

KADIN DOĞUMDA KANITA DAYALI YAKLAŞIMLAR

Editör:
DENİZ BALSAK



BİDGE Yayınları

Kadın Doğumda Kanıta Dayalı Yaklaşımlar

Editör: DENİZ BALSAK

ISBN: 978-625-8995-33-6

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-03-25

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



İÇİNDEKİLER

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA GÜNCEL VE GELİŞMEKTE OLAN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	1
<i>NAZAN YURTCU</i>	
GEBELİKTE ADRENAL BEZ HASTALIKLARI	19
<i>ERKAN MAVİGÖK</i>	
ENDOMETRİAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (EIN) YÖNETİMİNDE İNTRAOPERATİF STRATEJİLER: FROZEN SECTION VE SENTİNEL LENF NODU KARŞILAŞTIRMASI	45
<i>MAHMUT MENDUH ÖZTOP, KEMAL HANSU</i>	
OKSİDATİF STRES VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ : KLİNİK VE LABARUVAR PERSPEKTİFİNDEN GÜNCEL BİR DEĞERLENDİRME	54
<i>YUNUS EMRE MARAŞLIOĞLU, ÖMER FARUK KANDİLCİK, SERDAR ÖZER, ALEV ÖZER</i>	
GEBELİKTE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI	81
<i>İLTER BAKKALOĞLU, KEMAL HANSU</i>	
OVARİAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU (OHSS)	93
<i>ELİF GÖRKEM BADEMCİ</i>	
DİSTOSİ : ETİYOLOJİ, TANI VE KANITA DAYALI YÖNETİMDE KAPSAMLI BİR YAKLAŞIM	102
<i>ERKAN MAVİGÖK</i>	

BÖLÜM 1

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA GÜNCEL VE GELİŞMEKTE OLAN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

NAZAN YURTCU¹

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu etkileyen; insülin direnci, hiperandrojenizm ve kronik inflamasyonun eş zamanlı olarak seyrettiği karmaşık yapılı, multifaktöriyel bir endokrin bozukluktur. Sendromun heterojen klinik görünümü ve patofizyolojik bileşenler arasındaki çok yönlü etkileşimler, tanıyı olduğu kadar tedavi planlamasını da güçleştirmekte; bu durum kanıta dayalı ve bireyselleştirilmiş yaklaşımları zorunlu kılmaktadır. Bu bölüm, güncel literatür çerçevesinde PKOS yönetimindeki yerleşik ve gelişmekte olan tedavi stratejilerini kapsamlı biçimde ele almaktadır.

Yaşam tarzı modifikasyonları, tüm kılavuzlarda birinci basamak tedavi olarak konumlandırılmakta ve farmakolojik müdahalelere zemin hazırlayan temel bir bileşen olma niteliğini korumaktadır. Metformin başta olmak üzere insülin duyarlılaştırıcı

¹ Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-4725-043X

ajanlar, GLP-1 reseptör agonistleri, SGLT2 inhibitörleri ve inositoller, farklı fenotipik sunumlarda metabolik ve reproduktif sonuçların iyileştirilmesine yönelik kanıt düzeyi giderek güçlenen farmakolojik seçenekler arasında yer almaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının PKOS patofizyolojisindeki rolüne ilişkin artan kanıtlar ise mikrobiyom hedefli müdahaleleri umut vaat eden yeni bir araştırma ve uygulama alanı olarak öne çıkarmaktadır. Bu bölümün temel amacı, klinisyenlere her hastanın bireysel klinik prezentasyonu, fenotipik özellikleri ve tedavi öncelikleri doğrultusunda kanıta dayalı, hasta merkezli tedavi planları oluşturmalarında rehberlik etmektir

Temel İlkeler

Yaşam Tarzı Tedavileri

Yaşam tarzı modifikasyonları, PKOS yönetiminde tartışmasız biçimde birinci basamak tedavi olarak yerini almaktadır (Bila vd., 2025). Tüm PKOS fenotiplerinde, özellikle obez hastalarda anlamlı metabolik ve reproduktif faydalar sağladığı geniş çaplı klinik deneyimlerle kanıtlanmıştır. Dengeli beslenme ve düzenli egzersiz, insülin duyarlılığını artırma, hormonal dengeyi yeniden düzenleme ve hiperandrojenizmi azaltma konularında merkezi bir role sahiptir (Bila vd., 2025; Telagarapu vd., 2025). Pek çok klinisyen bu aşamayı yeterince güçlendirmeden farmakolojik tedaviye geçmeye eğilimli olsa da yaşam tarzı müdahalelerinin tek başına sağlayabileceği kazanımlar küçümsenmemelidir (Akbar vd., 2025).

Diyet Müdahaleleri

Diyet müdahaleleri yalnızca kilo kaybını desteklemekle sınırlı değildir; metabolik parametreler üzerindeki doğrudan etkileri giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Güncel literatür, dengeli makrobesin dağılımına sahip beslenme planlarının insülin direncini azalttığını ve hormonal dengeyi iyileştirdiğini tutarlı biçimde

göstermektedir (Bila vd., 2025; Çakała vd., 2024). Düşük glisemik indeksli karbonhidratlar, yüksek kaliteli proteinler ve sağlıklı yağların dengeli tüketimi pratikte uygulanabilir ve kanıta dayalı bir seçenek sunmaktadır (Çakała vd., 2024).

Son yıllarda dikkat çeken bir başka boyut ise diyetin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileridir. Prebiyotik ve probiyotik açısından zengin beslenme düzenleri, mikrobiyom dengesini restore ederek PKOS'a eşlik eden kronik inflamasyonu azaltabilmektedir (Patel, 2026). Bu bulgu, diyet tedavisini salt kalori kısıtlamasının çok ötesine taşımakta; metabolik sağlığı bütüncül biçimde destekleyen stratejik bir araç olarak yeniden tanımlamaktadır (Patel, 2026).

Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Düzenli fiziksel aktivitenin PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığını artırdığı, kilo kaybını desteklediği ve kardiyometabolik risk faktörlerini azalttığı artık tartışma götürmez bir gerçektir (Bila vd., 2025; Çakała vd., 2024). Hem aerobik hem de direnç egzersizlerini kapsayan kombine programlar, metabolik parametrelerde en belirgin iyileşmeyi sağlamaktadır. Yaşam tarzı modifikasyonlarının farmakolojik tedavilerle birlikte uygulandığı olgularda ise sinerjistik etkiler görülmekte; bu durum özellikle obez ve insülin dirençli hastalar için kritik bir fırsat penceresi oluşturmaktadır (Akbar vd., 2025). Tedavi planının hangi aşamasında olunursa olunun, yaşam tarzı değişiklikleri temel bir eksen olarak korunmalıdır (Bila vd., 2025).

Kilo Kaybı ve Metabolik Etkiler

Obez PKOS hastalarında görece mütevazı bir kilo kaybı bile — vücut ağırlığının yalnızca %5-10'u — metabolik ve reproduktif parametrelerde klinik açıdan anlamlı iyileşmeler sağlayabilmektedir (Bila vd., 2025). İnsülin direncinin azalmasıyla birlikte hiperandrojenizm semptomları hafifler, menstrüel düzensizlikler

azalır ve ovulasyon oranları yükselir. Ciddi obezite vakalarına gelindiğinde ise tablo daha da karmaşık bir hal alabilmekte; bu noktada bariatrik cerrahi, vücut kompozisyonu, metabolik fonksiyon ve fertilité açısından konvansiyonel yöntemlerin ulaşamayacağı kazanımlar sunmaktadır (Bila vd., 2025).

İnsülin Duyarlılaştırıcılar

Metformin: Altın Standart Tedavi

Onlarca yıllık klinik deneyim ve kapsamlı araştırma birikimi, metformini PKOS yönetiminde en yaygın kullanılan ve en sağlam kanıt tabanına sahip insülin duyarlılaştırıcı ajan konumuna taşımıştır (Telagarapu vd., 2025; Brand vd., 2024; Saadati vd., 2025). Biguanid sınıfından olan bu ilaç, hepatik glukoz üretimini baskılama, periferik glukoz alımını artırma ve insülin duyarlılığını iyileştirme mekanizmalarıyla çok yönlü bir etki profili sergilemektedir (Telagarapu vd., 2025; Saadati vd., 2025). Yeni farmakolojik alternatiflerin gündeme gelmesiyle birlikte metforminin yerinin sorgulandığı dönemler yaşanmış olsa da güncel kanıtlar, onun güvenilir rolünü pekiştirmeye devam etmektedir (Brand vd., 2024).

Metabolik Etkiler

Metforminin PKOS'lu kadınlarda metabolik parametreler üzerindeki etkilerini değerlendiren kapsamlı meta-analizler, tutarlı ve klinik olarak anlamlı sonuçlar ortaya koymaktadır. Abdalla vd. (2022) tarafından yayımlanan sistematik derleme, metformin kullanımının vücut ağırlığında 3,13 kg azalma, vücut kitle indekisinde 0,82 kg/m² düşüş ve açlık kan glukozunda belirgin bir gerileme sağladığını göstermiştir (Abdalla vd., 2022). Bunun ötesinde, metformin LDL kolesterol düzeylerini de olumlu yönde etkileyerek kardiyometabolik risk profilini bütünsel biçimde iyileştirmektedir (Abdalla vd., 2022). Bu bulguların toplamı, ilacın salt bir glukoz düzenleyicisi olmadığını; sistemik bir metabolik

modulator işlevi gördüğünü ortaya koymaktadır (Telagarapu vd., 2025; Saadati vd., 2025).

Hormonal ve Reprodüktif Etkiler

Metforminin etki alanı yalnızca metabolizma ile sınırlı değildir; hormonal bileşenler üzerindeki olumlu yansımaları da dikkat çekicidir. Total testosteron (SMD: -0,33), androstenedion (SMD: -0,45) ve 17-hidroksiprogesteronda (SMD: -0,58) ölçülen anlamlı azalmalar, hiperandrojenizm semptomlarının gerilemesine ve menstrüel düzenin yeniden kurulmasına zemin hazırlamaktadır (Abdalla vd., 2022). Klinik pratikte karşılığı olan bu etkiler, özellikle hiperandrojenik fenotipin baskın olduğu olgularda tedavi seçimini doğrular niteliktedir (Telagarapu vd., 2025).

Reprodüktif sonuçlar açısından değerlendirildiğinde, metforminin klinik gebelik oranlarını önemli ölçüde artırdığı görülmektedir (OR: 3,00; %95 GA: 1,95–4,59) (Abdalla vd., 2022). Dahası, prekonsepsiyonel dönemde başlanıp gebeliğin ilk trimesterı boyunca sürdürülen tedavinin erken düşük riskini anlamlı biçimde azalttığı kanıtlanmıştır (OR: 0,51; %95 GA: 0,27–0,96) (Cheshire vd., 2023). Bu veriler ışığında, fertilité hedefleyen PKOS hastalarında metforminin yalnızca metabolik bir destek aracı değil, reprodüktif sonuçlara doğrudan katkı sağlayan bir tedavi unsuru olduğu anlaşılmaktadır (Cheshire vd., 2023; Abdalla vd., 2022).

Güvenlik Profili ve Yan Etkiler

Metformin genel olarak iyi tolere edilmektedir; bununla birlikte bulantı, diyare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler başlangıç döneminde sıkça karşılaşılan bir sorun olmaya devam etmektedir (Saadati vd., 2025). Klinik deneyim, bu yakınmaların büyük çoğunluğunun geçici nitelikte olduğunu ve düşük dozda başlayıp kademeli artırma stratejisiyle önemli ölçüde minimize edilebildiğini göstermektedir. Gebelik sırasındaki güvenlik profiline ilişkin kanıt tabanı genişlemekle birlikte, özellikle uzun dönem

neonatal etkiler konusundaki belirsizlik henüz tam olarak giderilmiş değildir (Cheshire vd., 2023).

Klinik Uygulama ve Dozaj

Standart uygulama, günde 500 mg ile başlayıp tedaviye yanıtı ve toleransa göre kademeli olarak 1500–2000 mg/güne çıkılması şeklindedir (Saadati vd., 2025). Yanıtın bireyden bireye belirgin farklılıklar gösterdiği pratikte iyi bilinmektedir; aynı doz aralığında bazı hastalar dramatik iyileşme yaşarken bazıları yüzeysel bir yanıt verebilmektedir (Saadati vd., 2025). Bu nedenle, standart protokol uygulamak kadar bireysel tedavi yanıtının düzenli olarak izlenmesi ve gerektiğinde stratejinin yeniden değerlendirilmesi de klinik olarak zorunludur (Telagarapu vd., 2025).

GLP-1 Agonistleri

Mekanizma ve Farmakolojik Özellikler

GLP-1 reseptör agonistleri, PKOS tedavisinde son birkaç yılda kayda değer bir klinik ilgi odağına dönüşmüştür. Bu sınıf, glukozu bağımlı insülin sekresyonunu artırma, glukagon salınımını baskılama, gastrik boşalmayı yavaşlatma ve santral iştah mekanizmaları üzerinden tokluk hissini güçlendirme gibi birbirini tamamlayan çoklu mekanizmalarla etki göstermektedir (Bila vd., 2025; Huang vd., 2025; Xing vd., 2022). Özellikle obez ve insülin dirençli olgularda bu çok katmanlı etki profili, GLP-1 agonistlerini yalnızca glisemik kontrol aracı olarak değil, bütüncül bir metabolik ve reproduktif müdahale seçeneği olarak ön plana çıkarmaktadır (Bila vd., 2025).

Liraglutid: Klinik Kanıtlar

Liraglutid, PKOS'lu fazla kilolu veya obez kadınlarda bugüne kadar en kapsamlı biçimde incelenen GLP-1 agonistidir. Ge vd. (2021) tarafından gerçekleştirilen meta-analiz, liraglutidin bu hasta grubunda etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu

göstermiştir (Ge vd., 2021); kilo kaybı ve metabolik parametrelerdeki iyileşmeler özellikle belirgin olmuştur. Ancak asıl dikkat çekici tablo, kombinasyon tedavisine geçildiğinde ortaya çıkmaktadır.

Metformin ile birlikte kullanıldığında liraglutidin etkinliği anlamlı biçimde artmaktadır. Huang vd. (2025) bu kombinasyonun hem güvenli hem de etkili olduğunu doğrularken (Huang vd., 2025), Xing vd. (2022) kombine tedavinin gonadal ve metabolik profil üzerinde tek başına metforminin ulaşamadığı iyileşmeler sağladığını ortaya koymuştur (Xing vd., 2022). Ling vd. (2025) ise bu bulguları genişleterek kombine tedavinin fazla kilolu ve obez PKOS'lu kadınlarda hem metabolik hem de reproduktif sonuçları kapsamlı biçimde iyileştirdiğini teyit etmiştir (Ling vd., 2025; Bila vd., 2025).

Semaglutid: Yeni Nesil GLP-1 Agonisti

Daha uzun yarı ömrü ve potansiyel olarak daha güçlü etki profiliyle semaglutid, PKOS araştırmalarındaki güncel ilgi odaklarından biri haline gelmiştir. Gadve vd. (2024) randomize kontrollü çalışması, oral semaglutid artı metformin kombinasyonunu myo-inositol artı metformin ile karşılaştırmış; her iki kolda da anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (Gadve vd., 2024). Chen vd. (2024) ise semaglutid ve metformin kombinasyonunun fazla kilolu ve obez PKOS'lu kadınlarda vücut ağırlığı, metabolik parametreler ve reproduktif sonuçlar üzerindeki etkilerini belgelemiştir (Chen vd., 2024). Kilo kaybı açısından semaglutid, mevcut GLP-1 agonistleri arasında en güçlü etkiyi göstermektedir ve bu özelliği onu özellikle ağır obezite zeminindeki PKOS olgularında cazip kılmaktadır (Bila vd., 2025).

GLP-1 Agonistlerinin Metformin ile Karşılaştırılması

Zhao vd. (2025) tarafından yürütülen kapsamlı meta-analiz, GLP-1 reseptör agonistleri ile metformin kombinasyonunun tek başına metforminden üstün sonuçlar verdiğini göstermiştir (Zhao

vd., 2025); bu fark özellikle obez ve insülin dirençli PKOS olgularında belirginleşmektedir (Bila vd., 2025). Wen vd. (2024) tarafından gerçekleştirilen beinaglutid çalışması da bu görüşü desteklemekte, kombinasyon tedavisinin kilo yönetimi ve metabolik profil açısından kalıcı avantajlar sunduğuna işaret etmektedir (Wen vd., 2024). Bununla birlikte, söz konusu bulguların daha geniş ve uzun süreli çalışmalarla pekiştirilmesi gerektiğini unutmamak gerekir (Bila vd., 2025).

Güvenlik ve Tolerabilite

GLP-1 agonistleri genel olarak iyi tolere edilmektedir; ancak tedavinin başlangıç döneminde bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal yan etkiler sıklıkla gündeme gelmektedir (Ge vd., 2021). Klinik deneyim, bu şikayetlerin çoğunlukla hafif ve geçici nitelikte olduğunu; düşük dozda başlayıp kademeli artırma stratejisiyle büyük ölçüde önüne geçilebildiğini ortaya koymaktadır. Yan etkilerin en belirgin olduğu ilk birkaç hafta boyunca hastaları önceden bilgilendirmek, tedaviye uyum açısından belirleyici bir adım olmaktadır (Huang vd., 2025).

SGLT2 İnhibitörleri

Mekanizma ve Farmakolojik Özellikler

SGLT2 inhibitörleri, böbrekte proksimal tübülde glukoz reabsorbsiyonunu engelleyerek glukozüriyi artıran ve böylece kan glukoz düzeyini düşüren oral antidiyabetik ajanlardır (Telagarapu vd., 2025). İnsülininden bağımsız bir mekanizmayla çalışmaları, bu sınıfı PKOS'ta sıklıkla baskın olan insülin direnci tabloları için teorik açıdan çekici bir seçenek haline getirmektedir (Telagarapu vd., 2025). Başlangıçta diyabet endikasyonu ile geliştirilen bu ilaçların reproduktif endokrinolojideki potansiyel rolü, giderek daha fazla araştırmacının gündemine girmektedir (Telagarapu vd., 2025).

PKOS'ta SGLT2 İnhibitörlerinin Kullanımı

PKOS tedavisinde SGLT2 inhibitörleri henüz görece yeni bir yaklaşımı temsil etmektedir. Telagarapu vd. (2025) narratif derlemesi, bu ajanları metformin ve diğer tedavi seçenekleriyle ayrıntılı biçimde karşılaştırmış; özellikle kilo kaybı, glisemik kontrol ve kardiyometabolik risk faktörlerinin düzeltilmesi açısından klinik potansiyelini vurgulamıştır (Telagarapu vd., 2025). Metformine intolerans gösteren veya yanıt alınamayan hastalarda SGLT2 inhibitörleri değerli bir alternatif olarak öne çıkabilmektedir (Telagarapu vd., 2025).

Metabolik ve Kardiyovasküler Etkiler

SGLT2 inhibitörleri, glukoz düşürücü etkilerinin ötesinde kilo kaybını desteklemekte, kan basıncını düşürmekte ve kardiyovasküler sonuçları olumlu yönde etkileyebilmektedir (Telagarapu vd., 2025). PKOS'lu kadınlarda, özellikle metabolik sendrom bileşenlerinin birlikte bulunduğu olgularda bu çok yönlü etki profili klinik açıdan son derece değerli olmaktadır. Kardiyovasküler hastalık riskinin erken yaşlarda artmaya başladığı bu hasta grubunda, organ koruyucu etkileriyle öne çıkan SGLT2 inhibitörlerinin rolü gelecekte daha belirgin bir hal alabilir (Telagarapu vd., 2025).

Klinik Kanıtlar ve Araştırma İhtiyacı

Mevcut kanıtlar umut verici olmakla birlikte, PKOS'ta SGLT2 inhibitörlerine ilişkin randomize kontrollü çalışma sayısı hâlâ oldukça sınırlıdır (Telagarapu vd., 2025). Uzun dönem etkinlik, güvenlik ve özellikle reproduktif sonuçlar üzerindeki etkiler konusundaki boşluklar kapatılmadan bu sınıfı klinik algoritmaya dahil etmek güçtür. Bu nedenle SGLT2 inhibitörleri, şimdilik kişiselleştirilmiş tedavi çerçevesinde belirli hasta alt grupları için bir seçenek olarak değerlendirilmeli; yaygın kullanım ise daha geniş ve uzun süreli kanıt birikiminin ortaya çıkmasına bırakılmalıdır (Telagarapu vd., 2025).

İnositoller

Biyokimyasal Temel ve Mekanizma

Myo-inositol ve D-chiro-inositol, insülin sinyalizasyon yolağında ikincil haberci olarak görev yapan doğal bileşiklerdir (Facchinetti vd., 2019; Greff vd., 2023; Unfer vd., 2023). PKOS'lu kadınlarda bu moleküllerin metabolizmasında saptanan bozukluklar, inositol takviyesinin insülin duyarlılığını iyileştirebileceği hipotezine güçlü bir biyokimyasal dayanak oluşturmaktadır (Greff vd., 2023). Farmakolojik ilaçlar yerine doğal bir takviye tercih eden hastalar için bu mekanistik gerekçe, inositoller özellikle cazip bir seçenek haline getirmektedir (Petrillo vd., 2022).

Myo-İnositol: Klinik Etkinlik

PKOS tedavisinde en kapsamlı biçimde çalışılan inositol formu olan myo-inositol, Greff vd. (2023) sistematik derlemesi ve meta-analizi ile etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak güçlü biçimde onaylanmıştır (Greff vd., 2023). Over fonksiyonunu destekleme, menstrüel düzeni sağlama ve metabolik parametreleri iyileştirme üzerindeki etkileri klinik olarak anlamlı düzeyde belgelenmiştir (Bila vd., 2025). Facchinetti vd. (2019) meta-analizi, myo-inositol ile metforminin kısa dönem etkinlik açısından karşılaştırılabilir sonuçlar verdiğini gösterirken (Facchinetti vd., 2019), Russo vd. (2025) kapsamlı analizi iki ajanın farklı etki mekanizmaları aracılığıyla birbirini tamamlayabileceğini ortaya koymuştur (Russo vd., 2025). Bu bulgular, birlikte kullanımın mantıklı bir zemine oturduğuna işaret etmektedir.

Fertilite ve Yardımcı Üreme Teknolojilerinde İnositol

İnositoller, özellikle yardımcı üreme teknolojisi (YÜT) sürecindeki PKOS'lu hastalar için önemli bir yer tutmaktadır. Sene vd. (2025) sistematik derlemesi ve meta-analizi, myo-inositol takviyesinin YÜT sonuçlarını olumlu yönde etkilediğini ortaya

koymuştur (Sene vd., 2025). Oosit kalitesinin iyileşmesi, ovulasyon oranlarının artması ve gebelik sonuçlarının desteklenmesi gibi somut kazanımlar, bu ajanı üreme tıbbı pratiğinde değerli bir yardımcı tedavi konumuna taşımaktadır (Sene vd., 2025).

Fenotipe zg Yaklaşımlar

Tüm PKOS fenotiplerinde inositol kullanımının gereklendirilip gereklendirilemeyeceği sorusu, Unfer vd. (2023) derlemesiyle yeniden tartışmaya açılmıştır (Unfer vd., 2023). Yanıt, sandığımızdan daha nanslıdır: Hiperandrojenik, metabolik ve ovulatuvar fenotiplerin inositol tedavisine farklı yanıtlar verdiği gözlemlenmekte; bu da bireyselleştirilmiş yaklaşımların yalnızca teorik bir ideal olmadığını, pratikte de zorunlu olduğunu göstermektedir (Unfer vd., 2023).

Güvenlik ve Tolerabilite

İnositollerin güvenlik profili dikkat çekici biçimde olumludur. Minimal yan etki yükleri, bu bileşikleri farmakolojik toleransı düşük ya da doğal tedavi seçeneklerine yönelimli hastalar için son derece elverişli kılmaktadır (Greff vd., 2023). Petrillo vd. (2022) değerlendirmesi, inositolleri PKOS'ta insülin direncine karşı mücadelede potansiyel tamamlayıcı bileşikler arasında güvenle konumlandırmıştır (Petrillo vd., 2022).

Mikrobiyota

Bağırsak Mikrobiyotası ve PKOS İlişkisi

Bağırsak mikrobiyotasının PKOS patogenezinde oynadığı rol, son yıllarda araştırmacıların ilgisini giderek daha yoğun biçimde çeken bir alan haline gelmiştir. PKOS'lu kadınlarda mikrobiyom kompozisyonunda saptanan değişimlerin insülin direnci, kronik inflamasyon ve androjen fazlalığıyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Patel, 2026). Bu ilişki, bağırsak-over eksenine ilişkin anlayışımızı köklü biçimde genişletmekte ve PKOS'u yalnızca bir over hastalığı

olarak değil, sistemik bir metabolik tablo olarak ele almamız gerektiğini bir kez daha hatırlatmaktadır (Patel, 2026).

