı, büyük ölçüde gestasyonel yaş, latent süre, enfeksiyon varlığı ve amniyotik sıvı miktarı ile ilişkilidir (43). Özellikle PPROM’da komplikasyon oranları belirgin olarak artar ve PPROM perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmından sorumludur (43–45).

9.1. Maternal Komplikasyonlar

- Koryoamniyonit

EMR’nin en önemli ve en sık görülen maternal komplikasyonudur. PPROM olgularında görülme sıklığı %15–35 oranındadır (43).

Term PROM olgularında 18–24 saatten uzun süren membran rüptürü olgularında risk belirgin olarak artmaktadır (43,44).

Koryoamniyonitin klinik bulguları (ACOG kriterleri) (43):

- Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- Maternal taşikardi
- Fetal taşikardi
- Uterin hassasiyet
- Kötü kokulu vajinal akıntı

Koryoamniyonit saptandığında acil doğum endikasyonu vardır (43).

- Endometrit

Doğum sonrası endometrit riski özellikle koryoamniyonit varlığında artar (44).

Risk artışı şu durumlarda belirgindir:

- Uzamış latent dönem
- Çoklu vajinal muayene
- Sezaryen doğum
- GBS pozitifliği
- Maternal Sepsis

Daha nadir olmakla birlikte, özellikle previable ve perivable PPRM olgularında ciddi bir risk oluşturur (45). Görülme sıklığı %1–4 arasındadır. Etkenler genellikle E. coli, GBS veya polimikrobiyal enfeksiyonlardır. Klinik seyir hızla progresyon gösterebileceği için erken tanı kritik önemdedir.

- Plasenta Dekolmanı

PPROM sonrası plasenta dekolmanı riskinde artış gözlenmiştir. Görülme sıklığı %4–12 arasında bildirilmiştir (45).

Ablasyo plasenta fetal distrese ve maternal kanamaya bağlı acil doğum gereksinimine yol açabilir.

- Umbilikal Kord Prolapsusu

Membran rüptürü sonrası özellikle şu durumlarda umbilikal kord prolapsusu riski artmıştır (44,46):

- Malprezantasyon
- Çok yüksek fetal baş istasyonu
- Polihidramnios

- oğul gebelik

Sıklık PPRom'da daha yüksek olup %1–2 düzeyinde bildirilmiştir.

- Operatif Doğum Oranlarında Artış

Özellikle preterm olgularda fetal distres nedeniyle sezaryen doğum oranı artabilmektedir (46).

9.2. Fetal Komplikasyonlar

- Umblikal Kord Kompresyonu

Oligohidramnios sonucu umblikal kordun kompresyonu fetal hipoksi ve variable deselerasyonlara yol açabilir (45,46).

- Pulmoner Hipoplazi

Previa ve erken periviable dönemde (<24–26 hafta) uzun süreli oligohidramnios varlığında en önemli fetal komplikasyonlardan biridir (43–45). Görülme oranı: %20–60 arasındadır. En önemli fetal ölüm nedeni neonatal solunum yetmezliğidir.

- Ekstremiteler Deformiteleri

Uzamiş oligohidramnios Potter sekansı, kontraktürler, yüz deformiteleri ve iskelet anomalileri ile ilişkili olabilir (44–46).

- Fetal Enfeksiyon

Transplasental veya asendan enfeksiyon fetal sepsis, fetal taşikardi ve intrauterin ölüm riskini artırır (45). Enfeksiyon riskinin artmasıyla erken doğum sıklığı da yükselir.

9.3. Neonatal Komplikasyonlar

Neonatal komplikasyonlar özellikle PPRom olgularında belirgindir ve prematürite ile enfeksiyon kombinasyonu en ağır sonuçlara yol açar (43–45).

- Neonatal Sepsis

Neonatal sepsis EMR'nin en ciddi sonuçlarından biridir.

PPROM'da erken neonatal sepsis gelişme riski %3–12 oranındadır.

En yaygın etkenler GBS ve E. Coli'dir (44).

- Risk artışı şu durumlarda belirgindir:
- Uzamış membran rüptürü (>18 saat)
- Maternal ateş
- Koryoamniyonit
- Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)

Prematüriteye bağlı olarak en sık görülen neonatal komplikasyonlardan biridir (45).

- Riskin yüksek olduğu durumlar:
- 34 hafta altı gebelikler
- Oligohidramnios varlığı
- Koryoamniyonit varlığı
- Antenatal kortikosteroid tedavisi RDS riskini belirgin şekilde azaltmaktadır (43).
- İntraventriküler Hemoraji (IVH)

Prematüre yenidoğanlarda özellikle de 30. gebelik haftasından önce doğanlarda risk artmıştır (45). MgSO₄ kullanımı IVH riskini azaltır.

- Nekrotizan Enterokolit (NEC)

Enfeksiyon ve inflamasyonla ilişkili önemli bir morbidite kaynağıdır. Antenatal kortikosteroidler NEC riskini de azaltmaktadır (44,45).

- Neonatal Mortalite

Neonatal mortalite oranları doğum haftasına göre dramatik şekilde değişir (43–46):

- <24 hafta: %70–90
- 24–28 hafta: %30–60
- 28–32 haftalar arası belirgin düşüş gösterir
- 34 hafta: <1–2%
- Uzun Dönem Nörogelişimsel Sorunlar

PPROM sonrası erken doğan bebeklerde:

- Serebral palsy
- Kognitif gecikme
- Öğrenme güçlükleri
- Motor gelişim sorunları görülebilir (45,46).

MgSO₄ nöroproteksiyonunun bu riskleri azalttığı güçlü kanıtlarla desteklenmiştir.

10. Özel Durumlarda Yönetim

Erken membran rüptürü (EMR), farklı klinik koşullar ve eşlik eden obstetrik durumlarda farklı risk profilleri oluşturur. Bu nedenle EMR'nin yönetimi, yalnızca gestasyonel yaşa göre değil aynı zamanda gebeliğe özgü özellikler, eşlik eden maternal durumlar, fetal prezentasyon ve önceki invaziv işlemler göz önüne alınarak bireyselleştirilmelidir (47–49).

Aşağıda EMR'nin özel klinik durumlarda yönetimi kapsamlı olarak ele alınmıştır.

10.1. Çoğul Gebeliklerde PROM Yönetimi

Çoğul gebeliklerde membran rüptürü daha erken haftalarda ortaya çıkabilir ve komplikasyon riski daha yüksektir (47).

Prematürite riski belirgin yüksektir, koryoamniyonit riski artmıştır. Doğum indüksiyonunun başarısı daha düşüktür ve umblikal kord prolapsusu riski daha yüksektir (47,48).

Yönetim

- Yönetim tekil gebelik PPRom protokolüne benzer şekildedir ancak daha yakın izlem gerekir.
- Kortikosteroid + antibiyotik protokolü aynı şekilde uygulanır.
- MgSO₄ nöroproteksiyon endikasyonları değişmez (48).
- Birden fazla fetus olması nedeniyle USG ile sıvı değerlendirmesi çok önemlidir.
- Doğum Zamanlaması
- PPRom 24–33+6 haftalarda → ekspektan yönetim
- 34 hafta sonrası → doğum önerilir.

Fetal prezentasyon doğum şekli kararında kritik önemdedir (47).

Makat Prezentasyonunda PROM

Makat geliş varlığında PROM, hem umblikal kord prolapsusu hem de doğum travması riskini artırır (48,49).

Yönetim

- Term gebelikte sıklıkla sezaryen doğum tercih edilir (49).
- Makat prezentasyon ve PPRom varlığında doğum şekli fetal ağırlığa ve merkez deneyimine bağlıdır.

- Enfeksiyon varlığında hemen doğum gerekir.

Makat prezentasyonlu EMR’de vajinal doğum ancak çok seçilmiş hastalarda, deneyimli merkezlerde düşünülebilir.

IVF Gebeliklerde PROM

IVF ve yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde PROM oranı genel popülasyona göre hafifçe artmıştır (47,50).

Yönetim

Temel olarak PROM yönetimi normal gebeliklerdeki yönetim ile aynıdır.

IVF gebeliklerde çoğul gebelik oranı daha yüksektir. PPRM riski artabilir. Plasental anomaliler daha sık görülebilir (50). Bu nedenle IVF gebeliklerde PPRM izlemi daha yakın yapılmalıdır.

Servikal Serklaj Varlığında PROM

Membran rüptürü servikal serklajı olan gebelerde özel bir durumdur ve yönetimi tartışmalıdır (48). Serklajın bırakılması veya alınması açısından kılavuz önerileri mevcuttur.

ACOG önerileri (48):

- Koryoamniyonit varsa → serklaj derhal çıkarılmalıdır.
- Aktif doğum eylemi varsa → serklaj çıkarılmalıdır.
- Asemptomatik PPRM (<34 hafta) olgularında serklajı çıkarma veya bırakma konusunda kanıtlar sınırlıdır. Birçok merkez enfeksiyon riskini azaltmak için erken çıkarmayı tercih eder. Serklajın bırakılması durumunda enfeksiyon riskinin arttığına dair çalışmalar mevcuttur.

Plasenta Previa veya Plasenta Akreta Spektrumu (PAS) ile Birlikte PROM

Bu durum son derece nadirdir ancak yüksek risklidir (49,50).

Yönetim

- Kanama riski yüksek olduğundan hospitalizasyon gerekir.
- Term dönemde ciddi kanamada sezaryen ile doğum endikasyonu mevcuttur..
- Preterm dönemde koryoamniyonit varsa sezaryen ile acil doğum gerekir.
- PROM + previa birlikteliğinde vajinal doğum kontrendikedir.

Güven Vermeyen Fetal Durum + PROM

Fetal NST, BPP veya doppler bulgularının güven vermeyen (non-reassuring) şekilde olduğu her durumda doğum endikasyonu vardır (47,48).

- <34 hafta: steroid penceresi için kısa süreli tokoliz düşünülebilir
- Hafta farketmeksizin enfeksiyon bulguları yoksa bile doğum öncelikli olarak düşünülür.

Preeklampsi veya Hipertansif Hastalıkta PROM

Hipertansiyon fetal büyüme kısıtlılığı ve preterm doğuma neden olabilir (49).

Yönetim:

- 34 hafta altı gebeliklerde PPRM protokolü + preeklampsi yönetimi yapılır
- Şiddetli preeklampsi varsa gebelik haftasına bakılmaksızın doğum endikasyonu mevcuttur.

- MgSO₄ tedavisi preeklampside nöbet profilaksisinde zaten verilmesi gerektiğinden fetal nöroproteksiyon açısından da avantajlıdır.

Diyabetik Gebeliklerde PROM

Diyabetin PROM insidansını artırdığı gösterilmiştir (47).

Yönetim

- Temel EMR yönetimi aynıdır.
- Doğum şekli fetal ağırlık ve obstetrik endikasyonlara göre belirlenir.
- Enfeksiyon riski diyabette daha yüksek olduğundan izlem sıklaştırılır.

Oligohidramnios veya IUGR ile Birlikte PROM

Oligohidramnios PPROM'un doğal bir sonucu olsa da, IUGR varlığında kötü prognoz daha belirgindir (48).

Yönetim

- Yakın fetal takip (NST, BPP, doppler)
- Fetal rezerv düşükse → daha erken doğum
- IUGR + PPROM → perinatal mortalite artmış olduğundan indüksiyon daha erken düşünülür

11. Sonuç

Erken membran rüptürü (EMR), obstetri pratiğinde karşılaşılan en kritik klinik durumlardan biri olup hem maternal hem de neonatal sonuçlar üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. EMR'nin yönetimi; gestasyonel yaş, fetal durum, maternal klinik bulgular, enfeksiyon riski ve eşlik eden obstetrik durumlar temelinde şekillenen, çok yönlü ve dinamik bir yaklaşım gerektirir (51). Modern obstetri, EMR'nin patofizyolojisini anlamada büyük

ilerlemeler kaydetmiş; inflamasyon, enfeksiyon, kollajen yıkımı ve membran yaşlanması gibi biyolojik süreçlerin rolü kapsamlı biçimde ortaya konmuştur (52,53).

Güncel kılavuzlar (ACOG, RCOG, WHO, SMFM), EMR yönetiminde öne çıkan beş ana ilkeyi vurgulamaktadır:

- Doğru tanı
- Enfeksiyonun erken tanı ve kontrolü
- Doğum zamanlamasının optimizasyonu
- Gestasyonel yaşa göre bireyselleştirilmiş yaklaşım
- Fetal ve maternal morbidite-mortalitenin azaltılması (51–54)

Previable ve periviable dönemlerde EMR'nin getirdiği zorluklar hem klinik hem de etik açıdan karmaşıktır. Bu haftalarda yönetim esas olarak danışmanlık ve risk değerlendirmesi üzerine kuruludur. 24–34 hafta arasındaki PPRom olgularında ise en güçlü kanıta sahip uygulamalar olan kortikosteroid tedavisi, antibiyotik profilaksisi, magnezyum sülfat nöroproteksiyonu ve yakın maternal-fetal izlem morbiditeyi anlamlı ölçüde azaltmaktadır (52). Ayrıca PPRom'da enfeksiyon bulguları ortaya çıktığında gestasyonel yaşa bakılmaksızın acil doğum gerekliliği tüm kılavuzlarda ortak noktadır.

Geç preterm dönem (34–36+6 hafta), farklı çalışmaların farklı sonuçları nedeniyle yönetimi en tartışmalı evrelerden biridir. Ancak geniş ölçekli PPRomT çalışması ve ACOG önerileri, bu haftalarda doğumun başlatılmasının çoğu olguda avantaj sağladığını göstermektedir (54). Term PROM'da ise enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla erken indüksiyon güçlü bir öneri olarak öne çıkmaktadır.

EMR'nin maternal komplikasyonları arasında koryoamniyonit, endometrit, plasental ablasyo ve sepsis yer alırken; fetal–neonatal düzeyde pulmoner hipoplazi, kordon kompresyonu, sepsis, RDS, IVH, NEC ve nöro gelişimsel sorunlar ciddi risk oluşturmaktadır (51–54). Bu komplikasyonların önlenmesi, doğru yönetimin en temel hedefidir.

Daha özel klinik durumlarda (çoğul gebelik, makat prezentasyon, servikal serklaj, placenta previa, IVF gebelikler, IUGR vb.) EMR'nin yönetimi daha da karmaşık hâle gelmekte, bu durumda yaklaşım mutlaka merkez deneyimi, maternal-fetal tıp prensipleri ve kılavuzlar ile uyumlu şekilde bireyselleştirilmelidir (54).

Sonuç olarak, EMR'nin başarılı yönetimi; kanıta dayalı tıbbi uygulamalar, uluslararası kılavuzlara uyum, multidisipliner yaklaşım ve hasta odaklı karar verme süreçlerinin bir araya gelmesini gerektirir. Erken tanı, uygun antibiyotik ve steroid protokollerinin standart uygulanması, enfeksiyon riskinin dikkatle izlenmesi ve doğum zamanlamasının doğru belirlenmesi, hem maternal hem de neonatal sağkalım ve yaşam kalitesini belirleyici ölçüde iyileştirir.

EMR obstetri pratiğinin en önemli alanlarından biridir ve hem klinisyenlerin güncel literatür bilgisine hem de merkezlerinin protokollerine hakimiyetini gerektiren bir durumdur (51–54).

Kaynakça

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.*
2. Romero R, Miranda J, Chaemsaihong P, et al. The role of inflammation and infection in preterm PROM. *Am J Obstet Gynecol.*
3. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.*
4. Waters TP, Mercer BM. The management of PROM. *Clin Obstet Gynecol.*
5. Menon R. Oxidative stress and membrane weakening in PPRM. *Placenta.*
6. Lee SE, Romero R, Kim CJ. Histologic chorioamnionitis in PPRM. *J Matern Fetal Neonatal Med.*
7. ACOG Practice Bulletin No. 217. Prelabor Rupture of Membranes.
8. RCOG Green-top Guideline No. 73. Care of Women with Preterm Prelabour Rupture of Membranes.
9. World Health Organization. Recommendations for the management of PROM and PPRM.
10. UpToDate. Prelabor rupture of membranes at term: Management.
11. UpToDate. Preterm prelabor rupture of membranes: Clinical manifestations and diagnosis.
12. UpToDate. Preterm prelabor rupture of membranes: Management and outcome.
13. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.*
14. Goldenberg RL, Culhane JF. Infection and preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.*
15. McLaren J. Biochemistry of fetal membranes and premature

rupture.

Placenta.

16. Aetna AMNISURE Technical Review – Amniotic fluid diagnostics.

17. Cousins LM, et al. Comparing PAMG-1 and IGFBP-1 for diagnosis of PROM. *Am J Perinatol.*

18. Ramsauer B, et al. Diagnostic performance of PAMG-1 in suspected PROM. *Arch Gynecol Obstet.*

19. Lee SM, et al. Clinical performance of Amnisure in equivocal PROM cases. *J Korean Med Sci.*

20. Kim YH, et al. False positives in biomarker tests for PROM. *Clin Exp Obstet Gynecol.*

21. ACOG Committee Opinion on PROM diagnostic methods.

22. NICE Guideline: Intrapartum care – PROM assessment.

23. Medina TM, Hill DA. Preterm PROM diagnosis review. *Clin Obstet Gynecol.*

24. Hackney DN. PROM diagnosis pitfalls and clinical challenges. *Obstet Gynecol Clin North Am.*

25. ACOG PROM Management Algorithm – Bulletin 217.

26. RCOG PPROM Protocol.

27. WHO PPROM Induction & Expectant Management Guidelines.

28. Kenyon S, Boulvain M. Antibiotics for PPRM. *Cochrane Database.*

29. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation. *Cochrane Database Syst Rev.*

30. Magee L, von Dadelszen P. Magnesium sulfate for fetal neuroprotection.

31. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, et al. Immediate delivery compared with expectant management after PPRM near term (PPROMT Trial). *Lancet.*

32. Melamed N, et al. Outcomes of late-preterm PROM. *Obstet Gynecol.*

33. Buchanan SL, Crowther CA. Tocolysis for PPRM. *Cochrane*

- | Database | Syst | Rev. |
|---|--|------------------------------------|
| 34. UpToDate: | Previa | ble prelabor rupture of membranes. |
| 35. Sklar A, et al. | Neonatal outcomes after periviable PPRM. | Am J Obstet Gynecol. |
| 36. Waters TP, Mercer BM. | Preterm PROM: Expectant management | principles. |
| 37. Garite TJ. | Neonatal morbidity following PPRM: current data. | Semin Perinatol. |
| 38. SMFM Consult Series – | PPROM Management. | |
| 39. PPRMT Trial – Complete Text | (uploaded source). | |
| 40. Hannah ME, et al. | Induction vs expectant management in term PROM. | N Engl J Med. |
| 41. NICE. | Inducing labour in PROM. | |
| 42. Fischer RL. | Latency duration and outcomes in PPRM. | |
| 43. ACOG Bulletin 217: | Complications associated with PROM. | |
| 44. UpToDate: Clinical chorioamnionitis – | Evaluation and management. | |
| 45. UpToDate: Neonatal outcomes following | PPROM. | |
| 46. WHO Technical Report: Complications of PPRM for mothers and | neonates. | |
| 47. ACOG: PROM in special situations (multiple gestation, malpresentation). | | |
| 48. UpToDate: PROM in special clinical scenarios (serclage, previa, | IVF). | |
| 49. RCOG Guideline: Multiple pregnancy – PROM considerations. | | |
| 50. WHO Reproductive Health Library – PROM in high-risk conditions. | | |
| 51. ACOG Evidence Synthesis: Comprehensive PROM Management. | | |
| 52. UpToDate: Pathophysiology of membrane rupture. | | |
| 53. Menon R, et al. Molecular pathways and biomarkers in PPRM. | Int J Mol Sci. | |
| 54. PPRMT Trial Final Evidence Synthesis & WHO Analysis. | | |

BÖLÜM 2

IRON DEFİCİENCY ANEMİA DURING PREGNANCY

Serdar Aykut

Abstract

Pregnancy markedly increases nutritional requirements to support maternal health and fetal development. Inadequate or imbalanced nutrition during this period may lead to serious health consequences for both mother and fetus. Anemia, especially iron deficiency anemia (IDA), remains a pervasive global public health challenge. According to the World Health Organization, about 32 million pregnant women were affected by anemia in 2019, with iron deficiency accounting for nearly 60% of cases [1,2]. The majority of these women live in low- and middle-income regions, particularly in Africa and Asia [2]. Moderate to severe anemia during pregnancy is strongly associated with elevated maternal mortality [3].

Physiological changes in pregnancy — including increased maternal erythropoiesis and rapid fetal growth — raise iron demands significantly [4]. Furthermore, iron deficiency in utero has been implicated in adverse long-term neurodevelopmental outcomes in infants [5]. Iron and folic acid supplementation during pregnancy reduces the risks of preterm birth, low birth weight, and neonatal mortality by preventing complications such as birth asphyxia [4]. Beyond hematological effects, iron deficiency alone may impair physical performance, enzymatic and muscle function, thermoregulation, immune competence, and cognitive processes [6].

This review underscores the critical importance of early detection, preventive strategies, and evidence-based management of iron deficiency anemia during pregnancy to improve both maternal and neonatal health outcomes.

Keywords: *iron deficiency; pregnancy; anemia; maternal health; neonatal outcomes*

Serdar Aykut, MD Perinatology Specialist, Division of Perinatology, Department of Obstetrics and Gynecology, Mardin Training and Research Hospital, Mardin 47100, Turkey, Orcid: 0000-0002-6590-9982

Introduction

Pregnancy induces profound physiological changes that increase the maternal body's nutritional and hematological demands, particularly for iron. When these elevated needs are not met through diet or supplementation, both maternal and fetal health can be severely compromised. Anemia is among the most common nutritional disorders in pregnancy globally and significantly contributes to maternal morbidity and mortality [1,2].

The World Health Organization (WHO) estimated that approximately 32 million pregnant women worldwide were anemic in 2019, with iron deficiency responsible for nearly 60% of these cases [1]. Notably, a large proportion of affected women—up to 90%—live in low-resource settings, particularly in parts of Africa and Asia [2]. Moderate and severe anemia during pregnancy are strongly linked to increased risks of maternal mortality, obstetric complications, and impaired neonatal outcomes [3].

Physiological demands during pregnancy — including expansion of red blood cell mass and rapid fetal growth — significantly elevate iron requirements [4]. If unmet, these demands may lead to iron deficiency anemia (IDA), with potential consequences not only for maternal hematological status, but also for fetal growth and postnatal development. Evidence indicates that maternal IDA may detrimentally affect infant neurodevelopment, with long-term effects on cognition and behavior [5].

Routine iron and folic acid supplementation during pregnancy is strongly recommended, as it effectively reduces the incidence of adverse outcomes such as preterm delivery, low birth weight, and neonatal death [4]. Moreover, subclinical iron deficiency— even in the absence of overt anemia — has been associated with impaired immune function, reduced muscle strength, altered thermoregulation, and diminished cognitive capacity [6].

Definition

Anemia in pregnancy is defined by the World Health Organization (WHO) as hemoglobin (Hb) < 11 g/dL, or hematocrit (Hct) < 33% in the first and third trimesters, and Hb < 10.5 g/dL or Hct < 32% during the second trimester [6]. These thresholds remain the global standard for clinical diagnosis of gestational anemia and are widely used in antenatal care protocols.

Pathophysiology

During pregnancy, maternal blood volume expands by approximately 30–50%, primarily due to plasma volume increase; in contrast, erythrocyte mass expands to a lesser degree (10–30%, depending on iron availability) [7]. This disproportion causes physiological hemodilution, often referred to as “physiological anemia of pregnancy,” which typically reaches its peak around 20–24 weeks of gestation [8].

Iron deficiency begins with depletion of iron stores, which may not yet manifest as anemia. If iron depletion continues unchecked, erythropoiesis becomes insufficient, leading to iron deficiency anemia (IDA). Biochemically, IDA is characterized by low serum iron and

ferritin, increased total iron-binding capacity (TIBC), elevated erythrocyte protoporphyrin, and raised soluble transferrin receptor (sTfR) levels [9].

Total additional iron requirement for a pregnant woman (assuming ~55 kg baseline weight) is estimated at ~1000 mg throughout gestation: approximately 450 mg for expanded red blood cell mass, 90–100 mg for placental development, 250–300 mg for the fetus, 200–250 mg for basal metabolic losses, and ~150 mg to compensate for expected peripartum blood loss [10]. Daily iron demands escalate as pregnancy advances — from roughly 0.8 mg/day during the first trimester to over 6 mg/day in the third trimester [9]. Because baseline iron stores are often inadequate — particularly in resource-limited settings — dietary intake alone seldom suffices to meet these elevated needs [11].

Contributing factors such as frequent pregnancies (high parity), inadequate dietary intake, chronic blood loss, infections, and malabsorption states may exacerbate iron depletion and precipitate IDA [9].

Etiology of Anemia in Pregnancy

Anemia during pregnancy usually results from multiple concurrent factors. Major contributing factors include:

- **Nutritional deficiencies:** iron, folic acid, vitamin B12, vitamin A, vitamin C
- **Hemoglobinopathies and hemolytic disorders:** e.g., thalassemia, sickle cell disease, G6PD deficiency
- **Parasitic and infectious diseases:** malaria, helminthic infestations, amebiasis, chronic infections
- **Chronic diseases and comorbidities:** tuberculosis, HIV/AIDS, chronic kidney disease, malignancies, rheumatologic disorders
- **Obstetric causes:** antepartum hemorrhage, frequent pregnancies (multiparity), peripartum blood loss
- **Malabsorption or gastrointestinal losses:** due to celiac disease, inflammatory bowel disease, or other intestinal pathologies

Iron deficiency remains the most common cause, accounting for an estimated 50–60% of anemic cases in pregnant women globally [2,9].

Diagnosis

Accurate diagnosis of iron deficiency anemia (IDA) during pregnancy relies on both hematological and biochemical assessments. Hemoglobin concentration remains the most widely used initial screening parameter. According to WHO criteria, gestational anemia is defined as Hb < 11 g/dL (first and third trimesters) or Hb < 10.5 g/dL (second trimester) [6]. However, because hemoglobin only decreases after substantial depletion of iron stores, it is an insensitive marker for early iron deficiency [7].

Serum ferritin concentration is the most reliable single indicator of iron stores. A ferritin level below 15 ng/mL is diagnostic of iron deficiency, and values between 15–30 ng/mL are often considered borderline or indicative of depleted stores [9]. Since ferritin is an acute-phase reactant, its levels may be misleadingly elevated in the context of inflammation, infection, or chronic disease. In such cases, additional parameters — such as soluble transferrin receptor (sTfR), C-reactive protein (CRP), or hepcidin — are recommended to increase diagnostic accuracy [9,12].

Other supportive laboratory findings in IDA may include: microcytic, hypochromic red blood cells; elevated total iron-binding capacity (TIBC); reduced serum iron and transferrin saturation; and increased red cell distribution width (RDW). However, these are not specific and should be interpreted within the broader clinical and biochemical context.

Current Strategy to Assess Iron Deficiency During Pregnancy

Timely detection of iron deficiency — ideally before anemia manifests — is a cornerstone of prenatal care. Recommended screening includes:

- **Preconception assessment**, or at the first antenatal visit,
- **Repeat monitoring** during the second and third trimesters, especially in women with known risk factors.

In many settings, serum ferritin measurement remains the most practical and cost-effective method to assess iron stores. In presence of inflammation or comorbid conditions, combining ferritin with sTfR or CRP enhances diagnostic reliability [12,13]. For public health programs, simplified screening protocols (e.g., Hb + ferritin) with trimester-adjusted cut-offs may be adopted [6,9].

Major international guidelines — from WHO, FIGO, and American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) — recommend integrating iron status assessment and prophylactic supplementation into routine prenatal care to reduce the burden of maternal and perinatal complications associated with IDA [6,12,13].

Maternal Outcomes of Iron Deficiency Anemia

Iron deficiency anemia during pregnancy is significantly associated with increased risks of maternal morbidity and mortality. Even moderate to severe IDA can impair maternal health by reducing work capacity, causing fatigue, and weakening immune defense mechanisms [3,14]. Severe anemia heightens the risk of peripartum hemorrhage, preeclampsia, and maternal sepsis [3,15].

Maternal deaths linked to anemia are most frequent in regions with limited access to quality obstetric care and iron supplementation — underlining the persistent global health disparity [3,16]. Furthermore, anemia complicates postpartum recovery, increases transfusion needs, prolongs hospitalization, and may delay maternal-infant bonding and breastfeeding initiation [14].

Perinatal Outcomes

Maternal IDA exerts detrimental effects on fetal and neonatal health. Documented associations include increased rates of preterm birth, low birth weight, intrauterine growth restriction (IUGR), perinatal mortality, and birth asphyxia [4,17,18].

Iron is critical for fetal neurodevelopment; prenatal iron deficiency can impair central nervous system maturation, leading to long-term cognitive, behavioral, and motor deficits in childhood and adolescence [5,19,20]. Additionally, infants born to iron-deficient mothers often start life with low iron stores, predisposing them to postnatal anemia and impaired growth [21,22].

These findings emphasize that maternal iron sufficiency throughout pregnancy is not only essential for birth outcomes, but also for long-term developmental trajectories of the offspring.

Prevention Strategies

Effective prevention of iron deficiency anemia in pregnancy requires a comprehensive, lifecycle-based approach that begins before conception and continues through the postpartum period. Key strategies include:

- **Preconception care:** screening and correcting iron deficiency before pregnancy begins, especially in high-risk populations [23].
- **Routine antenatal screening:** periodic monitoring of hemoglobin and serum ferritin levels, with repeat assessments during the second and third trimesters for at-risk women [6,12].
- **Nutritional interventions:** counseling for diets rich in bioavailable iron (heme sources) and enhancers of iron absorption (e.g., vitamin C), while limiting inhibitors such as calcium, phytates, tannins (tea/coffee) [24].
- **Supplementation programs:** daily or weekly iron-folic acid supplementation (as recommended by WHO and FIGO) for all pregnant women, especially in regions with high anemia endemicity [6,12,25].
- **Community and public health initiatives:** fortification of staple foods, deworming campaigns, health education, and strengthening antenatal care infrastructure to ensure compliance and accessibility [25,26].

Multi-level strategies — integrating individual, community, and health system interventions — are most effective for reducing the burden of IDA among pregnant women and improving maternal and child health outcomes.

Intrapartum and Postpartum Management

Optimized management during labor, delivery, and the postpartum period is crucial to mitigate risks associated with maternal anemia. Recommended practices include:

- Ensuring maternal hemoglobin ≥ 10 g/dL at delivery, when possible, to reduce peripartum complications [23].
- For women with severe anemia (e.g., Hb < 7 g/dL), close monitoring, supplemental oxygen, and supportive care during labor are essential [3,14].
- Active management of the third stage of labor — using uterotonics and controlled cord traction — significantly reduces the risk of postpartum hemorrhage. Additionally, delayed umbilical cord clamping (1–2 minutes) is strongly recommended, as it improves neonatal iron stores and reduces early infant anemia [23].
- In the postpartum period, iron supplementation should continue for at least three months to restore iron stores and support maternal recovery, lactation, and infant care [24].
- If oral iron is not tolerated or anemia is severe, intravenous (IV) iron therapy may be indicated [22].

These interventions help improve maternal outcomes, enhance postpartum recovery, reduce transfusion needs, and support neonatal iron status.

Treatment Options

Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy should be individualized, considering anemia severity, gestational age, maternal tolerance, and comorbid conditions.

- **Oral iron therapy** remains first-line in mild to moderate anemia. Standard formulations include ferrous sulfate, fumarate, or gluconate. Newer alternatives — such as iron(III) polymaltose — may offer improved tolerability and fewer gastrointestinal side effects [27].
- **Parenteral (intravenous) iron therapy** is indicated when oral iron is contraindicated, poorly tolerated, or insufficient (e.g., malabsorption, severe anemia, late pregnancy, or imminent delivery). Preparations commonly used include low molecular weight iron dextran, ferric gluconate, iron sucrose, and ferric carboxymaltose [17–20].
- **Blood transfusion** is reserved for life-threatening anemia, acute hemorrhage, or rapid hemoglobin correction requiring urgency, particularly in peripartum hemorrhage or hemodynamic instability [28].

Close monitoring of hemoglobin and iron indices post-treatment is essential to assess efficacy, prevent relapse, and guide the duration of therapy.

Nutrition and Dietary Recommendations

While supplementation remains pivotal, nutritional counseling plays an important supportive role in preventing and managing IDA. Dietary advice should emphasize:

- **Heme iron sources**, such as red meat, poultry, fish — due to their high bioavailability.

- **Non-heme iron sources**, including legumes, dark leafy greens, nuts, fortified cereals — ideally combined with vitamin C-rich foods (e.g., citrus fruits, peppers, strawberries) to enhance iron absorption.
- Avoiding or limiting **iron absorption inhibitors** — such as tea, coffee, calcium-rich foods, phytate-rich grains — especially around the time of iron intake [24].

These dietary measures should complement supplementation and be integrated into prenatal nutritional education for maximal benefit.

Conclusion

Iron deficiency anemia in pregnancy remains a significant and preventable global health problem with profound implications for both maternal and neonatal outcomes. Early detection through routine screening, combined with prophylactic iron-folic acid supplementation and dietary counseling, are critical. For cases where anemia persists or is severe, timely treatment — whether oral or parenteral — alongside attentive intrapartum and postpartum management, can substantially reduce complications.

Integrating anemia prevention and management into antenatal, perinatal, and public health care strategies ensures better maternal health, improved birth outcomes, and enhanced long-term developmental prospects for children. A comprehensive, lifecycle-based approach — from preconception through lactation — offers the best opportunity to curb the global burden of iron deficiency anemia in pregnancy.

References

1. World Health Organization. Anaemia in women and children. Global Health Observatory [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [cited 2024 Aug 20]. Available from: <https://www.figo.org/resources/figo-statements/iron-deficiency-and-anaemia-women-and-girls>
2. Sanghvi TG, Harvey PW, Wainwright E. Maternal iron-folic acid supplementation programs: evidence of impact and implementation. *Food Nutr Bull*. 2010;31(2 Suppl):S100–7.
3. Milman N. Anemia — still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol*. 2011;90(4):369–77.
4. Titaley CR, Dibley MJ, Roberts CL, Hall J, Agho K. Iron and folic acid supplements and reduced early neonatal deaths in Indonesia. *Bull World Health Organ*. 2010;88:500–8.
5. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:585.
6. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18:319.

7. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001. Report No.: WHO/NHD/01.3.
8. Fernandez-Ballart J. Iron metabolism during pregnancy. *Clin Drug Investig.* 2000;19(Suppl 1):9–19.
9. Breymann C, Bian XM, Blanco-Capito LR, Chong C, Mahmud G, Rehman R. Expert recommendations for diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and postpartum in the Asia-Pacific region. *J Perinat Med.* 2011;39(2):113–21.
10. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1326–31.
11. Iolascon A, Andolfo I, Russo R, et al. Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. *Hemasphere.* 2024;8(7):e108.
12. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(1):3–24.
13. Dewey KG, Oaks BM. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status or iron supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2017;106:1694S–702S.
14. Acosta C, Bhattacharya S, Tuffnell D, Kurinczuk J, Knight M. Maternal sepsis: a Scottish population-based case–control study. *BJOG.* 2012;119(4):474–83.
15. Singla PN, Tyagi M, Shankar R, Dash D, Kumar A. Fetal iron status in maternal anemia. *Acta Paediatr.* 1996;85(11):1327–30.
16. MacQueen BC, Christensen RD, Ward DM, et al. Iron status at birth of neonates with risk factors for iron deficiency: a pilot study. *J Perinatol.* 2017;37:436.
17. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, Monterrosa B, Frer C, Macagno E, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(11):1347–52.
18. Auerbach M, Pappadakis JA, Bahrain H, Auerbach SA, Ballard H, Dahl NV. Safety and efficacy of low molecular weight iron dextran (INFeD) administered over one hour for treatment of iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2011;86(10):860–62.
19. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):378–82.
20. Miller HJ, Hu J, Valentine JK, Gable PS. Efficacy and tolerability of intravenous ferric gluconate in treatment of iron deficiency anemia in patients without kidney disease. *Arch Intern Med.* 2007;167(12):1327–28.
21. Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(5):988–91.

22. Api O, Breymann C, Çetiner M, Demir C, Eder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and postpartum: consensus report. *Turk J Obstet Gynecol.* 2015;12(3):173–81.
23. Van Rheen P, Brabin BJ. Late umbilical cord clamping for reducing iron deficiency anaemia in term infants: a systematic review. *Ann Trop Paediatr.* 2004;24(1):3–16.
24. Pavord S, Myers B, Robinson B, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2012;156(5):588–600.
25. World Health Organization. Weekly iron and folic acid supplementation program for women of reproductive age. Geneva: WHO; 2011.
26. De Silva NR, Sirisena JL, Gunasekera DP, Ismail MM, de Silva HJ. Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome. *Lancet.* 1999;353(9159):1145–9.
27. Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron and folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. Issue 4. Art.No: CD004736.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists Anemia in pregnancy: ACOG practice bulletin, number 233. *Obstet Gynecol.* 2021;138:e55–64.

BÖLÜM 3

EKTOPIK GEBELİK: TANI, YÖNETİM VE TEDAVİ

1. YASİN SEMİH EKİCİ¹

Giriş

Ektopik gebelik, fertilize ovumun normal implantasyon yeri olan uterin kavite dışında bir lokalizasyonda yerleşmesi ile karakterize, erken gebelik döneminin en önemli acillerinden biridir (1). Tüm gebeliklerin %1–2’sinde görülmekle birlikte, günümüzde hala birinci trimester maternal mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır (2). Fallop tüpleri ektopik gebelik yerleşimi açısından en sık bölgedir ve tubal ektopik gebelikler tüm ektopik gebeliklerin yaklaşık %90–98’ini oluşturur (3,4).

Son 20 yılda transvajinal ultrasonografi (TVUS) ve kantitatif serum beta insan koryonik gonadotropin (β -hCG) testlerinin yaygınlaşması sayesinde, ektopik gebeliğin klinik spektrumu dramatik biçimde değişmiştir. Eskiden rüptür ve hemoperitoneum ile tanı konan vakaların önemli bir kısmı artık erken ve asemptomatik dönemde tanı alabilmektedir (5). Bununla birlikte, COVID-19 pandemisi döneminde acil başvurulardaki

¹ Opr. Dr, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Orcid: 0000-0002-0183-0618

azalma nedeniyle rüptüre ektopik gebelik oranlarında o dönemde geçici bir artış bildirilmiştir (6).

Erken tanı ve uygun tedavi, hem mortaliteyi hem de gelecekteki fertilité kaybını azaltmada kritik öneme sahiptir (7,8). Ektopik gebelik yönetiminde, ekspektan, medikal ve cerrahi yaklaşımların dikkatli olarak seçimi gerekmektedir. Tedavi seçimi, hastanın hemodinamik durumu, β -hCG düzeyi, fetal kalp aktivitesi (FKA) varlığı, ektopik kitlenin boyutu ve hastanın fertilité isteği gibi faktörlere bağılı olarak bireyselleştirilmelidir (9–11).

Bu bölümde ektopik gebeliğin epidemiyolojisi, risk faktörleri, klinik bulguları, tanı stratejileri, tedavi yaklaşımları ve özel yerleşimli ektopik gebelikler güncel literatür ve uluslararası rehberler ışığında ayrıntılı olarak sunulacaktır.

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Ektopik gebeliğin dünya genelindeki insidansı %1–2 arasındadır, ancak bölgesel değişkenlikler mevcuttur (12). Gelişmiş ülkelerde erken tanı testlerinin yaygın kullanımı nedeniyle mortalite önemli ölçüde azalmış olsa da, gelişmekte olan ülkelerde ektopik gebelik hâla maternal mortalitenin ilk üç nedeni arasında yer almaktadır (13).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre ektopik gebeliğe bağılı mortalite, 1980’lerde 1.15/100,000 canlı doğum iken günümüzde 0.5/100,000’e düşmüştür (14). Öte yandan fertilité tedavilerinin artması ve pelvik inflamatuvar hastalığın (PID) yaygınlığı nedeniyle insidans stabil bir çizgide seyretmektedir (15).

Yaşa göre bakıldığında 15-19 yaş aralığında 2.5/1000, 20-24 yaş aralığında 4.4/1000, 35-39 yaş aralığından ise 9.9/1000 gebelik oranlarında görülmektedir. Yaş ile ektopik gebelik insidansında gözlenen bu artış tubal motilitenin azalması, PID riskinde artış ve

yardımcı üreme teknikleri (ART) kullanımında artış gibi nedenlere bağlanmaktadır (16-17).

Rahim içi araç varlığı da ektopik gebelik riskini arttıran başka bir durumdur. Gebeliğin RİA kullanımına rağmen olduğu nadir durumlarda ektopik gebelik oranı %50'ye kadar çıkabilmektedir (18).

ART sonrası ektopik gebelik oranı %2–5 ile spontan gebeliklerden daha yüksektir (19). Heterotopik gebelik aynı anda hem intrauterin hem de ekstrauterin gebeliğin mevcut olması durumudur ve heterotopik gebelik oranı, spontan gebeliklerde 1:30.000 iken ART sonrası gelişen gebeliklerde 1:100–1:500'e kadar yükselmektedir (20).

Ektopik gebeliğin temel patofizyolojik mekanizması embriyonun uterin kaviteye ulaşmadan tüp içinde implante olması olarak değerlendirilmektedir. Bu durum genellikle tubal anatomi veya fonksiyondaki bozukluklardan kaynaklanmakta olup çeşitli risk faktörleri ile ilişkilidir. Pelvik inflamatuvar hastalık (PID), özellikle de Chlamydia trachomatis enfeksiyonu, tubal siliyer aktiviteyi ve musküler peristaltizmi bozarak embriyonun uterusu taşınmasını engeller; bu nedenle PID öyküsü bulunan kadınlarda ektopik gebelik riski anlamlı şekilde artmaktadır. Chlamydia enfeksiyonu sonrası riskin 3–6 kat yükseldiği bildirilmiştir (21,22). Önceki ektopik gebelik öyküsü ise en güçlü risk faktörlerinden biridir ve tubal hasarın kalıcı niteliği nedeniyle tekrarlayan ektopik gebelik olasılığı %10–25'e kadar ulaşabilmektedir (23). Benzer şekilde salpingostomi, fimbrioplasti veya tüp rekonstrüksiyonları gibi tubal cerrahi girişimler de tüpün normal anatomik bütünlüğünü ve fonksiyonunu bozarak ektopik gebelik riskini artırır (24).

Yardımcı üreme teknikleri (ART) ile oluşan gebelikler de tubal transport mekanizmasındaki değişiklikler veya embriyonun

uterin kaviteye transferi sırasında oluşan migrasyon bozuklukları nedeniyle ektopik gebelik olasılığını yükseltebilmektedir (25).

Sigara kullanımı, kadınlarda ektopik gebelik için bağımsız ve önemli bir risk faktörüdür; nikotinin tubal siliyer fonksiyonu inhibe etmesi ve tubal motiliteyi azaltması nedeniyle riskin 2–4 kat arttığı gösterilmiştir (26,27). Endometriozis varlığında gelişen peritubal yapışıklıklar ve inflamatuvar süreç, tüp lümeninde daralmaya veya distorsiyonlara yol açarak embriyonun normal geçişini zorlaştırabilir (28). Rahim içi araç (RİA) kullanımı ise genel olarak intrauterin gebeliği önlese de; yukarıda bahsedildiği şekilde RİA varlığına rağmen gebelik oluştuğunda bunun ektopik lokalizasyonla sonuçlanma olasılığı daha yüksektir (29).

Çok partnerli cinsel yaşam, özellikle cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara ve dolayısıyla PID gelişimine zemin hazırlayarak dolaylı biçimde ektopik gebelik riskini artırır (30). Bununla birlikte, tüm bu faktörlere rağmen ektopik gebelik olgularının yaklaşık %50'sinde hiçbir belirgin risk faktörü saptanamaz; bu durum hastalığın çok boyutlu, heterojen ve sıklıkla sessiz bir patogeneze izlediğini göstermektedir (31).

Ektopik Gebelik Yerleşim Bölgeleri ve Patogeneze

Embriyonun normal transport mekanizması fertilizasyonun gerçekleştiği ampullada başlar ve zigot yaklaşık 3–4 gün boyunca tuba uterina boyunca koordineli bir biçimde uterusu doğru taşınır (32). Bu süreç tubal siliyer hareket, peristaltik düz kas kontraksiyonları, östrojen-progesteron dengesi ve tuba epitel bütünlüğü tarafından düzenlenir; söz konusu mekanizmalardaki herhangi bir aksama embriyonun uterusu ulaşmadan tubal segmentlerde implantasyon göstermesi ile sonuçlanabilir (33). Ektopik gebeliklerin büyük çoğunluğu tubal yerleşimlidir (%98) ve tubal ektopik gebeliklerin en sık görüleni de ampuller bölgede gelişen ektopik gebeliklerdir (%70–80). Bunu isthmik (%10–15),

fimbrial (%5–10) ve daha nadir olarak interstisyel yerleşimler (%2–4) izler (34). Tubal olmayan ektopik gebelikler ise tüm olguların yaklaşık %2'sini oluşturur; ovarian, abdominal, servikal ve sezaryen skar gebelikleri (CSP) bu grupta yer alır ve anatomik farklılıkları nedeniyle tanı, yönetim ve rüptür riskleri açısından tubal ektopik gebeliklerden belirgin şekilde ayrılır (35).

Ektopik gebeliğin patogenezi multifaktöriyel olup çeşitli anatomik, transport, hormonal ve inflamatuvar mekanizmaların etkileşimi ile ortaya çıkar. Tubal hasar teorisi, özellikle PID veya geçirilmiş tubal cerrahi girişimler sonrası tuba anatomisinin bozulduğunu; bunun embriyonun fizyolojik hareketini yavaşlatarak tubal implantasyona zemin hazırladığını öne sürer (36). Siliyer disfonksiyon teorisi ise sigara veya PID sonrası tubal siliyer aktivitenin azalması ile embriyonun uterin kaviteye doğru ilerleyemediğini ve tüpte tutulduğunu ifade eder (37). Bazı embriyoların erken gelişim döneminde yapısal veya fonksiyonel anomaliler taşıması, uterusu taşınma hızını azaltarak tubal implantasyonu kolaylaştırabilir (38). Hormonal mekanizmalar da bu süreçte belirleyici olup özellikle progesteron fazlalığı tubüler peristaltizmi baskılayarak embriyonun geçiş süresini uzatabilir (39). Yardımcı üreme teknikleri ile ilişkili patogeneze ise transfer edilen blastokistin uterin kavite dışına retrograd migrasyonu sonucunda tubal veya non-tubal ektopik implantasyon gelişebileceği gösterilmiştir (40).

Fallop tüplerinin mikroyapısı, embriyonun fizyolojik transportunda kritik bir role sahiptir. Tubal mukozayı oluşturan kolumnar epitel hücreleri, yoğun silia yapılarıyla embriyonun ilerlemesini sağlayan ana itici kuvveti oluşturur. Sekretuar hücreler ise tüp lümeninin pH, viskozite ve besleyici içeriğini düzenleyerek embriyonun korunması ve stabil ilerleyişi için gerekli mikroçevreyi sağlar. Tuba duvarındaki longitudinal ve sirküler düz kas lifleri hormonlara duyarlı düzenli peristaltik hareketlerle transportu

destekler. PID gibi inflamatuvar süreçler bu mikroyapıyı bozarak siliyer hücre kaybı, lümen daralması ve fibrotik bant oluşumu ile sonuçlanır; bu durum embriyonun normal ilerleyişini yavaşlatır. Endometriozis veya geçirilmiş cerrahi işlemler de benzer şekilde yapışıklıklara, kıvrım deformasyonuna ve tubal motilitenin azalmasına yol açarak patogeneze katkıda bulunur.

Ektopik gebeliği açıklayan moleküler ve inflamatuvar mekanizmalar da giderek daha iyi anlaşılmaktadır. PID sırasında artan IL-1, TNF- α ve prostaglandinler tubal epitelde siliyer kayba neden olurken, aktive olan metalloproteinazlar ekstrasellüler matriks bütünlüğünü bozarak tubal duvarın mekanik özelliklerini değiştirir. Sigara kullanımında nikotin siliyer hareketi baskılamasına ek olarak β -adrenerjik reseptörler üzerinden tubal düz kas kontraktilitesini azalttığı gösterilmiştir. Embriyonik düzeyde integrin ve adhezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu, tubal epitele tutunma eğilimini artırabilir. Hormonal olarak, yüksek progesteron düzeyleri düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyon oluşturarak peristaltizmi yavaşlatırken, östrojen-progesteron dengesinin bozulması siliyer aktiviteyi olumsuz etkiler. Bu moleküler ve inflamatuvar süreçlerin birleşimi, tubal ortamda implantasyon için uygun bir mikroçevrenin oluşmasına ve ektopik gebelik gelişimine yol açar.

Tanı

Ektopik gebelik tanısı, klinik semptomlar, kantitatif β -hCG ölçümü ve transvajinal ultrasonografinin (TVUS) birlikte değerlendirilmesini gerektiren çok boyutlu bir süreçtir. Modern tanısal yaklaşımın temel amacı, gebeliğin anatomik lokalizasyonunu kesin olarak belirlemek ve gebeliklerin %10–40'ını oluşturan Pregnancy of Unknown Location (PUL) olgularını doğru yönetebilmektir (48,49). Günümüzde tanıda erken teşhis büyük önem taşımakta olup, rüptür ve hemodinamik instabilite

gelişmeden müdahale edilebilmesi için seri değerlendirmeler kritik rol oynamaktadır.

β -hCG, gebeliğin en temel biyokimyasal göstergesidir ve normal bir intrauterin gebelikte (IUG) erken dönemde 48 saat içerisinde en az %53'lük bir artış göstermesi beklenir (50). Buna karşılık ektopik gebelikte β -hCG artışları genellikle daha yavaş seyreder, plato çizer veya beklenen yükseliş gerçekleşmez (51). Bu farklılaşma, PUL olguları dahil olmak üzere tanı sürecinin önemli bir parçasını oluşturur. Düşük yapan gebelerde ise tipik olarak β -hCG'de 48 saatte %21–35 oranında bir azalma görülür; bu özellik ayırıcı tanıda yardımcıdır. Tanıda ayrıca “diskriminatif zon” kavramı önemli bir yere sahiptir. Diskriminatif zon, transvajinal ultrasonografi (TVUS) ile intrauterin gebelik kesesinin mutlaka görülmesi gereken minimum β -hCG düzeyini ifade eden klinik bir eşik değerdir. Başka bir deyişle: gebeliğin intrauterin olup olmadığını ultrasonografik inceleme ile gösterebilmek için β -hCG'nin ulaşması gereken eşik seviyesidir. TVUS ile intrauterin gebelik kesesinin görülmesi gereken serum β -hCG düzeyi genellikle 1500–3500 mIU/mL olarak kabul edilir (52). Bu eşik değer üzerinde hCG saptanmasına rağmen uterin kavitede gebelik kesesinin izlenmemesi durumunda ektopik gebelik olasılığı oldukça yükselir ve tanısal açıdan yüksek prediktif değere sahiptir (53).

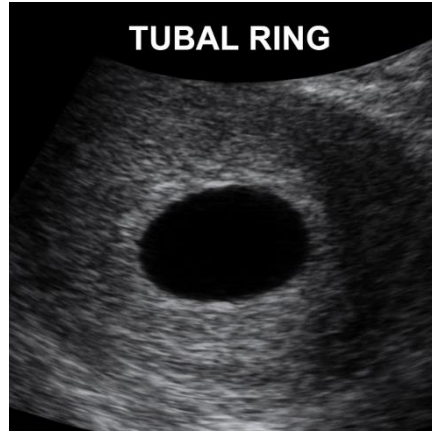
Tablo 1: β -hCG değerlerinin beklenen değişimleri

Gebelik şekli	48 saatte β -hCG değişimi
Normal intrauterin gebelik	$\geq$ %53 artış
Abortus	%21–35 azalış
Ektopik gebelik	Yavaş artış veya plato

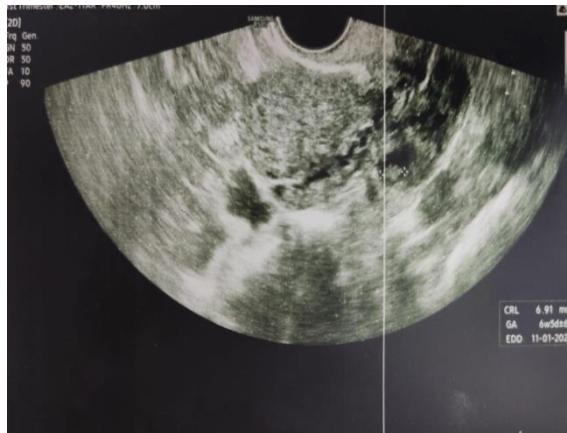
Transvajinal ultrasonografi ektopik gebelik tanısında temel görüntüleme yöntemidir ve hem kesin hem de olası tanısal bulguları içerir. Kesin tanı, uterus dışında yolk kesesi veya embriyo içeren bir gebelik kesesinin saptanması ya da fetal kalp

aktivitesinin (FKA) görülmesi ile konur (54). Olası tanısal bulgular arasında ise tubal ring olarak bilinen halka şeklindeki yapı, ekstrauterin bir kitle görünümü, serbest peritoneal sıvı ve intrauterin yalancı kese (pseudosac) yer alır. Tubal ring bulgusunun özgüllüğü oldukça yüksek olup (%95), serbest sıvı varlığı rüptüre yaklaşan olgular açısından önemli bir indirekt bulgu olarak değerlendirilir. Ekstrauterin fetal kalp atımı ise hem duyarlılık hem özgüllük açısından %100 tanısal değere sahiptir ve doğrudan cerrahi veya medikal tedavi gerektiren ileri bir tabloyu gösterir.

Resim 1 USG'de Tubal Ring



Resim 2 USG'de fetal nod izlenen tubal ektopik gebelik



Pregnancy of Unknown Location (PUL), pozitif gebelik testi bulunan bir hastada yapılan TVUS incelemesinde ne intrauterin ne de ekstrauterin gebelik yapısının izlenemediği durum olarak tanımlanır (55). Başvuruların yaklaşık %8–15’ini oluşturan PUL olguları, ektopik gebelik riskinin göz ardı edilemeyeceği ara bir tanısal kategoridir (56). Bu nedenle PUL yönetiminde sistematik ve protokole dayalı bir yaklaşım gereklidir. İlk adımda hastanın hemodinamik stabilitesi değerlendirilir; stabil hastalarda seri β -hCG ölçümleri (başlangıç, 48. saat ve gerekirse 96. saat), klinik gidişin izlenmesinde temel parametreyi oluşturur. Bazı olgularda serum progesteron düzeyi de tanısal ayırmada yardımcı olabilir. Progesteron düzeyinin 5 ng/mL’nin altında olması nonviable gebelik olasılığını belirgin şekilde artırırken, 20 ng/mL üzerinde ölçülmesi ise viable intrauterin gebelik olasılığını destekler. Yine seçilmiş durumlarda uterus aspirasyonu uygulanarak intrauterin gebelik materyalinin varlığı araştırılabilir; bu işlem özellikle β -hCG düşüş paternini anlamlandırmakta ve ektopik gebelik olasılığını dışlamakta yararlıdır (57,58).

Ektopik gebelikte tanısal yaklaşım, pozitif gebelik testi ile birlikte başlayan sistematik bir değerlendirme sürecine dayanır. İlk basamak, hastanın klinik durumunun hızlıca gözden geçirilmesidir. Hemodinamik olarak instabil olan hastalarda rüptüre ektopik gebelik olasılığı ön planda tutulur ve bu durumda tanısal işlemlerle zaman kaybedilmeksizin acil cerrahi müdahale gereklidir. Stabil hastalarda ise transvajinal ultrasonografi (TVUS) ve kantitatif β -hCG düzeyinin birlikte değerlendirilmesi modern tanının temelini oluşturur. TVUS’da intrauterin gebelik (İUG) kesesinin net olarak saptanması ektopik gebeliği büyük ölçüde dışlar ve bu hastalar standart gebelik takibine yönlendirilir. Öte yandan, adneksiyel bölgede fetal kalp aktivitesi veya yolk sac içeren ekstrauterin kese gibi kesin ektopik gebelik bulgularının görülmesi durumunda tanı konur ve tedavi planlamasına geçilir.

Ultrasonografide belirgin bir bulgu saptanmayan hastalar yukarıda da belirtildiği şekilde pregnancy of unknown location (PUL) kategorisine girer ve yönetimleri seri hCG izlemi ile yönlendirilir. Bu aşamada β -hCG düzeyinin diskriminatif zon altında (<1500 mIU/mL) olması, gebeliğin çok erken dönemde olabileceğini düşündürür; bu nedenle 48 saat sonra tekrar ölçüm önerilir. Eğer β -hCG düzeyi diskriminatif zonun üzerinde olup uterusu gebelik kesesi izlenmiyorsa ektopik gebelik olasılığı oldukça yüksektir. Bu hastalarda klinik bulguların kötüleşmesi halinde tanıyı beklemeden cerrahi değerlendirme gereklidir (59,60).

Tablo 2 Ektopik gebelikte tanısal yaklaşım algoritması

Adım	Tanısal/Klinik işlem	Yorum/Sonraki basamak
1	Pozitif gebelik testi	Tanısal süreci başlatır
2	Klinik değerlendirme	Hemodinamik durum belirlenir
3	Hemodinamik instabilite	Acil cerrahi müdahale
4	TVUS+ β -hCG değerlendirmesi	Eş zamanlı yapılır
5	İntrauterin gebelik saptandı	EG dışlanır → Rutin izlem
6	Kesin ektopik gebelik bulgusu (ekstrauterin kese)	EG tanısı → Tedavi planlanır
7	TVUS'da belirgin bulgu yok → PUL	Seri takip gerekir
8	β -hCG < 1500 mIU/mL	48 saatte hCG tekrar edilir
9	β -hCG ≥ 1500 mIU/mL ve İUG yok	Yüksek ektopik gebelik şüphesi
10	Klinik kötüleşme	Cerrahi değerlendirme

Tedavi

Ektopik gebelik tedavisi ekspektan yönetim, medikal tedavi (Metotreksat) ve cerrahi tedavi olmak üzere üç ana başlık altında incelenir: Tedavi seçimi hastanın hemodinamik durumu, β -hCG düzeyi, ektopik odakta fetal kalp atımı olması ektopik kitlenin boyutu, hastanın uyumu, hastanın fertilite isteği ve kontraendikasyonlara göre yapılır (61,62).

Ektopik gebelikte optimal tedavi seçimi, hastanın başlangıçtaki hemodinamik durumu ve klinik bulguların bütüncül olarak değerlendirilmesine dayanır. Öncelikle hastanın hemodinamik stabilitesi değerlendirilir. Eğer hasta hemodinamik olarak instabil ise (taşikardi, hipotansiyon, peritoneal irritasyon bulguları veya şok tablosu), tanı veya laboratuvar sonuçlarının tamamlanması beklenmeden acil cerrahi müdahale endikedir. Hastanın hemodinamik olarak stabil olduğu durumlarda ise, tedavi yaklaşımı β -hCG düzeyleri, ektopik kitlenin özellikleri ve fetal kardiyak aktivitenin varlığına göre belirlenir. Serum β -hCG düzeyinin 5000 mIU/mL'nin üzerinde olması, fetal kalp aktivitesinin pozitif olması ya da ektopik kitlenin 4 cm'den büyük olması, medikal tedavi başarısızlık riskinin artması nedeniyle cerrahi tedaviyi ön plana çıkarır. Eğer bu yüksek risk kriterleri yoksa, tedavi seçimi hCG kinetiğine göre şekillenir. β -hCG düzeyinin 2000 mIU/mL'nin altında olması ve 48 saatlik izlemlerde belirgin düşüş eğilimi göstermesi, spontan rezolüsyon olasılığını artırdığı için ekspektan yönetimin uygun bir seçenek olabileceğini düşündürür. Ancak β -hCG düşüş eğilimi yoksa ve hasta klinik olarak stabil ise, bu durumda metotreksat (MTX) tedavisi için uygunluk değerlendirilir. MTX kontrendikasyonu yoksa ve hasta yakın izlem için uygunsa, medikal tedavi tercih edilir. Eğer MTX için kontrendikasyon bulunuyorsa veya hasta medikal tedaviyi tercih etmiyorsa, tedavi yine cerrahi yönünde planlanır (63–65).

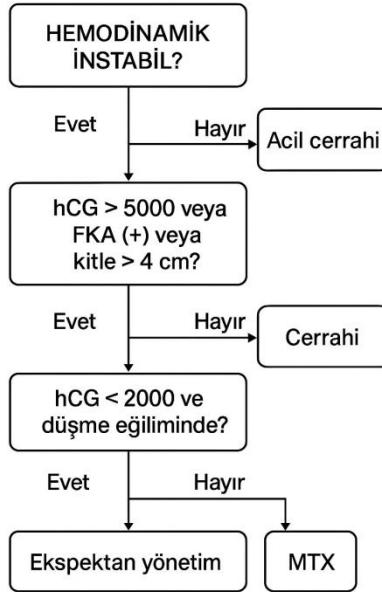
Ekspektan Yönetim

Ekspektan yönetim, ektopik gebelikte dikkatle seçilmiş ve klinik olarak stabil hastalarda invaziv girişimlerden kaçınmayı amaçlayan, fizyolojik çözülmenin beklendiği konservatif bir tedavi yaklaşımıdır. Bu yöntemin uygulanabilmesi için hastanın klinik olarak iyi durumda olması, karın ağrısının hiç olmaması veya minimal düzeyde bulunması ve ultrasonografide rüptür lehine

serbest sıvı ya da geniş ektopik kitle gibi komplikasyon bulgularının olmaması gerekir.

Resim 1 Ektopik gebelikte tedavi seçimi (63,65)

Ektopik Gebelikte Uygun Tedavi Seçimi



ACOG kriterlerine göre ekspektan yönetimin en önemli belirleyicilerinden biri β -hCG düzeyinin 2000 IU/L'nin altında olması ve seri ölçümlerde düşme trendi göstermesidir; çünkü bu durum gebeliğin spontan rezolüsyona gittiğinin en güçlü biyokimyasal göstergesidir (66). Seçilmiş uygun hastalarda ekspektan yaklaşımın başarı oranı %70–80 arasında bildirilmiş olup, başarısızlık durumunda medikal veya cerrahi tedaviye geçiş gerekmektedir (67). Yönetim sürecinde hastalar yakın izlem altında tutulur; genellikle haftalık β -hCG takipleri yapılır ve değerlerin düzenli olarak düşmeye devam etmesi beklenir. Klinik kötüleşme,

ağrının artması veya β -hCG düşüşünün durması gibi durumlarda tedavi stratejisi yeniden değerlendirilir. Literatürdeki meta-analizler, dikkatle seçilmiş olgularda ekspektan yönetimin hem metotreksat tedavisine yakın başarı oranlarına sahip olduğunu hem de uzun dönem fertilité sonuçlarının benzer olduğunu göstermektedir (68). Bu nedenle ekspektan yönetim, özellikle düşük başlangıç β -hCG düzeyine sahip, stabil ve semptomsuz hastalarda güvenli ve etkili bir seçenek olarak değerlendirilmektedir.

Medikal Tedavi

Metotreksat (MTX) tedavisi, ektopik gebelikte hemodinamik olarak stabil ve dikkatle seçilmiş hastalarda cerrahi dışı en etkili tedavi yöntemidir. Folat antagonistleri sınıfında yer alan MTX, trofoblast hücrelerinde DNA sentezini inhibe ederek embriyonik dokunun gerilemesini sağlar ve bu mekanizması nedeniyle özellikle erken evredeki ektopik gebeliklerde yüksek başarı oranları sunar. MTX tedavisine uygunluk için hastanın hemodinamik olarak stabil olması, fetal kalp aktivitesinin bulunmaması, ektopik kitlenin genellikle 3.5–4 cm'den küçük olması ve başlangıç β -hCG düzeyinin çoğu kılavuza göre 5000 IU/L'nin altında olması beklenir (69). Ayrıca hastanın tedavi sürecine uyumlu olması ve yakın takip ziyaretlerine gelebilecek durumda olması büyük önem taşır. Öte yandan MTX, bazı klinik durumlarda kontrendikedir; karaciğer ve böbrek yetmezliği, immün yetmezlik, hemoperitoneum varlığı, aktif emzirme dönemi, aktif gastrointestinal ülser ya da fetal kalp aktivitesinin pozitif olması gibi durumlarda MTX kullanılmamalıdır (70).

MTX uygulamasında üç temel protokol bulunmaktadır. En yaygın kullanılan tek doz protokolünde, hastaya 50 mg/m² intramüsküler MTX uygulanır; kolay uygulanabilir ve yan etkileri nispeten daha azdır ancak bazı olgularda ek doz gerektirebilir. İki

doz protokolünde, gün 0 ve 4'te MTX uygulanarak başarı oranı artırılır; yan etkiler tek doza göre biraz daha fazladır. Çoklu doz protokolü ise MTX ile birlikte lökoverin kurtarma tedavisini içerir ve en yüksek başarı oranına sahip protokoldür; buna karşın mukozit, hepatotoksisite gibi yan etkiler daha belirgindir. Literatürde başarı oranları tek doz için yaklaşık %88, iki doz için %93 ve çoklu doz uygulamalarında %95 seviyesine ulaşmaktadır (71).

Tedavi sürecinin en kritik basamağı β -hCG izlemidir. Özellikle tedavinin 4. ve 7. günleri arasındaki β -hCG düşüşü önem taşır; bu dönemde en az %15'lik bir düşüş beklenmektedir (72). Bu düşüş sağlanamazsa, tedavi başarısızlığı ya da yetersiz yanıt düşünülerek ek MTX dozu uygulanır. HCG düşüşü yeterli olduğunda ise haftalık takipler ile değer sıfırlanana kadar izlem sürdürülür. MTX tedavisi, uygun adaylarda cerrahi gereksinimini azaltan, yüksek başarı oranlı ve fertilitiyi koruyucu bir seçenektir.

Tablo 3 Metotreksat tedavi protokollerinin karşılaştırılması

Protokol	Uygulama	Avantajlar	Dezavantajlar
Tek doz	50 mg/m ² (im)	Kullanımı kolay, yan etki az	Ek doz gerekebilir
Çift doz	Gün 0 ve 4: 50 mg/m ² (im)	Tek dozdan daha yüksek başarı	Orta düzeyde yan etki
Çoklu doz	Mtx 1 mg/kg (1-3-5-7. günler) Folinik asit: 0.1 mg/kg (2-4-6-8. günler)	En yüksek başarı oranı	En fazla yan etki (mukozit, hepatotoksisite)

Cerrahi Tedavi

Ektopik gebelikte cerrahi tedavi, özellikle hemodinamik instabilite, rüptür şüphesi, metotreksat (MTX) tedavisine uygun olmama ya da tıbbi tedaviye yanıt alınamaması gibi durumlarda ilk tercih olarak uygulanmaktadır. Klinik pratiğin büyük kısmında laparoskopi, hem daha düşük postoperatif morbidite hem de daha

hızlı iyileşme süresi nedeniyle altın standart cerrahi yaklaşım olarak kabul edilir. Cerrahi gerekliliği artıran başlıca endikasyonlar arasında fetal kalp aktivitesinin varlığı, serum hCG düzeylerinin >5000 IU/L olması, ektopik kitlenin >4 cm ölçülmesi ve hastada intraabdominal kanama bulgularının gözlenmesi yer alır (73,74). Cerrahi yaklaşım temel olarak salpenjektomi ve salpingostomi tekniklerinden oluşur. Salpenjektomi, tüpün tamamen çıkarılması esasına dayanır ve rekürrens riskinin en düşük olduğu yöntem olarak kabul edilmekle birlikte, tüp kaybı nedeniyle fertilité üzerinde hafif olumsuz bir etki yaratabilir. Buna karşın salpingostomi, tüpün korunmasını sağlayarak özellikle gelecekteki gebelik arzusu yüksek olan hastalarda daha avantajlı bir seçenek sunar; ancak persistan trofoblast gelişme riski %5–20 arasında değişmektedir ve hastaların yakın hCG takibi gereklidir. Literatürdeki meta-analizlerde, Hao ve ark. (2023) MTX tedavisinin cerrahi yaklaşıma kıyasla daha yüksek intrauterin gebelik (IUG) oranı sağladığını göstermiştir (75). Cerrahi tekniklerin kendi içinde karşılaştırıldığı çalışmalarda ise salpingostominin fertilitéyi koruma açısından salpenjektomiye göre daha üstün olduğu; Hao ve ark.'nın meta-analizinde salpingostominin IUG oranını anlamlı derecede artırdığı (OR=1.61) bildirilmiştir (76). Bu bulgular, cerrahi tedavi kararının her hasta için bireysel faktörler, fertilité beklentisi ve klinik stabilite temel alınarak titizlikle verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Spesifik Yerleşimli Ektopik Gebelikler

Özel yerleşimli ektopik gebelikler, tubal ektopik gebeliklere kıyasla oldukça nadir görülmekle birlikte, taşıdıkları ciddi komplikasyon riskleri nedeniyle klinik açıdan önemli bir grubu oluşturur. Literatürdeki olguların büyük kısmı vaka serilerine dayanmakta olup, randomize kontrollü çalışma sayısının azlığı nedeniyle tanı ve tedavi algoritmaları çoğunlukla uzman

görüşlerine dayanmaktadır (77). Bu lokalizasyonların her biri kendine özgü tanısal güçlükler ve tedavi stratejileri gerektirir.

