

Kadın Doğum Özelinde Tedavi Yaklaşımları



Editör
DENİZ BALSAK
FATMA ZEHRA KURNUÇ

BİDGE Yayınları

Kadın Doğum Özelinde Tedavi Yaklaşımları

Editör: Prof. Dr. Deniz Balsak

Editör yard: Uzm. Dr. Fatma Zehra Kurnuç

ISBN: 978-625-6707-45-0

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2023

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

İÇİNDEKİLER	3
Erken Gebelik Kayıpları	5
Belma Gözde ÖZDEMİR.....	5
Rauf MELEKOĞLU	5
Kadın Hastalıkları ve Doğum da Aromaterapiye Güncel Yaklaşım	20
Gülden AYNACI.....	20
Jinekolojik Muayene İçin Başvuran Kadınlarda Pap Smear Sonuçlarının İncelenmesi: Retrospektif Çalışma	32
Ferhat ASLAN	32

Gebelikte Obstetri Dışı Abdominal Aciller	41
Ayşegül Mut Oğuzlar	41
Ömer Tarık Yalçın.....	41
Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	60
Ferhat ASLAN	60
Over kanseri moleküler biyolojisi: proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve tümör belirteçleri.....	68
Aysun FIRAT	68
Pelvic Floor Dysfunction Types And Physiotherapy In Women...	80
Elif Ganime AYGÜN	80
Özdal ERSOY	80
Cesarean Scar Pregnancy	95
Mevlut BUCAK	95

BÖLÜM I

Erken Gebelik Kayıpları

Belma Gözde ÖZDEMİR¹
Rauf MELEKOĞLU²

Giriş

“Erken gebelik kaybı” terimi birinci trimester intrauterin gebelik kayıplarını tanımlamak için kullanılan genel bir terminolojidir. Literatürde farklı terminolojiler (gecikmiş düşük, spontan düşük vs birbiri yerine kullanılabildiği için bu yazıda “erken gebelik kaybı” tercih edilmiş alt başlıklar ayrıca tanımlanmıştır. Gebelik kaybı, abortus, 20 haftaya kadar olan nonviable intrauterin gebelikleri tanımlamak için kullanılır. Erken gebelik kaybı, gestasyonun ilk 12 6/7 haftasındaki boş gebelik kesesi veya fetal kalp aktivitesinin izlenmediği embriyo veya fetüs içeren gebelik

¹ Selçuk Üniversitesi , Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Jinekolojik Onkoloji ,KONYA

² İnönü Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü,Perinatoloji ,MALATYA

kesesine sahip olan nonviable intrauterin gebeliğin kaybı olarak tanımlanır (1).

Gebelik kaybı gebeliğin en sık izlenen komplikasyonlarından biridir. Tüm gebelik kayıpların %80'i ilk trimesterde gerçekleşmektedir (2). İlk trimesterdeki gebelik kayıpları insidansı %31 gibi yüksek değerlere kadar çıkmaktadır, ancak klinik olarak görülmüş gebeliklerde bu oran %10'lara düşmektedir (3, 4) bu oran ikinci trimesterde %1'lere düşmektedir (5).

Terminoloji

Abortusların sınıflandırması şu şekildedir: abortus imminens, abortus insipiens, missed abortus, septik abortus, inkomplet abortus, komplet abortustur.

Abortus Imminens: Düşük tehditi demektir. Genelde hafif kanama veya lekelenme şeklinde bulgu vermektedir. Servikal os kapalı ve yeterli uzunluktadır. Açıklık yoktur. Abondan kanama genellikle gözlenmez. Gebelikler devam etse de bazen bu hastalarda komplikasyonlar kendini gösterebilmektedir. Bu kanamaların haberci bir durum olduğu düşünülebilir.

Abortus İnsipiens: Kaçınılmaz düşüktür. Servikal os açıktır. Genellikle kanama ve ağrı ile kendisini gösterir.

İnkomplet Abortus: Abort edilmiş olup içeride fetoplasental üniteye ait dokuların kaldığı abort türüdür.

Komplet Abortus: Abort edilmiş olup içeride fetoplasental üniteye ait dokuların olmadığı abort türüdür.