Diyet Müdahaleleri ve Mikrobiyom Modülasyonu

Patel (2026) derlemesi, PKOS yönetiminde bağırsak mikrobiyomunu hedef alan diyet stratejilerini kapsamlı biçimde ele almıştır. Prebiyotik ve probiyotik açısından zengin beslenme düzenlerinin mikrobiyom dengesini restore ederek metabolik sonuçları iyileştirebildiği görülmektedir (Patel, 2026). Bu perspektiften bakıldığında, diyet müdahalelerinin yalnızca kalori kontrolü amacıyla değil, mikrobiyal çevreyi yeniden şekillendirerek insülin duyarlılığını artırma, inflamasyonu baskılama ve hormonal dengeyi destekleme amacıyla da uygulanması gerektiği anlaşılmaktadır (Patel, 2026).

Probiyotik Takviyesi ve Klinik Sonuçlar

Probiyotik takviyesi, PKOS'lu kadınlarda metabolik ve reproduktif sonuçları iyileştirmeye yönelik umut verici bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Behroozilak vd. (2026) randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışması, intrauterin inseminasyon (IUI) adayı PKOS'lu kadınlarda probiyotik kullanımının reproduktif sonuçlar üzerindeki etkisini araştırmıştır (Behroozilak vd., 2026). Mikrobiyom dengesinin restore edilmesinin fertilit süreçlerini olumlu yönde destekleyebileceğine dair bu bulgular, klinik pratikte probiyotik kullanımına daha sistematik bir yer aılması gerektiğine işaret etmektedir (Behroozilak vd., 2026).

Mekanizmalar ve Gelecek Yönelimler

Bağırsak mikrobiyotasının PKOS zerindeki etkileri, kısa zincirli yağ asidi üretimi, bağırsak bariyeri bütünlüğü, immün sistem modülasyonu ve hormon metabolizması gibi birbirini besleyen çok sayıda mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir (Patel, 2026). Mikrobiyom hedefli tedavilerin PKOS yönetiminde kişiselleştirilmiş

strateji arayışlarına entegre edilmesi, önümüzdeki yıllarda hem araştırma hem de klinik uygulama gündeminin üst sıralarına taşınmaya devam edecektir (Patel, 2026).

Fertilite Tedavileri

Ovulasyon İndüksiyonu

PKOS, anovulatuvar infertilitenin en yaygın nedenidir ve ovulasyon indüksiyonu bu hasta grubunda tedavinin temel taşı oluşturmaktadır (Kotlyar vd., 2023; Peng vd., 2023; Ahmed vd., 2024). Hangi ajanın başlanacağı kararı hem klinik hem de hasta özelinde bir değerlendirme gerektirmektedir.

Klomifen sitrat, PKOS'lu infertil kadınlarda uzun yıllar boyunca birinci basamak ovulasyon indüksiyon ajanı olarak kullanılmıştır. Uzma vd. (2022), tek başına klomifen kullanımıyla klomifen ve metformin kombinasyonunu karşılaştırmış; kombinasyonun bazı hasta gruplarında daha iyi sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (Uzma vd., 2022). Letrozol ise aromataz inhibitörü olarak bu alanda giderek daha fazla tercih edilmektedir. Bazı çalışmalar, letrozolün klomifen sitrata kıyasla daha yüksek ovulasyon ve gebelik oranları sağlayabileceğini göstermiş; bu durum klinik algoritmadaki yerini önemli ölçüde güçlendirmiştir (Peng vd., 2023; Ahmed vd., 2024).

Yardımcı Üreme Teknolojileri

PKOS'lu kadınlar, over stimülasyonuna aşırı yanıt verme eğilimleri ve buna bağlı over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski nedeniyle YÜT sürecinde özel bir dikkat gerektiren bir hasta grubunu oluşturmaktadır (Kotlyar vd., 2023). Kotlyar vd. (2023) kapsamlı derlemesi, IVF uygulanan PKOS'lu hastalarda başarılı sonuçlara ulaşmayı hedefleyen terapötik stratejileri ele almıştır. Protokol optimizasyonu, OHSS riskinin en aza indirilmesi ve oosit-embriyo kalitesinin artırılması bu süreçteki öncelikli hedefler

olmaya devam etmektedir. Metformin ön tedavisinin metabolik parametreleri iyileştirdiği ve gebelik sonuçlarını potansiyel olarak desteklediği bilinmektedir (Kotlyar vd., 2023); inositol takviyesinin de YÜT başarısına katkı sağlayabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (Sene vd., 2025).

Daha az invaziv bir seçenek olan IUI, PKOS'lu kadınlarda uygun olgularda değerli bir yaklaşım sunmaktadır. Behroozilak vd. (2026) çalışması, IUI sürecindeki probiyotik takviyesinin reproduktif sonuçları iyileştirebileceğini göstermiş; bu bulgu mikrobiyom müdahalesinin fertilite tedavisine entegrasyonu açısından dikkat çekici bir perspektif ortaya koymuştur (Behroozilak vd., 2026).

Farmakolojik Tedavilerin Fertilite Sonuçlarına Etkisi

Peng vd. (2023) sistematik derlemesi ve ağ meta-analizi, infertil PKOS'lu kadınlarda birinci basamak farmakolojik tedavilerin reproduktif sonuçlar üzerindeki etkilerini kapsamlı biçimde değerlendirmiştir (Peng vd., 2023). Metformin, klomifen sitrat, letrozol ve kombinasyon tedavileri bu analizde karşılaştırılmış; her yaklaşımın güçlü ve zayıf yönleri netleştirilmiştir. Ahmed vd. (2024) çalışması ile Llamas (2022) derlemesi, bu tabloya kıyaslamalı bir derinlik ekleyerek klinisyenlere karar sürecinde pratik bir rehber sunmaktadır (Ahmed vd., 2024; Llamas, 2022).

Bireyselleştirilmiş Fertilite Tedavisi

Fertilite tedavisinde tek tip bir protokol uygulamak, PKOS'un heterojen doğasıyla bağdaşmamaktadır. Hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, PKOS fenotipi, insülin direnci durumu ve önceki tedavilere verdiği yanıtlar, yaklaşımın şekillenmesinde belirleyici parametrelerdir (Kotlyar vd., 2023; Peng vd., 2023). Yaşam tarzı modifikasyonları, farmakolojik tedaviler ve yardımcı üreme teknolojilerinin optimal kombinasyonu her hasta için ayrı ayrı

kurgulanmalı; bu kurgu olası tedavi sürecinin başından itibaren planlanmalıdır (Kotlyar vd., 2023; Peng vd., 2023).

Kişiselleştirilmiş Tedavi

Kişiselleştirilmiş Tıbbın PKOS'taki Önemi

PKOS heterojen bir sendromdur; farklı fenotipik sunumlar hem metabolik hem de reproduktif özellikler açısından belirgin ayrışmalar sergilemektedir (Telagarapu vd., 2025; Sadeghi vd., 2022). Bu çeşitlilik, tek tip bir tedavi anlayışının tüm hastalar için eşit ölçüde optimal olamayacağını açıkça ortaya koymaktadır. Kişiselleştirilmiş tıp, PKOS'ta soyut bir idealden çıkıp kanıta dayalı uygulamanın zorunlu bir bileşeni haline gelmiştir (Telagarapu vd., 2025).

Fenotip Bazlı Tedavi Yaklaşımları

Rotterdam kriterlerine göre tanımlanan A, B, C ve D fenotipleri yalnızca tanısal ayrımlar değil; tedavi tercihlerini de doğrudan etkileyen klinik kategorilerdir. Telagarapu vd. (2025) derlemesi, klinisyenlere hastanın bireysel prezentasyonuna dayalı tedavi planlamasında güç veren bir çerçeve sunmaktadır (Telagarapu vd., 2025). Hiperandrojenik fenotipte anti-androjen tedaviler ve hormonal düzenleyiciler ön plana çıkmaktadır. Metabolik fenotipin baskın olduğu olgularda metformin, GLP-1 agonistleri veya SGLT2 inhibitörleri gibi insülin duyarlılaştırıcılar tercih edilebilir (Bila vd., 2025; Telagarapu vd., 2025). Ovulatuvar fenotipin dominant olduğu olgularda ise ovulasyon indüksiyon ajanları ve fertilite tedavileri öncelik kazanmaktadır (Peng vd., 2023; Ahmed vd., 2024).

Obezite Durumuna Göre Tedavi Stratifikasyonu

Obez ve obez olmayan PKOS hastaları, patofizyoloji ve klinik prezentasyon açısından yeterince vurgulanmayan önemli farklılıklar sergilemektedir. Bila vd. (2025) derlemesi bu ayrımları kapsamlı biçimde ele almıştır: Obez hastalarda yaşam tarzı

müdahaleleri ve kilo yönetimi tedavinin başlangıç eksenini oluştururken, obez olmayan hastalarda hormonal düzenleme ve ovulasyon indüksiyonu ön planda yer alabilmektedir (Bila vd., 2025). Akbar vd. (2025) bulguları da tedavi seçiminin hastanın bireysel özelliklerine göre yapılması gerektiğini, salt klinik kategorilere göre değil, kişiye özgü parametreler ışığında şekillendirilmesi gerektiğini desteklemektedir (Akbar vd., 2025).

Kombinasyon Tedavileri ve Sinerjistik Etkiler

Kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları çoğunlukla birden fazla modaliteyi bir arada içermektedir. Obez ve insülin dirençli PKOS olgularında metformin ile GLP-1 reseptör agonistlerinin kombinasyonu, hem reproduktif hem de metabolik boyutları eş zamanlı olarak ele alarak belirgin bir sinerjistik etki üretmektedir (Bila vd., 2025; Ling vd., 2025; Zhao vd., 2025). Sadeghi vd. (2022) kapsamlı derlemesi, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde çoklu hedefli yaklaşımların önemine bir kez daha dikkat çekmiş; ilaç yeniden konumlandırması gibi yenilikçi stratejilerin kapısını da aralamıştır (Sadeghi vd., 2022).

Biyobelirteçler ve Tedavi Yanıtının Öngörülmesi

Gerçek anlamıyla kişiselleştirilmiş tıp henüz nihai hedefine ulaşmamıştır. Gelecekte genetik, epigenetik ve metabolomik biyobelirteçlerin hangi hastanın hangi tedaviye yanıt vereceğini daha önceden öngörmemizi sağlaması beklenmektedir (Telagarapu vd., 2025; Sadeghi vd., 2022). Bu öngörü kapasitesi bir kez geliştiğinde, PKOS yönetiminde deneme-yanılma sürecine dayalı yaklaşımlar büyük ölçüde geride kalacaktır (Telagarapu vd., 2025).

Hasta Merkezli Bakım ve Paylaşılan Karar Verme

Kişiselleştirilmiş tedavi, biyolojik verilerin ötesinde hastanın gündelik yaşamını, değerlerini, tedavi hedeflerini ve tercihlerini de gözetmeyi kapsamaktadır (Telagarapu vd., 2025). Paylaşılan karar

verme süreci yalnızca tedavi uyumunu artırmakla kalmaz; aynı zamanda hastanın kendi sağlık yolculuğunda aktif bir katılımcı olmasını sağlar ve bu durum uzun vadeli sonuçlar üzerinde belirleyici bir fark yaratmaktadır (Telagarapu vd., 2025).

Çok Disiplinli Yaklaşım

PKOS'un multisistemik doğası, hiçbir tek disiplinin tek başına yönetmeye tam olarak yetkin olmadığı bir tablo ortaya koymaktadır. Endokrinoloji, jinekoloji, beslenme, psikoloji ve üreme tıbbı uzmanlıklarını bir arada barındıran çok disiplinli bir yaklaşım, PKOS'lu hasta bakımında standart olmalıdır. Çakała vd. (2024) derlemesi, diyet ve fiziksel aktiviteye özel bir vurgu yaparak bütüncül yaklaşımın önemini bir kez daha öne taşımıştır (Çakała vd., 2024).

Sonuç

Polikistik over sendromu, karmaşık patofizyolojisi ve heterojen klinik yüzüyle tek tip çözümlere dirençli bir durumdur (Bila vd., 2025; Sadeghi vd., 2022). Yaşam tarzı modifikasyonları tüm hastalarda tedavinin vazgeçilmez temeli olmayı sürdürürken, metformin, GLP-1 reseptör agonistleri, SGLT2 inhibitörleri ve inositoller gibi farmakolojik ajanlar belirli fenotiplerde giderek daha merkezi bir role bürünmektedir (Telagarapu vd., 2025; Huang vd., 2025; Greff vd., 2023).

Bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri, son yılların en heyecan verici gelişmelerini temsil etmektedir (Patel, 2026). Özellikle obez ve insülin dirençli olgularda metformin ile GLP-1 agonistlerinin kombinasyonu hem metabolik hem de reproduktif sonuçlar üzerinde belirgin sinerjistik kazanımlar sağlamaktadır (Bila vd., 2025; Ling vd., 2025; Zhao vd., 2025). Fertilite tedavisinde ise ovulasyon indüksiyonundan yardımcı üreme teknolojilerine uzanan geniş yelpazede bireyselleştirilmiş

protokoller standart olmaya devam etmektedir (Kotlyar vd., 2023; Peng vd., 2023).

Her hastanın benzersiz klinik prezentasyonu, fenotipik özellikleri, metabolik durumu ve tedavi hedefleri gözetilerek kanıta dayalı ve hasta merkezli planlar oluşturulmalıdır (Telagarapu vd., 2025; Sadeghi vd., 2022). Gelecekte genetik ve metabolomik biyobelirteçlerin devreye girmesiyle tedavi yanıtının önceden öngörülmesi mümkün hale gelecek; çok disiplinli yaklaşımlar ve paylaşılan karar verme süreçleri de optimal sonuçlara giden yolda belirleyici olmayı sürdürecektir (Telagarapu vd., 2025; Sadeghi vd., 2022; Cakała vd., 2024).

BÖLÜM 2

Gebelikte Adrenal Bez Hastalıkları

Erkan MAVİGÖK¹

1. Giriş ve Endokrinolojik Adaptasyonların Moleküler Temelleri

Gebelikte endokrin sistemin, fetüsün büyüme ve gelişme gereksinimlerini karşılamak ve maternal homeostazı korumak amacıyla geçirdiği adaptasyonlar tıp literatürünün en karmaşık fizyolojik süreçlerinden birini temsil eder (1). Sağlıklı bir gebelik süreci, hipotalamo-hipofizer-adrenal ekseninde ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde derin, çok yönlü ve dinamik değişiklikleri beraberinde getirir. Adrenal hastalıkların doğru teşhisi ve spesifik yönetimi ancak bu fizyolojik arka planın tam olarak anlaşıldığı durumlarda mümkündür (1).

Gebelikte östrojen seviyelerinde meydana gelen dramatik artış, karaciğerden sentezlenen kortizol bağlayıcı globulin (CBG) üretimini güçlü bir şekilde uyarır (1). CBG düzeylerindeki bu yükseliş, dolaşımdaki total kortizol rezervini fizyolojik olarak artırır; ancak biyolojik olarak aktif olan serbest kortizol fraksiyonunun da gebeliğin ilerleyen dönemlerinde belirgin bir artış gözlemlenmektedir. Plazma serbest kortizol konsantrasyonları, gebe olmayan sağlıklı kontrollere kıyasla birinci trimesterde ortalama 1.2 kat, ikinci trimesterde 1.4 kat ve üçüncü trimesterde 1.6 kat artış

gösterir (1). Bu maternal kortizol artışına paralel olarak, 24 saatlik üriner serbest kortizol (UFC) atılımı da giderek yükselir ve üçüncü trimesterin sonlarına doğru gebe olmayan bireylerin referans aralığının 3.1 katına kadar ulaşabilir (1). HPA eksenindeki bu aktivasyon sadece maternal kaynaklı değildir; plasenta otonom bir nöroendokrin organ olarak işlev görerek maternal dolaşıma yüksek miktarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) sentezler (1). Plasental CRH, maternal kanda ekstraselüler veziküller aracılığıyla taşınır ve fetoplasental saatin (placental clock) düzenlenmesinde, dolayısıyla gebelik süresinin ve doğum eyleminin başlamasının belirlenmesinde majör bir rol oynar (1).

Su ve sodyum dengesini sağlayan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) de gebelikte majör bir yeniden yapılanmaya girer. Östrojenin anjiyotensinojen sentezini artırıcı etkisi ve progesteronun böbrek tübüllerinde mineralokortikoid reseptörlerini bloke edici (natriüretik) etkisi birleştiğinde, vücut kompansatuvar bir mekanizma geliştirir. Plazma renin aktivitesi gebeliğin 10. haftasında dört katına, miada doğru ise yedi katına kadar çıkar (2). Renin aktivitesindeki bu artışa yanıt olarak aldosteron sekresyonu bazal seviyelerin yaklaşık on katına kadar yükselerek, gebelikte artan sodyum ihtiyacını, maternal kan hacmi ekspansiyonunu ve yeterli plasental perfüzyonu garanti altına alır (2). Bu fizyolojik hiperaldosteronizm ve hiperkortizolemi tablosu, patolojik durumları maskeleyen bir ilüzyon yaratarak teşhis sürecini zorlaştırmaktadır. Standardize edilmiş biyokimyasal eşik değerlerin gebelikte geçerliliğini yitirmesi, klinisyenleri yeni tanı algoritmaları geliştirmeye mecbur bırakmıştır (3).

2. Primer Adrenal Yetmezlik ve Addison Hastalığı

2.1. Etiyopatogenez ve Biyokimyasal Değişimler

Gebelik sırasında Addison hastalığı (Otoimmün Adrenalit veya Primer Adrenal Yetmezlik), glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezinin yetersizliği ile karakterize, nadir fakat hem maternal hem de fetal yaşamı doğrudan tehdit eden endokrin bir acildir. Gelişmiş ülkelerde vakaların büyük çoğunluğunun temelinde adrenal korteksin otoimmün destrüksiyonu yatarken, tüberküloz, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), bilateral adrenalektomi geçmişi ve hipofizer disfonksiyonlara bağlı sekonder yetmezlikler de diğer önemli etiyolojik faktörleri oluşturur.

Otoimmün adrenalitli hastalarda yalnızca kortizol ve aldosteron değil, aynı zamanda zona retikularis hasarına bağlı olarak dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve diğer adrenal androjen öncüllerinin sekresyonu da durma noktasına gelir. Modern sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) sistemleri ile yapılan detaylı analizler, Addison hastalığı olan doğurganlık çağındaki kadınlarda androstenodion ve testosteron düzeylerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla yarı yarıya düşük olduğunu kesin olarak kanıtlamıştır (4). Postmenopozal dönemdeki hastalarda androstenedion düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşük (<0.14 nmol/L) seviyelere gerilerken, gebelik dönemindeki hastalarda bu androjen eksikliğinin maternal psikososyal faktörler, libido ve genel iyilik hali üzerinde negatif etkilere yol açtığı klinik çalışmalarla desteklenmektedir (1).

2.2. Klinik Prezantasyon ve Ayırıcı Tanı Zorlukları

Addison hastalığının gebelik sırasında tanınması veya mevcut hastalığın alevlenmesinin saptanması son derece güçtür. Primer adrenal yetmezliğin klasik semptomları olan derin yorgunluk, bulantı, kusma, iştahsızlık, postüral hipotansiyon ve hiperpigmentasyon, sağlıklı bir gebeliğin erken dönem fizyolojik

semptomları ve hiperemezis gravidarum tablosu ile birebir örtüşmektedir. Bu örtüşme, teşhisin aylar boyunca gecikmesine ve hastaların sıklıkla acil servislere hipovolemik şok ve adrenal kriz tablosuyla başvurmasına neden olur (5).

Özellikle ilk trimesterde dirençli kusma, kilo kaybı ve inatçı hipotansiyon ile başvuran vakalarda, rutin obstetrik değerlendirmenin ötesine geçilerek adrenal disfonksiyon şüphesi her zaman canlı tutulmalıdır. Tanıda kullanılan standart eşik değerlerin gebelikteki hiperkortizolemik duruma göre ayarlanması gerekmektedir. Şüpheli vakalarda adrenal rezervin değerlendirilmesi amacıyla kısa ACTH (Synacthen) stimülasyon testinin kullanımı halen önerilmekle birlikte, stimüle edilmiş kortizol hedef değerinin gebelik trimesterine uygun normatif aralıklara göre (artmış CBG göz önüne alınarak) yeniden hesaplanması hayati önem taşır (6). Ek olarak, immünoassay bazlı ölçümlerin gebelik serumundaki çapraz reaksiyon potansiyeli nedeniyle, klinik kılavuzlar kesin tanı için LC-MS/MS kullanımını güçlü bir şekilde teşvik etmektedir (4).

2.3. Glukokortikoid ve Mineralokortikoid Replasman Stratejileri

Gebelik sürecinde Addison hastalığının yönetimi, aşırı ve yetersiz kortizol maruziyeti arasındaki dar terapötik pencerede hassas bir denge gerektirir (7). Yetersiz replasman maternal adrenal krize, şiddetli hipoglisemiye, intrauterin büyüme geriliğine (IUGR) ve fetal ölüme yol açarken; aşırı glukokortikoid maruziyeti gestasyonel diyabet (GDM), gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklampsi, maternal osteoporoz ve fetal büyüme anomalileri riskini artırır.

Uluslararası çok merkezli güncel bir retrospektif anket çalışmasında (19 farklı merkezden toplanan 128 gebelik ve 113 kadın verisi), gebelikte en sık tercih edilen glukokortikoid ajanının %83 kullanım oranıyla hidrokortizon olduğu ortaya konmuştur (8).

Çalışma kohortu; Addison hastalığı (%44), sekonder adrenal yetmezlik (%25), konjenital adrenal hiperplazi (%25) ve bilateral adrenalectomi (%6) vakalarından oluşmaktadır. Bu veriler ışığında, glukokortikoid dozunun gebeliğin herhangi bir aşamasında (genellikle üçüncü trimesterde) vakaların %57'sinde artırıldığı tespit edilmiştir (8). Doz artırımı gerektiren olgularda, bazal doz ile üçüncü trimester dozu arasındaki günlük hidrokortizon eşdeğeri artış miktarının ortalama 8.6 ± 5.4 mg (Aralık: 1-30 mg) olduğu bildirilmiştir (8). Endocrine Society ve Avrupa Endokrinoloji Derneği (ESE) 2024 ortak klinik kılavuzları, üçüncü trimesterde artan fizyolojik ihtiyacı karşılamak üzere hidrokortizon dozunun ampirik olarak %20 ila %40 oranında artırılmasını önermektedir (8).

Fludrokortizon (mineralokortikoid) doz ayarlaması ise hidrokortizona kıyasla daha az sıklıkta gereksinim duyulan bir müdahaledir. Gestasyon boyunca mineralokortikoid dozunun artırıldığı vakaların oranı ilk trimesterde %13, ikinci trimesterde %14 ve üçüncü trimesterde %14 civarında sınırlı kalmıştır (8). Doz titrasyonunun gebelikte biyokimyasal parametrelere (sabah serbest kortizolü, ACTH veya renin düzeyleri) dayandırılması fizyolojik adaptasyonlar nedeniyle güvenilir sonuç vermediğinden, doz ayarlamaları tamamen maternal klinik bulgular; postural kan basıncı ölçümleri, kilo alım grafikleri, sodyum/potasyum dengesi, yorgunluk hissi ve genel iyilik hali üzerinden yapılmalıdır (7).

2.4. Doğum Eylemi, Stres Dozu Yönetimi ve Neonatal Sonuçlar

Addison hastalığı gebeliğin seyri boyunca yakın takip edildiğinde genellikle majör komplikasyonlar olmaksızın miada ulaşmaktadır. Kapsamlı kohort verileri incelendiğinde, Addison hastalarında ortalama doğum haftasının 37.9 ± 2.2 , konjenital adrenal hiperplazisi olanlarda 37.0 ± 3.3 , sekonder adrenal yetmezliği olanlarda ise 38.7 ± 1.8 olduğu görülmüştür (8). Tüm gruplar genelinde erken doğum (preterm eylem) oranı %21.4 olarak

kaydedilmiştir (8). Erken doğumların büyük bir kısmı 28 ila 32. haftalar arasında gerçekleşen orta/geç preterm doğumlardan oluşmaktadır.

Doğum şekli açısından tıbbi bir zorunluluk veya kontrendikasyon bulunmadığı sürece vajinal doğum tamamen güvenlidir; ancak klinik pratikte sezaryen oranları genel popülasyondan belirgin şekilde yüksektir. İncelenen çalışmalarda tüm adrenal yetmezlik gruplarında sezaryen ile doğum oranı %58 olarak bildirilmiş olup, bu oran spesifik olarak Addison hastalarında %48, sekonder adrenal yetmezlikte %69 ve konjenital adrenal hiperplazide %64.5 bulunmuştur (8).