Servikal gebelik, tüm ektopik gebeliklerin %0.1'inden daha azını oluşturur ve erken dönemde masif hemoraji riskiyle karakterizedir (78). Tanıda ultrasonografi temel araçtır; uterin kavitenin boş olması, servikal kanal içinde gebelik kesesi görüntülenmesi, peritrofoblastik akım varlığı ve “sliding sign” negatifliği tanıyı destekler (79). Sliding sign TVUS sırasında, prob ile hafif basınç uygulanarak gebelik kesesinin yer değiştirme hareketinin değerlendirilmesidir. Bu manevrada amaç, gebelik kesesinin servikal kanal içinde serbestçe kayıp kaymadığını gözlemlemektir. Pozitif sliding sign (gebelik kesesinin bası ile yer değiştirmesi) servikal gebeliği dışlamamızı sağlarken negatif sliding sign (gebelik kesesinin bası ile yer değiştirmemesi) servikal gebelik için tanısal kabul edilir. Tedavide sistemik veya intraamniyotik MTX, uterin arter embolizasyonu (UAE), histeroskopik rezeksiyon gibi seçenekler bulunmakla birlikte, masif kanama gelişen dirençli olgularda histerektomi gerekebilir (80). RCOG rehberlerine göre, servikal gebelikte kanama riski yüksek olduğundan uterin arter embolizasyonu + Metotreksat kombinasyonu ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir.

İnterstisyel (kornual) gebelik, fallop tüpünün uterin duvar içindeki interstisyel segmentine yerleşir ve geniş myometrial distansiyon kapasitesi nedeniyle rüptür çoğu zaman geç döneme, 8–16 haftalara kadar sarkabilir. Rüptür durumunda mortalitenin %2–3'e kadar çıkabilmesi bu lokalizasyonda gelişen ektopik gebelikleri yüksek riskli yapmaktadır (81). TVUS'da uterin kaviteden ayrı, myometrium ile çevrili bir gebelik kesesi ve “interstitial line sign” ayırt ettirici bulgulardır (82). Interstitial line sign, uterusun endometrial kavitesinden interstisyel gebelik kesesine doğru uzanan ince, hiperekojen (parlak) bir çizgidir. Bu çizgi, tuba interstisyelisin uterin kaviteye açıldığı bölgedeki

interstisyel tubal kanalın ekojenitesini yansıtır. Uzun ince hiperekojen çizgi, uterin kaviteden ektopik gebelik kesesine doğru uzanır. Bu çizgi genellikle kesenin medial tarafında izlenir. Sadece interstisyel ektopik gebeliklerde görülür; tubal veya intrauterin gebeliklerde görülmez. Tanısal doğruluğu yüksektir: Interstitial line sign, erken dönemde tanıyı koymayı sağlayan en değerli bulgulardan biridir.

Tedavi sistemik veya lokal MTX uygulamasını, laparoskopik kornual rezeksiyon veya wedge rezeksiyon gibi cerrahi seçenekleri içermekte olup, komplikasyon riski yüksek olgularda uterin arter embolizasyonu eklenebilir (83).

Ovarian gebelik, tüm ektopik gebeliklerin %1–3’ünü oluşturur ve genellikle erken dönemde rüptüre eğilim gösterir (84). Tanısal olarak çoğu zaman intraoperatif olarak fark edilir. Tedavinin temelini laparoskopik wedge rezeksiyonu ve hemostaz sağlayan cerrahi teknikler oluşturur. MTX tedavisi ovarian implantasyon nedeniyle çoğu olguda etkisiz olduğundan cerrahi yaklaşım önceliklidir.

Abdominal gebelik, döllenmiş ovumun peritoneal yüzeylere implantasyonu ile karakterize olup, maternal mortalite tubal ektopik gebeliklere kıyasla yaklaşık 8 kat daha yüksektir (85). Tanıda fetüsün uterin kavite dışında görülmesi, plasentanın major vasküler yapılar anormal yapışma ihtimali ve gerekirse MRI değerlendirmesi önem taşır (86). Cerrahi tedavide laparoskopi veya laparotomi uygulanmakla birlikte, plasentanın majör vasküler yapılar invazyonu bulunan olgularda plasentanın tamamen çıkarılmaya çalışılmaması, komplikasyonları azaltmak için RCOG tarafından önerilmektedir (87).

Sezaryen skar gebeliği (CSP), sezaryen oranlarındaki artış ve erken gebelikte TVUS kullanımının yaygınlaşmasıyla giderek daha sık tanınan özel bir yerleşimdir (88). Tanıda gebelik kesesinin

endometriyum–skar arası boşlukta izlenmesi, belirgin peritrofoblastik akım ve myometrium kalınlığının 4 mm’nin altına inmesi tipiktir. Tedavide sistemik ve lokal MTX, uterin arter embolizasyonu + MTX kombinasyonu, histeroskopik rezeksiyon veya laparoskopik wedge rezeksiyon yer alır; hayatı tehdit eden olgularda histerektomi gerekebilir (89). Marchand’ın 2022 meta-analizine göre uterin arter embolizasyonu + MTX kombinasyonu %93 başarı oranı ile en etkili yöntem olup, tek başına MTX uygulamasının başarı oranı %71 olarak bildirilmiştir (90).

Tedavi Sonrası İzlem

Ektopik gebelik tedavisinden sonra izlem, hem hastanın güvenliği hem de tedavi başarısının belgelenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Tedavi modalitesi ne olursa olsun, β -hCG seviyelerinin düşüş dinamiği, rezidüel trofoblast varlığının belirlenmesi ve olası komplikasyonların erken tespiti izlem protokolünün temelini oluşturur. MTX uygulanan hastalarda ilaç yan etkilerinin değerlendirilmesi, cerrahi uygulanan hastalarda ise rezidüel doku olasılığına yönelik yakın takip önemlidir. Aşağıda tedavi yöntemlerine göre detaylandırılmış izlem önerileri sunulmuştur.

Metotreksat tedavisi sonrası izlem: ilacın etkisinin yeterli olup olmadığının belirlenmesi amacıyla β -hCG değerlerinin seri ölçümlerine dayanır. Standart yaklaşımda 4. ve 7. günlerde β -hCG düzeylerinin tekrar edilmesi ve bu iki ölçüm arasında en az %15 oranında düşüş görülmesi gerekir (91). Bu düşüş kriterini karşılamayan hastalarda ek doz MTX uygulanması önerilir. Yeterli yanıt alındıktan sonra β -hCG düzeyleri haftalık olarak takip edilir ve tamamen negatifleşene kadar izlem sürdürülür; bu süreç genellikle 2–8 hafta arasında değişebilir.

MTX tedavisinin yan etkileri çoğunlukla hafiftir; en sık görülenler stomatit, bulantı, kusma ve karaciğer enzimlerinde

yükselme gibi gastrointestinal ve hepatik yakınmalardır. Nadir durumlarda kemik iliği supresyonu gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir ve bu nedenle tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri izlemde değerlendirilebilir (92). Ayrıca MTX, folat metabolizmasını etkilediğinden tedavi sonrası en az 3 ay boyunca gebelik planlanmaması, hem embriyonik gelişim açısından hem de maternal güvenlik açısından önerilmektedir (93).

Salpingostomis sonrası izlem: salpingostomi uygulanan hastalarda izlem özellikle önemlidir çünkü bu yöntemde tüp korunmakla birlikte rezidüel trofoblast gelişme riski %5–20 arasında bildirilmektedir (94). Trofoblast dokusunun tamamen temizlenip temizlenmediğini değerlendirmek için β -hCG düzeyleri haftalık olarak takip edilir. Eğer β -hCG değerleri beklenen şekilde düşmez veya plato çizerse persistans düşünülebilir ve MTX tedavisi gerekebilir. Nadiren, persistan trofoblast medikal tedaviye rağmen gerilemezse ikinci bir cerrahi müdahale gündeme gelebilir. Bu nedenle salpingostomi sonrası izlem süreci, salpenjektomiye kıyasla daha uzun ve dikkatli bir değerlendirme gerektirir.

Salpenjektomi sonrası izlem: salpenjektomi sonrası izlem daha basit bir süreçtir çünkü ektopik gebeliğin yerleştiği tüp tamamen çıkarıldığı için rezidüel trofoblast riski oldukça düşüktür (<%2) (95). Bu nedenle çoğu hastada ek tedavi gereksinimi olmaz. Ancak yine de β -hCG düzeylerinin postoperatif dönemde bir süre takip edilmesi önerilir; düşüş beklenen hızda gerçekleşmezse nadiren de olsa persistan trofoblast olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak salpenjektomi sonrası iyileşme hızlıdır ve fertilité sonuçları, diğer tüp anatomik olarak sağlamsa olumlu seyreder.

Tedavi Sonrası Fertilité Sonuçları

Ektopik gebelik tedavisi sonrası fertilité sonuçları, özellikle üreme çağındaki kadınlar açısından kritik bir klinik parametredir. Hem medikal hem cerrahi tedavinin uzun dönem üreme sonuçları farklı

dinamikler içerir ve klinisyen, hastanın tubal durumu, önceki infertilite öyküsü ve gelecekteki gebelik isteğini göz önünde bulundurarak tedavi stratejisini belirlemelidir. Genel olarak, tedavi yöntemleri arasında canlı doğum ya da intrauterin gebelik (IUG) oranları bakımından belirgin farklar olabileceği, ancak tekrarlayan ektopik gebelik riskinin çoğu yaklaşımda benzer olduğu gösterilmiştir.

Metotreksat ve cerrahinin fertilité açısından karşılaştırılması:

Hao ve ark. (2023) meta-analizine göre, MTX ile tedavi edilen kadınlarda cerrahi tedaviye kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek intrauterin gebelik oranları bildirilmiştir (OR=1.52) (96). Bu bulgu, tüpün korunmasıyla ilişkili olabileceği gibi, cerrahi sonrası oluşabilecek tubal hasarın azaltılmış üreme kapasitesine yol açmasıyla da açıklanabilir. Tekrarlayan ektopik gebelik oranları açısından ise MTX ve cerrahi tedavi yöntemleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (OR=1.12) (96). Uygun adaylarda MTX'in hem güvenli hem de fertilitéyi koruyucu bir seçenek olduğu, özellikle hemodinamik olarak stabil hastalarda tercih edilebileceğini unutmamalıyız..

Salpingostomi ve salpenjektomi sonrası fertilité:

Yapılan çalışmalarda fertilité açısından tüp koruyucu cerrahi olan salpingostominin, salpenjektomiye kıyasla daha yüksek IUG oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR=1.61; %95 CI 1.29–2.01) (97). Bununla birlikte, tekrarlayan ektopik gebelik riski açısından iki cerrahi yöntem arasında anlamlı fark bulunmamıştır (OR=1.21) (97). RCOG rehberine göre, özellikle fertilité potansiyelini korumak isteyen ve sağlam kontralateral tüpe sahip olmayan olgularda salpingostomi uygun bir seçenek olabilir; ancak bu yaklaşımda persistan trofoblast riskinin %5–20 arasında olması nedeniyle yakın β -hCG takibi zorunludur (98). Bunun aksine, salpenjektomi sonrası persistan trofoblast riski oldukça düşük

olmakla birlikte (<%2), tüpün tamamen çıkarılması nedeniyle uzun dönem fertilité potansiyeli azalabilir.

Ekspektan yönetimin fertilité üzerine etkisi: Ekspektan yönetim, uygun seçilmiş hastalarda minimal invaziv ve tubal bütünlüğü koruyucu bir yaklaşım olarak ön plana çıkmaktadır. Literatürde ekspektan yönetim uygulanan olgularda intrauterin gebelik oranlarının MTX tedavisine benzer olduğu bildirilmektedir (99). Aynı zamanda bu grupta tekrarlayan ektopik gebelik oranlarının daha düşük olması, tüpe yönelik dış müdahalenin minimal seviyede olmasının bir sonucu olarak değerlendirilmektedir. Ancak ekspektan yönetimin yalnızca β -hCG düzeyi düşük olan, semptomları minimal ve rüptür riski taşıyan bulguları olmayan hastalarda güvenle uygulanabileceği unutulmamalıdır.

Yardımcı üreme teknikleri (ART) ile ektopik gebelik tedavisi sonrası fertilité: Ektopik gebelik öyküsünün, IVF veya diğer yardımcı üreme yöntemlerinde başarıyı anlamlı biçimde azaltmadığı gösterilmiştir (100). Ancak doğal konsepsiyon şansı, tubal hasar veya unilateral salpenjektomi nedenleriyle azalabilir. Bu durum, IVF protokollerinin sağladığı bypass etkisi ile büyük ölçüde kompanse edilebilir. Tek tüpü olan kadınlarda doğal yolla gebelik oranlarında hafif bir azalma olsa da, ART uygulamalarında klinik gebelik ve canlı doğum oranları genellikle korunmuştur. Bu nedenle ektopik gebelik sonrası infertilite gelişen hastalarda ART, etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir.

SONUÇ

Ektopik gebelik, modern obstetrik pratiğinde erken tanı yöntemlerinin yaygınlaşmasına rağmen hâlen ciddi morbidite ve mortalite potansiyeli taşıyan bir klinik tablodur. Transvajinal ultrasonografi ve kantitatif β -hCG ölçümlerindeki gelişmeler tanıyı kolaylaştırmış, böylece rüptüre ektopik gebelik oranları belirgin şekilde azalmıştır. Bununla birlikte, klinik pratiğin önemli bir

bölümü hâlen belirsiz lokalizasyonlu gebeliklerin (PUL) doğru yönetimi, optimal tedavi seçimi ve fertilité açısından en uygun yaklaşımların belirlenmesine dayanır.

Tedavide temel amaç, anne sağlığını güvence altına almak, rüptür ve hemoperitoneum gelişimini önlemek, gereksiz cerrahi girişimden kaçınmak **ve** gelecekteki fertilitéyi korumaktır. Hemodinamik olarak stabil, kitle boyutu küçük ve β -hCG düzeyi düşük hastalarda ekspektan yaklaşım veya metotreksat tedavisi, yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranlarıyla etkili seçeneklerdir. Meta-analiz verileri, uygun seçilmiş hastalarda MTX'in cerrahiye kıyasla benzer hatta bazı durumlarda daha yüksek intrauterin gebelik oranlarına ulaşabildiğini göstermektedir (75,96). Buna karşılık fetal kalp aktivitesi, geniş kitle, yüksek β -hCG düzeyleri veya rüptür bulguları varlığında cerrahi tedavi kaçınılmazdır.

Cerrahi tedavide laparoskopi, daha düşük kan kaybı, daha hızlı iyileşme ve daha az adezyon gelişimi nedeniyle altın standart olarak kabul edilmektedir. Salpingostomi, tüpü koruduğu için fertilité açısından avantaj sağlasa da persistan trofoblast riski nedeniyle sıkı takip gerektirir. Salpenjektomi ise rekürrens riskinin daha düşük olması ve takip gereksiniminin ortadan kalkması açısından bazı olgularda daha uygun olabilir. Bu nedenle cerrahi yaklaşım, hastanın fertilité isteği, karşı taraf tuba uterinanın durumu ve klinik bulgular çerçevesinde bireyselleştirilmelidir.

Özel yerleşimli ektopik gebelikler (servikal, interstisyel, ovarian, abdominal ve sezaryen skar gebelikleri) nadirdir ancak yüksek morbidite riskleri nedeniyle erken tanı ve multidisipliner yönetim gerektirir. Özellikle sezaryen skar gebeliğinin artan insidansı, obstetrik cerrahi ve erken gebelik izlem protokollerinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Bu olgularda transvajinal ultrasonografi ve Doppler kullanımı tanısal olarak kritik rol oynarken, tedavi sistemik/lokal MTX, uterin arter embolizasyonu

ve minimal invaziv cerrahi yöntemlerinin kombinasyonlarını içerebilir.

Fertilite sonuçları açısından değerlendirildiğinde; ekspektan, MTX ve salpingostominin uygun hastalarda benzer ve tatmin edici intrauterin gebelik oranları sağladığı; salpenjektominin ise tüp kaybı nedeniyle fertilitayı bir miktar azaltabildiği görülmektedir. ART uygulamalarında ise ektopik gebelik öyküsünün başarıyı minimal etkilediği bildirilmektedir. Tüm tedavi yaklaşımlarında dikkat edilmesi gereken nokta, hastanın bireysel risk profili ve gebelik planlarının mutlaka yönetim stratejisine dahil edilmesidir.

Sonuç olarak, ektopik gebelik multidisipliner yaklaşım gerektiren, ancak güncel tanı teknikleri ve kanıta dayalı tedavi seçenekleri sayesinde başarılı bir şekilde yönetilebilen bir durumdur. Klinik karar verme sürecinin her aşamasında ACOG, RCOG ve NICE gibi uluslararası kılavuzların önerilerinin dikkate alınması, tedavi başarısını artırmakta ve komplikasyonları azaltmaktadır. Gelecekteki araştırmaların özellikle erken tanı için biyobelirteçlerin geliştirilmesi, MTX etkinliğini öngören prediktif modellerin oluşturulması ve sezaryen skar gebelikleri için standart tedavi algoritmalarının belirlenmesi üzerine yoğunlaşması beklenmektedir.

Kaynakça

1. Barnhart KT. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;361:379-387.
2. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol*. 2017;130:366–373.
3. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic pregnancy: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):599–606.
4. Shaw JL, Dey SK, Critchley HO, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2010;16:432–444.
5. Cacciatore B, Stenman UH, Ylostalo P. Early screening for ectopic pregnancy in high-risk symptom-free women. *Lancet*. 1994;343:517–518.
6. Morris RK et al. The impact of COVID-19 on ectopic pregnancy presentations. *BJOG*. 2021;128:114–122.
7. van Mello NM et al. Ectopic pregnancy: how the diagnostic and therapeutic management has changed. *Fertil Steril*. 2012;98:1066–1073.
8. Tulandi T, Saleh A. Surgical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42:31–38.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2013;100:638–644.
10. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131:e91–e103.
11. RCOG Green-top Guideline No. 21: The investigation and management of the small ectopic pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2016.
12. Walker JJ. Ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50:89–99.
13. WHO Maternal Mortality Report 2023. World Health Organization.

14. Hoover KW et al. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States. *Obstet Gynecol.* 2010;115:495–502.
15. Bouyer J et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis. *Am J Epidemiol.* 2003;157:185–194.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Ectopic pregnancy—United States, 1990–2019.
17. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet.* 2005;366:583–591.
18. Xiong X et al. Intrauterine device failure and ectopic pregnancy risk. *Contraception.* 2022;105:21–28.
19. Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Surv.* 2015;70:375–382.
20. Talbot K et al. Heterotopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(1):7–12.
21. Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update.* 1999;5:433–447.
22. Bakken IJ et al. PID and the risk of ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 2016;31:1154–1161.
23. Kirk E et al. Recurrent ectopic pregnancy risk. *Hum Reprod.* 2014;29:1367–1373.
24. Mol BW et al. Surgical factors and ectopic pregnancy risk. *Obstet Gynecol.* 1997;90:583–587.
25. Clayton HB et al. Assisted reproduction and ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2006;85:47–54.
26. Horne AW et al. The effect of smoking on tubal function. *Hum Reprod.* 2002;17:2225–2230.
27. Neal MS et al. Ciliary dysfunction after nicotine exposure. *Reprod Toxicol.* 2005;20:303–313.
28. Brosens I et al. Endometriosis and tubal pathology. *Fertil Steril.* 2013;99:529–535.
29. Li C et al. IUD use and ectopic pregnancy risk. *Contraception.* 2015;91:1–6.
30. Sinei SK et al. PID, sexual behavior and EG risk. *East Afr Med J.* 1996;73:553–556.

31. Bouyer J. Risk factor-free ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 2003;18:191–198.
32. Jansen RP. Fallopian tube physiology. *Fertil Steril.* 1984;41:1020–1035.
33. Lyons RA et al. Tubal epithelial biology and ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 2006;21:39–44.
34. Clayton HB et al. Interstitial pregnancy overview. *Obstet Gynecol.* 2006;107:155–162.
35. Rock JA, Jones HW. Te Linde's Operative Gynecology. 12th ed. Wolters Kluwer; 2019.
36. Tay JI, Moore J, Walker JJ. Pathogenesis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55:377–385.
37. Shaw JL et al. Smoking-induced ciliary dysfunction. *Hum Reprod Update.* 2016;22:1–13.
38. Fanchin R et al. Embryo factors in ectopic implantation. *Hum Reprod.* 2001;16:258–262.
39. Paltieli Y et al. Progesterone and tubal motility. *Gynecol Endocrinol.* 2000;14:343–349.
40. Strandell A et al. Embryo transfer techniques and EG. *Fertil Steril.* 2000;73:50–55.
41. Kirk E et al. Symptoms in ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:321–327.
42. Morse CB et al. Classical triad frequency. *Obstet Gynecol.* 2012;119:548–552.
43. Condous G et al. Vaginal bleeding patterns in EG. *BJOG.* 2007;114:142–147.
44. Barnhart KT. Bleeding and early pregnancy loss. *N Engl J Med.* 2018;378:843–851.
45. Dart RG et al. Abdominal pain features in EG. *Ann Emerg Med.* 2002;40:473–481.
46. Stovall TG et al. Ruptured EG mortality. *Obstet Gynecol.* 1990;75:417–422.
47. Condous G et al. Clinical exam utility in EG. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:770–775.
48. Barnhart KT et al. PUL definitions. *Fertil Steril.* 2011;95:491–494.
49. Crochet JR et al. PUL management. *Obstet Gynecol.* 2013;122:589–597.

50. Connolly A et al. hCG rise patterns. *Obstet Gynecol.* 2013;121:65–70.
51. Seeber BE. hCG kinetics in EG. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55:93–99.
52. Bree RL. Discriminatory zone evidence. *Radiology.* 1989;171:203–208.
53. Doubilet PM et al. Early pregnancy failure diagnosis. *N Engl J Med.* 2013;369:1443–1451.
54. Nyberg DA et al. USG features of EG. *Radiology.* 1987;164:753–756.
55. van Mello NM et al. PUL outcomes. *Hum Reprod.* 2012;27:2399–2403.
56. Condous G et al. PUL prevalence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:770–775.
57. Elson J et al. RCOG PUL management. Green-top Guideline 21; 2016.
58. Mol BW et al. Progesterone accuracy. *Hum Reprod.* 1998;13:3220–3227.
59. ACOG PB 193. Tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131:e91–e103.
60. RCOG Green-Top 21. Ectopic pregnancy management. 2016.
61. NICE Guideline: Ectopic pregnancy and miscarriage. NG126; 2019.
62. Elson J et al. Diagnosis and management of EG. *BJOG.* 2016;123:e15–e55.
63. Kirk E. Role of serial hCG in EG. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55:418–428.
64. Barnhart KT, Gosman G et al. Defining MTX success. *Fertil Steril.* 2003;80:1034–1039.
65. Menon S et al. Factors predicting MTX failure. *Hum Reprod.* 2007;22:138–143.
66. Stika CS. MTX indications and contraindications. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55:439–447.
67. Korhonen J et al. Expectant management outcomes. *Obstet Gynecol.* 1994;84:795–798.
68. Bangsgaard N et al. Medical vs expectant management meta-analysis. *Hum Reprod.* 2003;18:2367–2373.

69. Practice Committee ASRM. MTX guidelines. *Fertil Steril*. 2013;100:638–644.
70. Study Group on MTX Safety. MTX toxicity. *Obstet Gynecol*. 2001;98:343–348.
71. Barnhart K et al. Two-dose vs single-dose MTX. *Obstet Gynecol*. 2007;110:372–379.
72. Seeber BE et al. hCG trend predictions. *Obstet Gynecol*. 2006;107:605–610.
73. Tulandi T et al. Surgical options in EG. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42:31–38.
74. Parker VL, Srinivas M. Surgical criteria risk. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39:403–421.
75. Hao HJ et al. Reproductive outcomes after EG treatment: Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102:e32822.
76. Zhang W et al. Salpingostomy vs salpingectomy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;154:568–575.
77. Bouyer J et al. Rare ectopic pregnancies. *Hum Reprod*. 2002;17:3224–3230.
78. Jurkovic D et al. Cervical pregnancy review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38:506–515.
79. Fylstra DL. Cervical implantation diagnostic criteria. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:1–8.
80. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Cervical pregnancy management. *J Ultrasound Med*. 2016;35:1005–1014.
81. Moawad NS et al. Interstitial pregnancy overview. *Obstet Gynecol*. 2010;115:110–114.
82. Ackerman TE et al. Interstitial line sign. *Radiology*. 1993;189:83–87.
83. Soriano D et al. Surgical management of interstitial EG. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23:90–96.
84. Comstock C. Ovarian ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2005;24:1567–1573.
85. Rahaman J et al. Abdominal EG—maternal mortality. *Obstet Gynecol*. 2004;104:439–444.
86. Atrash HK et al. Abdominal pregnancy diagnosis. *Obstet Gynecol*. 1990;75:422–424.
87. RCOG rare ectopic pregnancy guidance.

88. Rotas MA et al. Cesarean scar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1373–1381.
89. Timor-Tritsch IE et al. CSP management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:406–419.
90. Marchand G et al. Systematic review: CSP treatment outcomes. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022;29:612–624.
91. Brown DL et al. MTX monitoring protocols. *Radiology.* 1990;176:671–675.
92. Usta IM et al. MTX toxicity in gynecology. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:216–221.
93. ASRM Committee. MTX and subsequent pregnancy. *Fertil Steril.* 2013;100:638–644.
94. Hajenius PJ et al. Persistent trophoblast after salpingostomy. *Hum Reprod.* 1995;10:123–127.
95. Fernandez H et al. Salpingectomy outcomes. *Fertil Steril.* 1998;69:984–990.
96. Hao HJ et al. Meta-analysis EG outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2023;102:e32822.
97. Zhang W et al. Salpingostomy vs salpingectomy analysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;154:568–575.
98. RCOG—Fertility outcomes after EG. Supplement to GTG 21.
99. Sawyer E et al. Expectant management success. *BJOG.* 2013;120:115–122.
100. van Mello NM et al. Fertility after EG. *Hum Reprod.* 2012;27:2399–2403.

BÖLÜM 4

POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PCOS)’DA METABOLİK FENOTİPLEME VE KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ

AYKUT KINDAN¹

Giriş

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6–15’ini etkileyen, heterojen yapıda ve hem üreme sağlığını hem de metabolik işlevleri önemli ölçüde etkileyen kompleks bir endokrin bozukluktur. Klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm, ovulatuar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisinin farklı kombinasyonlarla bir araya gelmesiyle tanımlanan bu sendrom, insülin direnci, kompensatuvar hiperinsülinemi, abdominal obezite, dislipidemi ve kronik inflamasyon gibi belirgin metabolik bileşenler ile yakından ilişkilidir (1). Güncel çalışmalar, PCOS’lu kadınların yaklaşık %50–70’inde değişen derecelerde insülin direnci bulunduğunu ve bu durumun kardiyometabolik hastalık riskini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Hastalığın fenotipik çeşitliliği; genetik, epigenetik, çevresel ve yaşam tarzına bağlı faktörlerle şekillenen geniş bir metabolik yelpaze oluşturmakta, bu da tek tip tedavi yaklaşımlarının yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Bu bağlamda, metabolik fenotipleme; hastalığın heterojen doğasını anlamada, risk gruplarını belirlemede ve tedaviyi bireyselleştirerek klinik sonuçları iyileştirmede giderek daha fazla önem kazanmaktadır (2).

¹ Uzm. Dr. , Nurdağı Devlet Hastanesi, Department of Obstetrics and Gynecology, Orcid: 0000-0002-0962-1036

Polikistik Over Sendromunun Tanımı ve Epidemiyolojisi

Polikistik over sendromu (PCOS), hiperandrojenizm, ovulatuar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisinin değişen kombinasyonlarıyla karakterize, etiyolojisi multifaktöriyel bir endokrinopati olup üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen hormon bozukluklarından biridir. 1990 NIH, 2003 Rotterdam ve 2006 AE-PCOS tanı kriterleri arasındaki farklılıklar nedeniyle bildirilen prevalans oranları geniş bir aralıkta seyretmekle birlikte, PCOS'un genel popülasyonda yaklaşık %6–15, bazı çalışmalarda ise tanı kriterine bağlı olarak %4–21 arasında değiştii bildirilmiştir (3). Etnik ve coğrafi farklılıklar hastalığın fenotipik görünümünü ve metabolik yükünü belirgin şekilde etkilemekte; örneğin Güney Asya kadınlarında obez olmayan fenotiplerde bile daha yüksek insülin direnci ve glukoz intoleransı saptanırken, Akdeniz bölgesinde hiperandrojenik fenotipin daha baskın olduğu bilinmektedir. PCOS'un erken menarştan itibaren ortaya çıkması, yaşam boyu devam eden metabolik riskleri ve üreme fonksiyonları üzerindeki etkileri nedeniyle halk sağlığı açısından önemli bir morbidite nedenidir (4).

PCOS Patofizyolojisi ve Temel Biyolojik Mekanizmalar

Hipoandrojenizm ve Folliküler Gelişim Bozukluğu

PCOS'un temel üreme patofizyolojisini, overdeki teka hücrelerinden aşırı androjen üretimi ve buna bağlı olarak follikülogenezde ortaya çıkan duraklama oluşturur. Artmış luteinizan hormon (LH) sekresyonu, insülinin teka hücrelerinde steroidogenezi artırmasıyla birleşerek androjen fazlalığını pekiştirir (5). Bu durum, granüloza hücrelerinin FSH'ya yanıtını azaltarak folliküllerin dominant follikül gelişimi göstermeden 2–9 mm aralığında küçük kistlere dönüşmesine yol açar. Arrest olan folliküller hem ovulatuar disfonksiyona hem de kronik anovulatuar

sikluslara neden olur. Hipoandrogenizm ifadesi literatürde nadiren kullanılsa da, PCOS'un özünde hiperandrojenizmin yer aldığı; bunun da folliküler gelişimi bozarak üreme sonuçlarını olumsuz etkilediği bilinmektedir (6).

İnsülin Direnci ve Hiperinsülineminin Etkileri

PCOS'lu kadınların yaklaşık %50–70'inde görülen insülin direnci, sendromun hem metabolik hem de üreme sistemine ilişkin belirgin semptomlarının merkezindedir. Periferik dokularda azalmış insülin duyarlılığı, pankreas β -hücrelerinden kompensatuvar hiperinsülinemiye yol açar; insülin ise ovaryan teka hücrelerinde LH etkisini potansiyelize ederek androjen sentezini artırır (7). Aynı zamanda insülin, karaciğerde seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini azaltarak biyoyararlanabilir testosteron düzeylerini yükseltir. Bu mekanizmalar hiperandrojenizmi derinleştirirken, hiperglisemi ve visseral yağlanma gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin oluşmasına da zemin hazırlar (8).

Adipoz Dokunun Metabolik Rolü

Adipoz doku, özellikle visseral tip yağlanma, PCOS'un metabolik fenotipinin şekillenmesinde kritik rol oynar. Adipositlerden salınan leptin, adiponektin, rezistin ve proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-6) enerji dengesi, insülin duyarlılığı ve inflamatuvar yanıt üzerinde belirleyici etkilere sahiptir. Adiponektin düzeylerinin PCOS'ta belirgin şekilde düşük olması, insülin duyarlılığının azalmasına ve lipotoksositeye katkı sağlar. Visseral yağlanmanın artmasıyla serbest yağ asitlerinin dolaşıma fazla salınımı, karaciğer ve iskelet kasında glukoz metabolizmasını bozarak hem insülin direncini hem de dislipidemiye şiddetlendirir. Böylece adipoz doku, hormonal bozukluk ile metabolik yük arasındaki ilişkiyi sürdüren aktif bir endokrin organ haline gelir (9).

İltihabi Süreçler ve Oksidatif Stres

PCOS, düşük dereceli kronik inflamasyonun eşlik ettiği bir durum olup, inflamatuvar belirteçlerde (CRP, IL-6, TNF- α) ve hematolojik inflamasyon indekslerinde (NLR, PLR, SII) belirgin artış gösterir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin artmasıyla hücrel hasara yol açarak insülin sinyalizasyonunu bozar ve hiperandrojenizmi dolaylı olarak tetikler. İnflamasyon ve oksidatif stres arasındaki karşılıklı etkileşim, endotel fonksiyonunu zayıflatarak kardiyovasküler hastalık riskini yükseltir. Kronik inflamatuvar yükün folliküler mikroçevreyi de olumsuz etkilediği, oosit kalitesi ve embriyo gelişimini bozduğu bilinmektedir. Bu nedenle PCOS, yalnızca hormonal dengesizliklerle sınırlı kalmayan, aynı zamanda güçlü inflamatuvar ve metabolik bileşenler içeren sistemik bir sendromdur (10).

PCOS’da Metabolik Risk Profili ve Bileşenleri

İnsülin Direnci ve Glukoz Metabolizması Bozuklukları

PCOS’da insülin direnci, gerek obez gerekse normal kilolu fenotiplerde yüksek oranda görülmekte olup glukoz metabolizmasının bozulmasında temel mekanizmadır. Yaklaşık %50–70 oranında bildirilen insülin direnci, hepatik glukoz üretiminin artmasına ve periferik glukoz kullanımının azalmasına yol açarak bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet gelişim riskini belirgin şekilde artırır. OGTT yapılan çalışmalarda PCOS’lu kadınların %30’una varan oranlarda glukoz intoleransı saptanmıştır. İnsülin sinyalizasyonundaki bozukluk, steroidogenez üzerinde de etkili olup hiperandrojenizmi şiddetlendirerek metabolik ve üreme işlevleri arasındaki karşılıklı etkileşimi derinleştirir (8, 11).