Septik Abortus: Daha çok eskiden görülen bir sınıf olmakla birlikte ciddi bir durumdur. Özellikle medikal veya cerrahi sağlık hizmetine ulaşımın olmadığı, hijyen yönü zayıf aletler veya maddeler kullanılarak abort edilmeye çalışıldığı durumlarda ortaya çıkar.

Missed Abortus: Semptomlar olmadan nonviable olan gebeliği tanımlamak için kullanılır.

Anembriyonik Gebelik: Anembriyonik gebelik kesesi olup içerisinde fetal eklerin olmaması durumudur. Kriterlerine göre incelendiğinde transvaginal ultrasonografik değerlendirmede gestasyonel kese çapı 25 mm ve üzerinde iken embriyo izlenmiyorsa, transvajinal takipte embriyo izlenmiyorsa, gestasyonel ve yolk izlendiği halde ≥ 11 gündür fetal pol izlenmiyor ise veya gestasyonel sakın izlendiği ve üzerinde 2 hafta geçmesine rağmen yolk sak ve fetal pol izlenmiyor ise anembriyonik gebelik tanısı konulur (6) (8).

Tanı

Bir kadın hamileliğin erken döneminde ağrı veya kanama semptomları ile başvurduğunda, ana tanı olasılıkları canlı bir intrauterin gebelik, başarısız bir intrauterin gebelik veya ektopik gebeliktir. Serum hCG ölçümü ve pelvik/transvajinal ultrasonografi genellikle yardımcıdır. Hayati tehlike arz eden bir durum ve acil müdahale gerektirmediği sürece, bu durumda kilit sorular şunlardır: “gebelik canlı mıdır?” “canlılığı belirsiz bir intrauterin gebelik mi?” veya “yeri bilinmeyen bir gebelik mi?”. Canlılığı belirsiz intrauterin gebelik ise, rahmi boşaltacak mıyız? (Tablo 1). Yeri bilinmeyen bir hamileliği olan bir kadın için, yanıt, şüpheli bir dış gebelik için tedaviye başlayıp başlamamaya karar vermede önemli bir rol oynar (6).

Tablo 1: Canlılığı Belirsiz İntrauterin Gebeliği Olan Bir Kadında Transvajinal Ultrasonografik Gebelik Kaybının Teşhisi için Kriterler (6)*

Gebelik kaybı için tanısal bulgular	Şüpheli ancak tanısal olmayan bulgular
CRL ≥ 7 mm ve kalp atışı yok	CRL < 7 mm ve kalp atışı yok
Ortalama kese çapı ≥ 25 mm ve embriyo yok	Ortalama kese çapı 16-24 mm ve embriyo yok
Yolk kesesi izlenmeyen gebelik kesesini gösteren bir muayeneden ≥ 2 hafta sonra kalp atışı olan embriyonun olmaması	Yolk kesesi olmayan gebelik kesesini gösteren bir taramadan 7-13 gün sonra kalp atışı olan embriyonun olmaması
Yolk kesesi ile gebelik kesesi gösteren bir muayeneden ≥ 11 gün sonra kalp atışı olan embriyonun olmaması	Yolk kesesi ile gebelik kesesi gösteren bir taramadan 7-10 gün sonra kalp atışı olan embriyonun olmaması
	Son adet döneminden sonra ≥ 6 hafta embriyo yokluğu
	Boş amniyon (görünür embriyo olmadan yolk kesesine bitişik görülen amniyon)
	Büyümüş yolk kesesi (> 7 mm)
	Embriyonun boyutuna göre küçük gebelik kesesi (ortalama kese çapı ve CRL arasındaki < 5 mm fark)

**The Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Consensus on early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy, Ekim 2012* Tablo 1: Canlılığı Belirsiz İntrauterin Gebeliği Olan Bir Kadında