Doğum sırasındaki en hayati aşama, maternal fizyolojinin travma, kanama ve ağrıya karşı geliştiremediği stres yanıtının dışarıdan sağlanmasıdır. "Stres dozu" glukokortikoid protokolleri, aktif travay veya cerrahi başlangıcında devreye sokulmalıdır. Hastaların %92.2'sine doğum sırasında intravenöz stres dozu uygulandığı verilerle sabittir (8). Uluslararası konsensüs protokolleri, doğum veya sezaryen başladığı anda 100 mg hidrokortizonun intravenöz bolus olarak uygulanmasını ve ardından 24 saat boyunca 200 mg hidrokortizonun sürekli infüzyon veya her 6 saatte bir 50 mg IV şeklinde verilmesini şart koşturmaktadır (5). Stres dozunun uygulanmadığı veya geciktiği durumlarda ani ve derin hipotansiyon, bradikardi, şok ve postpartum adrenal kriz gelişimi kaçınılmazdır (5). Multidisipliner ve proaktif yönetim stratejileri ile izlenen bu hastalarda maternal mortalite vakası kaydedilmemiş, fetal komplikasyonlar %3, minör maternal komplikasyonlar ise %13 seviyesinde tutulabilmiştir (8).

3. Gebelikte Cushing Sendromu (Hiperkortizolemi)

3.1. Epidemiyolojik Seyir ve Maternal-Fetal Morbidite Profili

Cushing Sendromu (CS), aşırı endojen veya ekzojen glukokortikoid maruziyetinin yarattığı kompleks bir metabolik sendromdur. Hiperkortizolemi, foliküler gelişimi baskılayıp luteinize edici hormon (LH) pulsatilitesini bozarak anovülasyon, oligomenore ve infertiliteye neden olduğundan, CS'nin gebelik ile birlikteliği literatürde son derece nadir raporlanmaktadır (günümüze dek literatürde yaklaşık 200 vaka tanımlanmıştır) (9). Gebe olmayan kadınlarda hastalık büyük oranda (%70) hipofiz kaynaklı bir adenomdan (Cushing Hastalığı) kaynaklanırken, gebelik döneminde saptanan CS vakalarının %50-60'ı adrenal kaynaklıdır (adrenal adenom, bilateral makronodüler adrenal hiperplazi veya adrenal karsinom) (9). ACTH-bağımsız bu tablonun ön plana çıkması, adrenal patolojilerde ovülasyon disfonksiyonunun hipofizer patolojilere nazaran daha hafif seyretmesi ile açıklanabilir (10).

Aktif ve tedavi edilmemiş Cushing sendromu, hem maternal hem de fetal sağlık üzerinde yıkıcı etkilere sahiptir. Maternal dolaşımdaki devasa kortizol yükü preeklampsi, ilaca dirençli gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, derin miyopati, maternal osteoporoz ve yara iyileşmesinde bozulmalara zemin hazırlar (11). Fetüs açısından ise, plasentada bulunan ve kortizolü inaktif kortizona çevirerek fetüsü koruyan 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11beta-HSD2) enzim kapasitesinin aşılması sonucunda, intrauterin büyüme geriliği (IUGR), prematürite, düşük doğum ağırlığı ve yüksek oranda intrauterin fetal ölüm (IUFD) riski ortaya çıkar (11).

3.2. Biyokimyasal Tanı Yöntemlerindeki Kısıtlılıklar ve Güncel Modifikasyonlar

Gebelikte Cushing sendromu tanısı koymak endokrinolojinin en büyük zorluklarından biridir. Klinik belirtiler (kilo alımı, stria oluşumu, yorgunluk, ödem, glukoz intoleransı) normal gebeliğin fizyolojik değişimleriyle neredeyse tamamen örtüşmektedir (12). Normal gebelikte hipofiz ACTH'sı, plasental CRH, maternal kortizol ve idrar serbest kortizolü (UFC) fizyolojik olarak zaten yüksektir.

Klasik hiperkortizolemi tanısında ilk basamak olan düşük doz (1 mg) deksametazon supresyon testi (DST), gebelikte işlevini yitirir. Artmış kortizol bağlayıcı globulin (CBG) ve plasental CRH'nin otonom ve baskılanamayan doğası gereği, sağlıklı gebelerde bile deksametazon verilmesine rağmen kortizol supresyonu sağlanamaz ve test neredeyse her zaman yanlış pozitif sonuç verir (10). Bu nedenle tanı, 24 saatlik üriner serbest kortizol (UFC) ve gece yarısı tükürük (salivary) kortizol ölçümlerine dayanmak zorundadır (13). Gece yarısı tükürük kortizolü sirkadiyen ritmin bozulduğunu göstermede en güvenilir testlerden biridir (13). Her iki parametre için de standart non-gebe referans aralıkları kullanılamaz; güncel kılavuzlar gebelikte UFC ve tükürük kortizolü üst limitinin non-gebe normal sınırın 3 katına kadar (bazen daha fazla) fizyolojik olarak esnetilmesini ve bu sınırların aşılmasının ardından patolojinin teyit edilmesini şart koşmaktadır (9).

Lokalizasyon stratejileri de radyasyondan korunma prensipleri nedeniyle kısıtlıdır. Fetüsü iyonize radyasyondan korumak için abdominal CT veya inferior petrozal sinüs örneklemesi (IPSS) gibi tetkikler tromboz ve radyasyon riski nedeniyle kesinlikle kontrendikedir (10). Adrenal bezlerin veya hipofiz bezinin incelenmesinde ilk tercih olarak kontrastsız (gadolinyum kullanılmadan) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) veya abdominal ultrasonografi tercih edilmelidir (10). Ancak kontrastsız

MRG'nin küçük kortikotrop adenomları gözden kaçırma riski yüksektir, bu da ayırıcı tanıyı daha da komplike hale getirir (10).

3.3. Medikal Tedavi Seçenekleri: Metirapon ve Ketokonazol Kullanımı

Gebelik haftasının cerrahi için çok erken olduğu, genel anestezi riskinin yüksek bulunduğu, tümörün cerrahi olarak tamamen çıkarılmasının zor olduğu (örneğin karotis artere invazyon) veya hastanın cerrahiyi reddettiği durumlarda medikal tedavi hayat kurtarıcı bir rol üstlenir. Hiperkortizoleminin medikal kontrolü, spontan düşük, erken doğum ve maternal kardiyovasküler komplikasyonları engellemenin yegâne yoludur. Glukokortikoid sentez inhibitörleri arasında gebelik verisi en geniş ve olumlu olan ajan **Metirapon (Metyrapone)**'dur.

Metirapon Tedavi Protokolü: Metirapon, adrenal kortekste kortizol ve kortikosteron sentezinin son basamağı olan 11-beta hidroksilaz (CYP11B1) enzimini kompetitif olarak inhibe eder. Gebelikte metirapon başlangıç dozu genellikle günde iki veya üç kez 250 mg oral yolla verilir (14). Doz titrasyonu, 3-4 haftada bir ölçülen 24 saatlik UFC veya tükürük kortizolü seviyelerine göre kademeli olarak yapılır. Temel terapötik hedef, UFC seviyelerini normal gebelik sınırları içerisinde (<150 mg/24 saat) tutmaktır (15). Vaka analizleri, dozun gebeliğin ilerleyen dönemlerinde doğuma kadar günde üç veya dört kez 1000 mg'a kadar (toplam 3-4 gram/gün) güvenle yükseltilebildiğini göstermektedir (15).

Güncel çalışmalar insanlarda ilk kez metiraponun plasentadan fetüse geçtiğini biyokimyasal analizlerle kanıtlamıştır (9). Fetal venöz kord kanındaki metirapon düzeyi maternal venöz konsantrasyona oldukça yakın bulunurken, fetal arteriyel kord konsantrasyonu venöz düzeyin yaklaşık %60'ı civarında saptanmıştır (9). İlaç plasentayı geçerek fetal kortizol üretimini baskılayabilse de, yenidoğanlarda klinik adrenal yetmezlik

bulgularının nadiren görüldüğü ve bebeklerin postnatal adaptasyon süreçlerini sorunsuz atlattıkları rapor edilmiştir (9). Metiraponun en majör dezavantajı, 11-beta hidroksilaz inhibisyonu sonucunda proksimal steroid öncüllerinin (özellikle deoksikortikosteron ve 11-deoksikortizol) birikmesidir. Bu mineralokortikoid öncüllerinin birikimi kan basıncında artışa, dirençli hipertansiyona, hipokalemiye ve sıvı retansiyonuna yol açabileceğinden preeklampsi riskini katlayabilir (16). Bu nedenle kan basıncı monitörizasyonu tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır.

Ketokonazol: Geniş spektrumlu bir imidazol derivesi olan ketokonazol, P450 scc (kolesterol desmolaz), 17-alfa hidroksilaz, 11-beta hidroksilaz ve 18-hidroksilaz enzimlerini güçlü bir şekilde inhibe ederek steroidogenezi çoklu noktalardan bloke eder. Literatürde, metiraponun tolere edilemediği veya tedarik sıkıntısı yaşandığı durumlarda başarılı bir şekilde kullanılmış ketokonazol gebelik vakaları (günde 200-800 mg) mevcuttur (12). Fetoplasental bariyeri geçtiği bilinen ilacın fetal maskülinizasyon kusurlarına neden olabileceği teorik riski bulunmasına rağmen insan gebeliklerinde güvenle kullanıldığı seriler mevcuttur. En önemli yan etkisi olan fulminan hepatotoksisite riski, maternal karaciğer enzimlerinin haftalık veya iki haftalık aralıklarla titiz bir şekilde takip edilmesini gerektirir (12).

3.4. Cerrahi Endikasyonlar, Zamanlama ve Anestezi Yönetimi

Tümör net bir şekilde lokalize edilmişse ve hasta medikal stabilizasyona elverişli bir trimesterde ise, küratif tedavi cerrahidir (adrenalektomi veya transsfenoidal cerrahi) (16). Cerrahinin zamanlaması obstetrik yönetimin odak noktasını oluşturur. İlk trimesterde genel anestezi ve batın içi basınç değişiklikleri organogenezi sekteye uğratıp spontan abortus riskini dramatik şekilde artırır. Üçüncü trimesterde ise genişlemiş uterus hacmi hem cerrahi anatomiye bozar hem de erken membran rüptürü ve prematür

eylem riskini tavan yaptırır. Bu nedenlerle, cerrahi operasyon için en güvenli ve optimal zaman penceresi ikinci trimesterin erken dönemleridir (16-24. haftalar arası) (16).

Üçüncü trimesterde teşhis edilen olgularda ise genel eğilim, medikal tedavi (metirapon) ile fetal akciğer maturasyonunu sağlayacak gestasyonel haftaya (34-37. haftalar) ulaşılması ve ardından sezaryen planlanması yönündedir (15). Tüm operatif müdahalelerde (ister gebelik içi cerrahi eksizyon, ister doğum/sezaryen süreci olsun), tümörün çıkarılması anından itibaren veya postpartum erken dönemde şiddetli akut adrenal yetmezlik gelişme riski söz konusu olduğundan, intraoperatif hidrokortizon stres dozları anestezi ekibi tarafından titizlikle uygulanmalı ve operasyon sonrası endokrinolojik izlem yoğun bakım ünitesinde sürdürülmelidir.

Tablo 2: Gebelikte Cushing Sendromu Yönetim Protokolü Karşılaştırması

Yönetim Stratejisi	Avantajları	Dezavantajları / Riskleri	Hedeflenen Trimester
Metirapon (Medikal)	Küratif cerrahi gerektirmez, kortizolü hızla düşürür	Mineralokortikoid birikimi, hipertansiyon, preeklampsi	Tüm trimesterler (özellikle 3. Trimester)
Ketokonazol (Medikal)	Çoklu enzim inhibisyonu, metirapona iyi bir alternatif	Hepatotoksisite riski, teorik teratojenik endişeler	Zorunlu hallerde tüm trimesterler
Cerrahi Eksizyon	Kesin çözüm, hiperkortizolemiyi tamamen ortadan kaldırır	Genel anestezi riskleri, erken doğum tehlikesi, cerrahi zorluklar	İkinci Trimester (16-24. haftalar)

4. Gebelikte Feokromasitoma ve Paraganglioma (PPGL)

4.1. Moleküler Mekanizmalar ve Koryonik Gonadotropin (hCG) Etkileşimi

Feokromasitoma ve Paraganglioma (PPGL), adrenal medulla veya ekstra-adrenal sempatik zincirlerden kaynaklanan, nadir ancak ölümcül düzeyde otonom katekolamin salgılayan nöroendokrin tümörlerdir (18). Gebelikte görülme sıklığı son derece düşük (100.000 gebelikte 1 ila 7 arası) olmasına karşın, anne ve fetüs güvenliği açısından en yüksek riskli klinik tablolardan birini oluşturur (18). Bibliyometrik analizler, maternal ve infant mortalitesinin artan farkındalık ve tanı modaliteleri sayesinde tarihsel oranlardan (%50'lerden) çok daha düşük seviyelere gerilediğini göstermektedir (18). Ancak antepartum (doğum öncesi) tanının konulması mortaliteyi düşüren tartışmasız en hayati unsurdur (18).

Gebelik sırasında PPGL semptomlarının neden alevlendiği, yakın zamanda hücresel düzeyde açıklanabilmiştir. Bilindiği gibi gebelikte yüksek miktarda salgılanan insan koryonik gonadotropini (hCG), normalde luteum cismi ve plasental reseptörleri hedefler. Ancak PPGL hücrelerinin en azından bir kısmının ektopik olarak luteinize edici hormon/koryonik gonadotropin reseptörü (LHCGR) eksprese ettiği saptanmıştır (19). Bu moleküler bağlantı, hCG'nin doğrudan tümör hücrelerini uyarak otonom katekolamin sekresyonunu tetiklediğini ve hastalığın neden gebelikte birlikte dramatik, ölümcül hipertansif ataklar, paroksizmal çarpıntılar ve kontrol edilemeyen terlemeler şeklinde prezante olduğunu net bir biçimde açıklamaktadır (19). Özellikle 20. gebelik haftasından önce ortaya çıkan klasik semptom triadına (baş ağrısı, çarpıntı, terleme) eşlik eden dirençli hipertansiyon varlığında hekimlerin derhal PPGL şüphesiyle harekete geçmesi zorunludur (19).

4.2. Görüntüleme ve Biyokimyasal Tarama Standartları

PPGL şüphesi taşıyan gebelerde biyokimyasal değerlendirme, katekolamin metabolitlerinin araştırılmasına dayanır. Endocrine Society 2014 klinik uygulama kılavuzları ve 2024 güncellemeleri, ilk basamak test olarak sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) yöntemi ile plazma serbest metanefrin veya üriner fraksiyone metanefrin ölçümelerini kesin olarak önermektedir (17). Sağlıklı gebelikte otonom sempatik aktivite artışı beklenmediği için, gebeliğe özgü normatif değerler non-gebe popülasyonla benzerdir. Metanefrin veya katekolamin düzeylerinin laboratuvar referans üst sınırının 10 katı veya daha fazla yüksekliğinin tespit edilmesi, advers obstetrik sonuçlar, intrauterin büyüme geriliği, fetal hipoksi ve maternal serebrovasküler olay riski ile güçlü bir biçimde ilişkili bulunmuştur (18).

Biyokimyasal tanının konulmasının ardından lokalizasyon aşaması kritik önem taşır. Fetal maruziyet tehlikesi nedeniyle bilgisayarlı tomografi (CT) rutin olarak tercih edilmemeli ve iyot-123 metaiyodobenzilguanidin (123I-MIBG) veya florodeoksiglukoz (18F-FDG) PET gibi radyonüklid nükleer tıp taramaları fetal tiroid fonksiyonlarının baskılanması ve iyonizan radyasyon teratojenisitesi riskleri barındırdığından gebelikte kesinlikle uygulanmamalıdır (19). Görüntüleme için yegâne ve tartışmasız standart modalite kontrastsız (gadoliniumsuz) pelvik ve abdominal Manyetik Rezonans Görüntülemedir (MRG) (19). MRG, T2 ağırlıklı serilerde tipik hiperintens görünümüyle tümörü büyük doğrulukla tespit eder ve preoperatif anatomik planlamaya olanak tanır. Ek olarak, PPGL vakalarının %30-40'ı germline mutasyonlarla (VHL, RET, SDHB, SDHD vb.) ilişkili kalıtsal sendromların bir parçası olabileceğinden, saptanan her gebeye standart bir protokol dahilinde genetik danışmanlık ve test sunulmalıdır (19).

4.3. Preoperatif Farmakolojik Hazırlık: Selektif ve Non-Selektif Alfa Blokaj Karşılaştırması

Tanı konulan PPGL vakalarında anestezi, efor veya spontan kontraksiyonlarla tetiklenebilecek devasa katekolamin fırtınalarının yol açacağı vazokonstriksiyon, uteroplasental yetmezlik, maternal miyokardiyal infarktüs ve fetal asfiksiyi önlemek için derhal farmakolojik stabilizasyona (alfa-adrenerjik blokaj) başlanmalıdır. Güncel literatür de alfa-blokör tercihinde iki ana farmakolojik strateji karşı karşıya gelmektedir:

1. Selektif Olmayan Alfa-Blokörler (Fenoksibenzamin):

Uzun yıllar boyunca altın standart olarak kabul edilen fenoksibenzamin, hem alfa-1 hem de pre-sinaptik alfa-2 adrenerjik reseptörleri irreversibl ve uzun süreli (non- kompetitif) olarak bloke eder. Retrospektif kohort çalışmalarında fenoksibenzamin alan grupta ortalama 120 mg/gün doza çıkıldığı gözlemlenmiştir (20). İlacın temel avantajı, intraoperatif cerrahi manipölasyon sırasında gelişen şiddetli hipertansif atakları, reseptörün kompetitif olmayan doğası sayesinde daha iyi bastırması ve hemodinamik instabilite skorunu anlamlı ölçüde düşük tutmasıdır ($p=0.02$) (20). Ancak dezavantajları gebelikte kritik sonuçlar doğurur. Aşırı uzun yarı ömrü, yüksek oranda plasental geçişi ve postoperatif irreversibl blokajı nedeniyle annede derin vazopleji ve şoka, yenidoğanda ise şiddetli apne, solunum depresyonu ve persistan hipotansiyona yol açma riski oldukça yüksektir (21). Ayrıca alfa-2 reseptör blokajı, negatif geribildirimini ortadan kaldırarak nörotransmitter salınımını artırır ve annede kontrolü zor, şiddetli refleks taşikardiye neden olur; bu durum genellikle yüksek doz beta-blokör (metoprolol) eklenmesini zorunlu kılar (21).

2. Selektif Alfa-1 Blokörler (Doksazosin ve Prazosin):

Mevcut klinik pratikte gebelikte kullanımı giderek daha fazla tavsiye edilen ajanlardır (21). Doksazosin ve prazosin, sadece post-

sinaptik alfa-1 reseptörleri kompetitif ve geri dönüşümlü olarak bloke eder; presinaptik alfa-2 reseptörlerine dokunmayarak otonomik geribildirim mekanizmasını korurlar (21). Doksazosin tedavisine 1 mg/gün dozunda başlanıp kademeli olarak maksimum 32-48 mg/gün seviyelerine titre edilir (20). Prazosin ise çok daha kısa yarı ömrü sebebiyle günde iki veya üç kez 0.5-1 mg'dan başlanarak 15-20 mg/gün aralığına çıkartılır (20). Bu ajanların daha kısa etki süreleri ve plasentadan nispeten daha az oranda geçişleri, preoperatif ortostatik hipotansiyon, postoperatif maternal vazopleji ve neonatal solunum depresyonu riskini belirgin şekilde düşürerek fetal iyilik halini destekler (20).

Tıbbi hazırlık fazında **altın kural** şudur: Beta-adrenerjik antagonistler *hiçbir koşulda* yeterli alfa-blokaj sağlanmadan önce sisteme dahil edilmemelidir. Eğer alfa-reseptörler açıkken beta-blokör başlanırsa, iskelet kası damarlarındaki beta-2 aracılı vazodilatasyon kaybolur ve katekolaminlerin etkisi tamamen alfa reseptörlerine yönlendirilerek saniyeler içinde ölümcül, durdurulamaz bir hipertansif kardiyovasküler kollaps gelişir (21). Tedaviye refleks taşikardiyi kontrol altına almak için ancak tam alfa-blokaj tesis edildikten (genellikle 10-14 gün sonra) sonra kardiyoselektif beta-blokörler eklenebilir. Tümör rezeksiyonu sonrası ani vazodilatasyonun tetiklediği hipovolemik şoku önlemek amacıyla preoperatif süreçte parenteral sodyum ve sıvı hidrasyonu ile dolaşım hacmi artırılmalıdır (21).

4.4. Cerrahi Yaklaşımlar, Doğum Şekli ve Postoperatif Yoğun Bakım

Medikal stabilizasyon sağlandıktan sonra cerrahi girişimin zamanlaması gebeliğin haftasına bağlıdır. Cerrahi süreç aşağıdaki anatomik ve fizyolojik parametreler ışığında yönetilir:

- **24. Haftadan Önce (Birinci ve İkinci Trimester):** Uterus henüz batın içini tamamen doldurmadığından cerrahi saha

açıktır ve fetüs ekstrauterin canlılık potansiyeline sahip değildir. Farmakolojik stabilizasyonu takiben en güvenli adım medikal tedaviyi takiben laparoskopik adrenalectomi gerçekleştirilmesidir (22). Hastaya genellikle aortokaval basıyı önlemek amacıyla sol lateral dekübitüs pozisyonu verilir ve pnömoperitonyum basıncı fetoplasental perfüzyonu tehlikeye atmayacak aralıklar da (10-12 mmHg) tutulur (22). Tümör çıkarıldıktan sonra gebelik medikal olarak sorunsuz bir şekilde miada doğru devam ettirilebilir.

- **24. Haftadan Sonra (Üçüncü Trimester):** Gebe uterusun aşırı hacim kaplaması batin içi cerrahi manipülasyonu imkânsız veya son derece riskli hale getirir. Bu evrede temel hedef, hastayı alfa-blokörler ve sıvı replasmanı ile titizlikle kontrol altında tutarak fetal akciğer gelişiminin tamamlanacağı miad haftalarına ulaştırmaktır (22).

PPGL hastalarında doğum şekli, eylemin katekolaminerjik riskleri göz önünde bulundurularak kesin hatlarla belirlenmiştir. Normal vajinal doğum eylemi sırasındaki şiddetli uterus kasılmaları, artan pelvik ve intra-abdominal basınç ve batin içi organların masaj etkisi, tümör yatağından anlık ve devasa miktarlarda katekolamin salınımına neden olur (19). Bu fırtına annede miyokard iskemisi ve serebral kanama, fetüste ise akut asfiksi yaratır. Bu nedenle, elektif ve planlı **sezaryen (C-section)** tartışılmaz altın standarttır (19). Anestezi yöntemi olarak, indüksiyon evresindeki sempatik aktivasyonu tetikleyebilen genel anestezi yerine, bölgesel vazodilatasyon sağlayarak tansiyon yükünü azaltan ve annenin uyanık kalmasını sağlayan epidural anestezi tercih edilir.

Vakaların çoğunda, fetüsün sezaryenle klemplenip dışarı alınmasının ardından, aynı operasyon seansında batin içi eksplorasyon yapılarak tümörün cerrahi rezeksiyonu (tek seansta çözüm) gerçekleştirilir (21). Tümör çıkarıldığı an gelişecek muazzam vazodilatasyon ve hipotansiyona karşı, vazopressör

aminler (noradrenalin veya fenilefrin) ve volüm genişleticiler sıvı sistemine hazır bir şekilde hatta bağlı bulundurulmalıdır.

5. Primer Hiperaldosteronizm (Conn Sendromu) ve Gebelik

5.1. RAAS Adaptasyonunun Tanısal Maskeleyen Etkisi

Primer aldosteronizm (PA), otonom olarak aldosteron üreten adenomlar veya bilateral adrenal hiperplazi kaynaklı, dirençli hipertansiyon, sodyum retansiyonu ve hipokalemi ile karakterize bir bozukluktur. Genel popölasyon da sekonder hipertansiyonun tartışmasız en sık rastlanan etiyojisidir (hipertansif bireylerde %5-13 oranındadır). Buna karşın, dünya çapında bildirilen gebelik sırasındaki PA vaka sayısı 80 civarında kalarak bu tabloya dair devasa bir epidemiyolojik boşluk ve tanı eksikliği olduğunu işaret etmektedir (2).

Bu uçurumun nedeni, gebeliğin natürel olarak barındırdığı muazzam Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) hiperaktivasyonudur. Normal bir gebelik fizyolojisinde progesteronun böbrek tübüllerinde mineralokortikoid reseptörlerini bloke etmesi ve sodyum kaybına yol açması nedeniyle vücut bu duruma anjiyotensinojen ve renin aktivitesini 4 ila 7 kat, aldosteron salgısını ise 10 kat artırarak kompansatuvar bir savunma gösterir (2).