Dislipidemi

Dislipidemi, PCOS'un en yaygın metabolik bileşenlerinden biri olup toplam kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde artış ile HDL kolesterolde azalma şeklinde tipik bir aterojenik profil oluşturur. Bu lipid paterni insülin direnci, artmış visseral yağlanma ve kronik inflamasyonun ortak etkileriyle şekillenir. Çalışmalar PCOS'lu kadınlarda trigliserid düzeylerinin ortalama %20–40, LDL düzeylerinin ise %10–15 oranında daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu aterojenik lipid profil kardiyometabolik hastalık gelişim riskini artırmakta, özellikle metabolik fenotipi baskın olan PCOS alt grubunda daha belirgin hale gelmektedir (12).

Obezite ve Visseral Yağlanma

PCOS'lu kadınların yaklaşık %40–80'inde obezite eşlik ederken, normal kilolu bireylerde dahi visseral yağ dokusunun fazla olması metabolik riski anlamlı şekilde yükseltir. Visseral yağlanma, serbest yağ asitlerinin dolaşıma fazla salınmasına, karaciğerde lipotoksisteye ve insülin sinyalizasyonunun bozulmasına neden olarak metabolik sendrom bileşenlerinin tetikleyicisidir. Gövde yağ dağılımının artmış bel çevresi ile karakterize olması, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini belirleyen güçlü bir antropometrik göstergedir. Bu nedenle visseral yağlanma, PCOS'un metabolik fenotipinde temel belirleyici olarak kabul edilmektedir (13).

Kardiyovasküler Risk Belirteçleri

PCOS, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin (insülin direnci, dislipidemi, obezite, hipertansiyon) yanı sıra non-tradisyonel risk belirteçlerinin de yükseldiği bir durumdur. Endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik artışı, karotis intima-media kalınlığında artış ve subklinik ateroskleroz göstergeleri PCOS'lu kadınlarda daha yüksek saptanmaktadır. Ayrıca yüksek hassasiyetli CRP (hs-CRP) düzeylerinin artışı, kronik inflamatuvar yükün kardiyovasküler risk üzerine olan etkisini desteklemektedir. Bu göstergeler, özellikle metabolik fenotipi baskın olan PCOS alt

gruplarında daha belirgin olup uzun dönem kardiyovasküler morbidite riskini artırır (14).

Endotelyal Disfonksiyon

Endotel hücrelerinin nitrik oksit üretimindeki azalma, oksidatif stres ve inflamatuvar sitokin fazlalığı nedeniyle PCOS'ta endotelyal disfonksiyon sık görülür. Endotel bağımlı vazodilatasyonun azalması, arteriyel sertliğin artması ve mikrovasküler fonksiyon bozuklukları subklinik aterosklerozun erken göstergeleridir. Çalışmalar PCOS'lu kadınlarda akım aracılı dilatasyon (FMD) değerlerinin belirgin şekilde düşük olduğunu ve bunun insülin direnci, visseral yağlanma ve inflamatuvar belirteçler ile korele olduğunu bildirmektedir. Bu mekanizma kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli bir köprü görevi görür (15).

Kronik İnflamasyon Göstergeleri

PCOS düşük dereceli kronik inflamasyonla karakterizedir ve sistemik inflamasyon göstergeleri olan NLR (nötrofil/lenfosit oranı), PLR (trombosit/lenfosit oranı) ve SII (systemic immune-inflammation index) değerlerinde anlamlı artış görülür. SII'nin (trombosit $\times$ nötrofil / lenfosit) özellikle metabolik fenotipi baskın PCOS olgularında daha yüksek olduğu, insülin direnci ve obezite ile güçlü ilişki gösterdiği bildirilmektedir. Artmış inflamatuvar yük, oksidatif stres mekanizmalarını tetikleyerek hem endotel fonksiyonunu bozmakta hem de üreme sonuçları üzerinde olumsuz etkide bulunmaktadır. Bu nedenle inflamatuvar indeksler, PCOS'un metabolik fenotipinin değerlendirilmesinde giderek daha fazla önem kazanan biyobelirteçlerdir (16).

Metabolik Fenotipleme Yaklaşımı

Reprodüktif Fenotip vs. Metabolik Fenotip

PCOS'un heterojen yapısı nedeniyle hastalar reprodüktif veya metabolik baskın fenotipler şeklinde sınıflandırılabilir.

Reprodüktif fenotipte anovulasyon, infertilite ve hiperandrojenik belirtiler ön planda iken metabolik fenotipte insülin direnci, dislipidemi, abdominal obezite ve inflamatuvar belirteçlerde artış temel belirleyicilerdir. Bu iki fenotip birbirinden tamamen bağımsız olmayıp hormonal ve metabolik yolların etkileşimi içinde yer alır. Ancak klinik pratikte fenotip ayrımı, tedavi hedeflerinin belirlenmesini kolaylaştırır ve hangi hastanın kardiyometabolik taramadan daha fazla yararlanacağını öngörme açısından önemlidir (17).

Obezitenin Merkezde Olduğu Fenotip

Obezite, özellikle visseral yağlanma ile karakterize olduğunda PCOS'un metabolik yükünü artıran anahtar bir bileşendir. Bu fenotipte obezite yalnızca insülin direncini tetiklemekle kalmaz, aynı zamanda adipokin profili, inflamatuvar yanıt ve lipid metabolizması üzerinde geniş kapsamlı etkiler oluşturarak metabolik bozuklukların ilerlemesine neden olur. Obez fenotipte hiperandrojenizm genellikle daha şiddetlidir; tedavi algoritmaları kilo yönetimine ve metabolik düzelmeye odaklanmalıdır (18).

“Metabolik Sağlıksız–Metabolik Sağlıklı PCOS” Ayrımı

Son yıllarda PCOS hastaları metabolik açıdan sağlıklı (normal glukoz metabolizması, normal lipid profili, düşük inflamasyon düzeyi) ve metabolik açıdan sağlıksız (yüksek HOMA-IR, aterojenik lipid profili, abdominal obezite) olarak iki grupta değerlendirilmeye başlanmıştır. Metabolik sağlıksız fenotipte kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom riski anlamlı olarak daha yüksektir. Normal kilolu olmasına rağmen metabolik açıdan sağlıksız bireylerde dahi yüksek kardiyometabolik yük izlenebilmesi, fenotipleminin yalnızca BMI'ye dayalı olmaması gerektiğini göstermektedir (19).

Hiperandrojenik Metabolik Fenotip

Bu fenotipte yüksek androjen düzeylerinin yalnızca üreme sistemi üzerindeki etkileri değil, aynı zamanda metabolik sonuçları da belirgindir. Hiperandrojenemi, kas ve yağ dokusunda insülin sinyalizasyonunu bozarak glukoz metabolizmasında düzensizliğe yol açar; aynı zamanda lipolizi artırarak serbest yağ asidi düzeylerini yükseltir. Bu mekanizmalar metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve karaciğer yağlanması risklerini artırır. Hiperandrojenik ve insülin dirençli fenotiplerin çakışması, PCOS'un en yüksek riskli alt grubunu oluşturur (20).

Normal Kilolu Ancak Metabolik Bozuk PCOS Fenotipi (MONW)

“Metabolik obez normal kilolu” (MONW) PCOS fenotipi, VKİ'si normal olmasına karşın insülin direnci, visseral yağlanma, dislipidemi veya inflamasyon gibi metabolik risklerin belirgin olduğu alt gruptur. Bu fenotipte metabolik bozukluklar BMI ile öngörülemediği için HOMA-IR, TyG indeksi, bel/kalça oranı gibi belirteçler kritik öneme sahiptir. MONW PCOS hastalarında metabolik tarama yapılmaması durumunda tip 2 diyabet veya kardiyovasküler hastalık riskleri gözden kaçabilir (21).

Adipozite Dağılımına Göre Fenotipleme

Vücut yağ dağılımı, özellikle visseral yağlanma düzeyi, PCOS'un metabolik seyrini belirleyen merkezi bir faktördür. Aynı BMI değerine sahip farklı hastalarda visseral yağ dokusu hacmi büyük değişiklik gösterebilir ve bu farklılık metabolik fenotipi büyük ölçüde etkiler. Android tip yağlanma (bel çevresi artışı) insülin direnci ve inflamasyon ile daha güçlü ilişkiliyken jinoid tip yağlanmada metabolik risk daha düşüktür. Bu nedenle bel çevresi ölçümü, bel/kalça oranı ve vücut kompozisyon analizleri fenotiplemede önemli araçlardır (22).

HOMA-IR, TyG, SII, İnflamasyon ve Metabolik Belirteçlere Dayalı Fenotipleme

Metabolik fenotiplemede biyobelirteç temelli sınıflandırmalar giderek daha fazla önem kazanmaktadır. HOMA-IR, insülin direncini değerlendirmede temel göstergelerden biridir; TyG indeksi ($\ln[\text{trigliserid} \times \text{glukoz} / 2]$) ise hem glukoz hem lipid metabolizmasını yansıtan güçlü bir metabolik risk belirteçidir. İnflamatuvar göstergeler olan NLR, PLR ve özellikle SII (trombosit $\times$ nötrofil / lenfosit) metabolik fenotipin değerlendirilmesinde tamamlayıcı rol oynar. Bu biyobelirteçlerin kombinasyonu, PCOS'luların yüksek riskli metabolik fenotiplerinin erken tanımlanmasını sağlayarak kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanır (23).

Metabolik Fenotiplemenin Klinik Önemi

Ovülasyon ve Fertilite Üzerine Etkiler

Metabolik fenotip, PCOS'ta ovülasyon kapasitesi ve fertilite sonuçlarını önemli ölçüde belirler. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi follikül gelişimini bozarak ovülatuar disfonksiyona yol açarken, visseral obezite ve inflamatuvar belirteçlerdeki artış oosit kalitesini olumsuz etkiler. Metabolik açıdan sağlıklı fenotiplerde ovülasyon indüksiyonuna yanıt oranları daha düşük olup, gebelik ve canlı doğum oranlarında anlamlı azalma bildirilmiştir. Bu nedenle metabolik fenotipleme, infertilite yönetiminde tedavi öncesi risk sınıflandırmasının kritik bir parçasıdır (24).

Kardiyometabolik Hastalık Riski

PCOS'un metabolik fenotipi, uzun dönem kardiyometabolik sonuçların en güçlü belirleyicilerinden biridir. Obezite, insülin direnci, aterosklerotik dislipidemi ve inflamasyonun baskın olduğu fenotiplerde metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gelişme riski belirgin şekilde artmıştır. Ayrıca koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olaylar açısından subklinik ateroskleroz göstergelerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle metabolik fenotipleme yalnızca mevcut riskin değil, uzun dönem

kardiyovasküler morbidite potansiyelinin de öngörülmesi açısından önem taşır.

Gebelik Komplikasyonları (GDM, Preeklampsi)

Metabolik açıdan sağlıklı PCOS fenotipleri gebelik sırasında glukoz metabolizmasının bozulması, gestasyonel diyabet (GDM), preeklampsi ve preterm doğum gibi komplikasyonlara daha yatkındır. İnsülin direnci ve visseral yağlanma, gebelikte artan kardiyometabolik yükü birleştğinde maternal-fetal sonuçları olumsuz etkiler. Ayrıca inflamatuvar belirteçlerdeki artış plasental fonksiyonları bozarak hipertansif gebelik bozuklukları için zemin hazırlayabilir. Bu nedenle gebelik planlayan PCOS'lu kadınlarda metabolik fenotipleme, riskli grupların erken tanımlanmasını sağlar (25).

Endometriyal Kanseri Riski

Kronik anovulasyon, hiperinsülinemi ve obezitenin eşlik ettiği metabolik fenotiplerde endometriyal kanser riski anlamlı derecede artmaktadır. Progesteron etkisinin yetersizliği ile uzun süreli östrojen maruziyeti endometriyal hiperplazi ve malign dönüşüm için zemin hazırlarken, insülin ve IGF-1 düzeylerinin artışı proliferatif sinyalleri güçlendirir. Metabolik fenotiplerin özellikle visseral obezite ve insülin direnci yoğun olan alt tiplerinde bu risk daha belirgin hale gelmektedir (26).

Yaşam Kalitesi ve Psikososyal Etkiler

Metabolik fenotip yalnızca fiziksel sağlık sonuçlarını değil, aynı zamanda yaşam kalitesini ve psikososyal durumu da etkiler. Obezite, hirsutizm, akne ve infertilite gibi semptomlar beden algısını ve sosyal ilişkileri olumsuz etkilerken, insülin direnci ve inflamasyonun nöropsikolojik süreçleri de bozduğu düşünülmektedir. Depresyon ve anksiyete prevalansı metabolik açıdan sağlıklı PCOS fenotiplerinde daha yüksektir. Dolayısıyla

fenotipleme, hem tıbbi hem de psikososyal müdahalelerin kişiselleştirilmesinde önemli bir araçtır (27).

Metabolik Fenotipe Göre Kişiselleştirilmiş Tedavi Yaklaşımları

Yaşam Tarzı Müdahaleleri (Diyet, Egzersiz, Kilo Yönetimi)

Yaşam tarzı değişikliği, özellikle metabolik açıdan sağlıklı PCOS fenotiplerinde tedavinin temelini oluşturur. Enerji kısıtlamalı diyetler, düşük glisemik indeksli beslenme ve düzenli aerobik-egzersiz kombinasyonu vücut ağırlığında %5–10'luk azalma sağlayarak insülin direncini, hiperandrojenizmi ve ovülatuar disfonksiyonu anlamlı şekilde iyileştirir. Visseral yağlanmanın baskın olduğu fenotiplerde kilo kaybı, metabolik belirteçlerde daha belirgin düzelmeye yol açmaktadır. Yaşam tarzı düzenlemesi, fertilitate tedavilerine yanıtı artırdığı için ilk basamak yaklaşım olarak kabul edilir (27).

İnsülin Direncine Yönelik Tedaviler (Metformin, İnozitol İzomerleri)

Metabolik fenotipi baskın PCOS olgularında metformin, insülin duyarlılığını artırarak hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmi azaltır. Metformin, özellikle glukoz intoleransı veya yüksek HOMA-IR değerlerinin eşlik ettiği fenotiplerde ovülatuar fonksiyonu iyileştirir ve menstrual düzeni normale yaklaştırır. İnozitol izomerleri (özellikle miyoinozitol + D-kiro-inozitol kombinasyonu), insülin sinyalizasyonunu modüle ederek hem metabolik hem reproduktif parametrelerde olumlu etkiler oluşturur. Bu ajanlar, MONW fenotip dahil metabolik açıdan riskli tüm alt gruplarda kullanılabilir (28).

Obezite Yönetimi (GLP-1 RA'lar, Kombine Farmakoterapiler)

Vücut ağırlığının belirgin şekilde arttığı ve visseral obezitenin baskın olduğu PCOS fenotiplerinde GLP-1 reseptör agonistleri (liraglutid, semaglutid), kilo kaybı, glisemik kontrol ve inflamatuvar belirteçlerde güçlü iyileşme sağlayan etkili seçeneklerdir. GLP-1 RA tedavisi; HOMA-IR, trigliserid düzeyi ve bel çevresi gibi metabolik yük göstergelerinde belirgin azalma ile ilişkilidir. Gereken durumlarda GLP-1 RA'ların SGLT2 inhibitörleri gibi ajanlarla kombine edilmesi metabolik fenotipin agresif seyrettiği hastalarda daha iyi sonuç verebilir (29).

Hiperandrojenizme Yönelik Tedavi Planı

Hiperandrojenik fenotiplerde tedavi, androjen fazlalığının hem klinik hem de metabolik sonuçlarını hedeflemelidir. Kombine oral kontraseptifler (KOK), SHBG düzeylerini artırarak serbest testosteron düzeylerini düşürür ve hirsutizm, akne gibi klinik bulgulara belirgin düzelme sağlar. Antiandrojen ajanlar (spironolakton, flutamid, finasterid) özellikle kozmetik semptomların belirgin olduğu fenotiplerde etkilidir. Hiperandrojenik–insülin dirençli fenotiplerde metformin veya GLP-1 RA ile birlikte tedavi metabolik ve hormonal düzelmeyi hızlandırabilir (30).

Lipid Düşürücü Tedaviler

Aterojenik dislipideminin baskın olduğu metabolik fenotiplerde statinler LDL kolesterol üzerinde güçlü düşürücü etkiye sahiptir ve inflamasyonu azaltıcı özellikleri nedeniyle PCOS patofizyolojisinin bazı bileşenlerini iyileştirebilir. Ancak statinlerin fertilitte ve hormon profili üzerindeki etkileri tam olarak netleşmediği için özellikle üreme planı olmayan hastalarda tercih edilmektedir. Trigliserid yüksekliğinin baskın olduğu fenotiplerde omega-3 yağ asitleri veya fibratlar ek seçeneklerdir. Lipid tedavisi fenotipik risk derecesine göre kişiselleştirilmelidir (31).

Fertilitte Tedavilerinde Fenotip Temelli Yaklaşım

Metabolik açıdan sağlıklı PCOS fenotiplerinde ovülasyon indüksiyonu genellikle daha düşük yanıt ile ilişkilidir. Letrozol, hem obez hem normal kilolu fenotiplerde ilk basamak tedavi olarak önerilirken, insülin direnci yüksek hastalarda metformin ile kombine edilmesi ovülasyon oranlarını artırabilir. ART (yardımcı üreme teknikleri) uygulamalarında MONW ve metabolik obez fenotiplerde oosit kalitesi ve implantasyon oranları düşük olabileceğinden metabolik profilin düzeltilmesi tedavi başarısını artırır (32).

Adet Düzensizliği ve Endometriyal Korunma Stratejileri

Kronik anovulasyonun baskın olduğu fenotiplerde endometriyal hiperplazi ve kanser riski arttığı için düzenli progestin tedavisi veya KOK kullanımı endometriyal korunma sağlar. Metabolik açıdan sağlıklı fenotiplerde insülin direncinin azaltılması menstrual düzen üzerinde dolaylı iyileştirici etki gösterir. Ayrıca kilo kaybı, glisemik kontrolün sağlanması ve kronik inflamasyonun azaltılması menstrual siklus düzenlenmesine katkıda bulunur (33).

Yeni Gelişmeler ve Geleceğin Fenotip Tabanlı Tedavileri

Metabolomik, Proteomik ve Çoklu Omik Yaklaşımlar

PCOS'un fenotipik çeşitliliğini daha doğru anlamak için çoklu omik yaklaşımlar giderek daha fazla kullanılmakta; metabolomik, proteomik, lipidomik ve transkriptomik analizler hastalığın biyokimyasal altyapısına dair yeni veriler sunmaktadır. Metabolomik çalışmalar, özellikle insülin direnci ve hiperandrojenizmin eşlik ettiği fenotiplerde amino asit profilleri, yağ asidi metabolizması ve enerji yollarında belirgin farklılıklar olduğunu göstermektedir. Proteomik veriler ise inflamasyon, oksidatif stres ve steroidogenez ile ilişkili proteinlerde fenotipler arası farklılıkları ortaya koymaktadır. Bu çok boyutlu verilerin entegrasyonu, PCOS'un biyolojik alt tiplerini daha doğru

tanımlayarak geleceğin kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin temelini oluşturacaktır (34).

Yapay Zekâ Temelli Fenotipleme

Makine öğrenimi ve derin öğrenme algoritmaları, PCOS'un fenotipik ayrımını objektif ve yüksek doğrulukla yapabilen güçlü araçlar olarak öne çıkmaktadır. Klinik veriler, biyobelirteç profilleri, ultrason bulguları ve antropometrik ölçümlerin birlikte analiz edildiği yapay zekâ modelleri, metabolik açıdan riskli fenotipleri erken dönemde tahmin edebilmekte ve tedavi yanıtını öngörebilmektedir. Yapay zekâ temelli fenotipleme, geleneksel sınıflandırmanın ötesine geçerek PCOS'un biyolojik alt gruplarını daha net ayırt etme ve kişiye özgü tedavi algoritmaları oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu yaklaşım, klinik karar destek sistemlerinin gelecekte PCOS yönetiminde yaygın biçimde kullanılacağını göstermektedir (35).

Genetik Varyant Temelli Risk Modellenmesi

PCOS'un genetik bileşeni güçlü olup, genom çapında ilişki analizleri (GWAS) FSHR, LHCGR, INSR, DENND1A ve THADA gibi birçok genetik varyantın hastalık gelişiminde rol oynadığını göstermiştir. Genetik risk skoru modelleri, özellikle metabolik açıdan sağlıklı fenotiplerin öngörülmesinde klinik uygulamaya girmeye başlamıştır. Bu modeller, bireyin genetik yatkınlık düzeyine göre insülin direnci, obezite veya hiperandrojenizm baskın fenotip geliştirme olasılığını tahmin ederek kişiselleştirilmiş takip ve tedavi protokollerine olanak sağlar. Genetik varyant temelli fenotipleme, PCOS'un heterojen yapısını moleküler düzeyde anlamayı kolaylaştıran güçlü bir araçtır (36).

Kişiselleştirilmiş Kombine Tedavi Algoritmaları

Gelecekte PCOS tedavisinin tek bir yaklaşım yerine metabolik, hormonal ve inflamatuvar profillerin birlikte

değerlendirildiği çok boyutlu modellemelerle yönetilmesi beklenmektedir. HOMA-IR, TyG indeksi, SII gibi biyobelirteçlerin yanında yapay zekâ destekli fenotipleme ve omik verilerin entegrasyonu ile bireyin risk profiline göre en uygun farmakoterapi kombinasyonunun belirlenmesi mümkün olacaktır. Örneğin hiperandrojenik–insülin dirençli fenotiplerde metformin + GLP-1 RA + antiandrojen kombinasyonları; MONW fenotiplerde inozitol izomerleri ve düşük doz metabolik düzenleyiciler ön plana çıkmaktadır. Bu yaklaşım, PCOS tedavisinde “tek tip tedavi” anlayışını tamamen ortadan kaldırarak çok daha etkili ve fenotip odaklı klinik sonuçlar sağlamayı hedeflemektedir (37).

Sonuç

Polikistik over sendromu, yalnızca reproduktif fonksiyonları etkileyen bir endokrin bozukluk olmanın ötesinde, metabolik açıdan heterojen ve yaşam boyu süren kardiyometabolik riskler içeren kompleks bir sendromdur. Metabolik fenotipleme; insülin direnci, obezite, lipid profili, inflamatuvar belirteçler ve adipozite dağılımı gibi çok boyutlu parametrelerin değerlendirildiği bütüncül bir yaklaşım sunarak hastalığın bireysel seyrini daha doğru öngörmeyi mümkün kılar. Bu yaklaşım, hem fertilite sonuçlarının hem de uzun dönem metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların yönetiminde erken müdahale, risk sınıflandırması ve kişiselleştirilmiş tedavi kararlarının temelini oluşturmaktadır. Gelecekte omik teknolojiler, yapay zekâ temelli fenotipleme ve genetik risk modellemelerinin klinik uygulamalara entegrasyonu ile PCOS tedavisinin fenotip odaklı, hedefe yönelik ve daha etkin bir yapıya kavuşması beklenmektedir.

1. Wen X, Wang L, Bai E. Metabolic characteristics of different phenotypes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1370578.
2. Helvaci N, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome as a metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2025;21(4):230-44.
3. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6-15.
4. Salari N, Nankali A, Ghanbari A, Jafarpour S, Ghasemi H, Dokaneheifard S, Mohammadi M. Global prevalence of polycystic ovary syndrome in women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;310(3):1303-14.
5. Dong J, Rees DA. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and therapeutic opportunities. *BMJ Med*. 2023;2(1):e000548.
6. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:e3.
7. Koharudin LM, Kollipara S, Aiken C, Gronenborn AM. Structural insights into the anti-HIV activity of the *Oscillatoria agardhii* agglutinin homolog lectin family. *J Biol Chem*. 2012;287(40):33796-811.
8. Vahl N, Møller N, Lauritzen T, Christiansen JS, Jørgensen JO. Metabolic effects and pharmacokinetics of a growth hormone pulse in healthy adults: relation to age, sex, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(11):3612-8.

9. Kannenkeril D, Janka R, Bosch A, Jung S, Kolwelter J, Striepe K, et al. Detection of Changes in Renal Blood Flow Using Arterial Spin Labeling MRI. *Am J Nephrol*. 2021;52(1):69-75.
10. Chen CJ, Zhang Z. iPat: intelligent prediction and association tool for genomic research. *Bioinformatics*. 2018;34(11):1925-7.
11. Luwel K, Foustana A, Papadatos Y, Verschaffel L. The role of intelligence and feedback in children's strategy competence. *J Exp Child Psychol*. 2011;108(1):61-76.
12. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(17):1752-61.
13. Shen ZY, Zheng WP, Deng YL, Song HL. Variations in the S and P regions of the hepatitis B virus genome under immunosuppression in vitro and in vivo. *Viral Immunol*. 2012;25(5):368-78.
14. Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, Pijl ME, Kema IP, de Jong JR, et al. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3922-30.
15. Miller KK, Meenaghan E, Lawson EA, Misra M, Gleysteen S, Schoenfeld D, et al. Effects of risedronate and low-dose transdermal testosterone on bone mineral density in women with anorexia nervosa: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2081-8.
16. Li X, Luan T, Wei Y, Zhang J, Zhang J, Zhao C, Ling X. The association between systemic immune-inflammation index and in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a cohort study. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):236.

17. Sachdeva G, Gainer S, Suri V, Sachdeva N, Chopra S. Comparison of the Different PCOS Phenotypes Based on Clinical Metabolic, and Hormonal Profile, and their Response to Clomiphene. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(3):326-31.
18. Koleva-Tyutyundzhieva D, Ilieva-Gerova M, Deneva T, Orbetzova M. Metabolic and Inflammatory Adipokine Profiles in PCOS: A Focus on Adiposity, Insulin Resistance, and Atherogenic Risk. *Int J Mol Sci.* 2025;26(19).
19. Amato MC, Guarnotta V, Forti D, Donatelli M, Dolcimascio S, Giordano C. Metabolically healthy polycystic ovary syndrome (MH-PCOS) and metabolically unhealthy polycystic ovary syndrome (MU-PCOS): a comparative analysis of four simple methods useful for metabolic assessment. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1919-28.
20. Harsha Varma S, Tirupati S, Pradeep TV, Sarathi V, Kumar D. Insulin resistance and hyperandrogenemia independently predict nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1065-9.
21. Arnold AJ, Claxton LJ. Effect of carrying objects on walking characteristics and language abilities in 13- and 24-month-olds. *Dev Psychol.* 2023;59(7):1218-35.
22. Ribeiro VB, Kogure GS, Lopes IP, Silva RC, Pedrosa DCC, Ferriani RA, et al. Association of measures of central fat accumulation indices with body fat distribution and metabolic, hormonal, and inflammatory parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(4):417-26.
23. Chan KM, Yeater TD, Allen KD. Age alters gait compensations following meniscal injury in male rats. *J Orthop Res.* 2022;40(12):2780-91.
24. Luo Z, Wang L, Wang Y, Fan Y, Jiang L, Xu X, et al. Impact of insulin resistance on ovarian sensitivity and pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Journal of clinical medicine.* 2023;12(3):818.

25. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):399-404.
26. Johnson JE, Daley D, Tarta C, Stanciu PI. Risk of endometrial cancer in patients with polycystic ovarian syndrome: A meta-analysis. *Oncol Lett*. 2023;25(4):168.
27. Dubé-Zinatelli E, Anderson F, Ismail N. The overlooked mental health burden of polycystic ovary syndrome: neurobiological insights into PCOS-related depression. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2025:101203.
28. Primeau CA, Philpott HT, Vader K, Unger J, Le CY, Birmingham TB, MacDermid JC. Knowledge, behaviours, and training related to 2SLGBTQIA+ health education amongst entry-level physiotherapy students in Canada: results of a nationwide, cross-sectional survey. *BMC Med Educ*. 2023;23(1):519.
29. Horstkotte D, Piper C. [Erratum to: "Infective Endocarditis"]. *Herz*. 2015;40(4):637-8.
30. Vitek W, Alur S, Hoeger KM. Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2015;103(3):605-11.
31. Zhang S, Dong H, Rubin LJ, Yuan JX. Upregulation of Na⁺/Ca²⁺ exchanger contributes to the enhanced Ca²⁺ entry in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292(6):C2297-305.
32. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(2):119-29.
33. Oguz SH, Yildiz BO. An Update on Contraception in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(2):296-311.

34. Rani S, Chandna P. Multiomics analysis–based biomarkers in diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Reproductive Sciences*. 2023;30(1):1-27.
35. Burns K, Mullin BH, Moolhuijsen LM, Laisk T, Tyrmi JS, Cui J, et al. Body mass index stratified meta-analysis of genome-wide association studies of polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *BMC genomics*. 2024;25(1):208.
36. Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. 2011;43(1):55-9.
37. Moka MK, Sriram DK, George M. Recent Advances in Individualized Clinical Strategies for Polycystic Ovary Syndrome: Evidence From Clinical Trials and Emerging Pharmacotherapies. *Clin Ther*. 2025;47(2):158-67.

BÖLÜM 5

Erkek Üreme Sağlığında Yaş Faktörü ve İnfertiliteye Etkisi

Hilal Aktürk¹

Giriş

Erkek infertilitesi, infertil çiftlerin yaklaşık %40–50'sinden sorumludur ve özellikle yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmelerle birlikte daha ayrıntılı araştırılmaktadır (1). Kadın yaşının üreme potansiyeli üzerindeki etkileri iyi bilinmesine karşın, erkek yaşının fertilite, gebelik sonuçları ve nesil sağlığı üzerindeki etkileri de son yıllarda giderek daha fazla incelenmeye başlanmıştır (1). İleri baba yaşı, hem doğal yolla gebelik elde edilmesinde hem de yardımcı üreme teknikleri bağlamında önemli bir parametre haline gelmektedir (1,2,3).

Yaşlanmanın erkek üreme sağlığı üzerindeki etkileri çok boyutludur ve bir dizi biyolojik süreci kapsamaktadır. Yaş ile birlikte sperm parametrelerinde değişimler, hormonal dengede bozulmalar, testiküler fonksiyonlarda azalmalar, oksidatif stres düzeyinde artış, sperm DNA hasarı ve epigenetik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (4).

Sistemik derlemeler, meta-analizler ve geniş popülasyon temelli çalışmalar, paternal yaşın spermatogenez, sperm fonksiyonu ve genetik bütünlük üzerinde bağımsız ve ölçülebilir etkileri olduğunu açık biçimde ortaya koymuştur (5). İleri baba yaşı, konvansiyonel semen parametrelerinde saptanan kademeli bozulmaların yanı sıra artmış sperm DNA fragmentasyonu, oksidatif stres yükü ve epigenetik yeniden programlama anomalileri ile ilişkilendirilmektedir. Bu biyolojik değişimlerin, doğal yolla gebelik elde edilmesi kadar in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi yardımcı üreme tekniklerinde embriyo gelişimi, implantasyon başarısı ve gebelik sonuçları üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir (4). Dolayısıyla paternal yaşın yalnızca demografik bir değişken olarak değil, infertilite etiyolojisi ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesinde dikkate alınması gereken klinik bir belirleyici olarak değerlendirilmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

¹ Beylikdüzü Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, İstanbul Orcid: 0000-0001-7984-9653

Sperm Parametreleri

Erkek yaşlanmasıyla semen kalitesinde kademeli bir düşüş meydana geldiği pek çok çalışma tarafından rapor edilmiştir. Farklı kohort ve meta-analiz çalışmalarında ilerleyen yaşla birlikte semen hacmi, toplam sperm sayısı, motilite ve morfoloji oranlarında istatistiksel olarak çok belirgin olmasa bile klinik açıdan önemli azalmalar bildirilmiştir (5). Örneğin, geniş bir meta-analizde ileri yaşlı erkeklerde semen hacmi ve toplam sperm konsantrasyonunda düşüş saptanmıştır (3,6). Özellikle progresif (ileri) sperm motilitesinin yaşla birlikte düzenli biçimde azaldığı görülmektedir (3,4). Buna karşılık, anormal sperm morfoloji oranlarında yaşla hafif artışlar tanımlansa da bu değişimler bireyler arası farklılık gösterebilir. İleri yaşla birlikte **sperm DNA fragmentasyon indeksi** ise daha tutarlı biçimde yükselmektedir (4). Bir başka deyişle, sperm DNA hasarı ileri baba yaşının en belirgin biyobelirteçlerinden biri olarak öne çıkar (3,4).

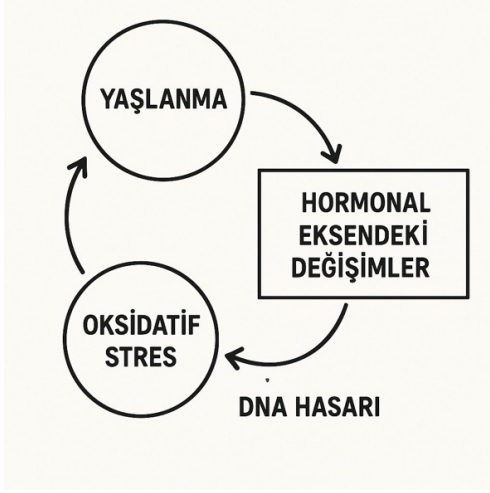
Yapılan deneysel çalışmalar da yaşlanmanın sperm parametrelerini olumsuz etkilediğini doğrulamaktadır. Örneğin, geriyatrik erkek ratlarda (≈ 3 yaş) yapılan bir çalışmada yaşlı grupta sperm motilite oranının anlamlı derecede düştüğü, anormal sperm oranının arttığı ve sperm yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca testiküler dokuda belirgin dejenerasyon ve nekroz bulguları saptanmış; bulgular yaşlanmanın sperm üretimi ve kalitesi üzerinde çok yönlü hasar yarattığını ortaya koymuştur (7). İlerleyen baba yaşının semen kalitesine olumsuz etkileri, böylece hem klinik gözlemlerle hem de deneysel verilerle desteklenmektedir.

Wyrobek ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında yaş ile sperm DNA hasarı artışı net olarak gösterilmiştir (8). Benzer şekilde Agarwal ve ark. (2020) ileri yaşlı erkeklerin gençlere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek DNA fragmentasyon oranlarına sahip olduğunu vurgulamıştır (1). Sperm kalite parametrelerindeki bu bozulmaların boyutu kişiden kişiye değişebilse de, ileri baba yaşı genel olarak fertilite potansiyelini azaltan önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir.