Transvajinal Ultrasonografik Gebelik Kaybının Teşhisi için Kriterler

Risk Faktörleri

- a) **Artmış maternal ve paternal yaş:** Artmış maternal yaş, özellikle 35 yaş üstü gebeliklerde, kromozomal anomali riski belirgin arttığından buna paralel olarak gebelik kaybı riski de artmaktadır. Bir ulusal prospektif kohort çalışmasında gebelik kaybı riski 25-29 yaş arasında en düşük ile %10 iken, 45 yaş üstü gebeliklerde bu oran %57'ye çıkmaktadır (3). Artan baba yaşının etkisi biraz daha az net olmakla birlikte artan baba yaşı ile gebelik kaybı riski artmaktadır (7).
- b) **Önceki gebeliklerinde fetal kayıp:** Daha önceki gebelik kaybı öyküsü olan hastaların yeni gebeliğinde de fetal kayıp riski artmaktadır ve bu kaybedilen gebelik sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Eğer öncesinde bir gebelik kaybı var ise sonraki gebeliğinde bu risk 1.54, [OR, %95 CI 1.48-1.60]; iki gebelik kaybı riski var ise 2.21, [OR, %95 CI 2.03-2.41]; üç gebelik kaybı var ise 3.97, [OR, 95% CI 3.29-4.78] olmaktadır (3).
- c) **Maternal medikal problemler:** Çok sayıdaki maternal hastalıklar ve problemler gebelik kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar;
 1. **Enfeksiyon:** Tedavi edilmeyen sifiliz fetal kayıp ve ölü doğum riskinde yüzde 21 artışa yol açar (8). Onun dışında parvovirus B19, Zika virüs ve CMV diğer gebelik kaybı riskini artıran viral enfeksiyonlardır (9-11).
 2. **Dişabet:** Hem fetal anomali hem de gebelik kaybı riskini artırır. Prekonsepsiyonel öglisemik durum sağlanırsa risk bazal seviyeye iner

3. **Obezite:** Gebelik kaybı ile oldukça güçlü bir ilişkisi mevcuttur. Vücut kitle oranının 25'inde üzerinde olması riskte %70 gibi artışa neden olmaktadır [OR 1.67, %95 CI 1.25-2.25]
4. **Tiroid hastalıkları:** Hem hipertiroidi hem de hipotiroidi erken gebelik kaybı ile ilişkilidir (12).
5. **Stres:** Kronik ve akut stress gebelik kaybı riskini artırır (13).
6. **Kalıtımsal Trombofili:** Çoğu prospektif çalışmada trombofili ile gebelik kaybı arasında bir ilişki olduğu gösterilememiştir. Ancak retrospektif çalışmalarda ise gebelik kaybı için bir risk faktörü olduğu raporlanmıştır (heterozigot faktör V leiden, heterozigot protrombin 20210 ve protein C ve S eksikliği). Bu çalışmalar arasındaki farklılığın nedeni çalışmalardaki biyas ve heterojen grupların yer almasından kaynaklanmaktadır. Trombofili erken gebelik kaybı için majör bir risk faktörü değildir, ancak yüksek riskli grupta limitli bir etkisi olabilir(14-18).
7. **Rahim içi araç (RİA) varlığı:** RİA takılıyken hamilelik nispeten nadir olsa da, hamileliklerine devam etmeyi seçen hastalarda, RİA'yı çıkarmak yerine yerinde bırakmayı seçen kişilerde hamilelik kaybı riski daha yüksek görünmektedir (19).

Etiyoloji

Gebelik kayıplarında en sık izlenen neden anöploidi ve triploidi gibi yaşamla bağdaşmayan kromozomal anormalliklerdir. Ancak kromozomal anormallikler sık izlenmesine rağmen diğer nedenleri de göz önünde bulundurmak gerekir. Etiyolojide en sık faktörler aşağıda sıralanmıştır(20).

1. genetik nedenler

2. enfeksiyöz nedenler
3. immünolojik nedenler
4. implantasyon anormallikleri
5. uterusun anatomik anormallikleri
6. endokrin anormallikler