Klasik endokrinolojide PA'nın altın standart tanı kriteri olan "yüksek aldosteron ve baskılanmış renin (yüksek ARR oranı)" tablosu gebelikte adeta maskelenir. Normal bir gebede aldosteron yükselirken renin de yükseldiği için ARR (Aldosteron-Renin Oranı) düşerken, PA vakalarında renin baskılanmış kaldığı için ARR yüksek kalmaya devam eder; ancak bu parametrelerin gebeliğin hangi haftası için hangi milimetrik cut-off değerlerine sahip olduğuna dair uluslararası bir standardizasyon henüz oturtulamamıştır (3). Tanısal şüphe genellikle gebeliğin ilk yarısında (20. haftadan önce) gelişen ve anti-hipertansif tedaviye direnç gösteren şiddetli kronik hipertansiyona derin ve açıklanamayan bir hipokaleminin (<3.5

mmol/L) eşlik etmesiyle uyanır (23). Kapsamlı kohort araştırmaları, bu hastalardaki serum aldosteron konsantrasyonlarının %75. persentilin çok üzerinde, sıklıkla 704 pmol/L'nin ötesinde ve ortalama 1038 pmol/L civarında seyrettiğini rapor etmektedir (2). Tanıyı teyit etmek için gebe olmayanlarda standart olan sıvı yükleme testleri (salin infüzyon testi), gebelikte maternal pulmoner ödem ve fetoplasental volüm yüklenmesi tehlikeleri yarattığından kesin suretle kontrendikedir (2). Görüntülemeye yine kontrastsız MRG kullanılmalıdır.

5.2. Maternal Hipertansiyon, Preeklampsi ve Fetal Komplikasyonlar

Gebelikte tespit edilemeyen veya medikal tedavisi başarısız olan primer hiperaldosteronizm vakaları morbidite açısından adeta bir mayın tarlasıdır. Kronik otonom aldosteron hipersekresyonu, annede kalp yetmezliğı, sol ventrikül hipertrofisi ve organ hasarına yol açan tedavi dirençli hipertansiyon doğurur (2).

Daha da önemlisi, bu hastalar normal gebelerin korkulu rüyası olan preeklampsi açısından son derece yüksek risk altındadırlar. Yapılan retrospektif veri analizlerine göre PA'lı gebelerde erken doğum (preterm eylem) oranı %46 ila %50 bandına otururken, eklampsi veya şiddetli preeklampsi gelişme oranı %37.5 düzeylerinde saptanmıştır (2). Kontrolsüz hipertansiyon, fetoplasental kan akımını kesintiye uğratarak fetüslerin %22'sinde ciddi intrauterin büyüme geriliğine (IUGR) yol açmaktadır (2). Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne (NICU) yatış oranı yenidoğanların yaklaşık %7'sini bulmakta, perinatal asfiksi ve neonatal mortalite vakaları rapor edilmektedir (2). Tüm bu tablo, hipertansiyonun agresif farmakolojik araçlarla baskılanmasını elzem kılmaktadır.

5.3. Spironolakton Teratojenisitesi ve Alternatif MRA (Eplerenon, Amilorid) Kullanımı

Klasik olarak primer hiperaldosteronizmin medikal tedavisinde birinci basamak ajan olan mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) **Spironolakton**, gebelikte tartışmasız olarak **kontrendikedir** (2). Spironolaktonun mineralokortikoid reseptörlerini antagonize etmesinin yanı sıra, androjen reseptörlerine yüksek afinite göstermesi ve testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü sağlayan 5-alfa redüktaz enzimini bloke etmesi en majör obstetrik handikaptır. Bu anti-androjenik etki, utero gelişim sırasında genetik olarak erkek (XY) olan fetüslerin dış genital organlarının maskülinizasyonunu sekteye uğratarak feminizasyona, hipospadias ve diğer genital gelişim anomalilerine zemin hazırlar (24). Ayrıca ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) FAERS farmakovijilans veri tabanı verileri incelendiğinde (2004-2024 periyodu, 8566 advers etki raporu), in utero maruziyete bağlı nadir komplikasyonlar arasında erkek endometriozisi (ROR 13615.84) ve konjenital bulbo spinal musküler atrofi riskleri saptanmış ve güvenlik uyarısı verilmiştir (24).

Bu doğrultuda gebelikte dirençli hipertansiyon için kalsiyum kanal blokörleri (Nifedipin) ve merkezi etkili sempatolitikler (Metildopa) yetersiz kaldığında, PA spesifik alternatif farmakoterapi zorunlu hale gelir. Güncel Q1 literatürü iki ajanın güvenlilik profilini güçlü bir şekilde desteklemektedir:

1. **Eplerenon:** Son jenerasyon, oldukça selektif bir mineralokortikoid reseptör antagonistidir. Spironolaktona kıyasla androjen ve progesteron reseptörlerine bağlanma afinitesi yok denecek kadar düşüktür. Bu selektivite, fetal anti-androjenik ve feminizasyon risklerini dramatik şekilde ortadan kaldırır. Literatürde, metildopa, labetalol veya doxazosin ile kontrol altına alınamayan derin hipokalemili ve dirençli hipertansiyonlu 6'dan fazla gebelik vakasında

(genellikle 50 mg ile başlanıp, 200 mg/gün'e kadar titre edilerek) kan basıncının ve potasyum seviyelerinin hızla normalleştiği, maternal veya fetal toksisite bildirilmeden gebeliğin sağlıklı doğumlarla (komplikasyonsuz miada ulaşarak) neticelendiği kanıtlanmıştır (25).

2. **Amilorid:** Böbreğin toplayıcı tübüllerindeki epitel sodyum kanallarını (ENaC) bloke ederek idrarla potasyum kaybını engelleyen, potasyum tutucu non-steroid bir diüretiktir. Geniş çaplı bir sistematik incelemede (30 vaka analizi) Liddle sendromu, Gitelman sendromu ve primer aldosteronizm gibi renal tübülopati varyantlarında kullanılan amiloridin, maternal elektrolit dengesini düzeltmede olağanüstü etkili ve gebelikte (uteroplasental kan akımını bozmadan) güvenilir olduğu teyit edilmiştir (26). Dirençli hipokalemik paralizi öyküsü bulunan kompleks hiperaldosteronizm vakalarında amilorid erken dönemde tedavi protokolüne alınmalıdır (26).

Tablo 3: Gebelikte Primer Hiperaldosteronizmde Anti-Hipertansif Yönetim Algoritması

İlaç Grubu	Ajanlar	PA Gebeliğinde Kullanım Statüsü	Farmakolojik Gerekeç ve Fetal Risk Analizi
Geleneksel Anti-Hipertansifler	Metildopa, Nifedipin, Labetalol	İlk Basamak, Yaygın Kullanım	Genel gebelik hipertansiyonunda güvenlidir. Ancak aldosteron mekanizmasını bloke etmediklerinden hipokalemiyi düzeltmez ve PA'da sıklıkla dirençle karşılaşılır.
Non-Selektif MRA	Spirololakton	KONTRENDİKE	Erkek fetüste 5-alfa redüktaz blokajına bağlı feminizasyon, hipospadias ve potansiyel endokrin bozucu anomali riski taşır.
Selektif MRA	Eplerenon	Dirençli Vakalar İçin Güvenli / Alternatif	Androjen reseptör afinitesi düşüktür. Feminizasyon yapmaz. Güçlü anti-hipertansif ve potasyum tutucu etkisiyle literatürde yüz güldürücüdür.
ENaC İnhibitörleri	Amilorid	Güvenli Seçenek	Doğrudan epitel sodyum kanallarını bloke ederek hipokalemiyi durdurur. Liddle Sendromu ve PA vakalarında teratojenite olmaksızın kullanılmıştır.

5.4. Doğum Şekli, Cerrahi Müdahale ve Uzun Dönem Prognoz

Gebelikte tespit edilen PA'da öncelikli hedefin medikal (farmakolojik) tedavi ile tansiyon regülasyonunu sağlamak olduğu açıktır. Ancak, unilateral (tek taraflı) aldosteron üreten adrenal adenomu olan ve maksimum medikal tedavi kombinasyonlarına (Eplerenon + Metildopa + Kalsiyum kanal blokajı) rağmen sistolik basıncı >160 mmHg üzerinde seyreden veya ciddi refrakter hipokalemi (<2.5 mmol/L) saptanan olgularda, maternal kalp yetmezliğini önlemek adına gebelikte cerrahi müdahale masaya yatırılmalıdır (3).

Cerrahi endikasyonu doğduğunda, adrenalektomi için uygun fizyolojik pencere tıpkı diğer adrenal patolojilerde olduğu gibi ikinci trimesterin ortalarıdır (18-24. haftalar) (2). Bu süreçte laparoskopik olarak sorunlu bez ekstirpe edildiğinde hormonal otonomi aniden son bulur ve kan basıncı hızla regüle olarak anti-hipertansif gereksinimi büyük ölçüde ortadan kalkar (3).

PA hastalarında spesifik bir obstetrik kontrendikasyon bulunmadığı sürece (şiddetli preeklampsi gibi acil doğum endikasyonları hariç) vajinal doğum güvenli kabul edilmektedir. Eklampsi veya fetal distres bulgularının varlığında acil sezaryene başvurulmalıdır. Her iki doğum metodu sonrasında da hastanın postpartum kan basıncı izlemi aylarca sürdürülmeli ve emzirme dönemine uygun yeni medikal stratejiler (emzirme sırasında spironolakton kullanımına geri dönüş güvenliği) planlanmalıdır.

6. Multidisipliner Yaklaşım ve Gelecek Vizyonu

Adrenal bez hastalıkları ve gebelik, fizyoloji ile patolojinin en karmaşık biçimde birbirine geçtiği klinik antitedir. Mevcut akademik literatür net bir şekilde göstermektedir ki, gebelik adaptasyonları tanısal eşikleri manipüle etmekte ve klasik endokrinolojik algoritmaları tamamen etkisiz hale getirebilmektedir. LC-MS/MS gibi modern tekniklerle, gestasyona özgü normatif veri

kümelerinin oluşturulması gelecekte yanlış tanıyı en aza indirecek devrim niteliğinde bir adım olacaktır (3).

Bu rapor ışığında elde edilen en hayati içgörü; glukokortikoid aracılı adrenal patolojilerin uygun stres dozu müdahaleleriyle başarıyla yönetilebileceği, feokromasitoma vakalarında selektif farmakolojik blokaj ve antepartum teşhisin mortaliteyi ortadan kaldıran mutlak kalkan olduğu ve hiperaldosteronizmde spironolakton fobisine karşın eplerenon-amilorid gibi yeni stratejilerin kurtarıcı rol oynadığıdır (2). Etkin yönetimin olmazsa olmaz kuralı, sürece perinatoloji, endokrinoloji, anesteziyoloji, medikal genetik ve deneyimli endokrin cerrahi uzmanlarından oluşan tersiyer merkezli multidisipliner bir konseyin en erken evrede el koymasındır.

Kaynakça

Lee JH, Torpy DJ. "Adrenal insufficiency in pregnancy: physiology, diagnosis, management and areas for future research." *Rev Endocr Metab Disord*, 2023;24:57-69.

"Management and Outcomes of Primary Aldosteronism in Pregnancy: A Systematic Review." *Hypertension*, 2022;79:1912-1921.

"Primary aldosteronism in pregnancy." *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022.

"Ultra-high-pressure chromatography and mass spectrometry assessment of steroid profiles in women with Addison's disease." *European Journal of Endocrinology*.

"Adrenal Crisis in Pregnancy: A Case Report." *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 2020.

Suri D, Moran J, Hibbard JU, Kasza K, Weiss RE. "Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test." *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91:3866-3872.

Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. "Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *J Clin Endocrinol Metab*, 2016;101(2):364-389.

"Multicenter survey on current clinical approaches in managing AI during pregnancy." *J Clin Endocrinol Metab*, PMC7320831.

Hamblin R, Coulden A, Fountas A, Karavitaki N. "The diagnosis and management of Cushing's syndrome in pregnancy." *J Neuroendocrinol*, 2022;34(8):e13118.

"Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome During Pregnancy: Two Cases Report and Literature Review." *Endocrine*, 2024.

"Impact of Cushing's Syndrome on Fertility and Pregnancy." *Annales d'Endocrinologie*, 2022;83:188-190.

"Cushing's syndrome in pregnancy: a medical challenge." *European Journal of Endocrinology*, 2024.

"Successful Medical Management of Cushing Disease With Metyrapone Throughout Pregnancy: A Report of 2 Cases." *JCEM Case Reports*, 2021;5(1).

"Adrenal Cushing syndrome during pregnancy: metyrapone treatment." *Journal of the Endocrine Society*, 2021.

"Comparison of metyrapone, osilodrostat and ketoconazole in the therapy of endogenous Cushing's syndrome: The MOSKETEEER study." *Endocrine Abstracts*, 2024.

"Management of adrenal tumors in pregnancy." *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015;44:381-397.

Lenders JWM, et al. "Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *J Clin Endocrinol Metab*, 2014;99(6):1915-1942.

"Bibliometric review of Pheochromocytoma and Paraganglioma in pregnancy 1990-2024." *Frontiers in Oncology*, 2025.

"Diagnosis of pheochromocytoma or paraganglioma (PPGL) in pregnancy." *European Journal of Endocrinology*. PMC9884650.

"Phenoxybenzamine vs Doxazosin dosing pregnancy pheochromocytoma protocol." PMC7261201.

"Alpha-blockade during pregnancy for PPGL." *Frontiers in Endocrinology*, 2020.

"Differences in intraoperative and surgical outcomes between normotensive pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas." J Endocrinol Invest, 2022.

"Primary aldosteronism in pregnancy antihypertensive drugs safety spironolactone eplerenone amiloride." PMC9884655, 2022.

"Adverse drug events related to spironolactone: A retrospective pharmacovigilance analysis using FAERS data (2004-2024)." PLOS One, 2025.

"Pregnancy with primary aldosteronism using eplerenone." BMJ Case Rep, PMC11615991.

Cinnamond-Yerushalmy A, et al. "Amiloride safety and dosage in pregnancy primary aldosteronism review." Systematic Review on Amiloride in Pregnancy, 2023.

BÖLÜM 3

ENDOMETRİAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (EIN) YÖNETİMİNDE İNTRAOPERATİF STRATEJİLER: FROZEN SECTION VE SENTİNEL LENF NODU KARŞILAŞTIRMASI

MAHMUT MENDUH ÖZTOP¹
KEMAL HANSU²

Giriş

Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN), endometrioid tip endometrium karsinomunun monoklonal öncül lezyonu olarak tanımlanmaktadır. EIN tanısı konulan hastalarda histerektomi materyalinde eş zamanlı invaziv karsinom saptanma oranının %25–45 arasında değiştiği bildirilmektedir (ACOG, 2021; Concin et al., 2023). Bu geniş oran aralığı, cerrahi evreleme gerekliliği açısından klinik bir belirsizlik oluşturmaktadır.

Son yıllarda moleküler sınıflandırma sistemlerinin (POLE mutasyonlu, MMR-deficient, p53-aberrant ve NSMP grupları) klinik pratiğe entegrasyonu, yalnızca histomorfolojik değerlendirmeye

¹ Arş. Gör. Dr. Mahmut Menduh Öztop, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Orcid:0009-0008-5924-5260

² Dr. Ö. Ü. Kemal Hansu, , Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Orcid:0000-0002-1204-9093

dayalı yaklaşımın yetersiz kalabileceğini göstermiştir. Bu bağlamda intraoperatif frozen section (FS) analizi ile sentinel lenf nodu (SLN) haritalaması arasındaki tercih, güncel tartışma konularından biri haline gelmiştir.

Eş Zamanlı Karsinom Riski ve Klinik Belirsizlik

Meta-analiz verilerine göre EIN tanılı hastalarda eş zamanlı karsinom prevalansı yaklaşık %34'tür (Heindel et al., 2022). Saptanan olguların çoğu düşük dereceli ve erken evre olmakla birlikte, belirli bir alt grupta derin miyometriyal invazyon ve lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) saptanabilmektedir.

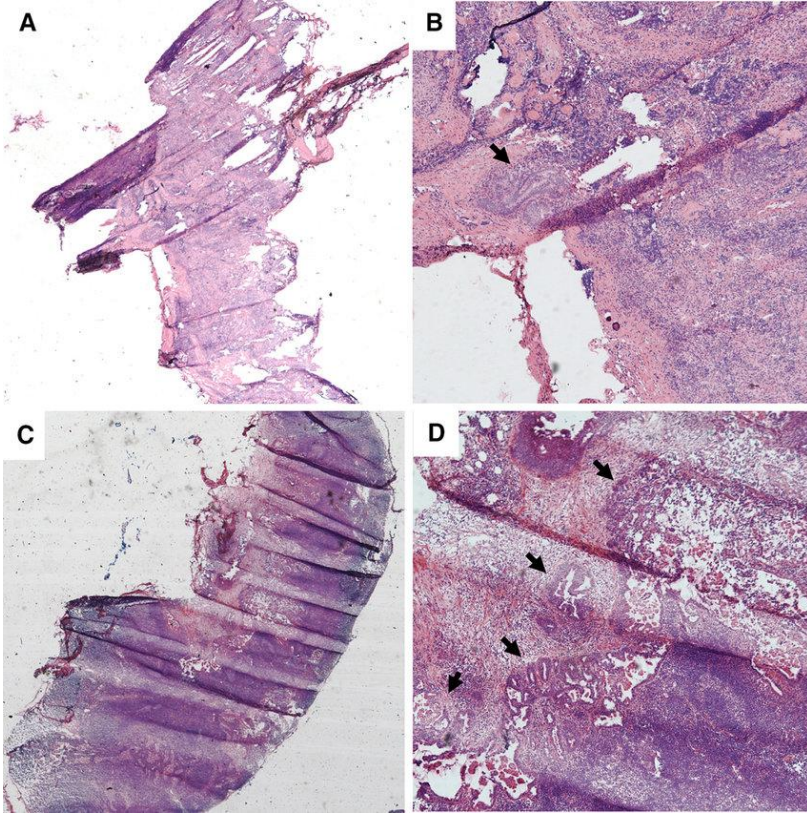
Bu durum, cerrahi sırasında doğru risk sınıflamasının yapılmasını kritik hale getirmektedir. Yetersiz evreleme, ikinci bir operasyon gereksinimine yol açabilmektedir.

İntraoperatif Değerlendirme Yöntemleri

Frozen Section

Frozen section analizi, miyometriyal invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde yüksek özgüllük göstermektedir. Ancak tümör derecelendirmesinde doğruluk oranının %60–70 düzeyinde kaldığı bildirilmektedir (Kim et al., 2024). Özellikle düşük dereceli tümörlerde under-grading riski klinik karar sürecini etkileyebilmektedir.

Ameliyat içi sentinel lenf düğümü değerlendirmesi için temsil donmuş kesitler. 1. durumdan sentinel lenf düğümünde metastatik tümör odaklı, 0,1 cm büyüklüğünde küçük bir odak (a, b) bulunur. 2. vakadaki sentinel lenf düğümü, en büyük boyutu 0,8 cm (c, d) olan birkaç metastatik tümör odakına sahiptir. Oklar metastatik tümör odaklarını gösterir



Kaynak: M.Renz et al., 2020. *Journal of Robotic Surgery*. CC BY lisansı kapsamında kullanılmıştır.
<https://doi.org/10.1007/s11701-019-00928-z>

Sentinel Lenf Nodu Haritalaması

Sentinel lenf nodu haritalaması, özellikle indosiyanin yeşili (ICG) ve near-infrared görüntüleme sistemleri ile birlikte yüksek bilateral saptama oranlarına ulaşmaktadır (Rossi et al., 2021).

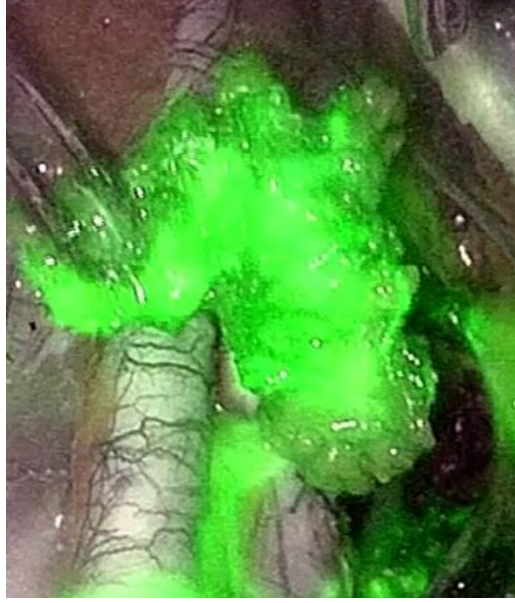
SLN yaklaşımı, uterin patolojiye ek olarak lenfatik yayılımın değerlendirilmesini sağladığı için tamamlayıcı cerrahi gereksinimini azaltabilmektedir. Son veriler, SLN uygulanan EIN olgularında ikinci cerrahi gereksiniminin %2–5 düzeyine gerilediğini göstermektedir (Concin et al., 2023).

Metilen mavisi (MB) ile işaretlenmiş uterin sentinel lenf nodunun (SLN) görüntüsü



Kaynak: Andreika et al., (Yıl). Visualization Methods for Uterine Sentinel Lymph Nodes in Early-Stage Endometrial Carcinoma: A Comparative Analysis. CC BY lisansı kapsamında kullanılmıştır. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14050552>

İndosiyanin yeşili (ICG) ile işaretlenmiş uterin SLN görüntüsü (ICG-MB kombinasyonu). Her iki görüntü de laparoskopik cerrahi sırasında elde edilmiştir.



Kaynak: Andreika et al., (Yıl). Visualization Methods for Uterine Sentinel Lymph Nodes in Early-Stage Endometrial Carcinoma: A Comparative Analysis. CC BY lisansı kapsamında kullanılmıştır. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14050552>

Güncel Klinik Yaklaşım

- Düşük riskli hastalarda total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yeterli olabilir.
- p53-aberrant veya postmenopozal yüksek riskli hastalarda SLN haritalaması eklenmesi önerilmektedir.
- Teknik yetersizlik veya SLN başarısızlığı durumunda frozen section değerlendirmesi düşünülebilir.

Bu yaklaşım, gereksiz lenfadenektomiden kaçınmayı ve eksik evrelemenin önlenmesini amaçlamaktadır.

Tartışma

Meta-analiz verileri, endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN) tanısı konulan hastaların yaklaşık üçte birinde invaziv karsinom bulunduğunu göstermektedir (Heindel et al., 2022). Bu olguların çoğu düşük dereceli ve erken evre tümörlerden oluşsa da, bazı hastalarda derin miyometriyal invazyon veya lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) gibi prognostik açıdan önemli özellikler saptanabilmektedir. Bu durum, cerrahi sırasında yapılacak eksik veya hatalı evrelemenin ikinci bir cerrahi girişim gereksinimine yol açabileceğini göstermektedir.

Frozen section (FS) analizi, intraoperatif dönemde uterin tümör yayılımını değerlendirmek amacıyla uzun süredir kullanılan bir yöntemdir. Çalışmalar FS'nin miyometriyal invazyon derinliğinin belirlenmesinde yüksek özgüllüğe sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte tümör derecesinin belirlenmesinde doğruluk oranlarının daha düşük olduğu ve özellikle düşük dereceli tümörlerde under-grading riskinin bulunduğu bildirilmektedir (Kim et al., 2024). Ayrıca FS analizi yalnızca uterin patoloji hakkında bilgi sağlamakta, lenf nodu metastazı hakkında doğrudan veri sunamamaktadır.

Son yıllarda sentinel lenf nodu (SLN) haritalamasının gelişmesi, endometrium kanserinin cerrahi evrelemesinde önemli bir değişim yaratmıştır. İndosiyanin yeşili (ICG) ile gerçekleştirilen near-infrared görüntüleme teknikleri sayesinde bilateral sentinel lenf nodu saptama oranlarının oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (Rossi et al., 2021). SLN yaklaşımı, sistematik lenfadenektomiye kıyasla daha düşük morbidite ile nodal yayılımın güvenilir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

ESGO/ESTRO/ESP kılavuzları da sentinel lenf nodu haritalamasını erken evre endometrium kanserinde önerilen bir evreleme yöntemi olarak tanımlamaktadır (Concin et al., 2023). EIN

olgularında SLN uygulanması özellikle eş zamanlı karsinom riski bulunan hastalarda önem kazanmaktadır. Nitekim son çalışmalar, SLN haritalaması uygulanan EİN hastalarında ikinci cerrahi gereksiniminin %2–5 düzeyine kadar azaldığını göstermektedir (Concin et al., 2023).