Hormonal Değişiklikler

Erkek üreme fonksiyonları büyük ölçüde hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aks tarafından düzenlenir. Yaşlanma ile birlikte bu aksın hormonal dengesi bozulmaya başlayabilir (3). Orta yaşlardan itibaren erkeklerde serum testosteron düzeylerinde yavaş ama sürekli bir düşüş gözlenirken, gonadotropinler olarak bilinen luteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerinde kompensatuar bir artış görülebilir (9). Johnson ve arkadaşlarının (2015) geniş kapsamlı analizine göre, yaşa bağlı testosteron düşüşü genellikle kademeli seyretmekte ve yaklaşık 40'lı yaşlardan itibaren belirginleşmektedir (3). Gonadotropinlerdeki artış ise testislerin azalan geri bildirimine yanıt olarak ortaya çıkar ve ileri yaşta bazı erkeklerde FSH/LH seviyeleri genç erkeklere kıyasla yükselmiş bulunur (9).

Resim 1: İleri paternal yaşta hormonal eksen bozukluğu, oksidatif stres artışı ve sperm DNA hasarı arasındaki patofizyolojik etkileşim



Bu hormonal değişiklikler, erkek yaşlanmasında libido ve cinsel fonksiyonlarda azalma ve özellikle spermatogenezde aksaklıklar şeklinde yansımalar yapabilir (10). Artan FSH düzeyleri, seminifer tübüllerdeki Sertoli hücre fonksiyonlarının zayıfladığına işaret edebilirken, Leydig hücrelerinden salgılanan testosteronun düşmesi sperm üretimini olumsuz etkiler. Yaşlanma ile testiküler hormonlar ile metabolik hormonlar (insülin, leptin vb.) arasındaki etkileşimlerin de bozulabildiği, bunun da spermatogenez dolaylı olarak sekteye uğratabileceği belirtilmiştir (9,10). Sonuç olarak, ileri yaşla birlikte ortaya çıkan hormonal dengesizlikler, erkek üreme sisteminin verimliliğini azaltan önemli bir faktördür.

Testiküler Fonksiyon

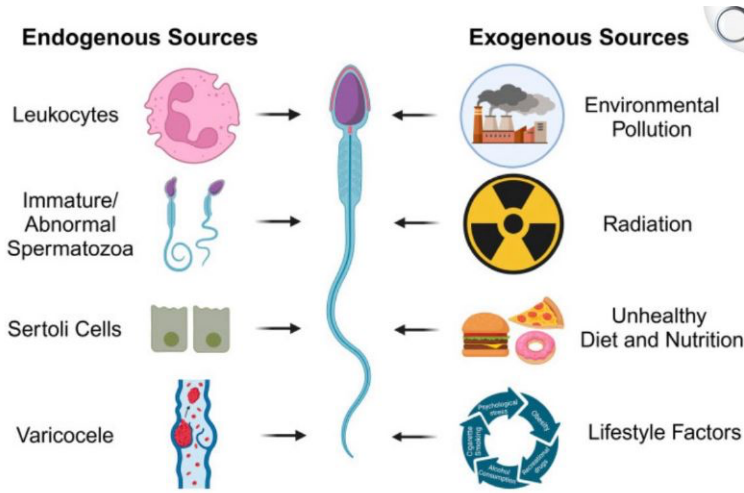
Erkek yaşlanmasının testis dokusu ve fonksiyonları üzerinde belirgin etkileri vardır. Yaş ilerledikçe testis hacminde bir miktar azalma olabileceği ve testiküler yapıda dejeneratif değişikliklerin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (5). Özellikle seminifer tübüllerde düzensizlik, bazal membran kalınlaşması, germ hücre diziliminde bozulmalar ve tübüler lümende genişlemeler şeklinde yapısal değişiklikler saptanabilir (3). Ayrıca, testis içinde destekleyici hücreler olan Sertoli hücrelerinin ve testosteron üreten Leydig hücrelerinin fonksiyonlarında yaşa bağlı gerileme olduğu bildirilmiştir (5). Bu durum, doğrudan doğruya spermatogenez kapasitesinin düşmesiyle sonuçlanabilir.

Deneysel çalışmalar testiküler yaşlanmanın boyutunu ortaya koymaktadır. Keleş ve ark. (2023) çalışmalarında yaşlı ratların testislerinde seminifer tübüllerde belirgin dejenerasyon, nekroz ve spermatogenezde aksama bulguları tespit etmişlerdir (7). Aynı çalışmada, yaşlı ratların prostat bezinde de hiperplazi ve dilatasyon gibi yaşlanmaya bağlı patolojiler görülmüştür (7). Bu histopatolojik değişimler, ileri yaşla birlikte testis fonksiyonlarının hem hücresel düzeyde hem de organ düzeyinde olumsuz etkilendiğini göstermektedir. İnsanda da testiküler rezervin ve günlük sperm üretim hızının yaşla azaldığına dair veriler mevcuttur. Örneğin, 50’li yaşlardaki erkeklerin testislerinde, 20’li yaşlardakine oranla günlük üretilen sperm sayısının anlamlı ölçüde daha düşük olabileceği bildirilmiştir (3). Bu kapsamda, testiküler fonksiyondaki yaşa bağlı gerileme, erkek fertilitasını sınırlandıran temel etkenlerden biridir.

Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türevleri (ROS) ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar ve erkek infertilitesinin önemli bir patofizyolojik bileşenidir. Yaşlanma sürecinde, vücutta ve özellikle üreme sisteminde oksidatif stres düzeyinin arttığı gözlenmektedir (7). İleri yaştaki erkeklerde sperm hücrelerinde ve seminal plazmada ROS seviyelerinin yükseldiği ve buna karşılık antioksidan kapasitenin azaldığı bildirilmiştir (11). Yüksek ROS düzeyleri sperm membranlarında lipid peroksidasyonuna yol açarak sperm hareketliliğini ve canlılığını azaltır; ayrıca **8-oxo-7,8-dihidroguanin (8-oxoGua)** gibi oksidatif DNA hasar belirteçlerinin birikmesine neden olur. Nitekim ileri yaşı erkeklerin sperm DNA'larında gençlere kıyasla daha yüksek 8-oxoGua seviyeleri saptandığı bildirilmiştir (11).

Resim 2: Sperm Disfonksiyonuna Yol Açan ROS Üretiminde Ekzojen ve Endojen Yolaklar



Pavuluri H, Bakhtary Z, Panner Selvam MK, Hellstrom WJG. Oxidative Stress-Associated Male Infertility: Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Jun 20;60(6):1008. doi: 10.3390/medicina60061008. PMID: 38929625; PMCID: PMC11205999.

Oksidatif stres artışı ile sperm fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki iyi dokümanite edilmiştir. Sperm hücrelerinde ROS'ın artması, DNA zincirlerinde kırılmalara ve genom bütünlüğünde bozulmalara yol açar; ayrıca aşırı ROS apoptotik süreçleri tetikleyerek sperm hücre ölümünü artırır (7). Erkek infertilite vakalarının %30–80'inde oksidatif stresin önemli bir katkı sağladığı tahmin edilmektedir. Yaşlanma, bu tabloyu daha da ağırlaştırır: 40'lı yaşlardan sonra erkeklerde seminal oksidatif stres belirteçleri belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (ör. malondialdehit, ileri oksidasyon protein ürünleri) (12). Keleş ve ark.'nın (2023) rat modelinde de yaşı deneklerde testis dokusunda malondialdehit düzeyi genç ratlara kıyasla anlamlı derecede yüksek, antioksidan enzim aktiviteleri (ör. katalaz) ise düşük saptanmıştır (7). Bu bulgular ışığında, oksidatif stresin ileri yaşa bağlı erkek üreme bozukluklarının merkezinde yer aldığı ve hem sperm hücre yapısını hem de genetik materyalini tahrip ederek fertilizasyon kapasitesini azalttığı söylenebilir.

Sperm DNA Hasarı

Yaşlanmayla birlikte sperm hücrelerinin genetik materyalinde hasar birikimi gözlenir. Özellikle sperm DNA'sındaki tek-çift sarmal kırıklar ve baz oksidasyonları, ileri yaşı erkeklerde gençlere oranla daha

sık rapor edilmiştir (8). Sperm DNA fragmentasyon indeksi (DFI) adı verilen ölçüt, yaşla birlikte tutarlı şekilde yükselme eğilimindedir (13). Bu durum, ileri baba yaşının sperm DNA bütünlüğünü olumsuz etkilediğini gösterir. DNA hasarındaki artışın, doğal yolla veya ART ile elde edilen gebeliklerde başarının düşmesine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Nitekim artmış sperm DNA fragmentasyonunun embriyo implantasyon oranlarını azalttığı ve düşük riskini yükselttiği ileri sürülmüştür (1).

Sperm DNA'sında gözlenen yaşa bağlı hasarların altında yatan mekanizmaların başında yukarıda değinilen oksidatif stres gelir. Aynı zamanda, DNA tamir mekanizmalarının etkinliği de yaşla birlikte azalabilmektedir. Bu çift etki, ileri yaş spermatozoalarında DNA bütünlüğünün zedelenmesine yol açar. Ayrıca, son yıllarda paternal yaşın **sperm telomer uzunluğu** üzerine etkisi de araştırılmaktadır. Telomerler, DNA uçlarında yer alan ve her hücre bölünmesinde kısalan koruyucu segmentlerdir. Randell ve arkadaşlarının (2023) tarihli bir çalışması, infertil erkeklerin sperm telomer uzunluğunun fertil kontrol grubuna kıyasla daha kısa olduğunu göstermiştir (13). Paternal yaş ilerledikçe telomerlerin kısaldığı ve bunun da sperm genomik stabilitesini olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. Ancak telomer kısalmasının doğurganlık sonuçlarına yansması tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu konu halen araştırma aşamasındadır.

Öte yandan, sperm DNA hasarı sadece yaş faktörüne bağlı ortaya çıkmaz; çevresel ve yaşam tarzı etkenleri de önemli rol oynar. Özellikle sigara, radyasyon, toksin maruziyeti gibi dış etkenler ile obezite gibi metabolik durumlar, sperm DNA bütünlüğünü olumsuz etkileyebilir. İleri yaşın bu faktörlerle bir araya gelmesi, hasar düzeyini daha da artırır. Örneğin, obez erkeklerde hipogonadizm, artmış DNA fragmentasyonu ve epigenetik değişiklikler saptanmış olup obezitenin yaşlanma ile birlikte sperm fonksiyonlarını daha da bozduğu gösterilmiştir (10). Bu nedenle, ileri yaştaki infertil erkeklerin değerlendirilmesinde, rutin semen analizi yanında sperm DNA hasar testleri de önemli bir biyobelirteç olarak önerilmektedir (14). Nitekim normal semen parametrelerine sahip olsa bile, özellikle ileri yaş grubundaki infertil erkeklerde yüksek DNA fragmentasyon oranları tespit edilebilmektedir ve bu durum üreme başarısını olumsuz etkileyebilir (8). Dolayısıyla, sperm DNA hasarının değerlendirilmesi, ileri yaştaki erkek infertilitesinin yönetiminde kritik bir bileşendir.

Epigenetik Etkiler

Epigenetik mekanizmalar, yaşlanmanın erkek üreme sistemi üzerindeki etkilerini anlamada önemli bir perspektif sunar. Paternal yaş ilerledikçe sperm hücrelerinde DNA diziliminde bir değişiklik olmaksızın, gen ekspresyonunu düzenleyen kimyasal işaretlerde farklılaşmalar meydana gelebilir. Özellikle sperm DNA metilasyon paternlerinde ve histon modifikasyonlarında yaşa bağlı değişimler rapor edilmiştir. Ayrıca, son dönemde sperm kaynaklı **mikroRNA** profillerinin de yaşlanmadan etkilendiği gösterilmiştir. Li ve arkadaşlarının (2025) kapsamlı derlemesinde, ileri yaşlı erkeklerin sperm örneklerinde bazı mikroRNA'ların ekspresyonunda anlamlı farklılıklar saptanmıştır (12). Bu değişikliklerin spermatogenezin düzenlenmesi ve sperm fonksiyonları üzerinde etkili olabileceği belirtilmektedir.

Epigenetik değişiklikler sadece fertilitiyi değil, aynı zamanda ileride doğacak çocuğun sağlığını da etkileyebilir. İleri paternal yaşın, yeni nesilde bazı kompleks hastalık risklerini artırabileceği düşünülmektedir. Örneğin, ileri yaş babalığın otizm spektrum bozukluğu ve şizofreni gibi nörogelişimsel hastalıklarla ilişkisinin kısmen sperm epigenomundaki bozulmalara bağlı olabileceği öne sürülmektedir. Sharma ve ark (2015) artmış baba yaşının offsprings (çocuklar) üzerinde epigenetik riskleri beraberinde getirebileceğini vurgulamıştır (2). Bunun yanı sıra, çevresel ve yaşam tarzı faktörleri de epigenetik etkileşimler yoluyla devreye girebilir. Özellikle obezite gibi durumların sperm DNA metilasyonunda ve histon yapısında değişikliklere yol açabildiği, yaşlanma ile birleştiğinde bu etkilerin daha belirgin hale gelebildiği gösterilmiştir (10). Sonuç olarak, ileri baba yaşının değerlendirilmesinde genetik materyaldeki mutasyonlar kadar epigenetik profil değişikliklerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu alanda, özellikle sperm kaynaklı ekstrasellüler veziküllerin taşıdığı epigenetik yükün

incelenmesi ilgi çekmektedir; ileride çoklu "omik" yaklaşımlar ile yaşlanmanın epigenetik etkilerinin daha iyi anlaşılması mümkün olabilecektir (12).

İleri Yaşın ART Üzerindeki Etkileri

Erkek yaşının yardımcı üreme teknikleri (ART) sonuçları üzerindeki etkisi, kadın yaşı kadar belirgin olmamakla birlikte bilimsel olarak araştırılmıştır. Çoğu çalışma, ileri baba yaşının in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi ART uygulamalarında embriyo ve gebelik çıktıları üzerinde mütevazı düzeyde etkileri olabileceğini göstermektedir. Özellikle baba yaşının artmasıyla birlikte elde edilen embriyoların blastokist aşamasına ulaşma oranlarında ve kalite değerlendirmelerinde hafif düşüşler rapor edilmiştir (Frattarelli ve ark., 2008; Dain ve ark., 2011) (15,16). Örneğin, 30'lu yaşlardaki erkeklerle karşılaştırıldığında 40'lı yaşlarda baba olan çiftlerde transfer edilen embriyoların gelişim potansiyelinin biraz daha düşük olabileceği bildirilmiştir. Bununla uyumlu olarak, ileri baba yaş grubunda **klirik gebelik oranlarının** da bir miktar gerilediği bazı çalışmalarda not edilmiştir (15,16).

Baba yaşının ART başarısına etkisinde, dolaylı faktörlerden biri sperm DNA kalitesidir. Yaşla artan sperm DNA fragmentasyonu, ART uygulamalarında embriyo implantasyon şansını azaltabilir ve erken gebelik kayıplarını artırabilir (Agarwal ve ark., 2020) (1,17). Bu nedenle, ileri yaştaki erkek hastalarda ART planlaması yapılırken sperm DNA bütünlüğünün değerlendirilmesi faydalı olabilir. Bunun yanında, kadın yaşı optimal olsa dahi ileri erkek yaşı bazı çiftlerde gebelik elde etme süresini uzatabilir veya ek ART denemeleri gerektirebilir.

Doğurganlık Sonuçları

İleri baba yaşının doğal yolla gebelik ve doğum sonuçları üzerindeki etkileri de halk sağlığı açısından önem taşımaktadır. Geniş popülasyon çalışmalarına göre, paternal yaştaki artış bazı **obstetrik** ve **perinatal** risklerde yükselmeye yol açabilmektedir (18). Özellikle baba yaşının ilerlemesiyle spontan düşük (düşük yapma) riskinin hafifçe arttığı, gebelik kaybının özellikle ilk trimesterde daha sık görülebildiği bazı araştırmalarda rapor edilmiştir. Khandwala ve arkadaşlarının (2018) ABD veritabanı analizinde, ≥ 45 yaşındaki babaların eşlerinde düşük yapma olasılığının genç babalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde ileri baba yaşının preterm (erken) doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini de mütevazı oranda artırabileceğine dair bulgular mevcuttur (18).

Paternal yaşın artmasıyla **konjenital anomali** riski ve çocukluk çağı hastalıklarıyla ilişkiler de incelenmektedir. Bazı büyük ölçekli çalışmalar, ileri yaştaki babaların çocuklarında otizm spektrum bozukluğu ve şizofreni gibi nörogelişimsel bozuklukların insidansında yükselme olabileceğini öne sürmüştür (18). Bu risk artışının kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da ileri baba yaşına bağlı birikmiş de novo genetik mutasyonlar veya yukarıda bahsedilen epigenetik değişiklikler aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, vurgulanmalıdır ki bu risk artışları göreceli olarak küçük ölçeklidir ve mutlak çoğunlukla ileri yaş babalardan sağlıklı çocuklar dünyaya gelmektedir. Yine de, aile planlaması yapılırken paternal yaşın getirebileceği bu tür olası etkiler konusunda çiftlerin bilgilendirilmesi önerilmektedir.

Sonuç

Özetle, yaşlanmanın erkek üreme sağlığı ve infertilite üzerindeki etkileri çok katmanlı ve kompleks bir yapıya sahiptir. İleri paternal yaş, sperm parametrelerinde bozulmalara (özellikle hareketlilikte azalma ve DNA fragmentasyonunda artış), hormonal dengede değişimlere (testosteron düşüşü ve gonadotropin artışı), testiküler yapıda ve fonksiyonda gerilemelere, oksidatif stres birikimine ve epigenetik profil değişikliklerine yol açabilmektedir. Bu biyolojik değişimlerin bir kısmı doğrudan fertilitiyi azaltırken, bir kısmı da gebelik sonuçları ve çocuk sağlığı üzerinde dolaylı etkilere neden olabilmektedir.

Klinik uygulamada, infertilite değerlendirmesi yapılırken erkek partnerin yaşı da kadın yaşıyla birlikte mutlaka göz önüne alınmalıdır. İleri yaşı erkeklerde detaylı bir semen analizi yapılması, gerekirse sperm DNA hasar testlerinin uygulanması ve hormonal profilin incelenmesi önerilir. Çiftlere, ileri baba yaşınnn olası üreme sonuçları ve potansiyel riskleri hakkında dengeli ve kanıta dayalı danışmanlık verilmelidir. Unutulmamalıdır ki pek çok risk artışı göreceli olup mutlak riskler düşüktür; bu nedenle gereksiz endişe yaratmadan, ancak mevcut bilimsel verileri ışığında ileri baba yaşınnn etkileri açıklanmalıdır. Güncel bilimsel veriler, yaşılanmanın erkek üreme sistemi üzerinde biyolojik, çevresel ve epigenetik düzelemlerde karmaşık etkiler yarattığını ortaya koymaktadır. Bu alandaki bilginin derinleşmesi için multidisipliner ve bütüncül araştırmalara ihtiyaç devam etmektedir. Sonuç olarak, erkek üreme sağlığında yaşı faktörünün etkilerini anlamak ve yönetmek, modern üreme tıbbında hem aile planlaması hem de infertilite tedavisi açısından önemli bir bileşen haline gelmiştir.

Kaynakça

1. Agarwal, A., Majzoub, A., Baskaran, S., *et al.* (2020). Sperm DNA fragmentation: A critical assessment of clinical practice guidelines. *World Journal of Men's Health*, 38(4), 412–471.
2. Sharma, R., Agarwal, A., Rohra, V. K., Assidi, M., Abu-Elmagd, M., & Turki, R. F. (2015). Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and epigenetic risks to offspring. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13, 35.
3. Johnson, S. L., Dunleavy, J., Gemmell, N. J., & Nakagawa, S. (2015). Consistent age-dependent declines in human semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 19, 22–33.
4. American Society for Reproductive Medicine. (2013). The clinical utility of sperm DNA integrity testing: A guideline. *Fertility and Sterility*, 99(3), 673–677.
5. Brandt, J. S., Cruz Ithier, M. A., Rosen, T., & Ashkinadze, E. (2019). Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature. *Prenatal Diagnosis*, 39(2), 81–87.
6. Kidd, S. A., Eskenazi, B., & Wyrobek, A. J. (2001). Effects of male age on semen quality and fertility: A review of the literature. *Fertility and Sterility*, 75(2), 237–248.
7. Keles, O. F., Kömüroğlu, A. U., Koşal, V., & Basbugan, Y. (2023). Investigation of reproductive parameters in male geriatric (3 years old) rats. *Van Veterinary Journal*, 34(2), 174–179.
8. Wyrobek, A. J., Eskenazi, B., Young, S., *et al.* (2006). Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in human sperm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(25), 9601–9606.
9. Dutta, S., Sengupta, P., & Muhamad, S. (2019). Male reproductive hormones and semen quality. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 8(5), 189–194.
10. Chaudhuri, G. R., Das, A., Kesh, S. B., Bhattacharya, K., Dutta, S., Sengupta, P., & Syamal, A. K. (2022). Obesity and male infertility: multifaceted reproductive disruption. *Middle East Fertility Society Journal*, 27(1), 1–12.
11. Pavuluri H, Bakhtiary Z, Panner Selvam MK, Hellstrom WJG. Oxidative Stress-Associated Male Infertility: Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Medicina* (Kaunas). 2024 Jun 20;60(6):1008. doi: 10.3390/medicina60061008. PMID: 38929625; PMCID: PMC11205999.
12. Li W, Yu Z, Xu S, Li Z, Xia W. Extracellular Vesicles in the Aging Male Reproductive System: Progresses and Perspectives. *Adv Exp Med Biol*. 2025; 1469:375-394. doi: 10.1007/978-3-031-82990-1_16. PMID: 40301265.

13. Randell, Z. S. W., Dehghanbanadaki, H., Fendereski, K., Jimbo, M., Aston, K., & Hotaling, J. (2023). Sperm telomere length in male-factor infertility and reproduction. *Fertility and Sterility*, 121(1), 12–25.
14. Yazarbaş, K. (2018). Sperm DNA damage analysis among infertile males with normal semen parameters and a history of assisted reproductive technique failure. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(2), 177–183.
15. Dain, L., Auslander, R., & Dirnfeld, M. (2011). The effect of paternal age on assisted reproduction outcome. *Fertility and Sterility*, 95(1), 1–8.
16. Frattarelli, J. L., Miller, K. A., Miller, B. T., Elkind-Hirsch, K., & Scott, R. T. (2008). Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertility and Sterility*, 90(1), 97–103.
17. Jimbo M, Kunisaki J, Ghaed M, Yu V, Flores HA, Hotaling JM. Fertility in the aging male: a systematic review. *Fertil Steril*. 2022 Dec;118(6):1022-1034. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.10.035. PMID: 36509505; PMCID: PMC10914128.
18. Khandwala, Y. S., Zhang, C. A., Lu, Y., *et al.* (2018). Association of paternal age with perinatal outcomes between 2007 and 2016 in the United States: Population based cohort study. *BMJ*, 363, k4372.

İKİZ GEBELİK

Twin pregnancy BÖLÜM 6

Hasan Eroğlu

(Doç.Dr.) Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,

e-mail: drhasaner@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-1180-5299

1.GENEL BİLGİLER

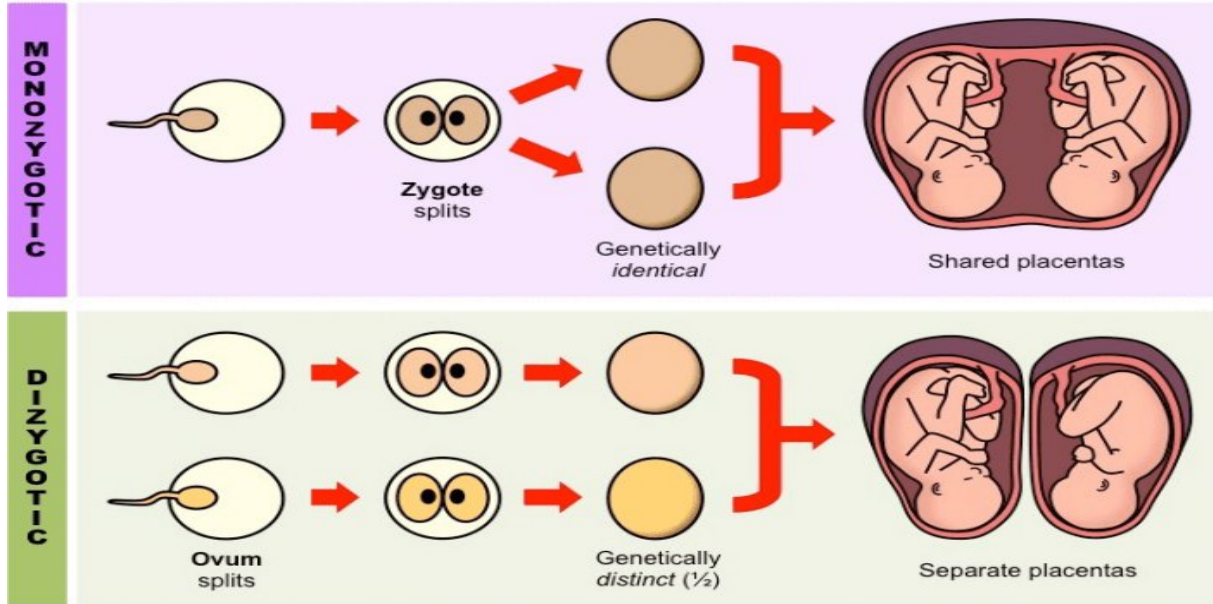
İkiz doğumlar tüm doğumların %3'ünü oluşturmaktadır. 1980'lerden bu yana dünya genelinde çoğul gebelik oranında artış görülmektedir (1) . Bu artışta en büyük katkıyı yardımcı üreme teknolojilerinin (YÜT) kullanımı yapmıştır (2,3). Bu nedenle, birçok ülkede YÜT kılavuzları, çoğul gebelik oranlarını azaltmak için tüp bebek tedavisine (IVF) tek embriyo transferini uygun görmektedir. Ancak, implantasyon öncesi yapılan prosedürler, embriyo bölünmesi olasılığını artırarak monozigotik (MZ) ikiz gebeliğe sebep olabilmektedir (1,4) .

İkiz gebelikler, tekil gebeliklere göre daha yüksek maternal ve fetal komplikasyon oranlarıyla ilişkilidir (postterm gebelik ve makrozomi hariç). En ciddi risk, ikizlerin artan perinatal mortalite ve morbiditesinin çoğundan sorumlu olan erken doğumdur. Fetal büyüme kısıtlaması ve konjenital anomaliler ikiz gebeliklerde daha yüksek oranlarda görülür. Monokoryonik ikizlerin plasentasında intravasküler anastomozlar ve eşit olmayan plasenta paylaşımı ; ikizden ikize transfüzyon sendromu, ikiz anemi polisitemisi sekansı ve seçici fetal büyüme kısıtlaması gibi bu gebeliklere özgü ciddi komplikasyonlar için ek risk taşıırken, monoamniyotik ikizler ise ek olarak kordon dolanması açısından risk altındadır.

1.1 Zigotluk ve Koryonisite

İkizler monozigotik (MZ) veya dizigotik (DZ) olabilir. *Zigosite*, ikiz gebeliğin genetik yapısını ifade eder ve *koryonisite* , gebeliğin plasenta bileşimini gösterir. Koryonisite, embriyo bölünme zamanına göre belirlenir. Koryonisite, obstetrik riskleri ve yönetimi belirlemede önemli olduğu için, ikiz gebeliklerde 14. Gebelik haftasından önce belirlenmelidir. DZ ikizler; İki farklı yumurtanın iki ayrı spermle döllenmesiyle oluştuğu için, her zaman dikoryonik (DC) diamniyotiktir(DA). MZ ikiz gebeliği ise, bir yumurtanın bir spermle döllenip, daha sonra döllenmiş yumurtanın kendiliğinden ikiye ayrılmasıyla oluşur (Şekil 1). Plasentasyon tipleri, bu ayrılmanın zamanlamasına göre belirlenir (Tablo 1) .

Monozigotik ikizlerdeki koryonisite ve amniyonsite embriyonun ne zaman bölündüğüne bağlıdır; embriyoların %25'i 1-3 gün arasında bölünerek dikoryonik, diamniyotik plasentasyonla sonuçlanır; embriyoların %70'i 4-8 gün arasında bölünerek monokoryonik, diamniyotik plasentasyonla sonuçlanır; embriyoların %5'i ise 9-13 gün arasında bölünerek monokoryonik, monoamniyotik plasentasyonla sonuçlanır (5) .



Şekil 1- Monozigotik (MZ) veya dizigotik (DZ) ikizlik

Dizigotik ikizler, monozigotik ikizlerden daha yaygındır: sırasıyla yaklaşık %70 ve %30 oranında ikiz (yardımcı üreme teknolojisi [ART] kullanılmadığı takdirde) (6) . Dizigotik ikizlerin yaygınlığı toplumlar arasında değişiklik gösterir. Buna karşılık, monozigotik ikizlerin yaygınlığı dünya çapında sabittir (1000 doğumda 3 ila 5 arasında). IVF tedavisi riski artıran tek faktördür.

Tablo1: Monozigotik İkiz Tipinin Belirlenmesi

Döllenmiş Yumurtanın Bölünme Zamanı	Sonuçta oluşan plasentasyon	Monozigotik İkizlerin Yüzdesi
<3 gün	Dikoryonik diamniyotik	25
4–8. Günler	Monokoryonik diamniyotik	70
9–12. Günler	Monokoryonik monoamniyotik	5
≥13. Gün	Yapışık	Çok nadir

1.2 Risk faktörleri

Dizigotik ikizlerin yaygınlığını etkileyen başlıca faktörler:

YÜT gebelikleri – İlaçlar– Doğurganlığı artıran tedaviler, ikiz gebeliklerin görülme sıklığını önemli ölçüde artırmaktadır (7) . Çünkü bu ilaçlar birden fazla yumurtanın döllenme olasılığını artırır.

Anne yaşı –İkiz gebeliklerdeki artışın yaklaşık üçte biri, ileri anne yaşına bağlıdır. Bu durum, yaşla birlikte folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyindeki artışla ilişkili olabilir (8).

İrk – Spontan ikiz oluşumu, Siyah ırkta beyaz popülasyona göre daha yaygındır (9).

Parite – Paritenin artması, dizigotik ikiz gebelik olasılığının artmasıyla ilişkilidir (8).

Aile geçmişi – Annenin soygeçmişi daha önemlidir . Annenin ailesinde ikiz doğum geçmişi varsa, ikiz doğurma olasılığı daha yüksektir. Babanın aile geçmişinin, ikiz doğurma riski üzerinde çok az veya hiç etkisi olmadığı görülmektedir; ancak, ailevi özelliği kızlarına aktarabilir (10).

Anne ağırlığı ve boyu – Obez ve uzun boylu bireylerde dizigotik ikiz gebelik riski daha yüksektir (11).

Diyet –Bazı çalışmalarda folik asit takviyesinin ikiz doğum oranını artırdığı bildirilmiştir (12).

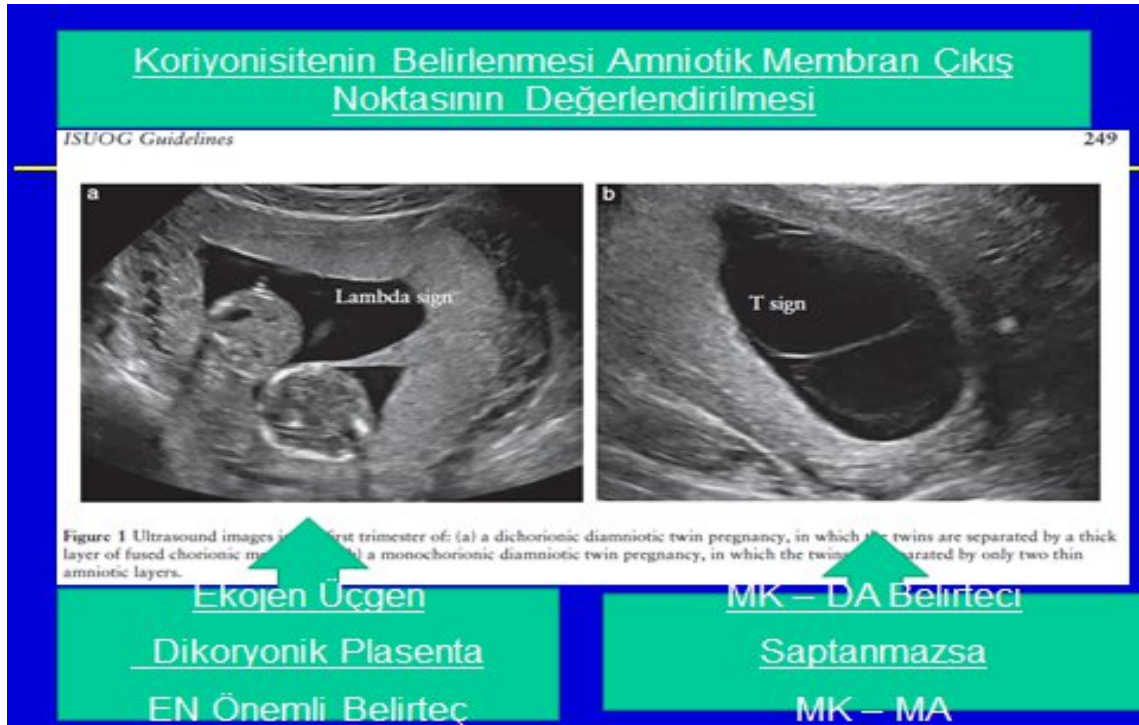
2- ÇOĞUL GEBELİKLERİN İLK TRİMESTER DEĞERLENDİRMESİ (11+0 - 13+6 HAFTA TARAMALARI)

Çoğul gebeliklerde erken haftalarda gebelik değerlendirmesi daha da önemlidir. Gebelik takibinin planlanması için, koriyonisitenin doğru bir şekilde belirlenmesi hayati önem taşır .Ultrasonla anatomi taraması yapıp, fetal anomalileri tespit edebilir ve gerekirse selektif fetal redüksiyon işlemi bu haftalarda yapılabilir. Fetal genetik anormallikler için tarama, 11-14. gebelik haftaları arasında başarıyla gerçekleştirilebilir ve gerektiğinde koryon villus örnekleme (CVS) önerilebilir. Başlıca major anomalilerin yaklaşık yarısının bu haftalarda tespit edilebildiği gösterilmiştir (13). Prematüre doğum için erken risk değerlendirmesi, daha iyi doğum öncesi bakım sağlamak için önemlidir.