a) **Genetik nedenler:** Erken gebelik kayıpların %50-60'ı kromozomal bozukluklara bağlıdır. 6. gebelik haftasından önceki kayıplarda bu oran %70'lere çıkmaktadır (20). Ancak karyotip testi her zaman sonuç veremeyebilir. Fetal ölümden sonra geçen süre, kültür teknikleri gibi nedenlerden dolayı karyotip testi sonucu alma olasılığı %49 ile % 93 arasında değişmektedir (21). Kromozomal mikroarrayde sonuç alma olasılığı ise daha fazladır (%99) ve SNP-arrayde konvansiyonel karyotipte tespit edilemeyen ek %13 anormallik daha saptanabilir (22). Erken gebelik kayıpların %86-91'ini sayısal kromozomal anormallikler oluşturur. Bunlar anöploidiler (trizomi ve monozomi) ve poliploidilerdir. Trizomiler en sık grubu oluşturur (%52-63), ikinci sırada poliploidler (%17-21) ve üçüncü sırada monozomi X (%11-13) yer alır (20). Trizomi 16 abort materyalinde en sık izlenen anöploididir (23). Yapısal kromozom anormallikleri daha az sık zilenir. Bu grupta da erken gebelik kayıplarından sorumlu grup translokasyon ve inversiyonlardır. Bunların yarısı gametogenez sırasında gerçekleşen de novo anormalliklerdir. Diğer yarısı ise parental dengeli translokasyon veya invazyonun dengesiz gamet oluşturması ile oluşur (20). Plasentaya sınırlı mozaizm erken gebelik kayıpları için diğer bir genetik nedendir. Erken gebelik kayıpların yaklaşık %8'inden sorumludur (20). Ancak tanısı daha zordur. Plasentadan çoklu alanlardan sitogenetik inceleme gerektirir.

b) **Enfeksiyöz nedenler:** Çok sayıda enfeksiyöz ajan spontan gebelik kaybından sorumlu olabilir. Sitomegalovirüs, herpes

simpleks virüsü 1 ve 2, insan parvovirüs B19, enterovirüs, adenovirüs ve varicella-zoster virüsü gibi viral enfeksiyonlar erken gebelik kaybı için nedensel olarak gösterilmiş olmasına rağmen, gerçek zamanlı qPCR kullanan bir çalışmada, bunların başlangıçta varsayıldığı kadar önemli bir neden olduğunu bulamamıştır (24) (25) (26).

- c) **İmmünolojik nedenler:** Massif intervillöz fibrin depozit ve spesifik olmayan kronik villit ve/veya intervillosit erken gebelik kayıpların plasenta incelemelerinde görülen tanılardır. Artan fibrin birikimine veya doku faktörünü açığa çıkararak villöz yüzey üzerinde lokal olarak pıhtılaşma kaskadı aktive eden villus trofoblast bütünlüğünün bozulmasına yol maternal trombofili de dahil çok sayıda hastalık villöz maternal-fetal arayüze zarar verebilir. Sinsitiyotrofoblast hasarı, maternal antifosfolipid antikorları gibi dış faktörlerden veya fetal uzun zincirli yağ asidi eksikliği gibi içsel faktörlerden kaynaklanabilir (27) (28).
- d) **İmplantasyon anormallikleri:** Bir blastokistin implantasyonu oldukça kompleks bir durumdur çok sayıda faktör rol oynar. Şuanda implantasyonu bozan nedenlerin dağılımı ve sıklığı hakkında mevcut bir veri yoktur. Ancak erken gebelik başarısızlıklarının yaklaşık üçte ikisinde, esas olarak daha ince ve parçalanmış bir trofoblast kabuğu ve spiral arterlerin uçlarında lümene ektravillöz sitotrofoblast invazyonu ile karakterize edilen kusurlu plasenta oluşumu gösteren bir anatomik kanıt vardır (20).
- e) **Uterusun anatomik anormallikleri:** Genel popülasyonda, en sık arkuat ve parsiyel septat anomalileri olmak üzere %9.8 oranında uterus anomalisi vardır (29). Tekrarlayan spontan düşükleri olan kadınların %13-19'unda uterus malformasyonu vardır (30). Septat ve kısmen septat uterus, sistematik bir incelemede erken gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur (OR 2.89; %95 CI 1.024-.14) (29).

- f) **Endokrin anormallikler:** Tiroid disfonksiyonu ve tiroid otoimmünesinin hem tiroid antikorları pozitif ötiroid olduğu hem de tiroid antikoru negatif tiroid stimüle edici hormon düzeyi yüksek olduğu bir kadında infertilite ve gebelik kaybı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar var (31).