Bununla birlikte tüm EİN hastalarında rutin SLN uygulanması hâlen tartışmalıdır. Çoğu EİN olgusunda invazyon bulunmadığı veya düşük riskli tümör saptandığı göz önüne alındığında, bazı hastalarda daha konservatif bir yaklaşım tercih edilebilir. Özellikle fertilitte koruyucu tedavi planlanan veya düşük riskli özellikler gösteren hastalarda cerrahi stratejinin bireyselleştirilmesi önem taşımaktadır.

Moleküler sınıflandırmanın klinik pratiğe girmesi bu tartışmaya yeni bir boyut kazandırmıştır. POLE mutasyonu, MMR-deficient, p53-aberrant ve NSMP alt tiplerinin tümör davranışını belirlemede önemli olduğu gösterilmiştir. Özellikle p53-aberrant ve MMR-deficient tümörlerin daha agresif klinik seyir gösterebilmesi, yalnızca histopatolojik değerlendirmeye dayalı cerrahi kararların bazı durumlarda yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle moleküler risk profili ile intraoperatif cerrahi stratejilerin birlikte değerlendirilmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Güncel veriler özellikle yüksek riskli veya belirsiz olgularda SLN yaklaşımının cerrahi evrelemenin doğruluğunu artırdığını göstermektedir.

Bununla birlikte mevcut çalışmaların çoğu retrospektif tasarımlı olup, preoperatif risk stratifikasyonunun doğruluğu konusunda hâlen belirsizlikler bulunmaktadır. Ayrıca FS analizinin doğruluğu merkezler arası patolojik değerlendirme farklılıklarından etkilenebilmekte, SLN haritalamasının başarısı ise cerrahi deneyim ve kullanılan görüntüleme tekniklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir.

Gelecekte yapılacak prospektif ve çok merkezli çalışmaların, moleküler sınıflandırma ile intraoperatif cerrahi stratejileri entegre eden yaklaşımlara odaklanması önem taşımaktadır. Özellikle POLE, MMR-deficient ve p53-aberrant alt tiplerin cerrahi evreleme gereksinimleri üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılması, EIN yönetiminde kişiselleştirilmiş cerrahi stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Sonuç

EIN yönetiminde paradigma değişmektedir. Moleküler sınıflandırma ile entegre edilmiş sentinel lenf nodu haritalaması, gelecekte standart yaklaşım haline gelebilir. Frozen section analizi belirli klinik durumlarda yararlı olmakla birlikte, tek başına yeterli bir evreleme aracı değildir. Kişiselleştirilmiş cerrahi strateji, moleküler risk profili ile birlikte değerlendirilmelidir.

Kaynakça

ACOG. (2021). Practice bulletin no. 149. Obstetrics & Gynecology.

Concin, N., et al. (2023). ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of endometrial carcinoma. International Journal of Gynecological Cancer.

Heindel, G. A., et al. (2022). Occult carcinoma in endometrial intraepithelial neoplasia: A meta-analysis. Gynecologic Oncology.

Kim, M. K., et al. (2024). Frozen section versus sentinel lymph node mapping in EIN. Journal of Gynecologic Oncology.

Rossi, E. C., et al. (2021). Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer (FIRES trial). The Lancet Oncology.

BÖLÜM 4

OKSİDATİF STRES VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ: KLİNİK VE LABORATUVAR PERSPEKTİFİNDEN GÜNCEL BİR DEĞERLENDİRME

**YUNUS EMRE MARAŞLIOĞLU
ÖMER FARUK KANDİLCİK
SERDAR ÖZER
ALEV ÖZER**

1.GİRİŞ: REDOKS HOMEOSTAZI, HÜCRESEL ENERJİ METABOLİZMASI VE ÜREME FONKSİYONU

İnsan üremesi; hücresel enerji üretimi, mitokondriyal fonksiyon ve redoks homeostazının hassas bir denge içinde sürdürülmesini gerektiren, biyolojik açıdan son derece karmaşık bir süreçtir. Gametogenez, fertilizasyon ve erken embriyonik gelişim evrelerinde hücreler yüksek metabolik aktivite sergiler ve bu süreçlerin doğal bir yan ürünü olarak reaktif oksijen türleri (ROS) fizyolojik düzeylerde üretilir. Ancak bu fizyolojik üretimin patolojik sınırlara ulaşması, yani oksidatif stres (OS) tablosunun gelişmesi, embriyo gelişim potansiyelini (kompetansını) tehdit eden majör bir faktördür (Guerin, 2001).

Embriyo, hem kendi endojen metabolizması hem de içinde bulunduğu mikroçevreden kaynaklı ekzojen kaynaklı ROS maruziyetine açıktır. ROS üretiminin dinamikleri; türe, gelişim aşamasına ve in vitro kültür koşullarına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Fizyolojik sınırlardaki ROS, sinyal iletimi için gerekliyken; aşırı ROS üretimi makromoleküllerde (lipidler, proteinler ve DNA) geri dönüşsüz hasarlara yol açarak gelişimsel blokaj veya gecikmelere neden olabilir (Guerin, 2001).

Doğal fizyolojide embriyoyu koruyan, birbirini tamamlayıcı sofistike savunma mekanizmaları mevcuttur. Foliküler sıvı ve tuba uterina sıvısındaki "dış koruma"; temel olarak hipotaurin, taurin ve askorbik asit gibi enzimatik olmayan antioksidanlardan oluşur. "İç koruma" ise süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve γ -glutamilsistein sentetaz gibi antioksidan enzimlere dayanır. Bu enzimleri kodlayan transkriptlerin oosit maturasyonu sırasında depolanması, embriyonun gelişimsel yetkinliği açısından kritiktir. Günümüzde in vitro kültür ortamlarına antioksidan takviyesi yaygın bir strateji olsa da, prooksidan-antioksidan dengesinin yapay ortamda optimizasyonu halen karmaşık bir sorun olarak varlığını sürdürmektedir ((Guerin, 2001)).

Redoks dengesinin bozulduğu durumlarda; lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi sitotoksik mekanizmalar aktive olur. Özellikle oosit ve erken evre embriyo gibi mitotik/mayotik hassasiyeti yüksek hücrelerde; mitokondriyal disfonksiyon, iğ iplikçığı (spindle) organizasyonunda hatalar ve kromozomal ayrılmama (non-disjunction) riskleri artar. Bu biyolojik zemin, oksidatif stresi üreme tıbbında yalnızca patolojik bir sonuç olarak değil, fizyolojik süreçlerle iç içe geçmiş bir spektrum olarak değerlendirilmeyi zorunlu kılmaktadır (Agarwal et al., 2005).

Yardımcı üreme teknikleri (ART); gamet ve embriyonun in vivo fizyolojik ortamdan, kontrollü ancak yapay bir in vitro mikroçevreye geçişini zorunlu kılar. Bu geçiş süreci; oksijen basıncı

(gerilimi), ışık maruziyeti, pH dalgalanmaları ve sıcaklık stabilitesi gibi oksidatif yükü artıracabilecek iatrojenik değişkenleri beraberinde getirir. ART pratiğinde; embriyo kültürü, sperm hazırlığı ve laboratuvar manipülasyonları, ROS üretiminin kritik kontrol noktaları olarak tanımlanmıştır. Literatürde oksidatif stresin; spontan abortus, preeklampsi, hidatiform mol, fetal embriyopatiler, preterm eylem ve gestasyonel diyabet gibi maternal ve fetal morbiditeyi artıran tablolarla ilişkisi güçlü kanıtlarla ortaya konmuştur (Agarwal et al., 2005)

Bu kitap bölümü; oksidatif stresin ART sonuçları üzerindeki etkisini, moleküler mekanizmalar ile klinik/laboratuvar yansımaları arasındaki nedensellik bağına gözeterek, bütüncül bir çerçevede irdelemeyi amaçlamaktadır.

2.BÖLÜMÜN KAPSAMI VE KAVRAMSAL ÇERÇEVESİ

Bu bölümde sunulan analiz, ART bağlamında oksidatif stresin rolünü, "kanıta dayalı tıp" hiyerarşisi (gözlemsel çalışmalar, randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler) gözetilerek ele alan entegre bir yaklaşım sunmaktadır.

Bölüm kapsamında foliküler sıvı ve sistemik düzeyde oksidatif stres belirteçlerinin klinik prediktif değeri, Polikistik Over Sendromu (PCOS) ve endometriozis gibi yaygın infertilite etyolojilerinde oksidatif stres profilleri, Rekürren İmplantasyon Başarısızlığı (RIF) olgularında oksidatif hasarın rolü, embriyo kültürü ve çevresel koşulların oksidatif yük üzerindeki modülatör etkisi ve antioksidan stratejilere ilişkin güncel kanıtlar detaylandırılacaktır:

3. ART'DE OKSİDATİF STRESİN BİYOLOJİK VE OPERASYONEL KAYNAKLARI

3.1. Oosit ve Foliküler Mikroçevre

Foliküler sıvı; oositin gelişimsel yetkinliğini kazandığı mikroçevreyi yansıtan; granüloza hücre sekresyonlarını, steroidleri, sitokinleri, büyüme faktörlerini ve antioksidan savunma bileşenlerini barındıran dinamik bir biyolojik matrikstir. Bu nedenle, oosit kalitesi ve oksidatif stres ilişkisinin araştırılmasında en güvenilir materyallerden biri olarak kabul edilir (Revelli et al., 2009).

Foliküler sıvıda saptanan oksidatif stres belirteçleri (TBARS, MDA, 8-OHdG) ve toplam antioksidan kapasite (TAC, FRAP), fertilizasyon başarısı ve embriyo kalitesi ile korelasyon göstermektedir (SEYFETTİNOĞLU et al., 2021). Seyfettinoğlu ve arkadaşlarının (2021) yürüttüğü prospektif çalışmada, IVF/ICSI uygulanan hastalardan elde edilen foliküler sıvılar ve embriyo kültür ortamları incelenmiştir. Çalışmada, fertilize olan oositlerin foliküler sıvısında TBARS (tiyobarbitürat reaktif maddeler) düzeylerinin, fertilize olmayanlara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (21 vs. 29,75 nmol/ml). Ayrıca, GnRH agonist protokolü uygulanan grupta TEAC (Trolox eşdeğer antioksidan kapasitesi) seviyelerinin antagonist grubuna göre daha yüksek olduğu ve gebelik elde edilen grupta embriyo kültür ortamı TEAC düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Ancak aynı çalışmada embriyo kalitesi ve gebelik oranları ile oksidatif parametreler arasında doğrudan, istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunamamış olması; oksidatif stresin etkisinin lineer bir süreçten ziyade, multifaktöryel ve kümülatif bir süreç olduğunu düşündürmektedir (SEYFETTİNOĞLU et al., 2021).

3.2. Embriyo Kùltürü, Oksijen Gerilimi ve Klinik Kanıtlar

İn vivo fizyolojik ortamda (tuba uterina ve uterus), oksijen konsantrasyonu %2–8 aralığında seyrederken, atmosferik oksijen oranı %20 civarındadır. Bu fizyolojik fark, embriyo kùltürünün neden "düşük oksijen" (%5) koşullarında yapılması gerektiğinin temel biyolojik rasyonelini oluşturur (Bontekoe et al., 2012).

Van Montfoort ve arkadaşlarının 2020 tarihli çalışmasında, embriyo kùltüründe %5 ve %20 oksijen konsantrasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında; %5 oksijen grubunda iyi kalite embriyo oranının anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir (%45,8 vs %30,9; OR: 1.9). Bu durum, taze transfer sikluslarında canlı doğum oranlarına istatistiksel olarak yansımada, "dondurulabilir/saklanabilir" kaliteli embriyo sayısını artırmıştır. Uzun dönem (5-7 yıl) kümülatif sonuçlar incelendiğinde, dondurulmuş embriyo transferleri (FET) sonrası canlı doğum oranlarının düşük oksijen grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu (OR: 1.5) saptanmıştır (Van Montfoort et al., 2020).

Cochrane veritabanındaki meta-analiz sonuçları da bu bulguları desteklemekte; düşük oksijen konsantrasyonlarının klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını artırma potansiyeline sahip olduğunu belirtmekle birlikte, çalışmalar arasındaki metodolojik heterojeniteye dikkat çekmektedir (Bontekoe et al., 2012).

3.3. Işık Maruziyeti ve İatrojenik Faktörler

Embriyonun laboratuvar ortamındaki manipölasyonu sırasında maruz kaldığı görünür ışık spektrumu, foto-oksidasyon mekanizması üzerinden ROS üretimini tetikleyebilir (Wale & Gardner, 2016). Ottosen ve arkadaşlarının 2007 tarihli çalışmasında, laboratuvar ortamındaki ışık yoğunluğunun, filtreleme sistemleri kullanılmadığında biyolojik olarak zarar verici düzeylere ulaşabileceğini göstermiştir. Yazarlar bu çalışma sonucu elde ettiğii veriler sonucunda, in vitro kùltür sürecinde mitokondriyal stresi

minimize etmek ve oksidatif kapasiteyi korumak adına; ışık maruziyetinin azaltılması, spesifik olarak mavi ışık spektrumunun filtrelenmesi ve manipölasyon süresince düşük oksijen koşullarının korunması gerektiğini vurgulamaktadır (Ottosen et al., 2007).

Bunun yanı sıra; pH dalgalanmaları, sıcaklık değişimleri ve inkübatör kapak açılış sıklığı gibi operasyonel faktörlerin de kümülatif oksidatif yükü artırdığı bilinmektedir . Bu parametreler, tekil değişkenler olmaktan öte, bir "Total Kalite Yönetimi" paketi olarak ele alınmasında fayda vardır ve optimize edilmelidir (Wale & Gardner, 2016).

4. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA OKSİDATİF STRES VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

4.1. PCOS'ta Redoks Dengesinin Biyolojik Temeli

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan biri olup hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisi ile karakterizedir ("Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)," 2004). Bununla birlikte PCOS yalnızca bir ovulasyon bozukluğu değildir; metabolik ve inflamatuvar bileşenleri olan sistemik bir durumdur (Fauser et al., 2012). İnsülin direnci, abdominal obezite ve düşük dereceli kronik inflamasyon, sendromun patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar (Fauser et al., 2012).

Metabolik arka plan, mitokondriyal fonksiyon ve hücrel enerji metabolizması üzerinden redoks homeostazını etkileyebilir (Min et al., 2018). Dolaşımdaki artmış serbest yağ asitleri, hiperglisemiye bağlı glikasyon ürünleri ve inflamatuvar sitokinler, mitokondriyal elektron transport zincirinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırabilir. PCOS'ta oksidatif stres (OS) belirteçlerinin artmış olduğunu gösteren çalışmaların çoğu serum ve

foliküler sıvı düzeyinde lipid peroksidasyonu ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmiştir (Agarwal et al., 2012).

Guérin ve arkadaşlarının embriyonun preimplantasyon dönemine yönelik çalışmasında üreme biyolojisinde redoks dengesinin fizyolojik rolünü ortaya koymuş (Guerin, 2001); Verit ve arkadaşlarının sunduğu klinik verilere göre; PCOS olgularında artmış hormonal aktiviteyle (LH, serbest androjen indeksi, DHEAS) eşzamanlı olarak TAS(toplam antioksidan durum) ve TOS(toplam oksidan durum) düzeylerinde izlenen anlamlı yükselişin, sistemik redoks homeostazında potansiyel bir dalgalanmaya işaret edebileceği düşünölmektedir (Verit & Erel, 2008). PCOS'lu kadınlarda serum malondialdehit (MDA) düzeylerinin arttığı ve toplam antioksidan kapasitenin azaldığına ilişkin sistematik veriler mevcuttur ((Murri et al., 2013)).

Murri ve arkadaşlarının 2013 yılında yayımladığı meta-analizde (68 çalışma), PCOS'lu kadınlarda kontrol grubuna kıyasla MDA düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu ve antioksidan parametrelerin azaldığı bildirilmiştir (standardize ortalama fark 0.96; %95 GA 0.63–1.29) (Murri et al., 2013). Bu analiz, PCOS'ta oksidatif stresin sistemik düzeyde artmış olabileceğine dair güçlü bir kanıt sunmuştur.

Ancak burada önemli bir nokta, PCOS'un heterojen bir sendrom olmasıdır. Metabolik fenotipi belirgin olan, obezite ve insölin direnci eşlik eden alt gruplarda oksidatif stres belirteçlerinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Murri et al., 2013). Bu nedenle PCOS'ta OS verilerinin yorumlanmasında fenotipik ayırım önemlidir.

4.2. Foliküler Sıvı Oksidatif Stresi ve Embriyolojik Sonlanımlar

Foliküler sıvı, oositin geliştiği mikroçevreyi temsil eder ve granöloza hücrelerinden salınan steroidler, büyüme faktörleri ve antioksidan sistem bileşenlerini içerir. PCOS'ta oosit maturasyonu

ve embriyo gelişiminde gözlenen bazı bozuklukların redoks dengesindeki değişikliklerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Gongadashetti et al., 2021).

Gongadashetti ve arkadaşlarının IVF uygulanan PCOS'lu kadınlarda yaptığı çalışmada, foliküler sıvıda lipid peroksidasyonunun nispeten stabil bir göstergesi olarak kabul edilen 8-izoprostan (8-IP) düzeylerinin tubal faktör infertilitesi olan kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (57.18 [15.5–271.8] vs 39.2 [8.2–446.3] pg/ μ L; p=0.004) ((Gongadashetti et al., 2021). Bu bulgu PCOS'ta foliküler mikroçevrenin daha oksidatif olabileceğini düşündürmektedir.

Liu ve arkadaşlarının çalışmasında, PCOS'lu kadınlarda foliküler sıvı oksidatif stres belirteçlerinin embriyo kalitesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Liu et al., 2021). Artmış ROS düzeylerinin düşük kaliteli embriyo oranı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Ancak çalışmalarda klinik gebelik ve canlı doğum oranları ile OS belirteçleri arasında tutarlı ve bağımsız bir ilişki her zaman gösterilememiştir (Liu et al., 2021).

Bu durum, oksidatif stresin embriyolojik ara sonlanımlar (fertilizasyon oranı, blastokist gelişimi, embriyo morfolojisi gibi) üzerinde etkili olabileceğini; ancak hasta-merkezli uç noktaların çok sayıda biyolojik ve teknik faktör tarafından belirlendiğini düşündürmektedir.

4.3. PCOS'ta Oksidatif Stresi Hedefleyen Adjunkt Yaklaşımlar

4.3.1. N-asetilsistein (NAC)

NAC, glutatyon sentezinin öncüsü olarak hücresel antioksidan savunmayı artırabilir (Fulghesu et al., 2002). PCOS'ta NAC'nin etkilerini değerlendiren sistematik derlemeler, özellikle ovulasyon indüksiyonu bağlamında olumlu sonuçlar bildirmiştir (Thakker et al., 2015).

Thakker ve arkadaşlarının meta-analizinde (8 randomize kontrollü çalışma), NAC kullanımının klinik gebelik oranını artırdığı bildirilmiştir (RR 1.40; %95 GA 1.07–1.83) (Thakker et al., 2015). Ancak canlı doğum verileri sınırlıdır ve IVF/ICSI bağlamında spesifik veri daha azdır.

Dolayısıyla NAC'nin PCOS'lu infertil kadınlarda potansiyel bir rolü olabileceği düşünülse de, özellikle ART sikluslarında rutin bir ek tedavi olarak önerilmesi için daha büyük ve iyi tasarlanmış randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.3.2. Koenzim Q10

Koenzim Q10 (CoQ10), mitokondriyal elektron transport zincirinde rol oynayan ve antioksidan özellik gösteren bir moleküldür (Ernster & Dallner, 1995). PCOS'ta mitokondriyal disfonksiyon hipotezi göz önüne alındığında, CoQ10'un oosit kalitesini iyileştirebileceği düşünülmüştür (Xu et al., 2018).

Xu ve arkadaşlarının genç, düşük over rezervli kadınlarda yaptığı randomize kontrollü çalışmada, CoQ10 ön tedavisinin oosit sayısı ve embriyolojik parametrelerde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Xu et al., 2018). PCOS spesifik veri sınırlı olmakla birlikte, mitokondriyal fonksiyon üzerinden etki olasılığı biyolojik olarak tutarlıdır.

Ancak canlı doğum oranları açısından güçlü ve tutarlı kanıt henüz mevcut değildir.

4.3.3. Melatonin

Melatonin hem antioksidan hem de antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle ART bağlamında incelenmiştir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada melatoninin çeşitli mekanizmalar yoluyla PCOS'u düzenlemede rol oynadığını ve Hippo sinyal yoluyla ilişkili olduğunu göstermektedir (Wang et al., 2025). Tang ve arkadaşlarının yaptığı meta analizdeki sonuçlarda ise melatonin

takviyesinin klinik gebelik veya canlı doğum oranını önemli ölçüde iyileştirmeyebileceği görülmektedir. Bununla birlikte, melatonin özellikle PCOS veya azalmış yumurtalık rezervi (DOR) olan kadınlarda, en azından bir dereceye kadar, yumurta ve embriyo kalitesi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiştir (Tang et al., 2025). Mejlhede ve arkadaşlarının meta-analizinde, melatonin suplementasyonunun matür oosit sayısını artırabileceği bildirilmiş; klinik gebelik oranında artış eğilimi olsa da istatistiksel anlamlılık her çalışmada gösterilememiştir (Mejlhede et al., 2021).

4.4. Klinik Yorum ve Sentez

PCOS'ta oksidatif stresin artmış olabileceğine dair sistemik ve foliküler düzeyde kanıtlar mevcuttur. Meta-analitik veriler lipid peroksidasyonu belirteçlerinde artışı desteklemektedir (Liu et al., 2021).

Bununla birlikte, oksidatif stres (OS) belirteçlerinin PCOS fenotiplerine duyarlılık gösterebildiği bildirilmiştir. Mevcut veriler, OS parametreleri ile özellikle embriyolojik ara sonuçları arasında daha belirgin ilişkiler bulunduğunu düşündürmektedir. Buna karşın, canlı doğum gibi hasta-merkezli nihai sonuçları açısından kanıt düzeyi daha sınırlıdır. Adjunkt tedaviler umut verici sonuçlar ortaya koymakla birlikte, güncel literatür bu yaklaşımların evrensel bir standart olarak kabul edilmesini desteklememektedir.

5. ENDOMETRİOZİSTE OKSİDATİF STRES VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

5.1. Endometrioziste Redoks Dengesinin Patofizyolojik Temeli

Endometriozis, ektopik endometriyal dokunun varlığı ile karakterize, kronik inflamatuvar özellik gösteren bir hastalıktır. Peritoneal mikroçevrede makrofaj aktivasyonu, sitokin artışı ve serbest demir birikimi gibi faktörler pro-oksidan bir ortam oluşturabilir. Özellikle endometrioma varlığında tekrarlayan

mikrohemorajiler sonucu hemoglobinden açığa çıkan demir iyonları Fenton reaksiyonları üzerinden hidroksil radikali oluşumunu artırabilir (Kobayashi, 2016).

Endometriozis ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi sistematik biçimde değerlendiren meta-analizlerde, hem serum hem de peritoneal sıvıda lipid peroksidasyonu belirteçlerinin arttığı, antioksidan kapasitenin ise azaldığı bildirilmiştir (Scutiero et al., 2017). Aynı derlemede, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) gibi DNA oksidasyon belirteçlerinin de endometriozisli kadınlarda daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.

Bu biyolojik arka plan, hastalığın yalnızca anatomik değil, aynı zamanda metabolik ve redoks boyutu olan bir durum olduğunu göstermektedir.

5.2. Foliküler Sıvı Oksidatif Profili ve IVF Sonuçları

Endometrioziste infertilitenin mekanizması çok faktörlüdür: peritoneal inflamasyon, tubal fonksiyon bozukluğu, oosit kalitesinde değişim ve endometriyal reseptivite etkilenmesi birlikte rol oynayabilir (Macer & Taylor, 2012).

Singh ve arkadaşlarının 2013 yılında yayımladığı prospektif çalışmada, endometriozisli (n=200) ve tubal infertilitesi olan (n=140) kadınlarda oosit toplama sırasında foliküler sıvı oksidatif stres belirteçleri ölçülmüştür (Singh et al., 2013). Singh ve arkadaşlarının 2013 yılında yayımladığı prospektif çalışmada, endometriozisli (n=200) ve tubal infertilitesi olan (n=140) kadınlarda oosit toplama sırasında foliküler sıvı oksidatif stres belirteçleri değerlendirilmiştir (Singh et al., 2013). Çalışma sonuçlarına göre, endometriozis grubunda reaktif oksijen türleri (ROS) ve malondialdehit (MDA) düzeyleri daha yüksek; buna karşılık toplam antioksidan kapasite (TAC) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Ancak bu belirgin redoks farklılıklarına rağmen klinik gebelik oranları iki grup arasında

anlamlı bir farklılık göstermemiştir (%34 vs %40,7). Bu bulgular, endometriozisli hastalarda oosit mikroçevresinin redoks dengesi açısından değişiklik gösterebileceğini, ancak bu biyokimyasal farklılaşmanın her zaman klinik gebelik gibi hasta-merkezli sonuçlanımlara doğrudan yansımayaabileceğini düşündürmektedir.