Geçmişte, birinci trimester taraması çoğunlukla ense kalınlığını (NT) ölçerek trizomi 21 riskini değerlendirmek için kullanılıyordu. Ancak, NT yüksekliğinde özellikle fetal kalbin kapsamlı değerlendirilmesi gerekir ve ikizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS) gibi komplikasyonların erken tahminini sağlanabilir. Bu ise, morbidite ve mortaliteyi azaltabilecek tedavi stratejilerine olanak tanıyabilir.

2.1 Koriyonisitenin Belirlenmesi

Koriyonisitenin belirlenmesi için amniotik membranın çıkış noktasının değerlendirilmesi gerekir. DC ikizlerde membran kalındır ve interfetal membran ile plasenta arasındaki birleşim yerinde, plasantanın tabanından membranlara doğru üçgen bir plasenta dokusu çıkıntısı vardır (**lambda işareti**). MC ikizlerde, interfetal membran incedir ve membranın tabanından plasenta dokusu çıkıntısı yoktur (**T işareti**). MCMA ikizlerinde ise, onları ayıran bir membran yoktur ([Şekil 2](#)) (14).



Şekil 2 Koriyonisitenin belirlenmesi: (A) Dikoryonik diamniyotik ikizlerde zar kalındır ve lambda işareti mevcuttur. (B) Monokoryonik diamniyotik ikizlerde interfetal zar incedir ve T işareti vardır.

2.2 Gebelik Haftasının Tespiti

Gebelik yaşının doğru belirlenmesi, gebelik takibi için önemlidir. Yanlış hesaplama, intrauterin büyüme geriliği (IUGR), yanlış doğum zamanı vb. gibi yanlış tanımlara yol açabilir. Son adet tarihi çoğunlukla doğru değildir. Bu nedenle spontan oluşan ikiz gebeliklerde gebelik haftası tespiti için, 11-14. haftalarda ölçülen en uzun fetüsün baş-popo uzunluğu (CRL) kullanılır. Tüp bebek ise, gebeliğin haftasını gebe kalma günü belirler.

2.3 Anatomi Değerlendirmesi

İlk trimesterde ayrıntılı bir anatomi taraması yapmak mümkündür. Ancak bazı anomaliler ileri haftalarda tespit edilebilir ve bu nedenle geç anatomi taramasının (18-22 hafta arası) yapılması hala gereklidir. Çoğul gebeliklerde fetal anomalilerin erken tespiti önemlidir, çünkü seçici fetosid gerekiyorsa, bu işlem erken yapıldığında gebelik sonuçlarının (gebelik kaybı oranının ve preterm doğum oranının azalması gibi) daha iyi olduğuna dair kanıtlar vardır (15).

2.4 Fetal Kromozomal Anormalliklerin Taranması

Trizomi 21 için birinci trimester tarama testi ; anne yaşı, nazal kemik, NT ölçümü ve biyokimyasal belirteçlerin kombinasyonu ile yapılmakta olup, tekil gebeliklerde %96, ikiz gebeliklerde ise %90 oranında saptanabilmektedir (16). Hüresiz fetal DNA testi (cffDNA testi) gebeliğin 10. haftasından itibaren yapılabilir ve hem tekil hem de ikizlerde trizomi 21 için %99 oranında tespit oranına sahiptir (17). Genetik anomali riski yüksek olan ikiz gebeliklerde CVS güvenle uygulanabilir.

2.5 Preterm Doğum Taraması

Çoğul gebeliklerde erken doğum riski, tekil gebeliklere göre 10 kat daha fazladır (18). Serviks kısalması, erken doğum için bir uyarı işaretidir. Bu nedenle 11. ila 14. haftalar arasında ultrasonla servikal uzunluk ölçüm taraması yapılır. Normalse, 16. haftadan itibaren her 2 haftada bir servikal uzunluk takibii önerilir. Serviks kısalması durumunda, servikal serklaj ve vajinal progesteronun tekil gebeliklerde faydalı olduğu, ancak ikiz gebeliklerde sınırlı bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur (19).

Preeklampsi (PE), maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. İkiz gebeliklerde PE oranı yaklaşık %9'dur . Çoğul gebeliklerde 11. ila 14. haftalar arasında preeklampsi profilaksisi için düşük doz aspirinin kullanımı önerilir.

2.6 Doğuştan Malformasyonlar

İkizlerde konjenital anomali riski artmıştır ve bu risk zigotluk ve koryonisiteye göre değişmektedir. MZ ikizleri, hem tekil hem de DZ ikizlerine kıyasla doğum kusurları açısından daha fazla risk altındadır. Çoğul gebeliklerde en sık anomaliler kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemlerinde görülmektedir (20).

DC ikizleri ve MC ikizleri tekil gebeliklerle karşılaştırıldığında kardiyak anomali geliştirme açısından daha fazla risk altındadır. MCMA ikizlerinde yapısal anomalilerin görülme sıklığı %16'dır. MCDA ikizlerin en az birinde doğuştan kalp kusuru bulunma riski yaklaşık %7'dir (21).

İkiz doğumla ilişkili beyin malformasyonları hem MZ hem de DZ ikizlerinde görülür ve bu durum vaskülogenezdeki defektler ve vasküler perfüzyondaki defektler ile ilişkilendirilir (22).

3-MONOKORYONİK İKİZLERİN KOMPLİKASYONLARI

MC gebeliklerde, tek plasentaları üzerinden geçen damarsal anastomozlar nedeniyle komplikasyonlar gelişebilir . En önemli komplikasyonlar ikizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS), seçici intrauterin büyüme kısıtlaması (sIUGR), ikiz anemi polisitemi sekansı (TAPS), ikiz ters arteriyel perfüzyon sendromu (TRAP), fetüslardan birinde anomali olması ve monoamniyotik ikizlere özgü kordon dolanmasına bağlı intrauterin ölümdür (MCMA). Komplike MC gebeliklerinin yarısı intrauterin müdahale gerektirir (23). Bazı MC gebeliklerinde birden fazla komplikasyon gelişebilir (örneğin sIUGR'li TTTS) ve bu nedenle yönetimi daha zor hale gelir.

3.1 İkizden İkize Transfüzyon Sendromu (TTTS)

TTTS, genellikle 16 ila 26 hafta arasında gerçekleşen MC gebeliklerinin %10 ila %20'sinde tespit edilir. Bu durum, derin plasental dengesiz arterio-venöz (AV) anastomoz sonucu oluşur ve kan bir ikizden diğerine aktarılır. Kanı alan ikiz "alıcı ikiz" olarak tanımlanırken, katkıda bulunan ikiz "donör ikiz" olarak adlandırılır. Donör, oligüri ve oligohidramniyoza yol açan hipovolemi semptomları gösterirken, alıcıda hacim yüklenmesi, hipervolemi, poliüri ve polihidramniyoz özellikleri görülür. Bu belirtiler bir ultrason taraması ile tespit edilir ve TTTS'nin Quintero sınıflandırmasının temelini oluşturur ([Tablo 2](#)) (24). TTTS ile komplike olan MC gebeliklerinde iskemik beyin lezyonları için artmış risk vardır; bu nedenle TTTS tespitinden birkaç hafta sonra ayrıntılı bir beyin ultrason taraması veya beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılması önerilir. TTTS, önemli bir ölüm ve sakatlık

nedenidir. TTTS için günümüzde en iyi fetal tedavi yöntemi , ekvator boyunca tüm anastomozların fetoskopik lazerle koagülasyonudur .

Tablo2: İkiz-İkiz Transfüzyon Sendromunun Quintero Evrelemesi

Evre	Alıcı İkiz	Donör İkiz
Evre 1	Polihidramnios	Oligohidramnios
Evre 2	Genişlemiş mesane	Mesane görülmez
Evre 3	Anormal doppleri (Umbrikal arterde diyastolik akım kaybı /ters akım, duktus venozusta ters akım)	Anormal doppleri (Umbrikal arterde diyastolik akım kaybı /ters akım, duktus venozusta ters akım)
Evre 4	Hidrops fetalis	Hidrops fetalis
Evre 5	Fetal ölüm	Fetal ölüm

Lazer tedavisi, iki fetal dolaşımı birbirinden ayırarak hastalığı tedavi etmeyi amaçlar. Lazer tedavisinden sonra, her iki ikizin de %50-%60'ı, en az bir ikizin ise %80'i hayatta kalır. Hayatta kalan bebeklerin %11'inde gelişimsel bozukluk vardır. Hem donör hem de alıcı, uzun vadeli bozukluklar açısından eşit risk altındadır. Serebral Palsi (SP), %5'ini etkileyen en sık bozukluktur. Olumsuz uzun vadeli sonuçların en önemli risk faktörü prematüre doğumdur (23).

TTTS tedavisine bir diğer yaklaşım ise ikizlerden birine seçici fetosit yapılmasıdır. Bu, ikizlerden birinde ciddi anomali varsa veya lazer koagülasyon teknik olarak yapılamıyorsa gereklidir. Plasenta anastomozlar nedeniyle MC ikizlerde KCl enjeksiyonu ile seçici fetosit yapılmaz, bu vakalarda fetosit ultrason eşliğinde bipolar forseps ile yapılır (25).

1.2 Seçici İntrauterini Büyüme Kısıtlaması (sIUGR)

Genellikle plasantanın eşit olmayan bölünmesinden kaynaklanan sIUGR, MC gebeliklerinin %10-20'sini etkiler. sIUGR tanımı ikizlerden birinde tahmini fetal ağırlığın 10. persentilden düşük olması olarak tanımlanır. sIUGR, her iki ikiz için de intrauterin ölüm ve nörolojik olumsuz sonuçlar açısından yüksek risk taşır.

sIUGR, küçük fetüsün umbrikal arter doppler bulgusuna göre üç türe ayrılır: **Tip I:** Diastolik akım pozitif, iyi prognozla ilişkilidir; **Tip II:** Diastolik akım yoktur veya terstir, küçük ikizin tahmini erken bozulmasıyla ilişkilidir; ve **Tip III:** Diastolik akım'ın vardan yoka veya terse döngüsel değişimidir.

Tip3 sIUGR; beklenmedik fetal ölümle (yaklaşık %15) veya ikizlerden birinde veya her ikisinde nörolojik yaralanmayla (yaklaşık %20) ve daha büyük ikizde iskemik beyin lezyonları riskinin artmasıyla ilişkilidir . Tedavi, sIUGR tipi ve gebelik yaşına bağlıdır.

Bunlar arasında yakın gözlemlerle konservatif tedavi, küçük ikize seçici fetosit yapılması veya anastomozların fetoskop lazer koagülasyonu ile küçük ikiz fetal ölümü durumunda (ani kan kaybı sonrası kan basıncındaki düşüşün neden olduğu beyin hasarına bağlı %30 ölüm veya ciddi morbidite) büyük ikizi korumak yer alır (26).

3.1-İkiz Anemi Polisitemi Sekansı (TAPS)

TAPS, bir fetüsten (donör/anemik) diğerine (alıcı/polisitemi) küçük (çap <1 mm) plasental anastomozlardan kan geçişi nedeniyle oluşan ikizler arası hemoglobin farklılığıdır. TAPS'ı TTTS'den ayırt etmek önemlidir. TAPS'de hemoglobin seviyesinde değişiklik varken, TTTS'de kan hacminde farklılık vardır. TAPS, spontan (genellikle 26 haftadan sonra) veya TTTS tedavisi için yapılan lazer cerrahisi sonrası gelişebilir. TAPS'nin antenatal tanısı, orta serebral arterin doppler ultrasonunda donör ikizde fetal anemiyi düşündüren artmış peak sistolik hız ve alıcı ikizde polisitemiyi düşündüren azalmış peak sistolik hızın gösterilmesine dayanır (Tablo 3). Kan hızı, saniyede santimetre cinsinden ölçülür ve medyanın katlarına (MoM) dönüştürülür. Bu, ölçümün belirli bir gebelik haftası için ortalamadan ne kadar uzak olduğunu gösterir. Ortalama 1 MoM'dir. 1'den büyük ölçümler artmış hız (anemi), 1'den küçük ölçümler ise düşük hız (polisitemi) olarak kabul edilir. TAPS'ın doğum sonrası tanısı, vericide kronik anemi ve alıcıda polisitemi varlığına dayanır.

Tablo3: İkiz Anemi Polisitemi Sekansının Prenatal Evrenmesi

Evre	Doğum öncesi Doppler
1	Donör MCV-PSV >1,5 MoM Alıcı MCV -PSV <1 MoM
2	Donör MCV-PSV >1,7 MoM Alıcı MCV-PSV <0,8 MoM
3	Evre 1 veya 2 + donörün kardiyak yetmezliği
4	Donörün hidropsu
5	Bir/iki fetal ölüm

MCA-PSV , Orta serebral arter tepe sistolik hızı; *MoM*, medyanın katları.

TAPS'ın yönetimi gebelik yaşına, evreye ve ekvatora ulaşılabilirliğe bağlıdır . Plasental anastomozun lazerle ablasyonu, ikizlerden birinin seçici olarak sonlandırılması ve 30. gebelik haftasından sonra tespit edilen vakalarda doğum (intrauterin fetal ölüm] riskinin artması nedeniyle) önerilir.

3.4-İkiz Ters Arteriyel Perfüzyon Sendromu (TRAP)

İkizlerden biri normal gelişim gösterirken (pompalayan ikiz), diğerinde kalp yoktur/tamamen gelişmemiştir (akardiyak ikiz). DC ikizlerde, ikizlerden birinin kalbinin gelişmemesi fetal ölümle sonuçlanırken, diğer ikiz etkilenmez. Ancak MC ikizlerinde, normal fetüsten gelen kan temini, plasenta anastomozları yoluyla akardiyak ikizi "hayatta" tutabilir. Pasif olarak perfüze olan fetuse kan umbilikal arter yoluyla girer, umbilikal ven yoluyla çıkar (**Ters arteriyel akım** sendromu). Pasif olarak perfüze olan fetusa, kan hipogastrik arter yoluyla girdiğinden gövdenin alt kısmının gelişimi normal, üst kısmı gelişemez veya rudimenter kalır.

Akardiyak ikiz genellikle zayıf gelişmiş bir vücuda sahiptir ve başı, uzuvları eksik olabilir. "Pompalayan ikizin" kalbi her iki fetüse de kan sağladığı için konjestif kalp yetmezliği gelişebilir ve tedavi edilmezse perinatal ölüm oranı %55'e kadar çıkar. Akardiyak ikizin dolaşımını kesen müdahalelerle , pompalayan ikizin hayatta kalma oranı %80'e kadar çıkar. 12-14. haftalarda uygulanan intrafetal lazerin etkinliği ve güvenliği göstermiştir (27).

3.5-İkizlerde Tek Fetüsün Ölümü

İkizlerden birinin intrauterin ölümü, MC gebeliklerde ortak plesantal dolaşım nedeniyle hayatta kalan fetüs içinde riskler oluşturur. Bu riskler ölüm ve ciddi beyin hasarı riskidir. TTTS için başarılı lazer sonrası tek fetal ölüm gerçekleşirse, anastomozlar ablasyona uğradığı için hayatta kalan ikiz etkilenmez.

Beyin hasarını ortaya çıkarmak için 6-8 hafta sonra beyin MR'ı istenmelidir.

3.6-Monoamniyotik İkiz (MCMA) Komplikasyonları

İkizlerin ikisi de aynı amniyon kesesinde olmasıdır. Kordonlar genellikle plasenta üzerinde birbirine yakın bir şekilde yerleşir. Monoamniyotik ikiz gebeliklerde perinatal ölümlerin %80'i antenatal dönemde görülür ve bu artışın nedeni, fetal anomaliler ve kordonların birbirine dolanmasıdır .

32-34. haftalar arasında elektif sezaryen önerilmektedir (28).

4-DOĞUM VE DOĞUM YÖNETİMİ

Komplikasyonsuz ikiz gebeliklerde, doğum zamanı ve şekliyle ilgili karar verme süreci koryon yapısına, amniyon yapısına ve her iki ikizin pozisyonuna bağlıdır. Komplikasyonlu ikiz gebeliklerde ise, tekil gebeliklerde olduğu gibi, karar verme sürecinde spesifik komplikasyon da dikkate alınır.

MC ikiz gebeliklerinde perinatal ölüm riski DC ikiz gebeliklerine göre daha fazladır. Bunun başlıca nedenleri arasında yüksek prematüre doğum oranları, seçici fetal büyüme kısıtlılığı, konjenital anomaliler ve TTTS yer almaktadır. MCMA ikizler, kordonla ilişkili komplikasyonlar nedeniyle perinatal ölüm açısından ek risk taşırlar (29).

Birçok çalışmada, doğumdan 7 gün öncesine kadar kortikosteroid uygulanmasının ikiz gebeliklerde yenidoğan mortalite ve morbiditesinde anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

MCMA gebelikleri genellikle ilerleyen gebelik haftalarında beklenmeyen fetal kayıp riskinin yüksek olması nedeniyle 32+0 ile 34+6 gebelik haftaları arasında doğurtulmalıdır (30).

Komplikasyonsuz DCDA ikizleri için önerilen doğum zamanı 38-39. gebelik haftaları arasındır. Komplikasyonsuz MCDA ikizleri, 36+0 ila 37+6. haftalarda doğurtulmalıdır (31).

Koryonisite, doğum şekliyle ilgili bir rol oynamaz. Komplikasyonsuz diamniyotik ikizler, ister DC ister MC olsun, ilk ikizin sefalik pozisyonunda olması koşuluyla, vajinal yolla veya sezaryenle doğurtulabilir. Günümüzde MCMA ikizlerinin doğumu için önerilen yöntem sezaryendir.

Referanslar

- 1- Black M., Bhattacharya S.: *Epidemiology of multiple pregnancy and the effect of assisted conception* . *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15 (6): pp. 306-312.
- 2- Ko H.S., Wie J.H., Choi S.K., et al.: *Multiple birth rates of Korea and fetal/neonatal/infant mortality in multiple gestation* . *PLoS One* 2018; 13 (8).
- 3- Hall J.G.: *Twinning* . *Lancet* 2003; 362 (9385): pp. 735-743.
- 4- Chien P.: *Multiple pregnancy and assisted conception treatment* . *Bjog* 2020; 127 (5): pp. 525-526. View In Article
- 5- Lu J, Ting YH, Leung TY. *Determining chorionicity and amnionicity in twin pregnancies: pitfalls*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;84:2–16. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.005
- 6- Cameron AH, Edwards JH, Derom R, Thiery M, Boelaert R. *The value of twin surveys in the study of malformations*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1983;14(5):347-356. doi:10.1016/0028-2243(83)90011-4
- 7- Adashi EY. *Seeing double: a nation of twins from sea to shining sea*. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:311.
- 8- Lisonkova S, Joseph KS, Bell R, Glinianaia SV. *Effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in twins: the impact of chorionicity*. *Ann Epidemiol.* 2013;23(7):428-434. doi:10.1016/j.annepidem.2013.05.005
- 9- Palomaki GE, Chiu RWK, Pertile MD, et al. *International Society for Prenatal Diagnosis Position Statement: cell free (cf)DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies*. *Prenat Diagn.* 2021;41(10):1222-1232. doi:10.1002/pd.5832
- 10- Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB, et al. *Dizygotic twinning*. *Hum Reprod Update.* 2008;14(1):37-47. doi:10.1093/humupd/dmm036
- 11- Reddy UM, Branum AM, Klebanoff MA. *Relationship of maternal body mass index and height to twinning*. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):593-597.
- 12- Muggli EE, Halliday JL. *Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006*. *Med J Aust.* 2007;186(5):243-248. doi:10.5694/j.1326-5377.2007.tb00882.x
- 13- Syngelaki A., Cimpoca B., Litwinska E., et al.: *Diagnosis of fetal defects in twin pregnancies at routine 11-13-week ultrasound examination* . *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55 (4): pp. 474-481.
- 14- Sepulveda W., Sebire N.J., Hughes K., et al.: *The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies* . *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7 (6): pp. 421-423.
- 15- Evans M.I., Goldberg J.D., Dommergues M., et al.: *Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers* . *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171 (1): pp. 90-94.
- 16- Kagan K.O., Wright D., Baker A., Sahota D., Nicolaides K.H.: *Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A* . *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31 (6): pp. 618-624.

- 17- Della Valle L, Piergianni M, Khalil A, et al. Diagnostic accuracy of cell-free fetal DNA in maternal blood in detecting chromosomal anomalies in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025;65(2):147-153. doi:10.1002/uog.27698
- 18- To M.S., Fonseca E.B., Molina F.S., et al.: Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins . *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (5): pp. 1360-1365.
- 19- Rehal A., Benkő Z., De Paco Matallana C., et al.: Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial . *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224 (1): 86.e1–86.e19 .
- 20- Harris B.S., Bishop K.C., Kemeny H.R., et al.: Risk factors for birth defects . *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72 (2): pp. 123-135.
- 21- McPherson E., Korlesky C., Hebbring S.: Cardiac anomalies in liveborn and stillborn monochorionic twins . *Clin Med Res* 2020; 18 (2–3): pp. 58-67.
- 22- Park K.B., Chapman T., Aldinger K.A., et al.: The spectrum of brain malformations and disruptions in twins . *Am J Med Genet* 2021; 185 (9): pp. 2690-2718.
- 23- Lewi L., Deprest J., Hecher K.: The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences . *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208 (1): pp. 19-30.
- 24- Quintero R.A., Morales W.J., Allen M.H., et al.: Staging of twin-twin transfusion syndrome . *J Perinatol* 1999; 19 (8 Pt 1): pp. 550-555.
- 25- Klaritsch P., Albert K., Van Mieghem T., et al.: Instrumental requirements for minimal invasive fetal surgery . *Bjog* 2009; 116 (2): pp. 188-197.
- 26- Bennasar M., Eixarch E., Martinez J.M., Gratacós E.: Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies . *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22 (6): pp. 376-382.
- 27- Chaveeva P., Poon L.C., Sotiriadis A., et al.: Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis . *Fetal Diagn Ther* 2014; 35 (4): pp. 267-279.
- 28- Murgano D , Khalil A., Prefumo F., et al.: Outcome of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis . *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55 (3): pp. 310-317.
- 29- The MONOMONO Working Group : Inpatient vs outpatient management and timing of delivery of uncomplicated monochorionic monoamniotic twin pregnancy: the MONOMONO study . *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53 (2): pp. 175-183.
- 30- Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies: ACOG practice Bulletin, number 231 . *Obstet Gynecol* 2021; 137 (6): pp. e145-e162.
- 31- Imterat M., Wainstock T., Sheiner E., et al.: Optimal delivery timing for dizygotic twins– the short- and long-term perspective . *J Dev Orig Health Dis* 2021; 12 (1): pp. 88-93.

BÖLÜM 7

UTERİN LEİOMYOMLAR ETİYOPATOGENEZ, TANI VE TEDAVİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

ERKAN MAVİGÖK¹

GİRİŞ

Uterin leiomyomlar (fibroidler veya miyomlar), uterusun düz kas hücrelerinden (miyometriyum) köken alan, monoklonal yapıda iyi huylu tümörlerdir. Kadın pelvisinin en sık görülen solid tümörleri olup, üreme çağındaki kadınların %70'inden fazlasını etkilemektedir (1). Olguların önemli bir kısmı asemptomatik seyretmekle birlikte; anormal uterin kanama (AUK), pelvik ağrı, bası semptomları ve infertilite gibi klinik tablolarla kadınların yaşam kalitesini ve üreme sağlığını ciddi oranda bozabilmektedir (2). Son yıllarda moleküler genetik alanındaki gelişmeler, miyomların biyolojisini anlamada yeni ufuklar açmış, tedavi seçeneklerini radikal cerrahiden organ koruyucu ve medikal yaklaşımlara doğru evriltmiştir.

¹Doktor Öğretim Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum, Orcid:0009 0001 6173 1654

ETİYOPATOGENEZ VE GENETİK

Miyomların patogenezi, genetik yatkınlık, epigenetik değişiklikler ve hormonal faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu tek bir kök hücrenin transformasyonu ile başlar.

Genomik Manzara

Yeni nesil dizileme çalışmaları, uterin leiomyomların yaklaşık %80-90'ında spesifik somatik mutasyonlar (sürücü mutasyonlar) olduğunu ortaya koymuştur.

- **MED12 Mutasyonları:** En sık görülen genetik değişikliktir (%70). X kromozomunda yer alan *MED12* genindeki (Mediator Complex Subunit 12) mutasyonlar, Wnt/ β -katenin yolağını aktive ederek hücre proliferasyonunu tetikler. Bu mutasyonlar genellikle çoklu, ancak daha küçük boyutlu miyomlarda görülür (3, 4).
- **HMGA2 Aşırı İfadesi:** 12. kromozomdaki yeniden düzenlemeler sonucu *HMGA2* geninin aşırı ekspresyonu, olguların yaklaşık %15-20'sinden sorumludur. Bu grup genellikle daha büyük ve tekil (soliter) miyomlarla ilişkilidir (3).
- **Diğer Mutasyonlar:** *Fumarat Hidrataz (FH)* eksikliği ve *COL4A5-COL4A6* delesyonları daha nadir görülür (5).

Epigenetik Faktörler

DNA dizisinde değişiklik olmaksızın gen ifadesini etkileyen epigenetik mekanizmalar, özellikle DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu, miyom gelişiminde kritik rol oynar. *TET* (Ten-Eleven Translocation) enzim ailesinin aktivitesindeki azalma ve buna bağlı 5-hidroksimetilsitozin (5-hmC) seviyelerindeki düşüş, miyom dokusunda global hipometilasyona neden olarak tümörogenezi destekler (6).

SINIFLANDIRMA

Miyomların doğru yönetimi için anatomik lokalizasyonun standart bir dille ifade edilmesi şarttır.

FIGO (PALM-COEIN) Sınıflandırması

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO), miyomları uterus duvarındaki yerleşimine göre "Tip 0"dan "Tip 8"e kadar sınıflandırmaktadır. Bu sistem, özellikle cerrahi planlama (histeroskopi vs. laparoskopi) için altın standarttır (7).

- **Tip 0, 1, 2 (Submukozal):** Uterin kavite ile ilişkili miyomlardır. Kanama semptomlarının en sık nedenidir ve histeroskopik cerrahi için adaydırlar.
- **Tip 3, 4 (İntramural):** Tamamen miyometriyum içindedir. Tip 3 endometriyuma temas eder ancak kaviteyi distorte etmez.
- **Tip 5, 6, 7 (Subserozal):** Uterusun dış yüzeyine doğru büyüyen miyomlardır.
- **Hibrit Tipler (Örn. 2-5):** Hem submukozal hem subserozal komponenti olan transmural miyomlardır (7, 8).

TANI VE AYIRICI TANI

Radyolojik Değerlendirme

Ultrasonografi (USG) ilk basamak görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, tedavi planlamasında Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) "fibroid haritalaması" için en hassas yöntemdir. Güncel "FI-RADS" raporlama sistemi, miyomların boyut, sayı, lokalizasyon ve dejenerasyon özelliklerinin standardize edilmesini sağlar (9).

Leiomyosarkom Ayrımı (Preoperatif Değerlendirme)

Benign miyomların, malign bir tümör olan leiomyosarkomdan (LMS) ayrılması hayati önem taşır. Hızlı büyüyen kitlelerde veya postmenopozal dönemde büyüme gösteren olgularda sarkom şüphesi artar.

- **rPRESS Skoru (Revised Preoperative Sarcoma Score):** Nagai ve ark. tarafından geliştirilen bu skorlama sistemi; yaş (≥ 49), serum LDH düzeyi (≥ 279 IU/L), endometriyal sitoloji ve MRG bulgularını (nekroz/hemoraji) kombine eder. Yüksek skor, sarkom riskine işaret eder ve cerrahi stratejiyi (morselasyon yasağı) değiştirir (10, 11).
- **Difüzyon MRG:** Sarkomlar, yüksek hücresel yoğunluk nedeniyle difüzyon kısıtlılığı (düşük ADC değerleri) gösterir. Bu özellik, dejenere miyomlardan ayırmda yüksek özgüllüğe sahiptir (12).

GÜNCEL TEDAVİ YÖNETİMİ

1. Medikal Tedavi

Medikal tedavi, semptom kontrolü sağlamak veya cerrahi öncesi miyom boyutunu küçültmek amacıyla kullanılır.

- **Oral GnRH Antagonistleri (Relugolix, Linzagolix):** Hipofizer GnRH reseptörlerini bloke ederek hızlı bir hipoöstrojenik durum yaratırlar. "Add-back" (düşük doz hormon replasmanı) tedavisi ile kombine edildiklerinde, kemik kaybı ve sıcak basması yan etkilerini minimize ederek uzun dönemli (24 aya kadar) güvenli kullanım sağlarlar. 2024 yılı verileri, bu ajanların kanamayı %80-90 oranında azalttığını göstermektedir (13, 14).
- **Ulipristal Asetat (UPA):** Selektif progesteron reseptör modülatörüdür. Karaciğer toksisitesi riski nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır. Güncel kılavuzlar, UPA'nın sadece cerrahiye uygun olmayan veya cerrahinin başarısız olduğu premenopozal hastalarda, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yakından izlenerek (aralıklı tedavi şeklinde) kullanılmasını önermektedir (15).
- **Vitamin D ve Yeşil Çay Ekstresi (EGCG):** D vitamini eksikliği miyom riski ile ilişkilidir. Yeşil çay bileşeni EGCG'nin anti-fibrotik etkileri, klinik çalışmalarda miyom hacminde küçülme (%30 civarı) sağladığını göstermiştir. Bu kombinasyon, yan etkisi az, doğal bir destek tedavisi olarak öne çıkmaktadır (16, 17).

2. Cerrahi ve Girişimsel Tedaviler

- **Miyomektomi ve "In-Bag" Morselasyon:** Fertilite koruyucu cerrahide standarttır. Laparoskopik miyomektomi sırasında dokunun batin dışına çıkarılması işlemi (morselasyon), olası bir sarkomun yayılmasını önlemek amacıyla artık "kapalı torba içinde" (contained morcellation) yapılmalıdır (18).
- **Radyofrekans Ablasyon (RFA):** Transvajinal veya laparoskopik olarak miyom içine termal enerji uygulanmasıdır. 2024-2025 verileri, RFA'nın miyom hacmini %60-70 oranında azalttığını ve gebelik sonuçlarının miyomektomiye benzer şekilde olumlu olduğunu göstermektedir (19, 20).
- **HIFU (Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason):** Tamamen non-invaziv bir yöntemdir. Ancak, cerrahiye kıyasla nüks ve yeniden işlem gereksinimi daha yüksektir (21).

MİYOM VE GEBELİK

- **İnfertilite:** Submukozal miyomlar (Tip 0-2) implantasyonu bozarak infertiliteye neden olur ve rezeke edilmelidir. Kaviteyi distorte etmeyen intramural miyomların (Tip 3-4) yönetimi tartışmalı olmakla birlikte, 2024 meta-analizleri bu miyomların da gebelik oranlarını düşürebileceğini öne sürmektedir (22, 23).
- **Kırmızı Dejenerasyon (Red Degeneration):** Gebelikte miyomun hızlı büyümesine bağlı gelişen nekrozdur. Şiddetli ağrı ile karakterizedir. Tedavisi konservatiftir (hidrasyon, analjezi). Gebelikte miyomektomi, aşırı kanama riski nedeniyle sadece çok seçilmiş (torsiyon, dirençli ağrı) vakalarda uygulanır (24).

SONUÇ

Uterin leiomyomların yönetimi, "tek tip tedavi" anlayışından uzaklaşarak, hastanın semptomlarına, fertilite beklentisine ve tümörün moleküler/radyolojik özelliklerine göre kişiselleştirilmiş bir yaklaşıma dönüşmüştür. Genetik testlerin ve gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin (FI-RADS, rPRESS) kliniğe entegrasyonu, gereksiz cerrahileri önlerken onkolojik güvenliği artırmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501-1512.
2. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665-686.
3. Markowski DN, Bartnitzke S, Löning T, Drieschner N, Helmke BM, Bullerdiek J. MED12 mutations in uterine fibroids--their relationship to cytogenetic subgroups. *Int J Cancer*. 2012;131(7):1528-1536.
4. Dunder P, Povýšil C, Tvrdík D, et al. Uterine leiomyomas with efficient MED12 mutations: a comprehensive clinicopathological and molecular study. *Reprod Sci*. 2024;31(2):291-308.

5. Mehine M, Kaasinen E, Mäkinen N, et al. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. *N Engl J Med*. 2013;369(1):43-53.
6. Navarro A, Yin P, Monsivais D, et al. Genome-wide DNA methylation indicates silencing of tumor suppressor genes in uterine leiomyoma. *PLoS One*. 2024;9(6):e99665.
7. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3-13.
8. Luna C, et al. Interobserver Agreement of the FIGO Classification for uterine fibroids. *ResearchGate*. 2025.
9. Gomez E, Nguyen M, Fursevich D, Macura K, Gupta A. MRI-based pictorial review of the FIGO classification system for uterine fibroids. *Abdom Radiol*. 2021;46(5):2146-2155.
10. Nagai T, Takai Y, Akahori T, et al. Novel uterine sarcoma preoperative diagnosis score predicts the need for surgery in patients presenting with a uterine mass. *SpringerPlus*. 2014;3:678.
11. Nagai T, Takai Y, Akahori T, et al. Highly improved accuracy of the revised PREoperative sarcoma score (rPRESS) in the decision of performing surgery for patients presenting with a uterine mass. *SpringerPlus*. 2015;4:520.
12. Abdel Wahab C, Jannot AS, Bonaffini PA, et al. Diagnostic algorithm to differentiate benign atypical leiomyomas from malignant uterine sarcomas with diffusion-weighted MRI. *Radiology*. 2020;297(3):E347.
13. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, et al. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. *N Engl J Med*. 2021;384(2):1114-1124.
14. de Lange ME, Semmler A, Clark TJ, et al. Efficacy and safety of oral GnRH antagonists in patients with uterine fibroids: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(2):392-405.
15. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Ulipristal acetate 5mg (Esmya): further restrictions due to risk of serious liver injury. *Drug Safety Update*. 2021;14(7).
16. Grandi G, Del Savio MC, Melotti C, et al. Vitamin D and green tea extracts for the treatment of uterine fibroids: a narrative review. *Nutrients*. 2022;14(21):4496.
17. Ciavattini A, et al. The Potential of Vitamin D and Epigallocatechin Gallate (EGCG) for the Treatment of Uterine Fibroids: Evidence from Clinical Trials. *Mol Nutr Food Res*. 2025;e202300231.
18. Gargiulo AR, Srouji SS, Missmer SA, et al. Contained manual morcellation: the step-by-step technique. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e23.
19. Chen I, et al. Radiofrequency Ablation for the Treatment of Uterine Fibroids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2025;32(1):74-91.
20. Krewson C. Laparoscopic RFA linked to enhanced pregnancy outcomes in uterine fibroid patients. *Contemporary OB/GYN*. 2024.
21. Wang Y, et al. HIFU vs UAE for uterine fibroids: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023.