Erken Gebelik Kayıplarının Yönetimi

Erken gebelik kayıpların yönetiminde 3 farklı seçenek mevcuttur; ekspektan yaklaşım, medikal tedavi ve cerrahi tedavi. 20. gebelik haftasına kadar olan gebelik kayıpları için her üç yönetim seçeneği de uygulanabilir. Hastaya bir tedavi planı yapmak için her seçeneğin etkinliğini, müdahale derecesini, avantajlarını, risklerini ve komplikasyonlarını anlatmak ve tedaviyi hastanın tercihinine göre yapmak önemlidir.

Ekspektan Yönetim

Enfeksiyon, kanama ve diğer komplikasyon gelişmedi ise hasta beklemeyi tercih ediyor ise bekleme yönetimi tercih edilebilir. Ekspektan yönetim tercih edilecekse hasta seçimi ve hasta bilgilendirilmesi önemlidir. Ekspektan yönetim tercihinde hastanın hemodinamik olarak stabil olması ve enfeksiyon bulguları göstermemesi gerekir. Bir diğer önemli husus gebelik haftasıdır. 13 hafta üstü gebeliklerde bekleme stratejisinin başarısız olma ihtimali ve komplikasyon gelişme oranı daha yüksektir. İlk trimesterde ekspektan yaklaşımın başarı oranı %70-80'dir (32) (33) (34). Ekspektan yönetimde 4 haftanın sonunda hala başarı sağlanmadı ise medikal veya cerrahi tedavi seçeneklerine geçilmelidir. ACOG ikinci trimesterde güvenli olduğuna dair yeterli data olmadığı için ekspektan yönetimi önermemektedir (2).

Medikal Yönetim

Medikal yönetimde tercihen iki ajan kullanılır (mifepristone ve devamında misoprostol). Mifepristone bulunmayan ülkelerde misoprostol tek ajan olarak kullanılabilir. Ancak kombinasyon

tedavisine göre başarı oranı daha düşüktür. Mifepriston, progestin reseptörü ile yarışmalı olarak bağlanan ve desidual nekroz ile sonuçlanmasına neden bir antiprogestindir (35). Misoprostol ise bir prostaglandin E1 analogudur ve uterotonik olarak çalışır, uterusun kasılmasını ve gebelik dokusunu dışarı atılmasını sağlar (36). Medikal tedavinin başarı oranı yüksektir ve sonrasında uterusun kalan plasenta dokuları için cerrahi aspirasyon riski %8-9'dur. Kan ürünü transfüzyon ve enfeksiyon riski ise %1-2 den azdır (37). Bu ajanlar teratojendir. Eğer medikal tedavi faydalı olmazsa cerrahi yöntemlerle gebelik sonlandırılmalıdır. Medikal abortus için kontrendike olan durumlar; RİA bulunması, ciddi anemi, koagülopati, antikoagulan kullanımı, akut KC yetmezliği, nöbet öyküsü, glukokortikoid kullanımı, böbrek yetmezliği, multisistemik hastalık veya organ yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon bu grupta dikkate alınmaktadır.

Cerrahi Yönetim

Cerahi tedavi oldukça etkili ve hızlı sonuç alınan bir tedavidir (vakum aspirasyon). Cerrahi yönetimin riskleri esas olarak prosedürle ilgili risklerdir ve eksik tahliye, travma (örneğin, servikal laserasyon, uterusun perforasyonu), kanama, enfeksiyon ve intrauterin adezyon oluşumunu içerir. Nadiren, bir kişide uterus aspirasyonundan kaynaklanan cerrahi komplikasyonların bir sonucu olarak ek ameliyat gerektirebilir. Anemi veya kanama anormallikleri olan veya antikoagulan ilaç tedavisine ihtiyaç duyan kişiler için cerrahi tedavi tercih edilir.

Kaynaklar

1. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. London 2021.
2. American College of O, Gynecologists' Committee on Practice B-G. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol.* 2018;132(5):e197-e207.
3. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Haberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ.* 2019;364:l869.
4. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988;319(4):189-94.
5. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):240-6.
6. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M, Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of M, Exclusion of a Viable Intrauterine P, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1443-51.
7. Slama R, Bouyer J, Windham G, Fenster L, Werwatz A, Swan SH. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol.* 2005;161(9):816-23.
8. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013;91(3):217-26.
9. Xiong YQ, Tan J, Liu YM, He Q, Li L, Zou K, et al. The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on

fetal loss and fetal hydrops: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2019;114:12-20.