Daha güncel tarihli bir çalışmada Da Broi ve arkadaşlarının özellikle evre III–IV endometriozis olgularında foliküler sıvı oksidatif belirteçlerinin daha belirgin değiştiği bildirilmiştir (Da Broi et al., 2018). Bu çalışmada ileri evre hastalarda fertilizasyon oranlarının daha düşük olduğu ve bunun foliküler mikroçevredeki değişikliklerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Da Broi et al., 2018).

5.3. Endometrioziste Oksidatif Stresi Hedefleyen Antioksidan Suplementasyon

Endometrioziste antioksidan tedavilerin potansiyel rolü, özellikle ağrı ve inflamasyon üzerinden araştırılmıştır.

Mier-Cabrera ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasında, C ve E vitamini kombinasyonu verilen endometriozisli kadınlarda lipid peroksidasyon belirteçlerinde azalma saptanmış, ancak gebelik oranları açısından net bir üstünlük gösterilememiştir ((Mier-Cabrera et al., 2009)).

Astaksantin ile yapılan küçük ölçekli randomize bir çalışmada fertilizasyon oranlarında artış bildirilmiş olsa da canlı doğum verisi sınırlıdır (Comhaire et al., 2005). Bu tür çalışmalar, biyolojik sinyal açısından ilgi çekici olmakla birlikte klinik uç noktalar açısından yeterli güçte değildir.

Melatonin üzerine yapılan çalışmalar, hem antioksidan hem antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle teorik bir yarar sunmaktadır (Li et al., 2022). Ancak endometriozis ve IVF sonuçlarını birlikte değerlendiren büyük ölçekli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.4. Cerrahi, Endometrioma ve Redoks Etkileşimi

Endometrioma varlığında cerrahi eksizyonun foliküler mikroçevre üzerindeki etkisi tartışmalıdır (Daniilidis et al., 2023). Danidilis ve arkadaşlarının yaptığı derlemenin sonuçlara göre endometriomanın kendisi doğurganlığı olumsuz etkiler ve over ve muhtemelen endometriyum düzeyinde bir etkiye sahiptir. Ameliyat edilmemiş endometriomanın ART sonuçları üzerindeki etkisiyle ilgili olarak, çalışmalar over stimülasyonuna yanıt, oosit ve embriyo kalitesi ve klinik ve canlı doğum oranları konusunda çelişkili sonuçlar bildirmiştir (Daniilidis et al., 2023). Çeşitli çalışmalarda cerrahi yaklaşımlar arasında genel postoperatif gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bildirilmemiştir (Rawat et al., 2019), (Chen et al., 2021)). Çeşitli sistematik incelemeler ve meta-analizler, ART öncesi cerrahinin, yalnızca ART kullanan konservatif yönetim endometriomaya kıyasla klinik veya canlı doğum oranında anlamlı bir iyileşme sağlamadığını göstermiştir (Brink Laursen et al., 2017; Nickkho-Amiry et al., 2018). Hamdan ve arkadaşlarının çalışmasında canlı doğum oranlarını artırmak amacıyla yardımcı üreme teknolojilerinden (ART) önce rutin olarak endometrioma için ameliyat yapmaları önerilmemektedir; zira mevcut kanıtlar herhangi bir fayda göstermemekte ve ameliyatın over rezervi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olma olasılığı yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (Hamdan et al., 2015) Başka bir çalışmada Opoien ve arkadaşlarının çalışmasında, rASRM evre I/II endometriozi olan kadınlarda canlı doğum oranlarını artırmak için ART öncesinde rutin olarak cerrahi müdahale yapmaları önerilmemektedir, çünkü potansiyel faydaları belirsiz olduğu sonucuna varılmıştır (Opøien et al., 2011)

Bazı çalışmalarda cerrahi sonrası over rezervinde azalma bildirilirken, redoks profiline ilişkin veriler heterojendir (Muzii et al., 2014).

Bu nedenle klinik uygulamada cerrahi karar, yalnızca oksidatif stres hipotezi üzerinden değil; semptom yükü, kist boyutu ve over rezervi dikkate alınarak verilmelidir (Daniilidis et al., 2023)

5.5. Klinik Sentez

Endometrioziste peritoneal ve foliküler düzeyde oksidatif stres artışı gösterilmiş olup, özellikle ileri evre hastalıkta redoks dengesindeki değişikliklerin daha belirgin olabileceği bildirilmektedir (Scutiero et al., 2017). Mevcut veriler, bu redoks farklılıklarının fertilizasyon oranı ve embriyo kalitesi gibi embriyolojik ara sonuçları etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, klinik gebelik ve canlı doğum gibi nihai sonuçların çok faktörlü yapısı göz önüne alındığında, bu sonuçların yalnızca redoks değişiklikleri ile açıklanması mümkün görünmemektedir. Dolayısıyla oksidatif stres, endometriozisli infertil hastada potansiyel bir biyolojik katkı alanı olarak değerlendirilmelidir; ancak mevcut kanıtlar ışığında tek başına tanısal bir test ya da standart bir tedavi hedefi olarak konumlandırılması uygun değildir. Bu bağlamda, laboratuvar koşullarının optimize edilmesi (örneğin düşük oksijen kültür ortamı ve stabil mikroçevre sağlanması) ve hasta fenotipine göre bireyselleştirilmiş yaklaşımların benimsenmesi daha rasyonel ve kanıta dayalı bir strateji olarak görünmektedir.

6. REKÜRREN İMPLANTASYON BAŞARISIZLIĞI (RIF) VE OKSİDATİF STRES

6.1. Tanım, Heterojenite ve Güncel Yaklaşım

Rekürren implantasyon başarısızlığı (RIF), tarihsel olarak farklı şekillerde tanımlanmıştır. Embriyo sayısına, transfer sayısına veya hasta yaşına göre değişen eşikler kullanılmıştır. Bu tanıdaki heterojenlik, klinik uygulamada hem test bolluğuna hem de kanıt dışı müdahalelere zemin hazırlamıştır (Cimadomo et al., 2023).

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2023 yılında yayımladığı iyi uygulama önerilerinde RIF'in katı bir sayısal eşik yerine klinik bağlam içinde değerlendirilmesini önermektedir (Cimadomo et al., 2023). Önerilerde özellikle embriyo viabilitesi (özellikle anöploidi oranı), uterin kavite patolojileri dışlanması ve kanıt dışı test ve müdahalelerden kaçınılması gerektiği vurgulanmıştır.

Bu yaklaşım, RIF'in tek bir patofizyolojik mekanizmayla açıklanamayacak kadar heterojen bir klinik tablo olduğunu göstermektedir.

6.2. Embriyo Faktörü ve Anöploidi Gerçeği

Preimplantasyon genetik test (PGT-A) verileri, özellikle ileri yaşta embriyo anöploidisinin implantasyon başarısızlığının en önemli nedeni olduğunu göstermiştir (Harton et al., 2013).

Franasiak ve arkadaşlarının geniş serili çalışmasında, 40 yaş üzerindeki kadınlarda embriyoların %75'ten fazlasının anöploid olduğu bildirilmiştir (Franasiak et al., 2014). Bu veri, tekrarlayan implantasyon başarısızlığının önemli bir bölümünün embriyo kaynaklı olabileceğini göstermektedir (Franasiak et al., 2014).

Dolayısıyla RIF değerlendirmesinde ilk basamak, embriyo kalitesi ve kromozomal bütünlüğünün göz önüne alınmasıdır (Coughlan et al., 2014).

Artmış ROS'un DNA hasarı ve meiotik iğ ipliği disfonksiyonu yoluyla kromozomal instabiliteye katkıda bulunabileceği deneysel ve teorik düzeyde öne sürülmektedir ((Goud et al., 2008);(Agarwal et al., 2012)). Bununla birlikte, RIF olgularında ölçülen serum veya tekil oksidatif stres panellerinin embriyo anöploidisini güvenilir biçimde öngördüğünü gösteren güçlü klinik kanıt bulunmamaktadır (Coughlan et al., 2014).

6.3. Endometriyal Reseptivite ve Oksidatif Denge

İmplantasyon, embriyo ve endometriyum arasında hassas bir moleküler diyalog gerektirir (Cha et al., 2012) Endometriyal stromal hücrelerin desidualizasyonu, sitokin sinyalleşmesi ve vasküler yeniden yapılanma süreçleri redoks dengesi ile ilişkilidir (Murata et al., 2022).

Endometriyal dokuda artmış oksidatif stres belirteçleri bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Agarwal et al., 2012). Ancak bu çalışmalar çoğunlukla küçük örneklemli ve gözlemseldir.

Endometriyal reseptivite ile ilişkili gen ekspresyon profillerini inceleyen çalışmalar (ERA testi gibi) implantasyon zamanlamasının önemini vurgulamış (Díaz-Gimeno et al., 2011); ancak oksidatif stres parametreleri rutin klinik değerlendirme algoritmasına dahil edilmemiştir (Cimadomo et al., 2023).

Bu bağlamda oksidatif stres, biyolojik olarak olası bir katkı alanı olmakla birlikte RIF yönetiminde standart tanısal araç olarak önerilmemektedir (Cimadomo et al., 2023).

6.4. İnflamasyon, İmmün Yanıt ve Redoks Etkileşimi

RIF literatüründe doğal öldürücü (NK) hücreler, sitokin profilleri ve Th1/Th2 dengesi sıklıkla tartışılmıştır. Ancak ESHRE 2023 rehberi, periferik NK hücre ölçümlerinin veya sitokin panellerinin rutin kullanımını önermemektedir (Cimadomo et al., 2023)

İnflamatuvar süreçlerin redoks dengesiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (Mittal et al., 2014). Ancak immünolojik testler üzerinden oksidatif stresin klinik olarak anlamlı şekilde hedeflenmesine dair güçlü, prospektif ve randomize veri bulunmamaktadır.

Bu nedenle intralipid, IVIG, takrolimus gibi immün modülatörlerin redoks gereksesiyle kullanımı kanıt temelli değildir

ve seçilmiş araştırma bağlamları dışında dikkatli değerlendirilmelidir (Mukherjee et al., 2023).

6.5. RIF'te Adjunkt Müdahaleler ve Kanıt Düzeyi

RIF'te antioksidan kullanımına ilişkin literatür sınırlıdır.. Melatonin, CoQ10 ve NAC gibi ajanlar teorik olarak redoks dengesini modüle edebilir; ancak RIF popülasyonuna özgü randomize kontrollü çalışmalar yoktur (Showell et al., 2020). Bao ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçlarına göre; kültür ortamına melatonin takviyesinin, tekrarlayan düşük kaliteli embriyo vakalarında 3. gün yüksek kaliteli embriyo oranını ve dondurulup çözölmüş bölünme evresi embriyolarında blastosist oranını iyileştireceğini göstermiştir; bu da melatonin müdahalesinin IVF başarısızlıkları için potansiyel bir kurtarma stratejisi sağlayabileceğini düşündürmektedir (Bao et al., 2022).

Dolayısıyla RIF'te oksidatif stres hedefli tedaviler, şu aşamada standart yaklaşım olarak önerilemez (Cimadomo et al., 2023).

6.6. Klinik Sentez

Sonuç olarak implantasyon başarısızlığı (IF), tek bir patolojiye indirgenemeyecek çok faktörlü bir klinik sendromdur. Mevcut kanıta dayalı tıp verileri ışığında yönetim algoritmasının merkezinde; güçlü prediktif faktörlerden olan embriyonik anöploidinin dışlanması yer almalıdır. Bunu takiben, embriyo-endometriyum diyalogunu bozabilecek majör uterin patolojiler bertaraf edilmeli ve endometriyal senkronizasyon optimize edilmelidir. Oksidatif stres gibi hücresel düzeydeki anormallikler patofizyolojik bozuma katkı sağlayan biyolojik açıdan makul mekanizmalar olsa da; günümüzde IF yönetiminde rutin bir tanı aracı veya standart tedavi hedefi olmaktan ziyade, hücresel mikroçevrenin araştırılmaya muhtaç bir parçası olarak değerlendirilmelidir (Cimadomo et al., 2023).

Sonuç

Oksidatif stres, yardımcı üreme tekniklerinde oosit mikroçevresinden embriyo kültür koşullarına ve endometriyal reseptiviteye uzanan çok katmanlı bir biyolojik eksen temsil eder. Mevcut veriler, redoks dengesinin gamet ve embriyo biyolojisinde fizyolojik bir rol oynadığını; ancak bu dengenin bozulmasının özellikle metabolik ve inflamatuvar yükün belirgin olduğu klinik alt gruplarda (örneğin PCOS ve endometriozis) oosit kalitesi ile fertilizasyon oranı, blastokist gelişimi ve embriyo kalite skorları gibi laboratuvar temelli embriyolojik basamaklar üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte klinik gebelik ve canlı doğum gibi hasta-merkezli çıktılar, yalnızca redoks durumuyla açıklanamayacak ölçüde çok faktörlü bir yapı göstermektedir. Bu nedenle oksidatif stresin ART pratiğinde tek başına bir tanı aracı veya standart tedavi hedefi olarak konumlandırılması mevcut kanıtlarla desteklenmemektedir. Klinik uygulamada daha rasyonel yaklaşım, laboratuvar süreçlerinin optimize edilmesi ve hasta fenotipinin dikkatle değerlendirilmesi temelinde, kanıta duyarlı ve seçici müdahalelerin planlanmasıdır. Gelecekte standardize biyobelirteç panelleri, prospektif tasarımlar ve alt grup analizleri ile redoks biyolojisinin klinik karar süreçlerine daha net biçimde katkı sağlayıp sağlayamayacağı belirlenebilecektir.

KAYNAKÇA

Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B. J., Shaman, A., & Gupta, S. (2012). The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*, 10, 49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>

Agarwal, A., Gupta, S., & Sharma, R. K. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 3(1), 28. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-28>

Bao, Z., Li, G., Wang, R., Xue, S., Zeng, Y., & Deng, S. (2022). Melatonin Improves Quality of Repeated-Poor and Frozen-Thawed Embryos in Human, a Prospective Clinical Trial. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.853999>

Bontekoe, S., Mantikou, E., van Wely, M., Seshadri, S., Repping, S., & Mastenbroek, S. (2012). Low oxygen concentrations for embryo culture in assisted reproductive technologies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008950.pub2>

Brink Laursen, J., Schroll, J. B., Macklon, K. T., & Rudnicki, M. (2017). Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women. A systematic review. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 96(6), 727–735. <https://doi.org/10.1111/aogs.13154>

Cha, J., Sun, X., & Dey, S. K. (2012). Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nature Medicine*, 18(12), 1754–1767. <https://doi.org/10.1038/nm.3012>

Chen, J., Huang, D., Zhang, J., Shi, L., Li, J., & Zhang, S. (2021). The effect of laparoscopic excisional and ablation surgery on ovarian reserve in patients with endometriomas. *Medicine*, 100(7), e24362. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024362>

Cimadomo, D., de los Santos, M. J., Griesinger, G., Lainas, G., Le Clef, N., McLernon, D. J., Montjean, D., Toth, B., Vermeulen, N., & Macklon, N. (2023). ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Human Reproduction Open*, 2023(3). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad023>

Comhaire, F. H., Gareem, Y. El, Mahmoud, A., Eertmans, F., & Schoonjans, F. (2005). Combined conventional/antioxidant “Astaxanthin” treatment for male infertility: a double blind, randomized trial. *Asian Journal of Andrology*, 7(3), 257–262. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2005.00047.x>

Coughlan, C., Ledger, W., Wang, Q., Liu, F., Demirel, A., Gurgan, T., Cutting, R., Ong, K., Sallam, H., & Li, T. C. (2014). Recurrent implantation failure: definition and management. *Reproductive BioMedicine Online*, 28(1), 14–38. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.08.011>

Da Broi, M. G., Giorgi, V. S. I., Wang, F., Keefe, D. L., Albertini, D., & Navarro, P. A. (2018). Influence of follicular fluid and cumulus cells on oocyte quality: clinical implications. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(5), 735–751. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1143-3>

Daniilidis, A., Grigoriadis, G., Kalaitzopoulos, D. R., Angioni, S., Kalkan, Ü., Crestani, A., Merlot, B., & Roman, H. (2023). Surgical Management of Ovarian Endometrioma: Impact on Ovarian Reserve Parameters and Reproductive Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*, 12(16), 5324. <https://doi.org/10.3390/jcm12165324>

Díaz-Gimeno, P., Horcajadas, J. A., Martínez-Conejero, J. A., Esteban, F. J., Alamá, P., Pellicer, A., & Simón, C. (2011). A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertility and Sterility*, 95(1), 50-60.e15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.063>

Ernster, L., & Dallner, G. (1995). Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1271(1), 195–204. [https://doi.org/10.1016/0925-4439\(95\)00028-3](https://doi.org/10.1016/0925-4439(95)00028-3)

Fausser, B. C. J. M., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R., Carmina, E., Chang, J., Yildiz, B. O., Laven, J. S. E., Boivin, J., Petraglia, F., Wijeyeratne, C. N., Norman, R. J., Dunaif, A., Franks, S., Wild, R. A., Dumesic, D., & Barnhart, K. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*, 97(1), 28-38.e25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>

Franasiak, J. M., Forman, E. J., Hong, K. H., Werner, M. D., Upham, K. M., Treff, N. R., & Scott, R. T. (2014). The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertility and Sterility*, 101(3), 656-663.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.004>

Fulghesu, A. M., Ciampelli, M., Muzj, G., Belosi, C., Selvaggi, L., Ayala, G. F., & Lanzone, A. (2002). N-acetyl-cysteine treatment improves insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 77(6), 1128–1135. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03133-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03133-3)

Gongadashetti, K., Gupta, P., Dada, R., & Mahotra, N. (2021). Follicular fluid oxidative stress biomarkers and ART outcomes in PCOS women undergoing in vitro fertilization: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive BioMedicine (IJRM)*, 19(5), 449–456. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i5.9254>

Goud, A. P., Goud, P. T., Diamond, M. P., Gonik, B., & Abu-Soud, H. M. (2008). Reactive oxygen species and oocyte aging: Role of superoxide, hydrogen peroxide, and hypochlorous acid. *Free*

Radical Biology and Medicine, 44(7), 1295–1304.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.014>

Guerin, P. (2001). Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Human Reproduction Update*, 7(2), 175–189.
<https://doi.org/10.1093/humupd/7.2.175>

Hamdan, M., Dunselman, G., Li, T. C., & Cheong, Y. (2015). The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 21(6), 809–825. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv035>

Harton, G. L., Munné, S., Surrey, M., Grifo, J., Kaplan, B., McCulloh, D. H., Griffin, D. K., & Wells, D. (2013). Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertility and Sterility*, 100(6), 1695–1703.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.2002>

Kobayashi, H. (2016). Potential scenarios leading to ovarian cancer arising from endometriosis. *Redox Report : Communications in Free Radical Research*, 21(3), 119–126.
<https://doi.org/10.1179/1351000215Y.00000000038>

Li, Y., Hung, S.-W., Zhang, R., Man, G. C.-W., Zhang, T., Chung, J. P.-W., Fang, L., & Wang, C.-C. (2022). Melatonin in Endometriosis: Mechanistic Understanding and Clinical Insight. *Nutrients*, 14(19), 4087. <https://doi.org/10.3390/nu14194087>

Liu, Y., Yu, Z., Zhao, S., Cheng, L., Man, Y., Gao, X., & Zhao, H. (2021). Oxidative stress markers in the follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome correlate with a decrease in embryo quality. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(2), 471–477. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-02014-y>

Macer, M. L., & Taylor, H. S. (2012). Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 39(4), 535–549. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.10.002>

Mejlhede, M. A. B., Jepsen, J. B., & Knudsen, U. B. (2021). Oral melatonin supplementation during *in vitro* fertilization treatment: a systematic PRISMA review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecological Endocrinology*, 37(12), 1079–1085. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1974378>

Mier-Cabrera, J., Aburto-Soto, T., Burrola-Méndez, S., Jiménez-Zamudio, L., Tolentino, M. C., Casanueva, E., & Hernández-Guerrero, C. (2009). Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 7(1), 54. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-54>

Min, Z., Gao, Q., Zhen, X., Fan, Y., Tan, T., Li, R., Zhao, Y., & Yu, Y. (2018). New insights into the genic and metabolic characteristics of induced pluripotent stem cells from polycystic ovary syndrome women. *Stem Cell Research & Therapy*, 9(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0950-x>

Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(7), 1126–1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>

Mukherjee, N., Sharma, R., & Modi, D. (2023). Immune alterations in recurrent implantation failure. *American Journal of Reproductive Immunology*, 89(2). <https://doi.org/10.1111/aji.13563>

Murata, H., Tanaka, S., & Okada, H. (2022). The Regulators of Human Endometrial Stromal Cell Decidualization. *Biomolecules*, 12(9), 1275. <https://doi.org/10.3390/biom12091275>

Murri, M., Luque-Ramírez, M., Insenser, M., Ojeda-Ojeda, M., & Escobar-Morreale, H. F. (2013). Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 19(3), 268–288. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms059>

Muzii, L., Di Tucci, C., Di Felicianantonio, M., Marchetti, C., Perniola, G., & Panici, P. B. (2014). The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 29(10), 2190–2198. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu199>

Nickkho-Amiry, M., Savant, R., Majumder, K., Edi-O'sagie, E., & Akhtar, M. (2018). The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 297(4), 1043–1057. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4640-1>

Opøien, H. K., Fedorcsak, P., Åbyholm, T., & Tanbo, T. (2011). Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reproductive BioMedicine Online*, 23(3), 389–395. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.06.002>

Ottosen, L. D. M., Hindkjær, J., & Ingerslev, J. (2007). Light exposure of the ovum and preimplantation embryo during ART procedures. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 24(2–3), 99–103. <https://doi.org/10.1007/s10815-006-9081-x>

Rawat, Dr. S., Roy, Dr. K., Kumar, Dr. S., Sharma, Dr. J., Singh, D. N., & Chodsol, Dr. K. (2019). A randomised comparative

study of ovarian reserve following two different techniques of laparoscopic cystectomy in ovarian endometrioma. *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 3(1), 230–237. <https://doi.org/10.33545/gynae.2019.v3.i1d.40>

Revelli, A., Piane, L. D., Casano, S., Molinari, E., Massobrio, M., & Rinaudo, P. (2009). Follicular fluid content and oocyte quality: from single biochemical markers to metabolomics. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 7(1), 40. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-40>

Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). (2004). *Human Reproduction*, 19(1), 41–47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>

Scutiero, G., Iannone, P., Bernardi, G., Bonaccorsi, G., Spadaro, S., Volta, C. A., Greco, P., & Nappi, L. (2017). Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017(1). <https://doi.org/10.1155/2017/7265238>

SEYFETTİNOĞLU, S., ŞAHİN, G., AKDOĞAN, A., TAVMERGEN GÖKER, E. N., AKÇAY, Y., Y. SÖZMEN, E., & TAVMERGEN, E. (2021). Role of total antioxidant capacity and oxidative stress in fertilization and embryo selection in the IVF cycle. *Cukurova Medical Journal*, 46(4), 1694–1702. <https://doi.org/10.17826/cumj.979955>

Showell, M. G., Mackenzie-Proctor, R., Jordan, V., & Hart, R. J. (2020). Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2024(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007807.pub4>

Singh, A. K., Chattopadhyay, R., Chakravarty, B., & Chaudhury, K. (2013). Markers of oxidative stress in follicular fluid

of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF. *Reproductive Toxicology*, 42, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.005>

Tang, H., Hao, J., Xu, B., Wang, Y., Li, Y., & Zhao, J. (2025). Melatonin supplementation and outcomes of assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 26(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-08503-1>

Thakker, D., Raval, A., Patel, I., & Walia, R. (2015). N-Acetylcysteine for Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Obstetrics and Gynecology International*, 2015, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/817849>

Van Montfoort, A. P. A., Arts, E. G. J. M., Wijlandts, L., Sluijmer, A., Pelinck, M.-J., Land, J. A., & Van Echten-Arends, J. (2020). Reduced oxygen concentration during human IVF culture improves embryo utilization and cumulative pregnancy rates per cycle. *Human Reproduction Open*, 2020(1). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz036>

Verit, F. F., & Erel, O. (2008). Oxidative Stress in Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome: Correlations with Endocrine and Screening Parameters. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 65(4), 233–239. <https://doi.org/10.1159/000113046>

Wale, P. L., & Gardner, D. K. (2016). The effects of chemical and physical factors on mammalian embryo culture and their importance for the practice of assisted human reproduction. *Human Reproduction Update*, 22(1), 2–22. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv034>

Wang, L., Jin, Y., Zhi, Y., Li, Z., Wang, M., Wang, B., & Wang, X. (2025). Effects of melatonin in polycystic ovary syndrome:

is there Hippo pathway crosstalk? *Journal of Ovarian Research*, 18(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01642-1>

Xu, Y., Nisenblat, V., Lu, C., Li, R., Qiao, J., Zhen, X., & Wang, S. (2018). Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0343-0>

BÖLÜM 5

GEBELİKTE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

İLTER BAKKALOĞLU¹
KEMAL HANSU²

Giriş

Üriner sistem enfeksiyonları, gebelik sürecinde sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyon grubunu oluşturmakta olup, maternal ve fetal morbidite üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle kritik bir yer tutmaktadır. Gebelikte üriner sistem enfeksiyonları klinik prezentasyonuna göre; asemptomatik bakteriüri (ASB), akut sistit ve akut piyelonefriti kapsamaktadır (Ansaldi & Martinez de Tejada Weber, 2023; Glaser & Schaeffer, 2015).