22. Turkgeldi E, Kalkan U, Ata B. The impact of non-cavity distorting intramural fibroids on IVF outcomes. *GPM*. 2023.
23. The OBG Project. Meta-analysis: Do fertility outcomes for women with intramural fibroids change based on size, number or removal? *OBG Project Reviews*. 2024.
24. Dunphy L. Red degeneration of a fibroid during pregnancy presenting as an acute abdomen. *BMJ Case Rep*. 2025;18(2):e263747.

BÖLÜM 8

ENDOMETRİOZİS VE GÜNCEL YÖNETİM STRATEJİLERİ

RUTKAY ERSUZ¹

Giriş

Endometriozis, endometrial gland ve stroma benzeri dokunun uterus kavitesi dışında yerleşmesi ile karakterize, kronik, inflamatuvar ve östrojen bağımlı bir hastalıktır. Dünya genelinde üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu, yani 190 milyon bireyi etkileyen bu patoloji, pelvik ağrı ve infertilite gibi semptomlarla yaşam kalitesini ciddi oranda düşürmektedir (1). Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, tanı oranlarının arttığını göstermekte olup, 2024 verilerine göre en sık tanı alan grubun 35-49 yaş aralığındaki kadınlar olduğu bildirilmiştir (2). Hastalığın yönetiminde geleneksel cerrahi odaklı yaklaşımlardan, kişiselleştirilmiş tıp ve uzun dönem medikal yönetimi merkeze alan stratejilere doğru bir paradigma değişimi yaşanmaktadır. Bu bölümde, endometriozisin etiyopatogenezi, güncel tanı yöntemleri, sınıflandırma sistemleri ve tedavi seçenekleri 2024 ve 2025 yılı literatürü ışığında ele alınacaktır.

¹Uzman Doktor Rutkay Ersuz, Op. Dr. Rutkay Ersuz Muayenehanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Orcid: 0000-0002-5419-5355

Etiyopatogenez ve Moleküler Mekanizmalar

Hastalığın gelişimiyle ilgili teoriler, Sampson'ın retrograd menstrüasyon teorisinden kök hücre ve genetik yatkınlık modellerine doğru evrilmiştir. Güncel literatür, endometriozisin kökeninde endometrial kök/progenitör hücrelerin anormal yerleşimi ve farklılaşmasının yattığını, bu sürecin de immünolojik tolerans bozukluğu ile desteklendiğini savunmaktadır (3). Peritoneal ortamda, makrofajların fagositik aktivitesindeki yetersizlik ve pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, TNF- α) artışı, lezyonların immün sistemden kaçmasına ve implantasyonuna olanak tanır (4).

Genetik faktörler üzerine yapılan 2025 tarihli genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), *ADAMTS13* ve *vWF* gen varyantlarının hastalık riskini modifiye ettiğini ortaya koymuştur (4). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliklerin (disbiyozis) östrojen metabolizmasını etkileyerek ("estrobolom" etkisi) hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu ve *Fusobacterium* gibi spesifik bakterilerin lezyon gelişimini tetikleyebileceği gösterilmiştir (5). Oksidatif stres ve demir birikimine bağlı ferroptosis mekanizması ise özellikle endometrioma oluşumunda ve over rezervinin hasarında merkezi bir rol oynamaktadır (4).

Tanı Yöntemleri ve Biyobelirteçler

Endometriozis tanısında laparoskopi uzun süre altın standart olarak kabul edilse de, günümüzde non-invaziv yöntemler ön plana çıkmaktadır. Tükürükte mikroRNA (miRNA) imzalarının analizi, tanıda devrim niteliğinde bir gelişme olarak kabul edilmektedir. 2024 yılında yayınlanan çok merkezli validasyon çalışmaları, spesifik miRNA panellerinin endometriozisi %96'nın üzerinde bir duyarlılıkla tespit edebildiğini göstermiştir (6).

Görüntüleme yöntemlerinde ise yapay zeka (AI) destekli ultrasonografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), derin infiltratif endometriozis (DIE) lezyonlarının haritalanmasında cerrahiye eşdeğer doğruluk oranlarına ulaşmıştır. Özellikle *99mTc-maraciclatide* gibi yeni görüntüleme ajanları, yüzeysel peritoneal lezyonların görüntülenmesinde umut verici sonuçlar sunmaktadır (7). Yapay zeka algoritmaları, lezyonların tespitini ve cerrahi zorluk derecesinin öngörülmesini sağlayarak preoperatif planlamayı güçlendirmektedir (8).

Sınıflandırma Sistemleri

Endometriozisin evrelemesinde kullanılan sistemler, hastalığın anatomik yaygınlığını ve cerrahi karmaşıklığını tanımlamayı amaçlar. Geleneksel rASRM (Revize Amerikan Üreme Tıbbi Derneği) sınıflandırması, yapışıklıkları ve over tutulumunu tanımlamada standart olsa da, derin endometriozis ve ağrı semptomları ile korelasyonu zayıftır.

Güncel pratikte, #Enzian sınıflandırması (2020), retroperitoneal alanları ve organ tutulumlarını (rektum, üreter, mesane) detaylı bir şekilde haritalandırması nedeniyle özellikle derin endometriozis cerrahisi planlamasında tercih edilmektedir (9). AAGL 2021 (Amerikan Jinekolojik Laparoskopistler Derneği) sistemi ise cerrahi zorluk derecesini belirleyerek, operasyonun risk yönetimi ve uzmanlık gereksinimi konusunda cerraha rehberlik etmektedir (9).

Medikal Tedavi Yönetimi

Medikal tedavinin temel amacı ağrıyı kontrol altına almak, lezyonların büyümesini baskılamak ve cerrahi sonrası nüksü önlemektir.

Progestinler (Dienogest), birinci basamak tedavi olarak etkinliğini korumaktadır. Ancak, progestin direncini kırmak ve yan etkileri azaltmak amacıyla geliştirilen oral GnRH antagonistleri (Elagolix, Relugolix, Linzagolix), "add-back" (geri ekleme) tedavisi ile kombine edildiğinde kemik sağlığını koruyarak uzun süreli kullanım imkanı sunmaktadır (10).

Hormon dışı tedavilerde ise en dikkat çekici gelişme Dikloroasetat (DCA) ile yapılan çalışmalardır. Endometriozis hücrelerinin metabolik profilini (Warburg etkisi) hedef alan DCA'nın, hormonal döngüyü bozmadan ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı 2025 yılı klinik çalışma sonuçları ile gösterilmiştir (11). Ayrıca, tıbbi esrar (kanabinoidler) kullanımı üzerine yapılan sistematik derlemeler, ağrı yönetiminde potansiyel bir alternatif olabileceğini, ancak doz standardizasyonu gerektirdiğini belirtmektedir (12).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, medikal tedaviye yanıt vermeyen ağrı, organ fonksiyon bozukluğu yaratan derin lezyonlar ve adneksiyal kitle varlığında endikedir. Endometrioma yönetiminde kistektomi (eksizyon), ablasyona göre daha düşük nüks oranları sağlasa da over rezervine zarar verme riski taşır. Bu nedenle cerrahi tekniklerde "normal doku koruyucu" yaklaşımlar ve hemostazda mikrosurgical prensipler önem kazanmıştır (13). Robotik cerrahi, derin pelvik diseksiyonda sağladığı 3 boyutlu görüntü ve hareket kabiliyeti avantajıyla, sinir koruyucu cerrahide (nerve-sparing) giderek daha fazla tercih edilmektedir (10).

İnfertilite ve Endometriozis

Endometriozisli kadınların yaklaşık yarısı infertilite sorunu yaşamaktadır. Tedavi yaklaşımında cerrahi ve Yardımcı Üreme Teknikleri (ART) arasındaki karar, hastanın yaşına, over rezervine (AMH) ve ek faktörlere göre kişiselleştirilmelidir. 2025 yılı ESHRE ve ASRM kılavuzları, over rezervi düşük olan veya bilateral endometrioması bulunan hastalarda cerrahi öncesi fertilite koruma (oosit/embriyo dondurma) işleminin güçlü bir şekilde düşünülmesini önermektedir (14). Derin endometriozis cerrahisinin spontan gebelik oranlarını artırabildiği, ancak IVF başarısına etkisinin tartışmalı olduğu güncel meta-analizlerle desteklenmektedir (13).

Özel Popülasyonlar

Adölesanlar: Kronik pelvik ağrısı olan ve standart ağrı kesicilere yanıt vermeyen adölesanlarda endometriozis şüphesi yüksek tutulmalıdır. Tanısal gecikme, hastalığın ilerlemesine ve fertilite kaybına yol açabilir. Bu grupta cerrahi yerine erken dönemde ampirik medikal tedavi (progestinler) önerilmektedir (15).

Postmenopozal Dönem: Menopoz sonrası endometriozis, %2-5 oranında görülür ve malignite (kansereleşme) riski açısından dikkatli olunmalıdır. Hormon replasman tedavisi (HRT) gereken hastalarda, nüks riskini azaltmak için kombine rejimlerin (östrojen+progestin) kullanılması önerilmektedir (16).

Beslenme ve Yaşam Tarzı

Endometriozis yönetiminde anti-inflamatuar beslenme modelleri (Akdeniz diyeti) ve Düşük FODMAP diyetinin, pelvik ağrı ve şişkinlik semptomlarını hafifletmede etkili olduğu gösterilmiştir (17). Çevresel toksinlere (endokrin bozucular) maruziyetin azaltılması da koruyucu bir strateji olarak önem taşımaktadır.

Kaynakça

1. World Health Organization. Endometriosis Fact Sheet. WHO News Room. 2024.
 2. Epic Research. Endometriosis diagnoses rates increasing across all age groups. Epic Health Research Network. 2024.
 3. MDPI. Pathogenesis of endometriosis: The role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(18): 8878.
 4. Frontiers in Endocrinology. Endometriosis pathogenesis update review: Multi-omics insights. *Front Endocrinol.* 2025; 16: 1613334.
 5. Frontiers in Microbiology. The relationship between gut microbiota and endometriosis: A narrative review. *Front Microbiol.* 2025; 16: 1552134.
 6. PubMed. Validation of a salivary miRNA signature for the diagnosis of endometriosis: Interim data. *NEJM Evid.* 2024; 39457705.
 7. Oxford University. Early detection breakthrough in endometriosis: Oxford University unveils promising imaging study. *Women's Reproductive Health News.* 2024.
 8. The Innovation Medicine. Artificial intelligence in endometriosis: Diagnosis, surgery and future predictions. *The Innovation Medicine.* 2025; 100120.
 9. AME Groups. Comparison of rASRM, #Enzian and AAGL 2021 classification systems for endometriosis. *Gynecol Pelvic Med.* 2025.
 10. News-Medical. Endometriosis Breakthroughs: New Treatments and Research. 2025.
 11. University of Edinburgh. Dichloroacetate (DCA) clinical trial for endometriosis (EPiC2). Regeneration and Repair Institute. 2025.
 12. PubMed. A scoping systematic review of cannabis use in endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 2024; 41367152.
 13. Human Reproduction Open. The role of ART for patients with endometriosis: Surgery vs. Medical Therapy. *Hum Reprod Open.* 2025; hoaf012.
 14. CiplaMed. ESHRE 2024: Indication for Fertility Preservation in Patients with Endometriosis. Conference Highlights. 2024.
 15. NCBI Books. Adolescent Endometriosis: Diagnosis and Management Guidelines. 2024.
 16. PMC. Management of endometriosis in menopause: Clinical challenges. *Medicina.* 2024; 60: 1341.
 17. Frontiers in Nutrition. Dietary interventions for endometriosis: A review of current evidence. *Front Nutr.* 2025; 12: 1539665.
-

BÖLÜM 9

KADIN SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ SAĞLIK HİZMET SUNUMUNDA YENİLİKÇİ UYGULAMALAR

ÖĞR. GÖR. DR. Ayşegül MUSLU¹

Sağlık Hizmetlerinde Yenilikçi Uygulamalar

Dünyada teknoloji hızla gelişmektedir. Gelişen bu teknoloji sayesinde hastalar modern tedavi, teşhis yöntemleri, minimal invaziv cerrahi prosedürlerine ve daha birçok modern alternatif sağlık uygulamalarına erişim sağlayabilmektedir (Şimsir ve Mete, 2021: 34). Devletin en temel sosyal görevlerinden biri de vatandaşlarının konum ve statüsünden bağımsız olarak, ülke sınırları içinde yaşayan yurttaşlarına uygun maliyetli, zamanında ve kaliteli sağlık hizmeti sunumunu gerçekleştirmektir. Bir çok ülke sağlık teknolojisindeki gelişmelerin güncel sağlık uygulamalarına dahil ederek kullanıma başlamasıyla yeni tıbbi bakım ve organizasyonun gelişmesini hızlandırmıştır (Topol, 2019: 44).

Sağlık Hizmetlerinde Yenilikçi Uygulamaların Dönüştürücü Rolü

Ülkemizde 2000 yılında internetin gelişmesiyle birlikte sağlık alanında dijitalleşme döneminin temeli atılmıştır. Dijital dönüşüm, gelişen bilgi ve iletişim teknolojilerinden faydalanarak verilerin dijital ortama aktarılmasıyla dijitalleştirilmesini bu sayede sunulan sağlık hizmetinin daha etki ve veriminde artış sağlamaktadır (Karagöz, 2018: 22). Hastanelerde otomasyon sistemlerinin kullanıma başlaması dijital hastane sürecini başlatarak, iş yapma şekli ve iş akışında değişimlere yol açmıştır. Bilgi kaynağına kolay erişim sağlanması, insan kaynağında minimalleşmeye gidilmesi sayesinde hasta güvenliği ve hizmet kalitesinde artış elde edilmiştir (Hoşbaş vd., 108). Yenilikçi tıbbi cihazların entegrasyonu, yapay zekanın uygulanması ve yeni sağlık hizmeti sunum modellerinin benimsenmesi yoluyla inovasyon, karmaşık sağlık ikilemlerini ele almayı ve bireylerin özel ihtiyaçlarını karşılamayı amaçlamaktadır (Kosiol vd., 2024:2).

Sağlık Hizmeti Yenilikleri Tanımı

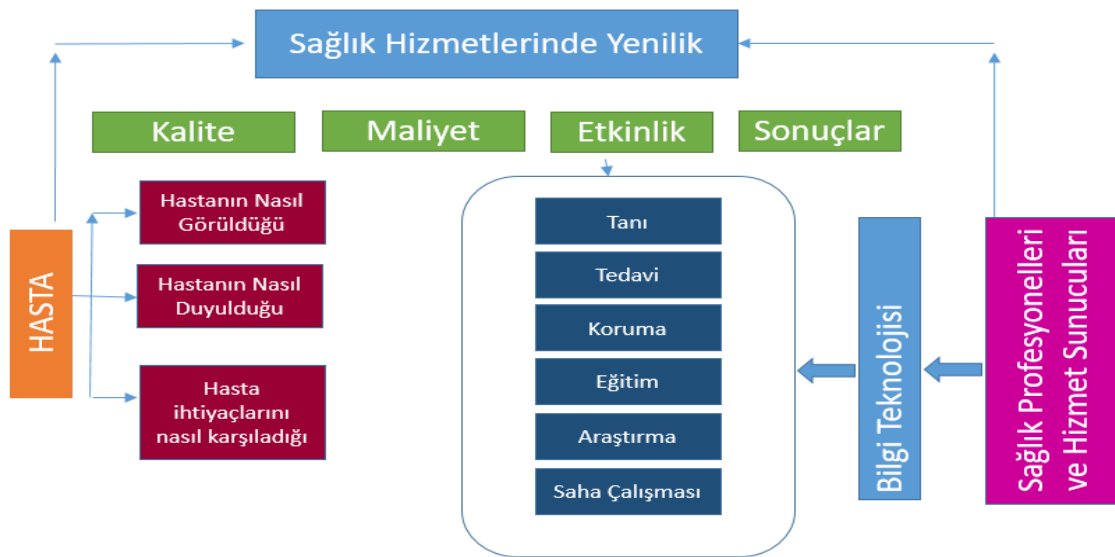
Omachonu ve Einspruch (2010); "tedaviyi, teşhisi, eğitimi, toplumsal erişimi, önlemeyi ve araştırmayı geliştirmek için tasarlanmış yeni kavramların, fikirlerin, hizmetlerin, süreçlerin veya ürünlerin tanıtılması" ve "kaliteyi, güvenliği, sonuçları, verimliliği iyileştirmeyi ve maliyetleri düşürmeyi" amaçlaması olarak tanımlamıştır (Omachonu ve Einspruch, 2010:5). Varkey vd. (2008) sağlık hizmeti yeniliklerini ürün, süreç ve yapısal ilerlemeler olarak gruplandırırken (Varkey vd., 2008:3), Flessa ve Huebner (2021) bunları etkiledikleri sistem bileşenlerine (yani mikro, mezo ve makro yenilikler) veya getirdikleri değişimin kapsamına (yani artımlı, radikal veya yıkıcı) göre ayırmıştır (Flessa ve Huebner, 2021:8). Oslo kılavuzu yenilikleri sağlık hizmetlerinde en yaygın kullanılan tipoloji olan dört türe ayırmıştır: ürün, süreç, pazarlama ve örgütsel yenilik (Oslo, 2005:12). Sağlık sektöründeki yeniliklerin çoğu kategorizasyonu bazı açılardan kalite ve maliyet etkinliği fikirlerini içerirken, Herzlinger'in tipolojisi sektörün kendine özgü zorlukları ve karmaşıklıklarıyla başa çıkmak için her iki hususu da ele almaktadır (Herzlinger, 2006: 60).

¹ İzmir Kavram Meslek Yüksek Okulu, İlk ve Acil Yardım Programı, İZMİR, TÜRKİYE. ayse.muslu@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0002-8288-2275

Dijital Sağlık

Dijital sağlık sistemi, dijital sağlık ekosistemindeki birbiriyle ilişkili teknolojiler, süreçler ve yapılar kümesi, tipik olarak çok sayıda bireysel çözüm ve kuruluşu kapsar (Digital Health, 2017: 2). Giderek küçülen ve giderek daha güçlü hale gelen mobil bilgi işlem yetenekleri sayesinde, bireyler sağlık ölçümelerini sürekli ve gerçek zamanlı olarak izleme, takip etme ve iletme konusunda giderek daha yetenekli olmaktadır. Bu dönüşüm, akut hastalık teşhisi ve kronik durum yönetiminin standart doktor muayenehanesi veya hastane dışında gerçekleştirilme imkanı sağlamaktadır. Mühendisler, bilezikler, saatler, cilt bantları, kafa bantları, kulaklıklar ve giysiler gibi çok çeşitli giyilebilir biyometrik sensörler tasarlayıp geliştirmiştir. Bu sensörlerin birçok biçimi ve işlevi olmasına rağmen, birleştirici tasarım odakları, göze batmayan, pasif ve uygun olduğunda sürekli izleme sağlamaktır. Bir diğer önemli özellikleri ise, tüm biyometrik verileri sorunsuz bir şekilde izleme ve sağlık hizmeti sağlayıcıları, araştırmacılar, aile üyeleri veya kişinin sosyal ağıyla paylaşılabilen, eyleme geçirilebilir ve bilgilendirici bir kullanıcı arayüzüne aktarma yetenekleridir (Steinhubl vd, 2015: 1034, Hu vd, 2013:97)

Kan basıncı izlemede, şişirilebilir manşet ihtiyacını ortadan kaldıran ve bunun yerine fotoplethysmografi (bir dokunun mikro damar sistemindeki kan hacmi değişikliklerini optik olarak tespit eden) ve nabız geçiş süresini kullanan ve daha sık, hatta sürekli kan basıncı takibine olanak tanıyan dönüşümler yaşanmaktadır. Bu tür teknolojiler, yoğun bakım ünitesi düzeyinde izlemeyi büyük insan popülasyonlarının günlük yaşamlarına taşıyabilir. Otonom sinir sistemi fonksiyonunu veya sözde elektrodermal ölçümleri (galvanik cilt tepkisi) ve/veya kalp atış hızı değişkenliğini izleme yeteneği etrafında, özellikle yenilikçi bir sensör ailesi geliştirilmiştir. Bu, duygusal stres ve anksiyete düzeylerindeki bireyselleştirilmiş günlük değişimlere dair nesnel veriler sağlamayı amaçlamaktadır. Duygusal durumu nicel olarak izleme yeteneği, tedavi stratejilerinin etkinliğini takip etmek için de faydalı olabilir. Geliştirilmekte olan sensör teknolojilerinin diğer önemli örnekleri, çevreye verdiğimiz günlük tepkilerin daha kişiselleştirilmiş bir şekilde anlaşılmasını sağlar ve uyku evrelerini ve bozulmalarını izleyen, solunum yolu hastalıklarını izleyen ve kan şekeri konsantrasyonlarını sürekli olarak izleyen teknolojileri içerir (Steinhubl vd, 2015: 1034).



Şekil 1: Sağlıkta Yenilik için Kavramsal Çerçeve (Omachonu ve Einspruch, 2010: 10).

Dijital sağlık ve e-sağlık uygulamaları (tele-tıp, mobil sağlık, yapay zekâ)

İnternet kullanımının 21. yüzyılda yaygınlaşmaya başlaması, insan ihtiyaçlarının zamanla değışime uğraması mobil ve dijital talep ve beklentilerinde bir artışa neden olmuştur. İnsanların sanal ve somut davranışlarında değışimler meydana gelmiştir. Bu değışim bireylerin internet kullanımına biçimini önemli ölçüde etkilemiştir. Günümüz modern çağında tıpkı diğer sektörlerde olduğu gibi kurumsal ve bireysel bağlamda dijitalleşmenin önemi sağlık sektöründe de kendini göstermektedir. Dijital sağlık uygulamalarından olan beklentilerin her geçen gün artması, sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğini artırma, daha hızlı sonuca ulaşma ve sunulan hizmetin daha verimli olması gibi birçok faktörü de etkilemektedir (Uysal ve Ulusinan, 2020: 47).

Teknolojide meydana gelen hızlı değışimler, sağlıkta dönüşüm ve hasta merkezli bakım uygulamaları, kanıt temelli hizmetin önemli bir birleşimidir (Bhavnani vd., 2017: 2697). Tıp doktorları sağlık ve tıp alanında bilgi toplama, tıbbi veriye ulaşma ve paylaşma, bireylerin sağlık durumu, hastalık süreci ve salgınları izleme amaçlı sosyal medya, akıllı telefon uygulamaları ve nesnelerin interneti teknolojilerinden faydalanmaktadır (Lupton, 2014:1345). Dijital araçlar sayesinde bireyler sağlıklarını geliştirebilme ve daha iyi karar alabilmektedirler. Tıbbi içeriğe sahip web siteleri bireylerin bilgi edinme amacıyla sık kullandıkları platformlara dönüşmüştür. Geliştirilen farklı uygulamalar sayesinde bireyler doktorlar ve sağlık merkezleri arasındaki fiyat ve hizmet kalitesini karşılaştırabilmekte ve kolayca online randevu oluşturabilmektedirler (Dorn, 2015: 516).

Mobil ve dijital teknoloji sistemleri ve telekomünikasyon araçları bireylerin günlük yaşamlarında iletişim şekillerini değıştirmektedir. Yıllardır hasta hekim iletişimini yüz yüze ya da telefonla olmasına rağmen, günümüzde bu süreç dijital platformlara taşınmaktadır. Geliştirilen farklı uygulamalar sayesinde hastalar doktoruna kolaylıkla ulaşım sağlama, yaptırdığı test sonuçlarına erişime ve randevu oluşturulma olanağı tanımaktadır. Hatta gelişen teknoloji sayesinde bu gün doktorlar uzaktan teşhis koyma ve tedavi sürecini yönetme imkanı sunulmaktadır (Uysal ve Ulusinan, 2020: 47). Tedavi uygulaması yapılmasının yanı sıra gelişen 5 G teknolojisi sayesinde robotik cerrahi ile ameliyatlarda yapılabilmektedir (Zhang vd., 2018).

Tele-Tıp

Teletıp uygulamalarının kullanımı, coğrafî engelleri azaltarak, dezavantajlı çevrelerde yaşayan çocuklarında nitelikli sağlık hizmetlerine ulaşma fırsatını anlamlı derecede yükseltme imkanı tanımaktadır (Jung vd., 2021: 291). Bu sistemler sayesinde pediatrik hemşireler, uzaktan konsültasyonlar, evde bakım takipleri ve ebeveyn eğitimleri aracılığıyla çocukların sağlık ihtiyaçlarını karşılayabilmekte; böylece hem seyahat maliyetleri hem de bekleme süreleri azalmaktadır.

Teletıp uygulamaları sayesinde kronik hastalığı bulunan bireylerin sağlık kontrollerinin düzenli olarak yapılmaktadır. Tele-sağlık ziyaretleri sayesinde bireylerin sağlık durumu sürekli izlenmesi, bakım vericilerin bakımı konusundaki bilgi düzeyleri de artırma ve sağlık okuryazarlığı güçlenme sağlanmaktadır. Bu sayede sadece hastalık yönetimini iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda bakım verenlerinde sağlık hizmeti sunumuna aktif şekilde katılımını da önemli derecede etkilemektedir. Özellikle pediatrik onkoloji veya nadir hastalıklar gibi özelleşmiş alanlarda teletıp, uzmanlara erişimi genişleterek tedaviye uyumu ve bakımın sürekliliğini artırmaktadır. Uzaktan erişim sağlanması sayesinde hasta takibinde süreklilik sağlanırken, sağlık hizmeti sunucularının kaynakları da daha etkin bir biçimde kullanılabilir (Jung ve ark.,2021: 291).

Tele-tıp Uygulamalarının Benimsenmesinde Önemli Olan Risk Boyutlarının Tanımları

Risk Boyutu	Tanım	Çalışma
Performans riski	Bir ürün veya hizmetin beklenen performans standartlarını karşılamayacağı algısını yansıtır; dolayısıyla istenen faydaları sağlayamayabilir.	Grewal vd, 1994
Gizlilik riski	"Kişisel bilgiler üzerindeki kontrolün potansiyel kaybını" yansıtır	Featherman ve Pavlou , 2003
Finansal risk	Ürünün veya hizmetin maliyetleri nedeniyle ortaya çıkabilecek potansiyel parasal harcamayı yansıtır	Featherman ve Pavlou , 2003
Psikolojik risk	Teknolojinin kullanımıyla ortaya çıkabilecek zihinsel stresi yansıtır	Featherman ve Pavlou , 2003
Zaman riski	Kötü bir satın alma kararı verirken araştırma yapmak ve satın alma işlemini yapmak, bir teknoloji veya hizmeti nasıl kullanacağınızı öğrenmek ve beklentilerinizi karşılamazsa değiştirmek zorunda kalmak nedeniyle zaman kaybı yaşama olasılığınızı yansıtır.	Featherman ve Pavlou , 2003
Sosyal risk	Bir ürün veya hizmeti benimsemek, aptalca veya modası geçmiş görünmek nedeniyle kişinin sosyal grubundaki statü kaybı yaşama olasılığını yansıtır	Featherman ve Pavlou , 2003

Yapay Zeka ile Kişiselleştirilmiş Bakım Planları

Sağlık hizmet sunumunun yapay zeka teknolojisi ile entegre edilmesi geniş ölçekli hasta verilerinin işlenmesinde kolaylık sağlayarak genetik özellikleri, yaşam şekli ve mevcut sağlık durumuna uygun hastaya özgü bakım planı oluşturulmasına katkı sağlamaktadır. Yapay zeka uygulaması sayesinde hasta verilerinin sürekli izlenmesi sağlanarak risk oluşturabilecek durumlar erken dönemde belirlenebilmekte ve meydana gelebilecek komplikasyonlara yönelik koruyucu yaklaşım prosedürlerinin oluşturulması sağlanmaktadır. Sağlık hizmeti uygulamalarında yapay zeka teknolojisinin dahil edilmesi sayesinde mevcut bir çok verilerinin anlamlandırılması sağlanarak, yapılan analizler sonucunda kişiye özel bakım ve hassas bakım prosedürleri geliştirilebilmektedir. Bu teknolojik sağlık sistemi sayesinde hasta verilerinin gerçek zamanlı değerlendirilmesiyle risk eğilimleri belirlenebilmekte ve sağlık sorunları oluşmadan önce proaktif müdahale planları hazırlanabilmektedir. Geliştirilen yapay zeka algoritmaları, bakım sürecinde toplanan tüm verilerin analiz edilmesini sağlayarak optimal bakım prosedürlerinin oluşturulmasına olanak sunmaktadır. Ayrıca değerlendirmenin sürekli yapılması potansiyel sağlık sorunlarının erkenden fark edilmesini sağlamaktadır (Mennella vd, 2024:122). Böylelikle sağlık hizmet sunumunda her bireyin kendi

ihtiyaçlarına özgü protokoller oluşturulmakta, uygulanan tedaviye uyumda artış sağlanmakta, olası komplikasyonların minimize edilmesi için yapay zeka teknolojilerinden faydalanılmaktadır (Hassanein vd, 2025:7; Wah, 2025: 26). Gelişen bu sistemler sayesinde sağlık hizmet sunumunda karar verme sürecinde klinik rehberlik hizmeti sunmakta, bakım kalitesi ve hasta güvenliğini arttırmaktadır (Alzghaibi, 2025: 12).

Anne Sağlığ İzleme İçin Giyilebilir Teknolojiler

Gelişen giyilebilir sağlık teknolojileri, anne sağlığının sürekli olarak takip edilmesini sağlayan ve meydana gelen fizyolojik değişimleri anlık olarak takip edilmesini sağlayan yeniliklerden biridir. İntrapartum dönem süresince komplikasyon görülme süresinin hızlı bir şekilde olması nedeniyle geliştirilen bu teknolojik ekipmanlar annenin bu süreçte sürekli olarak takip edilmesine olanak sunarak doğum sürecinin güvenle yönetilmesini sağlamaktadır. Yaşam bulgularının sürekli kayıt altına alınarak bakımdan sorumlu sağlık profesyoneline iletim sağlanması anne ve sağlık çalışanı arasında olumlu bir etkileşimi sağlamaktadır (Boyd, 2024: 38)

Giyilebilir cihazların sağladığı en önemli avantajlardan biri annenin intrapartum süre boyunca hareketini kısıtlamadan sürekli izlem şansı tanınmasıdır. Rutin uygulamalar sırasında kullanılan sağlık ekipmanlarının aksine giyilebilir teknolojik cihazlar hafif, taşınabilme ve değişen doğum koşullarına entegre edilebilen özellikte tasarlanmıştır. Bu süreç içinde anne hareket kısıtlaması olmadan kendi odasında özgürce dolaşabilirken sağlık profesyonelleri annenin kalp atım hızı, kan basıncı, oksijen sturasyonu gibi diğer temel parametreler hakkında doğru ve anlık bilgi akışı sağlar. Annenin doğum süresince konforunda artma meydana gelir. Bu da olumlu bir doğum deneyimi yaşamasına katkı sağlar. Klinik risklerin erken dönemde fark edilmesi sağlanır. Riskin erken dönemde tespiti, kanama, preeklamsi, eklamsi yada kalp kaynaklı problemler obstetrik acil durumların başında gelmektedir (Ullah, 2021:4949).

Teknolojinin doğum ünitelerine entegrasyonu, sağlık çalışanının bilgi yönetimi ve olası riske müdahale etme hızını arttırmaktadır. Anne verilerinin kablosuz merkez ekranlara ulaşması özellikle çalışan personel sayısının sınırlı olduğu birimlerde hasta takibini kolaylaştırırken, giyilebilir teknolojik ekipmanların erken dönemde uyarı vermesi acil müdahale sırasında annenin yaşamla bağdaşma olasılığını arttırmaktadır (Rattanasak, 2025:1552).

Giyilebilir cihazlar doğum sırasında ve sonrasında da bebeğin sağlık durumunun takip edilmesi içinde kullanılmaktadır. Bebeğin ocuk kalp seslerinin dinlenmesi ya da oksijenlenme durumunun belirlenmesinde sensör kullanımı zor ve müdahale gerektiren doğum eyleminde ek güvenlik sağlar. Erken uyarı sistemi ile hipoksi ya da fetal distres gibi acil müdahale gerek durumlara zamanında müdahale edilmesine katkı sağlayarak hem anne hem de bebek için doğum eyleminin güvenle tamamlanmasına yardımcı olur (Boyd, 2024:34; Rattanasak, 2025:1552).

Anne Sağlığ İzlemede Giyilebilir Cihaz rnekler

Akıllı Bileklikler

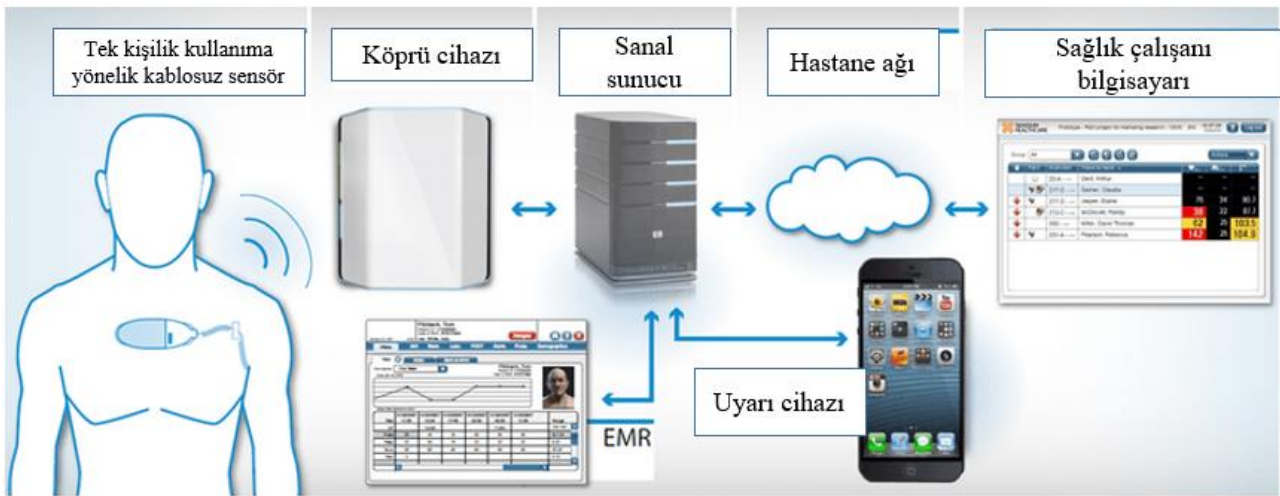
Gebelik süresi içinde uygun olarak tasarlanan akıllı bileklikler annelerin intrapartum süreçte kan basıncı, kalp atım hızı ve oksijen sturasyonunu ölçmektedir. İnvaziv bir girişime gerek duyulmaksızın sağlık profesyoneline verdiği uyarılarla annenin doğum süreci içinde konforunu

arttırır. Geliştirilen bazı cihazlar mobil uygulamalara uygun olarak tasarlanmıştır. Bu sayede hem anneler hem de sağlık çalışanları veri akışını anlık olarak takip edebilmektedir. Geliştirilen bu bütünsel cihaz sayesinde anne güvenliğinde artış sağlama ve klinik karar verme süreçleri desteklenir (Beyond, 2024, 34).