10. Rasti S, Ghasemi FS, Abdoli A, Piroozmand A, Mousavi SG, Fakhrie-Kashan Z. ToRCH "co-infections" are associated with increased risk of abortion in pregnant women. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016;56(2):73-8.

11. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabie A, et al. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *N Engl J Med*. 2018;378(11):985-94.

12. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016;26(4):580-90.

13. Li Y, Margerison-Zilko C, Strutz KL, Holzman C. Life Course Adversity and Prior Miscarriage in a Pregnancy Cohort. *Womens Health Issues*. 2018;28(3):232-8.

14. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G, Jr., et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):517-24.

15. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Borg AJ, Monagle PT, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):5-13.

16. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, D'Mello M, Regan C, Whitehead AS, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(1):266-70.

17. Clark P, Walker ID, Govan L, Wu O, Greer IA. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V

Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br J Haematol*. 2008;140(2):236-40.

18. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G, Jr., Wenstrom K, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):14-20.

19. Ozgu-Erdinc AS, Tasdemir UG, Uygur D, Aktulay A, Tasdemir N, Gulerman HC. Outcome of intrauterine pregnancies with intrauterine device in place and effects of device location on prognosis. *Contraception*. 2014;89(5):426-30.

20. Pinar MH, Gibbins K, He M, Kostadinov S, Silver R. Early Pregnancy Losses: Review of Nomenclature, Histopathology, and Possible Etiologies. *Fetal Pediatr Pathol*. 2018;37(3):191-209.

21. Lathi RB, Mark SD, Westphal LM, Milki AA. Cytogenetic testing of anembryonic pregnancies compared to embryonic missed abortions. *J Assist Reprod Genet*. 2007;24(11):521-4.

22. Greenwold N, Jauniaux E. Collection of villous tissue under ultrasound guidance to improve the cytogenetic study of early pregnancy failure. *Hum Reprod*. 2002;17(2):452-6.

23. Jenderny J. Chromosome aberrations in a large series of spontaneous miscarriages in the German population and review of the literature. *Mol Cytogenet*. 2014;7:38.

24. Syridou G, Spanakis N, Konstantinidou A, Piperaki ET, Kafetzis D, Patsouris E, et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings. *J Med Virol*. 2008;80(10):1776-82.

25. K AL, Kim YW, Shim JY, Won HS, Lee PR, Kim A, et al. Distinct patterns of C4d immunoreactivity in placentas with villitis of unknown etiology, cytomegaloviral placentitis, and infarct. *Placenta*. 2013;34(5):432-5.

26. Zhou Y, Bian G, Zhou Q, Gao Z, Liao P, Liu Y, et al. Detection of cytomegalovirus, human parvovirus B19, and herpes simplex virus-1/2 in women with first-trimester spontaneous abortions. *J Med Virol*. 2015;87(10):1749-53.
27. Craven CM, Chedwick LR, Ward K. Placental basal plate formation is associated with fibrin deposition in decidual veins at sites of trophoblast cell invasion. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(2):291-6.
28. Zhou Y, Genbacev O, Damsky CH, Fisher SJ. Oxygen regulates human cytotrophoblast differentiation and invasion: implications for endovascular invasion in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol*. 1998;39(1-2):197-213.
29. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(4):371-82.
30. Jaslow CR. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):57-86.
31. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun*. 2012;38(2-3):J275-81.
32. Luise C, Jermy K, May C, Costello G, Collins WP, Bourne TH. Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: observational study. *BMJ*. 2002;324(7342):873-5.
33. Luise C, Jermy K, Collons WP, Bourne TH. Expectant management of incomplete, spontaneous first-trimester miscarriage: outcome according to initial ultrasound criteria and value of follow-up visits. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(6):580-2.

34. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ*. 2006;332(7552):1235-40.

35. Cheng L, Kelly RW, Thong KJ, Hume R, Baird DT. The effect of mifepristone (RU486) on the immunohistochemical distribution of prostaglandin E and its metabolite in decidual and chorionic tissue in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(3):873-7.