Epidemiyolojik veriler incelendiğinde, genel popülasyonda premenopozal kadınlarda %1-6 oranında görülen ASB'nin, gebe popülasyonda %2 ile %10 arasında bir prevalansa sahip olduğu görülmektedir (Glaser & Schaeffer, 2015). Bazı düşük ve orta gelirli ülkelerden bildirilen verilerde bu oran %25-45 seviyelerine kadar

¹ Arş. Gör. Dr. , Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi , Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı , Orcid: 0009-0001-8376-414X

² Dr. Ö. Ü. Kemal Hansu , Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi , Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı , Orcid: 0000-0002-1204-9093

çıkabilmektedir (Smaill & Vazquez, 2019). Gebelerin yaklaşık %1 ila %4'ünde semptomatik akut sistit gelişirken, tedavi edilmeyen ASB olgularının piyelonefrite ilerleme riski %15-45 gibi yüksek oranlardadır (Glaser & Schaeffer, 2015). Akut piyelonefrit insidansı ise gebelerde %1-4 aralığında seyretmekte olup, Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre gebelik sırasındaki en sık non-obstetrik hastaneye yatış nedenidir (Hill et al., 2005; Wing et al., 2014). Toplamda, gebelerin yaklaşık %2 ila %15'i gebelikleri sırasında bir tür İYE geçirmektedir (Salari et al., 2023).

Etiyolojik ajanlar incelendiğinde, gebelikteki İYE ve bakteriüri olgularının büyük çoğunluğundan *Escherichia coli* sorumludur (Sabharwal, 2012). Gastrointestinal floradan köken alan bu gram-negatif patojen, peri-uretral alanı kolonize ederek asendan yolla üriner sisteme ulaşır. Kolombiya verilerine göre *E. coli* prevalansı %44-88 arasında değişirken, ikinci en sık etken olan *Klebsiella pneumoniae* %5,9 ile %22 arasında izole edilmektedir (Cuadrado et al., 2022). Diğer sık izole edilen patojenler arasında *Proteus* türleri (struvit taşı oluşumu ile ilişkili), *Enterobacter* ve *Pseudomonas* yer almaktadır. Gram-pozitif mikroorganizmalar arasında ise Grup B *Streptococcus* (GBS) klinik açıdan en önemlidir ve İYE olgularının yaklaşık %10'unu oluşturur (Wing et al., 2014). GBS, sadece üriner enfeksiyon etkeni olmasıyla değil, aynı zamanda vertikal geçiş yoluyla neonatal sepsis ve erken membran rüptürüne yol açabilmesiyle de obstetrik yönetimde ayrıcalıklı bir yere sahiptir (Gonçalves et al., 2022). ACOG ve AAP (Amerikan Pediatri Akademisi), gebeliğin herhangi bir döneminde GBS bakteriürisi saptanan kadınların doğumda doğrudan intrapartum antibiyotik profilaksisi adayı olduğunu ve bu hastaların üçüncü trimesterde tekrar vajinal-rektal GBS taramasına ihtiyaç duymadığını bildirmektedir.

Gebelikte İYE gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri arasında düşük sosyoekonomik düzey, ileri maternal yaş, nulliparite,

geçirilmiş İYE öyküsü ve diyabet varlığı öne çıkmaktadır (Smaill & Vazquez, 2019). Özellikle gestasyonel diyabet ile İYE gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu, 1,5 milyondan fazla gebeyi kapsayan güncel meta-analizlerle ortaya konmuştur (Yefet et al., 2023).

Fizyopatolojik Değişiklikler

Gebelik, maternal üriner sistemde hem hormonal hem de mekanik etkilerle köklü değişikliklere neden olur. Bu fizyolojik adaptasyonlar, gebeliğin erken dönemlerinden (yaklaşık 7. hafta) itibaren başlayarak gebeyi bakteriyel kolonizasyona ve enfeksiyonun asendan yayılımına yatkın hale getirir (McDougal et al., 2015).

Hormonal açıdan, gebelikte artan progesteron seviyeleri ürotelyal relaksasyona neden olur. Bu durum, üreteral peristaltizmde azalmaya ve mesane tonusunda düşüşe yol açar (McDougal et al., 2015). Hipotonik mesane, kapasitenin artmasına ve miksiyon sonrası rezidüel idrar hacminin yükselmesine neden olarak üriner staz için zemin hazırlar (Ansaldi & Martinez de Tejada Weber, 2023).

Anatomik olarak, büyüyen uterus mesaneyi antero-süperiora doğru iter ve pelvik girimde üreterlere mekanik bası uygular (McDougal et al., 2015). Uterus gebelikte genellikle sağa doğru dekstrorotasyon gösterdiğinden ve sol tarafta sigmoid kolonun tampon görevi görmesinden dolayı, sağ üreter üzerindeki bası daha belirgindir (McDougal et al., 2015). Bu durum, gebelerin çoğunda görülen ve sağ tarafta daha şiddetli olan “fizyolojik hidronefroz ve hidrouretere” neden olur (Ansaldi & Martinez de Tejada Weber, 2023). Ayrıca, gebelikte glomerüler filtrasyon hızının artması ve idrarın kimyasal yapısındaki değişiklikler (glikozüri, alkalizasyon), bakteriyel üreme için elverişli bir ortam oluşturur (McDougal et al., 2015). Tüm bu faktörler, gebe olmayan kadınlarda spontan olarak temizlenebilecek bir bakteriürinin, gebelerde inatçı hale gelmesine

ve hızla piyelonefrite ilerlemesine neden olur (Ansaldi & Martinez de Tejada Weber, 2023).

Sınıflandırma

Gebelikte üriner sistem enfeksiyonları klinik bulgulara ve anatomik lokalizasyona göre üç ana başlıkta sınıflandırılır:

Asemptomatik Bakteriüri (ASB): Gebenin idrar yolu enfeksiyonuna dair herhangi bir semptomu olmamasına rağmen, idrar kültüründe patojen bakterilerin anlamlı sayıda üremesi durumudur (Nicolle et al., 2019). Tanısal eşik değer, uygun alınmış orta akım idrar örneğinde tek bir tür bakterinin >100.000 (10^5) koloni oluşturan birim (CFU)/mL olarak kabul edilmektedir (Nicolle et al., 2019).

Akut Sistit (Alt İYE): Enfeksiyonun mesane ile sınırlı olduğu durumdur. Dizüri, pollakiüri, “urgency” (acil idrar yapma hissi), suprapubik ağrı, noktüri ve hematüri ile karakterizedir (Glaser & Schaeffer, 2015). Gebelikteki fizyolojik sık idrara çıkma şikayeti ile karışabileceğinden, tanının idrar kültürü ile doğrulanması önemlidir (Kalinderi et al., 2018). Genellikle ateş ve sistemik bulgular eşlik etmez.

Akut Piyelonefrit (Üst İYE): Bakterilerin asendan yolla renal parankimi invaze etmesi sonucu oluşan, ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), yan ağrısı (kostovertebral açı hassasiyeti), bulantı, kusma ve sistemik inflamatuvar yanıt bulguları ile seyreden ciddi bir tablodur (Hill et al., 2005).

Tanı ve Tarama Kriterleri

Asemptomatik bakteriürinin piyelonefrite ilerleme riskinin yüksek olması ve potansiyel obstetrik komplikasyonlar nedeniyle, uluslararası kılavuzlar gebelikte evrensel taramayı önermektedir. Güncel öneriler, gebeliğin erken döneminde (tercihen ilk trimesterde

veya ilk prenatal vizitte) orta akım idrar kültürü ile tarama yapılmasını işaret eder (Nicolle et al., 2019 , Owens et al., 2019).

Tanı için altın standart, idrar kültürüdür. Klinik pratikte sıkça kullanılan hızlı idrar çubuğu (dipstick) testleri (lökosit esterase ve nitrit), gebelikte tarama için yeterli duyarlılığa sahip değildir (Rogozinska et al., 2016). Nitrit testi, bakterilerin nitratı nitrite indirgemesine dayanır; ancak Gram-pozitif bakteriler bu indirgemeyi yapmaz ve gebelikteki sık idrara çıkma, nitrit birikimi için gereken süreyi kısaltarak yalancı negatif sonuçlara yol açabilir. Çalışmalar, bu testlerin duyarlılığının %34-92 arasında değiştiğini göstermektedir (Rogozinska et al., 2016).

Piyelonefrit şüphesi olan olgularda tanı; klinik bulgular ve idrar tetkikindeki piyüri/bakteriüri varlığı ile desteklenir. Kolombiya Obstetrik ve Jinekoloji Federasyonu (FECOLSOG) konsensüsüne göre, tedavi öncesi mutlaka idrar kültürü alınmalıdır (Güçlü Öneri) (FECOLSOG, 2023).

Yönetim ve Tedavi

Gebelikte İYE yönetimi temel olarak ACOG ve IDSA (Infectious Diseases Society of America) prensiplerine dayanmakla birlikte , güncel tedavi hiyerarşisinin belirlenmesinde küresel antimikrobiyal direnç trendlerini yansıtan FECOLSOG (2023) konsensüsü gibi modern kanıta dayalı rehberler yol göstericidir.

Gebelikte İYE tedavisi, enfeksiyonun eradikasyonu ile maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesini amaçlar. Tedavi protokolleri; ayaktan oral tedavi (ASB ve Sistit için) ve yatarak parenteral tedavi (Piyelonefrit) olarak kategorize edilir.

Aseptomatik Bakteriüri ve Akut Sistit Tedavisi: ASB ve akut sistit tedavisinde genellikle 5 ila 7 günlük oral antibiyotik rejimleri tercih edilir. Tek doz fosfomisin kullanımı da, çoklu doz rejimlerine benzer kür oranları ve hasta uyumu kolaylığı nedeniyle

popüler bir seçenektir (Wang et al., 2020 ; Widmer et al., 2015). Tedavi bitiminden 1-2 hafta sonra kürün teyidi için kontrol kültürü alınması önerilmektedir (Nicolle et al., 2019). Grup B Streptococcus bakteriyürisi, bakteri miktarına bakılmaksızın, gebeliğin herhangi bir döneminde saptandığında mutlaka intrapartum antibiyotik profilaksisi gerektiren bir durum olarak kabul edilmelidir (Nicolle et al., 2019).

Akut Piyelonefrit Yönetimi: Akut piyelonefritli gebelerin yönetimi agresif olmalıdır. FECOLSOG (2023) ve ACOG (2023) rehberleri, bu hastaların maternal sepsis ve sistemik komplikasyonlar açısından yakın izlemi için başlangıç tedavisinin hastanede parenteral antibiyoterapi ve hidrasyon ile yapılmasını standart yaklaşım olarak kabul eder. Ayaktan tedavi, yalnızca <24 hafta gebeliklerde, ateşsiz, komorbiditesi olmayan ve oral alımı tolere edebilen çok seçilmiş vakalarda düşünülebilir ancak kanıt düzeyi düşüktür (Vazquez & Abalos, 2011).

Ampirik tedavi seçiminde FECOLSOG konsensüsü şu hiyerarşiyi önermektedir (FECOLSOG, 2023); bu sıralama, ACOG güvenlik prensiplerini temel alan uluslararası literatür verileri (Glaser & Schaeffer, 2015) ile tam bir paralellik göstermektedir.

Birinci Seçenek: İkinci kuşak sefalosporinler (örn. Sefuroksim). Klinik ve mikrobiyolojik kür oranlarını iyileştirmek amacıyla tercih edilir.

İkinci Seçenek: Aminoglikozidler (örn. Gentamisin, Amikasin). Risk-fayda dengesi gözetilerek ikinci veya üçüncü trimesterde kullanılabilir (FECOLSOG, 2023).

Üçüncü Seçenek: Üçüncü kuşak sefalosporinler (örn. Seftriakson). Mikrobiyal direnç indüksiyonu riskinin yüksek olması nedeniyle daha alt sıralarda önerilmektedir (FECOLSOG, 2023).

Dirençli Olgular: GSBL üreten organizma öyküsü veya şüphesinde Karbapenemler (örn. Meropenem) düşünülmelidir (FECOLSOG, 2023).

Tedavi süresi açısından, hasta en az 48 saat boyunca ateşsiz seyrettiğinde ve klinik semptomlarda düzelme sağlandığında oral tedaviye geçilebilir. Toplam tedavi süresi, hastanın klinik yanıtına göre belirlenmelidir; komplikasyonsuz ve tedaviye yanıt veren hastalarda 7-10 gün yeterli görülmekle birlikte, yavaş klinik yanıt alınan veya bakteriyemi saptanan vakalarda nüksü ve sekel kalmasını önlemek için sürenin 14 güne tamamlanması önerilmektedir (Glaser & Schaeffer, 2015)

Tablo 1: Gebelikte Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Antibiyotik Tedavisi ve Güvenlik Profilleri

Endikasyon	Antibiyotik Ajan	Dozaj ve Uygulama	Gebelikte Güvenlik ve Klinik Notlar
ASB ve Akut Sistit	Nitrofurantoin	100 mg oral (Günde 2 kez), 5-7 gün	1. Trimesterde (özellikle 38. günden önce) kullanımı hipoplastik sol kalp sendromu gibi malformasyon riskleri ile ilişkilendirilmiştir (Bookstaver et al., 2015). Bu mutlak bir kontrendikasyon olmayıp, güvenli alternatiflerin bulunduğu durumlarda tercih edilmemesi önerilir. Nitrofurantoin sadece mesane lümeninde terapötik konsantrasyonlara ulaştığı için piyelonefrit tedavisinde yeri yoktur) ACOG'un güncel komite görüşleri doğrultusunda; nitrofurantoin ve sulfonamidlerin ikinci ve üçüncü trimesterde ilk seçenek ajanlar arasında yer aldığı bildirilmektedir (Bookstaver et al., 2015)

	Sefaleksin	250-500 mg oral (Günde 4 kez), 5-7 gün	Güvenlik profili yüksektir (Kategori B). E. coli direnci takip edilmelidir (Bookstaver et al., 2015).
	Fosfomisin	3 g saşe oral (Tek Doz)	Geniş spektrumlu. Tek doz kullanımı, 7 günlük rejimlerle benzer klinik kür sağlar ve uyumu artırır (Wang et al., 2020). Böbrek parankiminde yeterli konsantrasyona ulaşamadığından sadece alt İYE (sistit ve ASB) tedavisinde endikedir (Bookstaver et al., 2015).
	Amoksisilin-Klavulanat	500 mg (3x1) veya 875 mg (2x1), 5-7 gün	Gebelikte güvenlidir. E. coli direnci yüksek olabilir (Bookstaver et al., 2015).
	TMP-SMX	800/160 mg oral (Günde 2 kez)	1. Trimesterde nöral tüp defekti ve 3. Trimesterde kernikterus riski nedeniyle kontrendikedir (Bookstaver et al., 2015).
Akut Piyelonefrit (Ampirik)	Sefuroksim	750 mg IV (8 saatte bir)	FECOLSOG Konsensüsü tarafından ampirik tedavide birinci seçenek olarak önerilmektedir (FECOLSOG, 2023).
	Gentamisin / Amikasin	5 mg/kg veya 15 mg/kg IV (Günde 1)	FECOLSOG tarafından ikinci seçenek. Ototoksisite ve nefrotoksisite riski vardır (FECOLSOG, 2023).
	Seftriakson	1-2 g IV (Günde 1 kez)	FECOLSOG tarafından üçüncü seçenek (Direnç indüksiyonu riski).
	Meropenem	1 g IV (8 saatte bir)	Dirençli (GSBL) olgularda birinci seçenektir (FECOLSOG, 2023).

Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Gebelikte yetersiz tedavi edilen İYE'ler, fizyolojik adaptasyon mekanizmalarının da etkisiyle ciddi morbiditeye yol açabilir.

Maternal Komplikasyonlar: Piyelonefrit geçiren gebelerde sistemik komplikasyon riski yüksektir. Wing ve arkadaşlarının geniş kapsamlı analizine göre, piyelonefritli gebelerde sepsis riski enfeksiyonu olmayanlara göre 56,5 kat artmıştır (Wing et al., 2014). Ayrıca Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) riski 12,5 kat, akut böbrek hasarı riski 16,5 kat daha yüksektir. Gebelerin %20-40'ında enfeksiyona sekonder anemi görülür (Hill et al., 2005). Bakteriyemi, piyelonefritli gebelerin yaklaşık %15-20'sinde saptanır (Wing et al., 2014).

Fetal Komplikasyonlar: İYE'nin fetal sonuçlar üzerindeki etkisi literatürde tartışmalıdır. Tarihsel çalışmalar, tedavi edilmeyen ASB'nin erken doğum ve düşük doğum ağırlığı (LBW) ile güçlü bir ilişkisi olduğunu öne sürmüştür. Ancak, yakın tarihli bazı çalışmalar, ASB tedavisi ile erken doğum riskinin azalması arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (Kazemier et al., 2015). Buna karşın, semptomatik İYE ve özellikle akut piyelonefrit varlığında erken doğum eylemi riski (OR 1.3) ve düşük doğum ağırlığı riski devam etmektedir (Wing et al., 2014). Ayrıca, GBS bakteriürisi ve E. coli kaynaklı maternal enfeksiyonlar, neonatal sepsis riskini artırmaktadır (Gonçalves et al., 2022).

Sonuç olarak, gebelikte üriner sistem enfeksiyonları, asemptomatik dönemden sepsise kadar değişen geniş bir yelpazede seyreder. Erken tanı ve kültüre dayalı, kanıta dayalı antibiyoterapi, maternal ve fetal sağlığı korumak için elzemdir.

REFERANS LÍSTESI

Ansaldi, Y., & Martinez de Tejada Weber, B. (2023). Urinary tract infections in pregnancy. *Clinical Microbiology and Infection*, 29(10), 1249–1253. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.015>

Bookstaver, P. B., Bland, C. M., Griffin, B., Stover, K. R., Eiland, L. S., & McLaughlin, M. (2015). A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy*, 35(11), 1052–1062. <https://doi.org/10.1002/phar.1649>

Cuadrado, J., Molina, J., & Angel, E. (2022). Perfil de resistencia antimicrobiana en gestantes colombianas con infección urinaria alta: Revisión sistemática de alcance. XXXIII Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología, Medellín, Colombia.

Glaser, A. P., & Schaeffer, A. J. (2015). Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. *Urologic Clinics of North America*, 42(4), 547–560.

Gonçalves, B. P., Procter, S. R., Paul, P., Chandna, J., Lewin, A., Seedat, F., ... Lawn, J. E. (2022). Group B streptococcus infection during pregnancy and infancy: estimates of regional and global burden. *The Lancet Global Health*, 10(6), e807–e819.

Grupo desarrollador del consenso (FECOLSOG). (2023). Consenso para el tratamiento de la infección de vías urinarias altas durante la gestación. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 74(1), 37–52.

Hill, J. B., Sheffield, J. S., McIntire, D. D., & Wendel, G. D., Jr. (2005). Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 105(1), 18–23.

Kalinderi, K., Delkos, D., Kalinderis, M., Athanasiadis, A., & Kalogiannidis, I. (2018). Urinary tract infection during pregnancy: Current concepts on a common multifaceted problem. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 38(4), 448–453.

Kazemier, B. M., Koningstein, F. N., Schneeberger, C., Ott, A., Bossuyt, P. M., de Miranda, E., ... Geerlings, S. E. (2015). Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(11), 1324–1333.

McDougal, W. S., Wein, A. J., Kavoussi, L. R., Partin, A. W., & Peters, C. A. (2015). *Campbell-Walsh urology* (11th ed.). Elsevier Health Sciences.

Nicolle, L. E., Gupta, K., Bradley, S. F., Colgan, R., DeMuri, G. P., Drekonja, D., ... Siemieniuk, R. (2019). Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 68(10), e83–e110. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1121>

Owens, D. K., Davidson, K. W., Krist, A. H., Barry, M. J., Cabana, M., Caughey, A. B., ... Wong, J. B. (2019). Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*, 322(12), 1188–1194. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13069>

Rogozinska, E., Formina, S., Zamora, J., Mignini, L., & Khan, K. S. (2016). Accuracy of onsite tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 128(3), 495–503.

Sabharwal, E. R. (2012). Antibiotic susceptibility patterns of uropathogens in obstetric patients. *North American Journal of Medical Sciences*, 4(7), 316–319.

Salari, N., Khoshbakht, Y., Hemmati, M., Khodayari, Y., Khaleghi, A. A., Jafari, F., ... Mohammadi, M. (2023). Global prevalence of urinary tract infection in pregnant mothers: A

systematic review and meta-analysis. *Public Health*, 224, 58–65.
<https://doi.org/10.1016/j.puhe.2023.08.016>

Smaill, F. M., & Vazquez, J. C. (2019). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11), CD000490.

Vazquez, J. C., & Abalos, E. (2011). Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD002256.

Wang, T., Wu, G., Wang, J., Cui, Y., Ma, J., Zhu, Z., ... Wu, J. (2020). Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(1), 106018.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106018>

Widmer, M., Lopez, I., Gülmezoglu, A. M., Mignini, L., & Roganti, A. (2015). Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11), CD000491.
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000491.pub3>

Wing, D. A., Fassett, M. J., & Getahun, D. (2014). Acute pyelonephritis in pregnancy: An 18-year retrospective analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 210(3), 219.e1–219.e6.

Yefet, E., Bejerano, A., Iskander, R., Zilberman Kimhi, T., & Nachum, Z. (2023). The association between gestational diabetes mellitus and infections in pregnancy: Systematic review and meta-analysis. *Microorganisms*, 11(8), 1956.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11081956>

BÖLÜM 6

OVARIAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU (OHSS)

ELİF GÖRKEM BADEMCİ¹

Giriş

Ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS), yardımcı üreme teknolojisi (ART) sırasında kontrollü ovarian hiperstimülasyondan (COH) kaynaklanan iyatrojenik bir komplikasyondur. İnsidansı in vitro fertilizasyon (IVF) vakalarında %0,5-4 iken, literatürde olgu sunumu seklinde spontan olgular da bildirilmiştir. Polikistik over sendromu (PCOS) olanlarda orta-şiddetli OHSS insidansı ise %15,4'tür.(Swanton vd., 2010; Tummon vd., 2005)

Patofizyoloji

İnsan koryonik gonadotropinin (hCG) ekzojen veya endojen olarak artmasıyla oluştuğu bilinmektedir. (Kumar vd., 2011) Patofizyolojide, çok sayıda korpus luteum tarafından salgılanan anjiyojenik ve vazoaaktif sitokinlerin rol aldığı düşünülmektedir. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF), anjiotensinojen, anjiyotensin 1-2, histamin ve prorenin prostasiklinler artmış kapiller

¹ Uzman Doktor, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, 0009-0005-1648-2176

permeabiliteye neden olur. Bunun sonucunda üçüncü boşluklara büyük miktarda sıvı kaçağı meydana gelir ve hemokonsantrasyon ile hiperkoagülobiliteye yatkınlık oluşur.(Chen vd., 2008; Elchalal & Schenker, 1997) Sıvı kaçağı esas olarak abdominal boşluğa olmakla birlikte, daha ağır vakalarda plevral ve perikardiyal alana da olabilmektedir.(Çetin vd., 2016)

Risk Faktörleri

- PCOS (Tummon vd., 2005)
- OHSS öyküsü (Delvigne & Rozenberg, 2002)
- Genç yaş (Zheng vd., 2023)
- Düşük vücut kitle indeksi (VKİ)
- Yüksek veya hızlı yükselen serum östradiol (E2) seviyesi ($E2 \geq 4000$ pg/ml)
- Bazal serum anti-müllerian hormon (AMH) düzeyinin ≥ 3.5 ng/mL olması
- Fazla sayıda oosit toplanması ($>15 \sim 18$ oosit) (Grynnerup vd., 2022)
- Luteal faz desteği için progesteron yerine hCG kullanmak.
- Gebelik oluşması (özellikle çoğul ve molar gebelik gibi suprafizyolojik hCG seviyeleri ile seyreden gebelikler) (Soave & Marci, 2014)

Tanı

OHSS tanısı klinik olarak konur ve klinik semptomların şiddetine göre sınıflandırılır:

Tablo 1: Golan Kriterleri

Hafif OHSS	Grade 1	Abdominal gerginlik ve distansiyon mevcuttur.
	Grade 2	Grade 1'e bulantı, kusma, ishal eklenir. Over ölçüleri 5-12 santimetredir (cm).
Orta şiddette OHSS	Grade 3	Hafif form ile birlikte ultrasonografide (USG) asit görülür. Kan beyaz küre sayısı (WBC) 15,000/ml' dir.
Şiddetli OHSS	Grade 4	Klinik olarak asit, hidrotoraks ve solunum güçlüğü tablosu eklenir.
	Grade 5	Azalmış kan volümü, artmış hematokrit, bozulmuş koagülasyon ve renal fonksiyon testleri vardır.