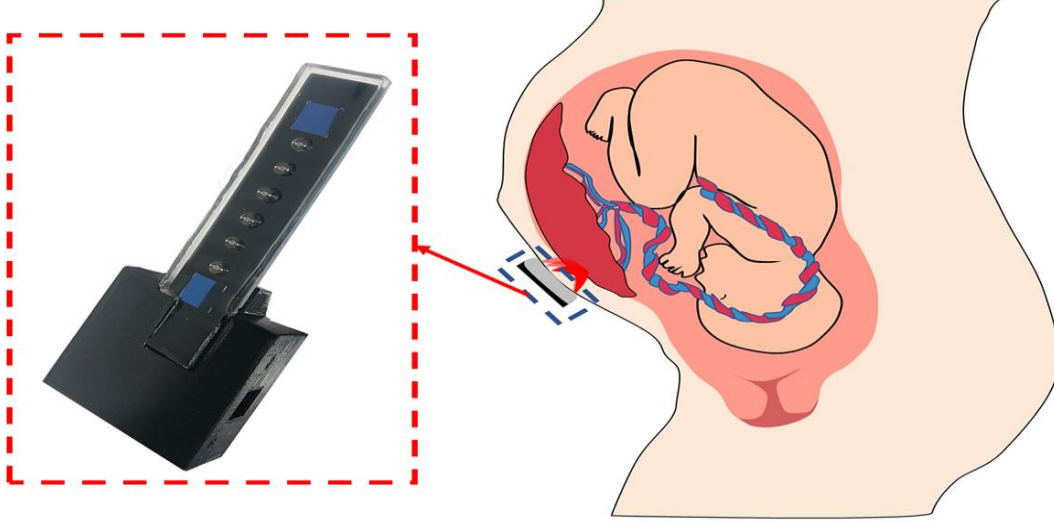
Patch Tabanlı İzleme Sistemleri

Annenin göğüs ya da karın bölgesine yerleştirilen sensör bantlar sayesinde EKG, solunum sayısı gibi temel vücut parametrelerinin takibinde kolaylık sağlar. Tek kullanımlık ve hafif olması sayesinde rutinde kullanılan monitörlere kıyasla enfeksiyon riskini azaltma ve annenin doğum eylemi süresince rahat hareket etmesini sağlar. Çalışan sayısının az olduğu birimlerde veri akışı sağlanması normalden sapma olan durumların hızlı fark edilmesini sağlar (Ullah, 2021: 4949).



Akıllı Giysi Teknolojileri

Geliştirilen bazı prototip akıllı giysiler uterus kontraksiyonlarını ve amniyotik sıvı miktarını ölçebilme özelliğine sahiptir. Geliştirilen bu giysiler annenin doğum eylemi süresinde takip edilmesi ve güvenli hareket edebilmesini sağlamaktadır (Boyd, 2024:34).



Önden bakan plasentaya sahip bir fetüsün diyagramı yanında yer alan prototip oksijen sensörü

Giyilebilir Fetal Kalp Atım Hızı Sensörleri

Fetüsü izleme amacıyla geliştirilen giyilebilir sensör cihazları uterus kontraksiyonlarını ve fetal kalp atım hızını aralıksız takip ederek fetal distresin erken fark edilmesi ve gerekli müdahalelerin zamanında uygulanmasını sağlar. Özellikle uzamış doğum eyleminde doğumun ilerlemesi ve fetal sağlığın değerlendirilmesinde büyük avantajlar sağlar. Sağlık personeline yapacağı erken uyarı sayesinde bebekte meydana gelebilecek komplikasyonların azaltılmasını sağlar (Rattanasak, 2025: 4949).

Geliştirilmiş maternal fetal izlem



Geliştirilen cihazın maternal fetal monitöre entegre edilmesi, hasta verilerinin cihaza kesintisiz olarak aktarılmasını sağlamaktadır. Cihazın fetal kalp atım hızı, maternal kalp atım hızı ve uterin kontraksiyonları tek bir cihaz üzerin takip edilebilme özelliği bulunmaktadır. Beden kitle indeksi yüksek olan anneler içinde vital parametrelerin takibinde kullanımı etkin olup, fetal ve maternal kalp atım hızında meydana gelebilecek karışıklığı en aza indirmektedir. Kablosuz özellikte tasarlanmış olması, annenin klinik uygulamalar sırasında daha rahat ve kolay izlenmesine olanak tanır.

Anneye sağladığı memnuniyetler;

- Tamamen kemersiz, kablosuz bir olarak üretilmiştir. Doğum sırasında daha fazla hareket özgürlüğü ve hasta için daha rahat bir deneyim sağlar.
- Sistemin 30M (90 adım) görüş mesafesi bulunmaktadır. Doğum süresince annenin özgürce hareket edebilmesini sağlar.
- Hasta yardım istemeden kalkmakta özgürdür.
- 1 m ye kadar su geçirmez özelliği bulunduğu için banyo veya duş sırasında yerinde bırakılabilirler.
- Beden Kitle İndeksi yüksek olan hastalarda fetal kalp hızı ve uterin kontraksiyonların takibini yapmak zor olabilmektedir.
- Cihaz, hastanın karnındaki elektrik sinyallerini izler. Elektrik sinyalleri yağ dokusundan minimum etkilenir ve bu nedenle, izleme kalitesi yüksek BKİ gebelerde kullanımı tehlikeli değildir.
- Cihaz obez kadınlarda kullanılışı sonucu olumlu sonuçlar elde edilmiştir (35 > BMI<60) (<https://fccid.io/YOM-6960-MON/User-Manual/MH-Novii-6pp-Brochure-107-TF-102-ENrevA-3677765>) (İnternet Erişim Tarihi: 15.12.2025).

Dijital Partograf ve İntrapartum İzleme Mobil Uygulaması

Doğum sürecinde eylemin ilerleyişini takip etmek ve normalden sapmaları erken dönemde fark edebilmek amacıyla partograf kullanılmaktadır. Geliştirilen dijital partograf sayesinde olası doğum komplikasyonları erken fark edilmektedir.

Akıllı Doğum İzleme Uygulaması

Geliştirilen yeni uygulama sayesinde intrapartum süreçte eylem ilerleyişi dijital partografla yapılabilmektedir.

Dijital partografin avantajları

- Kolay kullanım ve minimal hata: Kontrol edilen intrapartum veriler, üzerine çizilmeden doğrudan girilebilir. Grafik, bu dijital partografin kullanımını kolay ve hatasız hale getirir.
- Partograf yorumlamayı bilmeyen sağlık personelleri bile yorumlama gerektirmediği için kullanabilir. Sağlık personelinin doğum eyleminin ilerleyişinin yorumlanması için kolayca kullanılabilir.
- Zaman tasarrufu: kağıt tabanlı partografin aksine, dijital partograf kendi çizilen zaman doğum parametrelerini doldurulur; bu, sağlık çalışanlarının karmaşık partografi doldurmak için ekstra zaman harcamaları gerekmez (Singh vd, 2019:).

Mobile partograf

- Partograf DAKSH bir çekirdek bileşenidir; kullanıcı kullanımı kolay ve hatasız hale intrapartum parametreleri girerken oluşturulur. Latent Evre, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün basitleştirilmiş

partografisinden kaldırılmıştır, ancak DAKSH doğum boyunca bir sağlık çalışanına yardımcı olmak için daha basitleştirilmiş bir şekle dönüşümü sağlanmıştır. Çünkü normal doğumda herhangi bir sapma olduğunda Latent fazda tespiti sağlanıp zamanında önlem alınabilmesi doğumda önemlidir. Dijital partografiye postpartum dönem ile birlikte intrapartum dönemden her zaman erişilebilir (Singh vd, 2019:54) .

•Uyarılar ve alarmlar: Dijital Ortam, kullanıcı deneyimini basitleştirmek ve geliştirmek için daha fazla yenilik ve özellik entegre etmeyi sağlamaktadır. DAKSH alarm özelliği sayesinde sonraki intrapartum muayene için personel hemşireye hatırlatan bir özelliği vardır. Normal intrapartum parametrelerden sapma durumunda,



DAKSH, doğum sırası,sonrası ve taburcu anneleri sıralamak için 3 ekrana sahiptir.

DAKSH ta doğum süresince ekranda, annenin kliniğe kabul tarih ve saatine göre sıralanan hastaların bir listesidir

Uygulamanın 5 bileşeni bulunmaktadır;

- **Kayıt:** hasta DAKSH'A kayıtlıdır, bu formda hasta adı, telefon numarası, sorumlu doktor, doğum durumu (özellikle hastaların eve doğum/ambulans doğumundan sonra geldiği çalışma hastanemizde ilgili olduğu için), servikal dilatasyon ve membran rüptürü durumu bulunur. Kayıt sırasında servikal dilatasyonu yakalamak, verilecek muayene alarmlarının sıklığına karar vermede yardımcı olur.
- **İntrapartum kayıt ölçümü:** Muayene sırasında kantitatif intrapartum ölçümler alınır, bu parametrelerin doldurulması dijital partografin oluşturulmasına yardımcı olur.
- **Araştırma:** Burada bir kullanıcı doğum öncesi dönemde yapılan temel kan ve idrar muayenelerini ekleyebilir.

- **Doğum kaydı:** Uygulama, anne ve bebeğin doğum ve doğum sonrası muayene ayrıntılarını kaydetmek için bir form içerir.
- **Başvuru özelliği:** Uygulama, başka bir tesise hasta transferini belgelemek için intrapartum ve postpartum sevk formunu içerir. Eğer tesislerdeki sevk ve sevk DAKSH ile donatılmışsa, tesisdeki sevk önceden alarmlarla bilgilendirilir. Bu, daha iyi acil durum hazırlığına yardımcı olur (Singh vd, 2019:54).

Doğum Yönetiminde Yapay Zekâ Destekli Klinik Karar Sistemleri

Doğum eyleminin takibi süresince, tahmin, sürekli izlem ve klinik destek almak amacıyla yapay zeka kullanılan önemli bir araç haline almıştır. Makine öğrenmesi ve derin öğrenme tekniklerinden faydalanan bu sistem sayesinde anne ve bebeğin farklı verileri birleştirilerek tanısal doğruluk sağlamada artış sağlanma ve zamanında gereken müdahaleleri uygulama imkanı bulunmaktadır (Huang, 2025:80).

Yapay zeka sayesinde doğum eyleminin başlama zamanı, doğum eyleminde süre tahmini, doğum şekli tahmini, yüksek risklerin erken dönemde fark edilmesi, epizyotomi uygulamasında klinik kararların desteklenmesi amacıyla kullanılmaktadır (Lin, 2024: e54737; Huang, 2025:80).

Sonuç

Sağlık hizmet sunumunda teknoloji ve dijitalleşmenin entegre edilmesi sayesinde, verilen bakım hizmetinin kalitesinde, hasta güvenliği ve konforunda artma, kliniklerde karar verme sürecinin desteklenmesi bakımından önemli katkılar sağlanmıştır. Geliştirilen mobil sağlık uygulamaları, tele-tıp sistemleri, giyilebilir biyometrik sensörler ve yapay zekâ tabanlı çözümler, anne ve fetal sağlığın doğum süresince sürekli izlem yapılmasına olanak sağladığı için komplikasyonlar erken dönemde fark edilebilmektedir.

Gelecekte de sağlık hizmet sunumunda inovasyonun sürdürülmesi, dijital ve yapay zekâ tabanlı çözümlerin kapsamının genişletilmesiyle mümkün olacak; hasta merkezli ve veri odaklı sağlık hizmetlerinin devam ettirilmesine önemli katkı sağlayacaktır. Sağlık profesyonellerinin kliniklerde teknoloji ve dijital sağlık uygulamalarını etkin kullanımı, klinik sonuçların iyileştirilmesinde ve sağlık hizmet sunumuna ulaşmada etkinliği artıracaktır.

Kaynakça

1. Alzghaibi, H. (2025). Adoption barriers and facilitators of wearable health de-vices with AI integration: a patient-centred perspective. *Frontiers in Me-dicine*, 12.
2. Bhavnani, S.P., Parakh, K., Atreja, A., Druz, R., Graham, G. N., Hayek, S. S., . . . & Rumsfeld, J. S. (2017). 2017 Roadmap for Innovation—ACC Health Policy Statement on Healthcare Transformation in the Era of Digital Health, Big Data, and Precision Health: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Health Policy Statements and Systems of Care, *Journal of the American College of Cardiology*, 70(21), 2696-2718.
3. Boyd, S. (2024). Wearable technology for health monitoring and diagnostics. *International Journal of Computing and Engineering*, 5(5), 33–44.
4. Dorn, S. P. (2015). Digital Health: Hope, Hype, and Amara's Law, *Gastroenterology*, 149(3), 516-520.
5. Featherman MS, Pavlou PA. (2003). E-hizmetlerin benimsenmesini tahmin etmek: algılanan risk yönleri perspektifi. *Int J Hum Comput Stud*.59(4):451–74.
6. Flessa S, & Huebner C. (2021). Innovations in Health Care—A Conceptual Framework. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18(19), 10026.
7. Grewal D, Gotlieb J, & Marmorstein H. (1994). Mesaj çerçeveleme ve kaynak güvenilirliğinin fiyat-algılanan risk ilişkisi üzerindeki düzenleyici etkileri. *J Consum Res.*, 21(1):145.

8. Hassanein, S., El Arab, R. A., Abdrbo, A., Abu-Mahfouz, M. S., Gaballah, M. K. F., Seweid, M. M., ... & Alzghoul, H. (2025). Artificial intelligence in nursing: an integrative review of clinical and operational impacts. *Frontiers in Digital Health*, 7.
9. Herzlinger, R. E. (2006). Why innovation in health care is so hard. *Harvard Business Review*, 84(5), 58-66.
10. Hoşbaş, B.D., Yasacı, Z., & Mustafaoğlu R. (2024). Dijital Sağlıkta Yenilikler: Teknolojini Sağlık sektöründeki Rolü ve Geleceği. Nobel Tıp Kitap Evi, Ankara. 1. Basım.
11. <https://fccid.io/YOM-6960-MON/User-Manual/MH-Novii-6pp-Brochure-107-TF-102-ENrevA-3677765>. (İnternet Erişim Tarihi: 15.12.2025).
12. Huang, X., Di, X., Lin, S., Yao, M., Zheng, S., Liu, S., Lau, W., Ye, Z., Wang, Z., & Liu, B. (2025). Artificial intelligence-based prediction of second duration in labor. *Clinical Medicine*, 80.
13. J. Hu, X. Jiang, L. Zhang, J. Fan, & W. Wu. (2013). Construction of near-infrared photonic crystal glucosesensing materials for ratiometric sensing of glucose in tears. *Biosens. Bioelectron.* 48, 94–99.
14. Jung, S., Lee, K., & Hwang, H. (2021). Recent trends of healthcare information and communication technologies in pediatrics: A systematic re-view. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 65(6), 291.
15. Kosiol, J., Silvester, T, Cooper, H., Alford, S., & Fraser, L. (2024). Revolutionising health and social care: innovative solutions for a brighter tomorrow – a systematic review of the literature. *BMC Health Services Research*. 24:809. <https://doi.org/10.1186/s12913-024-11099-5>.
16. Lin, X., Liang, C., Liu, J., Lyu, T., Ghumman, N., & Campbell, B. (2024). Artificial intelligence-augmented clinical decision support systems for pregnancy care: Systematic review. *Journal of Medical Internet Research*, 26, e54737.
17. Lupton, D. (2013). The Digitally Engaged Patient: Self-Monitoring and Self-Care in the Digital Health Era, *Social Theory Health*, 11(3), 256-270.
18. Mennella, C., Maniscalco, U., Pietro, G. D. ve Esposito, M. (2024). Ethical and regulatory challenges of AI technologies in healthcare: A narrative review. *Heliyon*, 10(4). Elsevier BV.
19. OECD/Eurostat (2005). Oslo Manual: Guidelines for Collecting and Interpreting Innovation Data (3rd Ed.). Paris: OECD Publishing.
20. Omachonu, V.K, & Einspruch, G.N. (2010). Innovation in Healthcare Delivery Systems: A Conceptual Framework. *The Innovation Journal: The Public Sector Innovation Journal*, 15(1), 1-20. Article 2.
preprint arXiv:1803.03586.
21. Rattanasak, A., Jumphoo, T., Pathonsuwan, W., Kokkhunthod, K., Orkweha, K., Phapatanaburi, K., ... & Uthansakul, P. (2025). An IoT-enabled wearable device for fetal movement detection using accelerometer and gyroscope sensors. *Sensors*, 25(5), 1552.
22. Singh, M., Sudarshan, H. ve Tandon, A. (2019). DAKSH: Digital Partograph and Intrapartum Monitoring Mobile Application. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. 8(5),52-58.
23. Steinhubl, S. R., et al. (2015). The emerging role of wearable devices in healthcare. *Nature Medicine*, 21(10), 1037–1043.
24. Şimsir, M & Mete, B. (2021). Sağlık Hizmetlerinin Geleceği: Dijital Sağlık Teknolojileri. *Journal of Innovative Healthcare Practices (JOINIHP)*, 2(1), 33-39.
25. Topol, E. J. (2019). Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again. Basic Books.
26. Ullah, F., Iqbal, A., Iqbal, S., Kwak, D., Anwar, H., Khan, A., ... & Kwak, K. S. (2021). A framework for maternal physical activities and health monitoring using wearable sensors. *Sensors*, 21(15), 4949.

27. Uysal, B & Ulusinan E. (2020). Güncel Dijital Sağlık Uygulamalarının İncelenmesi. *Selçuk Sağlık Dergisi*, 1: 46-60.
28. Varkey, P., Horne, A., & Bennet, K. E. (2008). Innovation in health care: A primer. *American Journal of Medical Quality*, 23, 382-388.
29. Wah, K., & Ng, J. (2024). Wear the Future of Healthcare: Revolutionizing Healthcare with AI-Driven Wearables for Enhanced Health and Well-ness. Available at SSRN 5194254.
30. Zhang, Q., Liu, J., & Zhao, G. (2018). Towards 5G Enabled Tactile Robotic Telesurgery,1-7, arXiv

BÖLÜM 10

THE ROLE OF SOFT MARKERS IN CHROMOSOMAL ANOMALY SCREENING, CELL-FREE FETAL DNA TESTING AND ASSOCIATED CONTROVERSIES

Dr.Aslıhan Kurt

Abstract

Ultrasonographic soft markers detected during the second trimester play an important role in prenatal screening for chromosomal abnormalities. These minor, non-structural findings—such as increased nuchal thickness, echogenic bowel, choroid plexus cysts, shortened long bones, echogenic intracardiac focus, and mild renal pelvis dilatation—are associated with an increased risk of fetal aneuploidy, particularly trisomy 21. While the presence of an isolated soft marker generally confers a low absolute risk, the detection of multiple markers significantly increases the likelihood of chromosomal abnormalities. The clinical value of soft markers lies in their integration with maternal age, biochemical screening, and cell-free fetal DNA testing to refine individualized risk assessment and guide further management. This review highlights the contemporary role of soft markers in chromosomal anomaly screening and emphasizes their relevance in the era of noninvasive prenatal testing.

Cell-free fetal DNA (cfDNA) testing has revolutionized prenatal screening for common aneuploidies owing to its high detection rates and low false-positive rates. However, several controversial aspects limit its universal application in clinical practice. As a screening rather than a diagnostic tool, cfDNA testing is vulnerable to false results related to confined placental mosaicism, maternal chromosomal abnormalities, vanishing twin, and low fetal fraction. The extension of cfDNA screening to low-risk populations, sex chromosome aneuploidies, rare autosomal trisomies, and microdeletion syndromes remains debated due to variable positive predictive values and uncertain clinical utility. In addition, ethical and counseling challenges, including informed consent, incidental findings, and disparities in access, require careful consideration. This review highlights the key controversies surrounding cfDNA testing and underscores the need for appropriate patient selection and comprehensive counseling in contemporary prenatal care.

Keywords: *Chromosomal abnormalities; soft markers; prenatal ultrasound; aneuploidy; prenatal screening; cell free fetal DNA*

Aslıhan Kurt, MD Perinatology Specialist, Division of Perinatology, Department of Perinatology Gaziantep City Hospital, Gaziantep 27470, Turkey, Orcid: 0000-0002-5254-3088

Introduction

Soft markers are sonographic findings of uncertain clinical significance. They are frequently observed in normal fetuses and often resolve spontaneously as the pregnancy advances or postnatally. Soft markers are typically identified during second-trimester ultrasonography and may be associated with an elevated risk of fetal aneuploidy (1). Soft markers are minor sonographic findings that may be associated with an increased risk of fetal chromosomal abnormalities, though they are often transient and can also be found in normal fetuses. Common soft markers include: intracardiac echogenic focus (ICEF), echogenic bowel, pyelectasis, shortening of long bones, aberrant right subclavian artery (ARSA), mild ventriculomegaly, increased nuchal thickness, single umbilical artery, and absence or hypoplasia of the nasal bone.

Intracardiac Echogenic Focus (IEF)

IEF is defined as a bright echogenic spot measuring between 1–6 mm, typically located in the left ventricle and most often found as a solitary focus. When ICEF is multiple, present in both ventricles, or located in the right ventricle, it is considered to be more strongly associated with an increased risk of chromosomal anomalies, particularly trisomy 21. Ninety percent of intracardiac echogenic foci resolve by the third trimester. ICEF is not associated with myocardial dysfunction or structural cardiac anomalies. It is found in approximately 3–5% of normal fetuses, while its prevalence increases to 21–28% in fetuses with Down syndrome. The cardiac apex is best visualized when it is pointing toward the ultrasound probe in the transverse four-chamber view (2).

Mild Ventriculomegaly

Mild ventriculomegaly is defined as a measurement of 10–12 mm in one or both lateral ventricles. It is detected with a frequency of approximately 1 in 1000 pregnancies. Its etiopathogenesis is not clearly understood. To diagnose isolated mild ventriculomegaly, other brain anomalies and spina bifida must be excluded. Approximately 62% of cases resolve before the 24th week of gestation. However, 41% are associated with additional structural or chromosomal malformations. The incidence of associated aneuploidies is approximately 7%, most commonly trisomy 21. There is also a frequent association with TORCH infections (3).

Choroid Plexus Cysts (CPC)

CPC are well-defined, anechoic, fluid-filled structures located within the choroid plexuses of the lateral ventricles. Their incidence ranges from 1% to 3%. Their size, shape, and number can vary, and they may sometimes appear heterogeneous on imaging. They are generally detected at sizes under 10 mm, with a criterion of greater than 2 mm for diagnosis. These cysts typically regress spontaneously in the third trimester. Choroid plexus cysts may occur in isolation or alongside other anomalies. Associated anomalies are typically those seen with trisomy 18, such as clenched hands, single umbilical artery, intrauterine growth restriction (IUGR), and rocker-bottom feet. The prognosis is determined by the presence of additional anomalies (4).

Echogenic Bowel

Echogenic Bowel is observed in approximately 1% of pregnancies. It results from an aperistaltic bowel caused by excessively thick meconium. For the bowel to be considered echogenic, it must appear as bright as bone, and the assessment should be made using lower gain settings with harmonic imaging turned off. Echogenic bowel may be associated with aneuploidy, TORCH infections, meconium ileus, cystic fibrosis, placental bleeding, swallowed blood, ischemia, or it may represent a normal variant (Figure 1). In approximately half of the cases, other structural anomalies or intrauterine growth restriction (IUGR) are present. Aneuploidy is associated in about 10% of cases, and TORCH infections are identified in another 10%, often confirmed by additional findings such as cerebral calcifications, ventriculomegaly, or hydrops. In approximately half of isolated echogenic bowel cases, the finding resolves during the prenatal period (5).

Pyelectasis

Pyelectasis is defined as the dilation of the renal pelvises due to urine accumulation. It may lead to permanent postnatal renal damage or require surgical intervention. It is detected with an incidence of 2–5%. When pyelectasis is suspected, the fetal kidneys should be evaluated in sagittal, axial, and coronal planes (Figure 2). Measurements greater than 4 mm between 16–27 weeks and greater than 7 mm between 28–40 weeks of gestation are considered indicative of pyelectasis. The differential diagnosis includes transient urinary tract dilation, ureteropelvic junction obstruction, vesicoureteral reflux, and posterior urethral valves. The long-term prognosis of pyelectasis depends on the presence of associated anomalies and aneuploidy. Approximately 90% of pyelectasis cases detected in the second trimester resolve during the antenatal or neonatal period. One third of fetuses with moderate to severe hydronephrosis, in

which caliectasis or pelviectasis is wider than 7 mm, require postnatal urological surgical intervention. Invasive testing for karyotype analysis or cell-free fetal DNA testing should only be performed if additional ultrasound anomalies are present. Ultrasound follow-up should be performed in the third trimester to check for any improvement. In cases of dilatation greater than 15 mm, spontaneous resolution during the fetal period is not expected (6).

Shortening Of Long Bones

Shortening of long bones is defined as femur and humerus lengths below the 5th percentile during the second trimester. It should also be noted that this can be associated with IUGR, skeletal dysplasias, and other genetic syndromes. All long bones should be carefully examined to exclude skeletal dysplasias (7).

Aberrant Right Subclavian Artery (ARSA)

ARSA is a right subclavian artery with an abnormal origin (Figure 3). Its incidence is approximately 1%. It is the most commonly detected intrathoracic vascular anomaly. The majority of cases are asymptomatic. About 80% of ARSAs pass behind the esophagus. Rarely, it can cause dysphagia, dyspnea, or chest pain in the postnatal period.

Nuchal Thickness

Increased nuchal thickness is measured from the outer edge of the occipital bone to the outer skin surface. Measurements greater than 6 mm are considered increased nuchal thickness. It can also be seen as a result of heart failure and cardiac anomalies, abnormal extracellular matrix composition, venous congestion in the neck and head, lymphatic vessel hypoplasia, fetal anemia, and fetal infection. Increased nuchal thickness warrants direct invasive diagnostic testing. It is associated with numerical chromosomal abnormalities, structural chromosomal anomalies, genetic syndromes, increased risk of miscarriage, and intrauterine fetal death (8).

Single Umbilical Artery

The diagnosis of a single umbilical artery is made by evaluating the fetal bladder with Doppler. Imaging the cross-section of the umbilical cord is less reliable. In isolated cases, the risk of aneuploidy is low. Its incidence is 1 in 200 in singletons and 5% in twins. One-third of cases are associated with cardiovascular, gastrointestinal, and renal malformations. It is also linked to preterm birth and IUGR (9).

Nasal Bone Hypoplasia/Aplasia

To detect nasal bone hypoplasia or absence, the entire head and thorax should be included in the image. A midsagittal view should be obtained, showing the frontal bone, nose, lips, and mandible in the same plane. The angle between the nasal bone and the ultrasound probe should be 45 degrees. The absence of the nasal bone is observed in approximately 65% of fetuses with Trisomy 21 and in 0.8% of euploid fetuses. Nasal bone hypoplasia is diagnosed when the nasal bone length is less than 5 mm. It is most frequently associated with chromosomal abnormalities and is the second most common finding in congenital heart diseases. Therefore, a detailed fetal echocardiographic evaluation is recommended (10).

Cell-free fetal DNA test (Non-invasive prenatal test, NIPT):

Cell-free fetal DNA testing is performed by detecting and analyzing apoptotic syncytiotrophoblast-derived DNA fragments that have entered the maternal bloodstream. It can be conducted from the 10th week of pregnancy up to term. The fetal DNA fraction in maternal blood is typically between 10% and 20% (11). Although test requirements may vary, a fetal DNA fraction of at least 1–4% is necessary for reliable analysis. The fetal fraction is often found to be low in cases of enoxaparin use, maternal obesity, twin pregnancies, IVF pregnancies, and aneuploidies. The sensitivity of NIPT for Trisomy 21 is 99%, with a false positive rate of less than 0.1%. Although the sensitivity and specificity are lower for Trisomies 13 and 18, NIPT is still much more effective compared to other screening tests. Additionally, sex chromosome anomalies and fetal Rh typing can also be detected. Most current guidelines approve NIPT only for high-risk populations where sufficient data is available (12).

However, it should be discussed with and recommended to all pregnant women, regardless of maternal age or risk of chromosomal abnormalities. NIPT is recommended for women over 35 years old, those with high-risk first or second trimester screening tests, fetuses with minor aneuploidy markers on ultrasound, women with a history of aneuploid pregnancies, those with a family history of aneuploidy, and parents who carry balanced Robertsonian translocations involving chromosomes 13 or 21. NIPT can be considered as an alternative to invasive testing following an abnormal combined screening result or recommended for "intermediate-risk" patients with minor ultrasound markers. In patients considered at very high risk ($>1/10$) after combined screening, invasive diagnostic testing should be recommended (13).

It is not recommended to perform serum screening tests and cell-free DNA screening tests simultaneously. The use of fetal DNA testing reduces the frequency of invasive procedures by 40–76%. It is recommended to assess nuchal translucency by ultrasonography before

performing NIPT, followed by fetal DNA testing. Additionally, if a major fetal anomaly is detected on ultrasound, invasive diagnostic testing should be performed directly without NIPT. In cases of an abnormal fetal DNA test with a normal ultrasound examination, direct amniocentesis is recommended instead of chorionic villus sampling (14).

Currently, invasive diagnostic testing is recommended over fetal DNA testing for the diagnosis of microdeletion syndromes due to the limitations in sensitivity and specificity of non-invasive methods for these conditions. If the fetal DNA test result is positive, invasive diagnostic testing must be performed. Causes of false-positive results include placental-maternal mosaicism, maternal deletions or duplications, demise of a twin, maternal cancers (breast, cervix, ovary, colon), maternal transplant status, and recent blood transfusion (15). In cases of test failure or insufficient fetal fraction (no call), invasive diagnostic testing should be performed directly instead of repeating the test. Aneuploidy can also result in a no call outcome. NIPT is recommended for twin pregnancies; however, its reliability in triplet and higher-order multiple pregnancies is uncertain, and its use is not currently recommended (14,15).

Conclusion

Soft markers detected on prenatal ultrasound continue to play a complementary role in chromosomal anomaly screening, even in the era of widespread cell-free fetal DNA (cfDNA) testing. While cfDNA offers high sensitivity for common aneuploidies, its limitations—particularly in detecting structural chromosomal abnormalities and in cases of discordant or inconclusive results—underscore the ongoing relevance of detailed ultrasound assessment. The presence, number, and persistence of soft markers can meaningfully modify aneuploidy risk and inform the need for further testing or invasive diagnosis. Therefore, an integrated screening strategy combining ultrasound-based soft marker evaluation with cfDNA testing and individualized counseling remains essential for optimal prenatal care.



Figure-1



Figure-2



Figure-3

REFERENCES

1. Moradi B , Bahrami A, Vafaei S. Diagnostic and prognostic role of soft ultrasound markers in prenatal detection and assessment of foetal abnormalities. *Menopause Rev* 2024; 23(2): 94-108.
2. Wrede E, Knippel AJ. Isolated Echogenic Cardiac Focus: Assessing Association with Trisomy 21 by Combining Results from a Prenatal Center with a Bayesian Meta-Analysis. *Ultrasound Int Open* 2019; 5: E98–E105.
3. Sapantzoglou I, Asimakopoulos G, Fasoulakis Z. Prenatal detection of mild fetal ventriculomegaly – a systematic review of the modern literature. *Ultraschall in Med* 2025; 46: 73–85.
4. Shah N. Prenatal Diagnosis of Choroid Plexus Cyst: What Next?. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* (September–October 2018) 68(5):366–368
5. Bisht S, Singh M. Fetal Echogenic Bowel. *StatPearls Publishing*; 2025 Jan- 2025 Jul 7.
6. Pereira GP, Bunduki V, Hase EA, Francisco RP, Zugaib M. Prenatal natural history of isolated fetal mild bilateral pyelectasis. *Clinics* Volume 71, Issue 9, 2016,511-516.
7. Ambrosio V, Vena F, Marchetti C, et al. Midtrimester isolated short femur and perinatal outcomes: Asystematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98:11–17.
8. Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta- analysis. *Prenatal Diagnosis*. 2022;42:662–685.
9. Siargkas A , Giouleka S, Tsakiridis I, et al. Prenatal Diagnosis of Isolated Single Umbilical Artery: Incidence, Risk Factors and Impact on Pregnancy Outcomes. *Medicina* 2023, 59, 1080.
10. Zhang F, Long W, Zhou Q, et al. Is Prenatal Diagnosis Necessary for Fetal Isolated Nasal Bone Absence or Hypoplasia?. *International Journal of General Medicine* 2021;14 4435–4441.
11. Hui L, Lindquist A, Poulton A, et al. State-wide utilization and performance of traditional and cell-free DNA-based prenatal testing pathways: the Victorian Perinatal Record Linkage (PeRL) study. October 17, 2019. *Ultrasound Obstet Gynecol*.
12. Obstetrics, Committee on Genetics, Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. *ACOG Practice Bulletin, Number 226*. *Obstet Gynecol* 2020; 136- 48.

13. Chitty LS, Wright D, Hill M, et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ* 2016; 354: 3426.
14. Nitsche JF, Lovell D, Stephens N, Conrad S, Bebeau K, Brost CB. The effects of heparin, aspirin, and maternal clinical factors on the rate of nonreportable cell-free DNA results: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2023;5(3):100846.
15. Palomaki GE, Chiu RWK, Pertile MD, et al. International Society for Prenatal Diagnosis Position Statement: cell free (cf)DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies. *Prenat Diagn* 2021; 41:1222.