36. Koopersmith TB, Mishell DR, Jr. The use of misoprostol for termination of early pregnancy. *Contraception*. 1996;53(4):238-42.

37. Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, Sonalkar S, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2161-70.

BÖLÜM II

Kadın Hastalıkları ve Doğum da Aromaterapiye Güncel Yaklaşım

Güliden AYNACI¹

Giriş

Aromaterapi, rehabilite edici etkiye sahip linalool içermektedir (Tabatabaeichehr & Mortazavi, 2020). Obstetrik ve Jinekolojik müdahaleler de, gittikçe artan bir yer bulmaktadır. Kadınlara doğumları sırasında lavanta ile aromaterapi uygulanmasının doğum sancılarını azaltabileceği belirtilmektedir.

Aromaterapinin esas mekanizması ile ilgili tartışmalar devam etmektedir (CHOIRUNISSA & WIDOWATI, 2022). Psikolojik ve fizyolojik parametreler üzerine etkileri araştıran çalışmalar devam etmektedir. En çok varılan bildirim; aromaterapinin etkilerinin genel olarak fizyolojik parametrelerde herhangi bir değişim yaratmadan,

¹ Doç. Dr. Trakya Üniveristesi Sağlık H. Yüksekokulu Tıbbi Hizm. ve Tekn. (Kadın Hast. ve Doğum Doç.). guldenaynaci@trakya.edu.tr ORCID No: 0000-0002-2112-8631.

aromaterapinin kadınların ruh halleri ve kaygı düzeyleri dahil olmak üzere emosyonel durumlarını iyileştirebildiği yönündedir.

Aromaterapi farklı etki mekanizmalarına sahiptir. Kullanımı içim, uçucu yağların solunum vasıtasıyla interne edilmesi en sık kullanım alanlarından biridir. Aromaterapi; kortizol salgılanmasını azaltabilmekte veya serotoninini artırabilmektedir.

Olfaktör bulbusa iletilen koku alma epitelindeki koku alma sinirlerinin silia reseptörünü uyarır. Koku mekaniğinden gelen sinyalleri kabul edip, işleyen limbik sisteme bağlıdır. Limbik sistem, serebri korteksin altında yer alan yuvarlak bir dokudur. Limbik sistemin aromaterapi ile ilgili önemli bölgeleri içerisinde, amigdala ve hipokampus yer alır.

Duygu sürecinin merkezi olarak amigdala ve hafıza ile ilgili hipokampus koku alma duyusu, daha sonra hipotalamusa iletilir. Nucleus raphe uyarıldığında, uykuyu kontrol eden nörotransmitterlerden biri olan serotoninini serbest bırakmaktadır (Ma & Morrison, 2019). Lavanta dan farklı olarak, gül ve portakal yağları, anksiyete ve stres düzeyleri üzerindeki etkileri için en çok incelenen esansiyel yağlar arasındadır.

Lavanta Aramoterapi

Lavanta aromaterapi, yapılan çalışmalar da Elektroensefalogram (EEG) da alfa ve beta dalga aktivitesi ortaya çıkarmaktadır. Dalga aktivitelerini takiben, retiküler aktive edici sistem aktivitesinde azalma meydana gelir. Uyku sürecini doğrudan etkileyen bu sistem ile uyku başlangıcı tetiklenir (Bagnato, 2022).

Günümüz de, yaygın bir şekilde kullanılan, çeşitli kimyasal bileşenlere sahip olan, başlıca 3 lavanta yağı vardır.

Bunlardan birincisi; *Lavandula angustifolia* (gerçek lavanta) dır. Lavanta, çiçek aromasına sahip olan ve anksiyolitik özellikleri için geleneksel olarak kullanılan yağların başında gelir. İkincisi Başak lavanta olarak da bilinen *Lavandula latifolia* dır. Üçüncü olarak; *Lavandula x intermedia* (Lavandin) ise; iki

lavanta bitkisinin melezidir (Pokajewicz, Czarniecka-Wiera, Krajewska, Maciejczyk, & Wieczorek, 2023).