Kaynak:(Golan vd., 1989)

Tablo 2: Şiddetli ve Kritik OHSS için Navot kriterleri

Şiddetli OHSS	Kritik OHSS
• Plevral efüzyon • Hematokrit (htc)>%45 • Kreatinin: 1.0-1,5 mg/dl • Oligüri • Karaciğer enzimlerinde artış • Hiponatremi • Hiperkalemi • Anazarka	• Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) • Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) • Venöz/arteriyel tromboz ve pulmoner emboli • Perikardiyal efüzyon • Htc>%55 • Wbc $\geq$ 25,000/mm³ • Oligo/anüri • Kreatinin$\geq$1,6 mg/dl • Renal yetmezlik

Kaynak:(Navot vd., 2016)

OHSS, başlangıç zamanına göre de sınıflandırılabilir: **erken başlangıçlı OHSS** ekzojen hCG uygulamasını takiben ilk 9 gün içinde ortaya çıkar ve gebelik oluşmazsa genellikle 7 gün içinde düzelir. **Geç başlangıçlı OHSS** ise plasental endojen hCG' den kaynaklanır ve ilk 9 günden sonra gelişir. Daha şiddetli ve uzun süreli olma eğilimindedir. (Grossman vd., 2010)

OHSS'den Korunma Stratejileri

- Risk grubunda yer alan hastalarda daha düşük dozda gonadotropin (100- 150IU) ile tedaviye başlanması önerilir.
- [Oosit matürasyonunun son aşamasını tetiklemek için GnRH agonistlerinin](#) (Leuprolid) kullanımı, yüksek riskli hastalarda hem erken hem de geç dönem OHSS' yi önlemede birinci basamak yöntem olarak düşünülmelidir. (Busso vd., 2010)
- Riskli hastalarda, agonist veya antagonist ile hipofizer supresyon yapılırken, serum E2 düzeyinin hCG yapılabilir düzeye inmesi için gonadotropin tedavisini kesmek (coasting) şiddetli OHSS riskini azaltmaktadır. (Levinsohn-Tavor vd., 2003)
- Luteal faz desteği için hCG yerine vajinal veya intramüsküler progesteron kullanılabilir. (Elgindy vd., 2018)
- Dopamin agonisti uygulamasının hCG tetikleme zamanına yakın bir zamanda yapılmasının orta ila şiddetli OHSS vakalarının sıklığını azalttığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur.
- Albumin veya mannitol gibi hacim genişleticilerin, orta veya şiddetli OHSS gelişme riski yüksek olan hastalarda kullanılması önerilmez. (*Prevention of Moderate and Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, t.y.)

Tedavi

OHSS genellikle kendini sınırlayan ve konservatif olarak yönetilebilen bir hastalıktır. Hafif olgular analjezik (asetaminofen veya opioidler), gerekirse antiemetik ve fiziksel aktivite kısıtlaması

ile ayaktan takip edilebilir. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİ) renal fonksiyonları daha da bozabileceği için önerilmez (Çetin vd., 2016) Ciddi abdominal ağrı veya peritoneal bulgular, tedaviye dirençli bulantı-kusma ve kritik OHSS bulguları varlığında ise hasta hospitalize edilmelidir. (FRCOG vd., 2016)

Öncelikle hemokonsantrasyonu ortadan kaldırmak ve yeterli diürezi sağlamak için intravenöz sıvı tedavisi planlanır; dekstran, mannitol ve albümin gibi volüm genişleticiler verilebilir. Günlük aldığı ve çıkardığı sıvı miktarı ile kilo takibi yapılır. Tromboemboliye yatkınlık nedeniyle varis çorabı önerilir ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılır. (FRCOG vd., 2016) VEGF salınımını önlemesi için dopamin agonisti olan kabergolin başlanabilir. hCG günü başlanır ve 8 gün boyunca 0,5 miligram/gün dozunda kullanılır.(Baumgarten vd., 2013; Rollene vd., 2009) Asit ve hidrotoraks bulguları için parasentez/torasentez yapılabilir. Parasentezde günlük boşaltılan sıvının 4 litreyi geçmemesi önerilir. (Mt vd., 2008) Diüretik tedavinin ve tuz kısıtlamasının faydası net gösterilememiştir. (Vloeberghs vd., 2009)

Kaynakça

Baumgarten, M., Polanski, L., Campbell, B., & Raine-Fenning, N. (2013). Do dopamine agonists prevent or reduce the severity of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction? A systematic review and meta-analysis. *Human Fertility*, 16(3), 168-174. <https://doi.org/10.3109/14647273.2013.833348>

Busso, C. E., Garcia-Velasco, J. A., Simon, C., & Pellicer, A. (2010). Prevention of OHSS: Current strategies and new insights. *Middle East Fertility Society Journal*, 15(4), 223-230. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2010.06.013>

Chen, S.-U., Chen, C.-D., & Yang, Y.-S. (2008). Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS): New Strategies of Prevention and Treatment. *Journal of the Formosan Medical Association*, 107(7), 509-512. [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(08\)60162-X](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(08)60162-X)

Çetin, C., Göktolga, Ü., & Çetin, T. (2016, Aralık 30). *Her Yönüyle Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu*. <https://www.tjrms.org/>

Delvigne, A., & Rozenberg, S. (2002). Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A review. *Human Reproduction Update*, 8(6), 559-577. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.6.559>

Elchalal, U., & Schenker, J. G. (1997). The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome—Views and ideas. *Human Reproduction*, 12(6), 1129-1137. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.6.1129>

Elgindy, E. A., Sibai, H., Mostafa, M. I., Gibreel, A., Darwish, E., & Maghraby, H. (2018). Towards an optimal luteal support modality in agonist triggered cycles: A randomized clinical

trial. *Human Reproduction*, 33(6), 1079-1086.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dey054>

FRCOG, Manchester, Drakeley, A., MRCOG, M., FRCOG, MR, & Hamoda, H. (2016, Şubat 26). *The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (Green-top Guideline No. 5)*. RCOG. <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/the-management-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome-green-top-guideline-no-5/>

Golan, A., Ron-el, R., Herman, A., Soffer, Y., Weinraub, Z., & Caspi, E. (1989). Ovarian hyperstimulation syndrome: An update review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 44(6), 430-440. <https://doi.org/10.1097/00006254-198906000-00004>

Grossman, L. C., Michalakis, K. G., Browne, H., Payson, M. D., & Segars, J. H. (2010). The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: An unrecognized compartment syndrome. *Fertility and Sterility*, 94(4), 1392-1398. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.1662>

Grynnerup, A. G., Løssl, K., Toftager, M., Bogstad, J. W., Prætorius, L., Zedeler, A., & Pinborg, A. (2022). Predictive performance of peritoneal fluid in the pouch of Douglas measured five days after oocyte pick-up in predicting severe late-onset OHSS: A secondary analysis of a randomized trial. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 274, 83-87. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.05.004>

Kumar, P., Sait, S. F., Sharma, A., & Kumar, M. (2011). Ovarian hyperstimulation syndrome. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 4(2), 70-75. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.86080>

Levinsohn-Tavor, O., Friedler, S., Schachter, M., Raziel, A., Strassburger, D., & Ron-El, R. (2003). Coasting-what is the best

formula? *Human Reproduction*, 18(5), 937-940.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deg230>

Mt, O., C, B., G, O., S, U., Em, A., & Y, S. (2008). Removal of ascites up to 7.5 liters on one occasion and 45 liters in total may be safe in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 24(11).
<https://doi.org/10.1080/09513590802342882>

Navot, D., Bergh, P. A., & Laufer, N. (2016). Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: Prevention and treatment. *Fertility and Sterility*, 58(2), 249-261.
[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55188-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55188-7)

Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: A guideline (2023) - practice guidance. (t.y.). Geliş tarihi 01 Şubat 2026, gönderen <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/prevention-and-treatment-of-moderate-and-severe-ovarian-hyperstimulation-syndrome-a-guideline/>

Rollene, N. L., Amols, M. H., Hudson, S. B. A., & Coddington, C. C. (2009). Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome using a dopamine agonist and gonadotropin releasing hormone antagonist: A case series. *Fertility and Sterility*, 92(3), 1169.e15-1169.e17. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.062>

Soave, I., & Marci, R. (2014). Ovarian stimulation in patients in risk of OHSS. *Minerva Ginecologica*, 66(2), 165-178.

Swanton, A., Story, L., McVeigh, E., & Child, T. (2010). IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 149(1), 68-71.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.11.017>

Tummon, I., Gavrilova-Jordan, L., Allemand, M. C., & Session, D. (2005). Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: A systematic review*. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*, 84(7), 611-616. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00788.x>

Vloeberghs, V., Peeraer, K., Pexsters, A., & D'Hooghe, T. (2009). Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 23(5), 691-709. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.02.006>

Zheng, D., Shi, Y., Wang, Y., Li, R., Long, X., & Qiao, J. (2023). The Incidence of Moderate and Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Hospitalized Patients in China. *Health Data Science*, 3, 0009. <https://doi.org/10.34133/hds.0009>

BÖLÜM 7

Distosi: Etiyoloji, Tanı ve Kanıta Dayalı Yönetimde Kapsamlı Bir Yaklaşım

Erkan MAVİGÖK¹

Giriş

Doğum eyleminin progresyonundaki yetersizlik olarak tariflenen distosi, modern obstetri pratiğinin en çetrefilli klinik ikilemlerinden biri olmayı sürdürmektedir. Bu durum, yalnızca dünya genelinde primer sezaryen oranlarını etkileyen birincil faktör olmakla kalmaz (2) , aynı zamanda hem maternal hem de neonatal morbidite açısından ciddi riskler barındıran karmaşık bir süreçtir (12). Bu bölüm, distosinin altında yatan etiyolojik mekanizmalardan başlayarak, doğumun seyrini izlemedeki temel dayanak olan partogramın inceliklerine, güncel yönetim stratejilerine ve belki de doğumhanedeki en kritik acillerden biri olan omuz distosisinin yönetimine kadar uzanan geniş bir yelpazede, konuyu derinlemesine analiz etmeyi hedeflemektedir. Amaç, klinisyeni, kanıta dayalı güncel veriler ve uluslararası kılavuzlar ışığında, doğru tanı ve etkin yönetim için gerekli donanıma ulaştırmaktır.

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye E-posta: erkanmavigok@ksu.edu.tr

1. Etiyoloji: Distosinin Temeli - "Üç P" Paradigması ve Ötesi

Distosinin çok faktörlü etiyojisini aydınlatmada, obstetrik düşüncenin temel taşlarından biri olan "Üç P" paradigması— Powers (Güçler), Passenger (Yolcu), Passage (Yol) —hala merkezi bir rol oynamaktadır (8). Ancak bu mekanistik modelin, doğumun karmaşıklığını tam olarak açıklayamadığı ve güncel yaklaşımların bu denkleme psikososyal faktörleri de dahil ettiği unutulmamalıdır.

1.1. Güçler (Powers): Uterusun Biyomekanik Performansı

Doğum eyleminin ilerlemesindeki itici güç, uterin myometriyumun senkronize kasılma aktivitesidir. Bu aktivitedeki yetersizlikler, distosinin en sık karşılaşılan nedenidir.

- **Optimal Uterin Aktivite:** Etkili bir doğum için gerekli olan uterin aktivitenin objektif ölçütü, internal tokometri ile saptanan Montevideo Üniteleridir (MVU). Aktif fazda eylemin ilerlemesi için 200 MVU'nun üzerindeki bir aktivitenin genellikle yeterli olduğu kabul görmektedir (6,2).
- **Disfonksiyonel Uterin Aktivite:** Klinik pratikte iki ana formda karşımıza çıkar:
 - **Hipotonik Disfonksiyon:** Bu tabloda uterin kontraksiyonlar yetersiz güçte ve/veya sıklıktadır. Genellikle aktif fazda belirginleşen bu durum, oksitosin augmentasyonuna oldukça iyi yanıt verir ve uterin aşırı gerilme gibi faktörlerle tetiklenebilir (15).
 - **Hipertonik veya Koordine Olmayan Disfonksiyon:** Daha nadir olmakla birlikte, bu durumda sık, ağırlı fakat servikal dilatasyonda etkisiz, inkoordine kasılmalar söz konusudur. Artmış bazal tonus, uteroplental perfüzyonu bozarak fetal iyilik halini tehlikeye atabilir. Oksitosin kullanımının durumu ağırlaştırabileceği bu tabloda,

terapötik dinlenme (analjezi/sedasyon) öncelikli yaklaşımdır (8).

- **Sekonder Güçlr:** İkinci evrede devreye giren maternal ıkınma eforu, fetal inişin son aşaması için vazgeçilmezdir. Özellikle epidural analjezinin yoğun etkisine veya maternal yorgunluğa bağlı olarak bu güçlerdeki yetersizlik, ikinci evrenin uzamasında önemli bir rol oynar (2).

1.2. Yolcu (Passenger): Fetal Faktörlerin Rolü

Fetusun kendisi, doğum eyleminin seyrini belirleyen en önemli değişkenlerden biridir.

- **Fetal Makrozomi:** 4000-4500 gram üzeri fetal ağırlık, sefalopelvik uyumsuzluk (CPD) riskini belirgin şekilde artırır. Maternal diyabet varlığında, makrozomiden bağımsız olarak artan omuz-gövde oranı nedeniyle distosi riski daha da yükselir (3).
- **Anormal Prezantasyon ve Pozisyon:**
 - **Oksiput Posterior (OP) ve Oksiput Transvers (OT) Pozisyonları:** Bu persistan pozisyon anomalileri, fetal başın daha geniş çaplarla pelvise girmesine neden olarak eylemi yavaşlatır. Şiddetli sırt ağrısı ile karakterize bu durumlar, operatif doğum ihtiyacını önemli ölçüde artırmaktadır (9, 15). Diğer malprezantasyonlar (makat, yüz, alın) ise mutlak sezaryen endikasyonları oluşturabilir.

1.3. Yol (Passage): Doğum Kanalının Anatomik Özellikleri

Doğum kanalı, hem kemik hem de yumuşak doku bileşenleriyle bir bütündür.

- **Kemik Pelvis:** Caldwell-Moloy sınıflamasına göre, özellikle android ve platipelloid pelvis tipleri, fetal başın angajmanını ve inişini zorlaştırarak mekanik distosiye zemin hazırlayabilir (7).

- **Yumuşak Doku Distosisi:** Dolu bir mesane gibi basit bir faktörden, alt uterin segmente yerleşmiş bir miyoma kadar değişen yumuşak doku engelleri, doğumun ilerlemesini mekanik olarak bloke edebilir.

2. Partogram: Doğum Eyleminin Grafiksel Anatomisi

Partogram, doğum eyleminin seyrini objektif ve dinamik bir biçimde görselleştiren, bu sayede de klinik karar alma süreçlerini standardize eden vazgeçilmez bir grafiksel enstrümandır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yaygınlaştırdığı kullanımı, özellikle anormal ilerlemenin erken saptanmasında kritik bir rol oynar (17). Partogramın doğru yorumlanması, fetal iyilik halinin (kalp hızı, amniyon sıvısı, moulding) ve doğum progresyonunun (servikal dilatasyon, fetal iniş) bütüncül bir değerlendirmesini gerektirir. DSÖ modelindeki Uyarı (Alert) ve Eylem (Action) çizgileri, müdahale veya sevk için objektif eşikler sunarak yönetimi kolaylaştırır (11).

3. Distosi Yönetimi: Sistematik ve Bireyselleştirilmiş Yaklaşımlar

Aktif fazda ilerlemenin durduğu ve bu durumun hipotonik uterin disfonksiyona bağlandığı vakalarda, farmakolojik müdahalenin temelini oksitosin ile augmentasyon oluşturur. Bu, doğum eyleminin en sık uygulanan medikal müdahalelerinden biridir ve etkinliği kadar potansiyel riskleri de bilinerek yönetilmelidir.

- **Oksitosin Augmentasyon Protokolleri:** Oksitosin, potent bir ilaç olması sebebiyle mutlak surette bir infüzyon pompası ile standardize edilmiş solüsyonlar içinde ve titiz bir protokole bağlı kalarak uygulanmalıdır. ACOG (2) gibi önde gelen otoriteler, temelde iki farklı yaklaşımı tanımlamaktadır:

- **Düşük Doz Protokolü:** Bu yaklaşım, uterin fizyolojiye daha yakın bir başlangıç hedefler. Genellikle 0,5 ila 2 mU/dakika arasında bir başlangıç dozu tercih edilir. Doz artışları ise daha temkinli bir şekilde, her 30 ila 60 dakikada bir 1-2 mU/dakika şeklinde yapılır. Bu protokolün temel avantajı, uterin takipne riskini minimize etme potansiyelidir.
- **Yüksek Doz Protokolü:** Bu rejim, terapötik uterin aktiviteye daha hızlı ulaşarak doğum süresini kısaltmayı amaçlar. Başlangıç dozu 6 mU/dakika gibi daha agresif bir seviyededir ve doz artışları her 15 ila 40 dakikada bir 3-6 mU/dakika gibi daha sık ve yüksek basamaklarla yapılır. Hızlı etki avantajına karşın, uterin takipne riskinin daha yüksek olduğu akılda tutulmalıdır.
- **İzlem ve Risk Yönetimi:** Hangi protokol seçilirse seçilsin, oksitosin infüzyonu süresince sürekli elektronik fetal monitorizasyon (EFM) bir lüks değil, bir zorunluluktur. En önemli komplikasyon, uterus kontraksiyonlarının sıklığındaki aşırı artış olan uterin takipne (ACOG tarafından 30 dakikalık bir ortalama 10 dakikada 5'ten fazla kontraksiyon olarak tanımlanır) durumudur. Bu durum, daha da ileri giderek kontraksiyonların birleştiği ve 2 dakikadan uzun sürdüğü tetanik kontraksiyonlara yol açabilir ve fetal hipoksi için ciddi bir risk faktörüdür. Takipne saptandığı anda, infüzyonun derhal durdurulması veya dozunun anlamlı şekilde azaltılması, maternal pozisyon değişikliği ve hidrasyon gibi proaktif adımlar atılmalıdır (2).

4. Omuz Distosisi: Öngörülemeyen Obstetrik Acil Durum

Omuz distosisi, öngörülemezliği ve saniyeler içinde müdahale gerektirmesi nedeniyle, doğumhanedeki en anksiyete yaratan ve potansiyel olarak en yıkıcı obstetrik acillerden biridir (13). İnsidansı %0,2 ila %3 arasında değişmekle birlikte, vakaların yarısına yakınında bilinen hiçbir risk faktörü bulunmaması, her doğumu potansiyel bir risk haline getirir (1).

4.1. Risk Faktörleri ve Yönetim Felsefesi

Fetal makrozomi ve maternal diyabet en bilinen risk faktörleri olsa da, omuz distosisinin temel özelliği öngörülemez olmasıdır. Bu nedenle yönetim felsefesi, prediksiyondan ziyade hazırlıklı olmaya ve sistematik müdahaleye dayanmalıdır.

4.2. Sistematik Yönetim: HELPERR Algoritması

Tanı, başın doğumunu takiben geri çekilmesiyle ("Kaplumbağa belirtisi") konur. O andan itibaren, zamanla yarışan, organize bir ekip çalışması gerekir. HELPERR anımsatıcısı, bu kaotik anı yönetmek için yapılandırılmış bir yol haritası sunar (1):

- **H elp (Yardım):** Ekip derhal aktive edilir.
- **E valuate for Episiotomy (Epizyotomi):** İnternal manevralar için alan yaratmak amacıyla değerlendirilir.
- **L egs (McRoberts Manevrası):** Annenin bacaklarının hiperflaksiyonu ile pelvisin anteroposterior çapını genişleten, oldukça etkili bir ilk basamak manevrasıdır (10).
- **P ressure (Suprapubik Bası):** Anterior omuzu adduksiyona getirme ve rotasyonunu sağlama amacı güder. Fundal bası ise kesinlikle kontrendikedir ve durumu ağırlaştırır (13).
- **E nter (İnternal Manevralar):** Rubin II veya Wood's Vida gibi rotasyonel manevralar, omuzların pelvisten kurtulmasını hedefler (14).

- **R emove the posterior arm (Posterior Kolun Çıkarılması):** Omuz kuşağının çapını en etkin şekilde azaltan ve genellikle sorunu çözen manevralardandır.
- **R oll the patient (Gaskin Manevrası):** Annenin dört ayak pozisyonuna getirilmesi, pelvik çapları değiştirerek omuzun serbestleşmesine yardımcı olabilir (5). Başarısız olunan durumlarda Zavanelli manevrası gibi son çare prosedürleri akla gelse de, bunlar yüksek morbidite taşır (14).

Sonuç

Distosi, mekanik, fizyolojik ve psikolojik unsurların iç içe geçtiği, tek bir tanı veya tedavi algoritmasına indirgenemeyecek kadar heterojen bir klinik tablodur. Başarılı yönetim, doğumun doğal ritmine saygı duyan bir sabır ile gerektiğinde zamanında ve doğru müdahalede bulunma becerisini birleştiren bir klinik bilgelik gerektirir. Sunulan kanıta dayalı yaklaşımlar ve algoritmalar, bu zorlu klinik senaryolarda klinisyene yol göstererek her anne ve bebek için en optimal sonuca ulaşma hedefine hizmet etmektedir.

Referanslar

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2017). Practice Bulletin No. 178: Shoulder Dystocia. *Obstetrics & Gynecology*, 129 (5), e123-e133.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2019). Obstetric Care Consensus No. 1: Safe Prevention of the Primary Cesarean Delivery. *Obstetrics & Gynecology*, 133 (4), e283-e301. (Reaffirmed 2021).

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2020). Practice Bulletin No. 216: Macrosomia. *Obstetrics & Gynecology*, 135 (1), e18-e35.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2022). Practice Bulletin No. 229: Meconium-Stained Amniotic Fluid. *Obstetrics & Gynecology*, 139 (1), e1-e12.

Bruner, J. P., Simmons, S., & Bujold, E. (1998). The Gaskin maneuver for resolution of shoulder dystocia. *The Journal of Reproductive Medicine*, 43 (5), 439-441.

Caldeyro-Barcia, R., & Alvarez, H. (1952). Abnormal uterine action in labour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire*, 59 (5), 646-656.

Caldwell, W. E., & Moloy, H. C. (1933). Anatomical variations in the female pelvis and their effect in labor with a suggested classification. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 26 (4), 479-505.

Friedman, E. A. (1978). *Labor: Clinical Evaluation and Management* (2nd ed.). Appleton-Century-Crofts.

Gardberg, M., Laakkonen, E., & Tuppurainen, M. (2004). Intrapartum sonography and persistent occiput posterior position: a study of 408 deliveries. *Obstetrics & Gynecology*, 104 (4), 740-744.

Gherman, R. B., Goodwin, T. M., & Souter, I. (1997). The McRoberts' maneuver for the alleviation of shoulder dystocia: how successful is it? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 176 (3), 656-661.

Lavender, T., Cuthbert, A., & Smyth, R. M. D. (2018). Effect of partograph use on outcomes for women in spontaneous labour at term and their babies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8 (8), CD005461.

Neal, J. L., Lowe, N. K., Patrick, T. E., Cabbage, L. A., & Corwin, E. J. (2010). What is the slowest-yet-normal labor? *The Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, 39 (4), 361-369.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). (2012). *Shoulder Dystocia. Green-top Guideline No. 42*. RCOG Press.

Sandberg, E. C. (2005). The Zavanelli maneuver: a potentially revolutionary method for the resolution of shoulder dystocia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192 (1), 213-217.

Shields, S. G., Ratcliffe, S. D., Fontaine, P., & Leeman, L. (2016). Dystocia in Nulliparous Women. *American Family Physician*, 93 (6), 490-496.

Stewart, A., & Spiby, H. (2017). The partograph: A tool for team working and safe care. *British Journal of Midwifery*, 25 (12), 794-798.

World Health Organization (WHO). (1994). Partograph in the management of labour. *The Lancet*, 343 (8910), 1399-1404.