Çalışmalar da, lavanta esansiyel yağının stres ve anksiyete tedavisinde kullanımını incelenecek ise, *Lavandula angustifolia* kullanımı tercih edilir. Çünkü içerisindeki aktif bileşenler (linalol ve linalil asetat); bu yağın daha uygun esansiyel yağ olduğu belirtilmektedir (Pokajewicz et al., 2023).

Papatya aromaterapi müdahalesi

Uyku sırasında papatya çayı tükettikten ve lavanta aromaterapisi kullanan üçüncü trimester gebe kadınlarda uyku kalitesinde iyileşme olmaktadır (CHOIRUNISSA & WIDOWATI, 2022). Doğum sonrası annelerde, papatya çayının uyku kalitesini artırmada ve stresi azaltmada faydalı olduğu bulunmuştur (Chang & Chen, 2016). Papatya aromaterapisinin öğrencilerde ve yaşlılarda uykusuzluk yaygınlığını azaltabileceği de gösterilmiştir (CHOIRUNISSA & WIDOWATI, 2022).

Papatya, triptofan, alfa-bisalkol, şamozulen, poliinler, flavonoid, glisin gibi uçucu yağlar içermektedir (Tataru & Boca, 2015). Solunum yollarına girerler. Silyaların reseptörü; molekülleri kabul edecek ve onları elektriksel uyarılara dönüştürerek olfaktor bulbusa iletir ve ardından limbik sisteme iletilecektir.

Portakal ağacı aromaterapi müdahalesi

Petitgrain (*Citrus aurantium* x L) esansiyel bir yağdır. Petitgrain, acı portakal ağacının yapraklarından ve dallarından elde edilir. Bergamot (*Citrus bergamia*) ve lavantadakine benzer şekilde %50'den fazla linalil asetat ve yaklaşık %35 linalool içerir (*Lavandula angustifolia*) (Tabatabaeichehr & Mortazavi, 2020).

Portakal yağlarında, acı portakal ağacından (*Citrus aurantium*) iki esansiyel yağ elde edilmektedir. İlki portakal çiçeği (*Citrus x aurantium* L/ *Citrus aurantium amara*)(*Neroli*) yağıdır. Diğerisi ise; turunc ağacının yaprak ve dallarından elde edilen

petitgrain (*Citrus aurantium*) yağıdır. Petitgrain ve neroli için botanik isimlerdeki benzerlik kafa karıştırıcı olabilir ve her ikisine de genellikle *Citrus aurantium* olarak atıfta bulunulduğu için ortak isim metodolojiye dahil edilmediği sürece denemelerde spesifik yağ belirsizdir. Petitgrain, %10'dan daha az içeren neroli'den farklı olarak benzer şekilde yüksek seviyelerde linalil asetat içerdiğinden, stres giderici özellikleri nedeniyle genellikle lavanta ve bergamot ile karşılaştırılır.

Her iki yağın da belirgin şekilde farklılık gösteren aromaları vardır. Tatlı portakal (*Citrus sinensis*) esansiyel yağı, tatlı portakal ağacından gelmektedir. Bu yağ, yüksek düzeyde limonen içerir (>%90). Bu üç yağ ve bergamot çalışmalar da kullanılmaktadır (Feng, Suh, Gmitter, & Wang, 2018; Passos, Campanelli, da Silva, da Silva França, & de Sousa Rosso, 2022; Watanabe et al., 2015). Bergamotun potansiyel ruh halini iyileştirme özellikleri ve stresi azalttığı bildirilmektedir.

Aromaterapi ve Jinekoloji

Matricaria chamomilla veya Papatya bitkisi, Asteraceae / Compositae ailesindedir. Aynı zamanda papatyalar ailesi olarak da termine edilmektedir. Papatya, bitkisel ilaç olarak uzun yıllardır pek çok kültürde de kullanılmaktadır. Uçucu yağ olarak da faydalanılan bu bitki, ağrı kesici ve nemlendirici olarak da pek çok alanda yer etmiştir (Tataru & Boca, 2015; Watanabe et al., 2015). Papatya, antioksidan, antiinflamatuvar, antispazmodik, gaz giderici ve rahatlatıcı etkiye sahip terpenoid, flavonoid ve apigenin içerir (Sari, Margiyanti, & Handayani, 2022). Farklı ülkeler de, papatya kaynatılıp içilerek de tüketilmektedir. Dispepsi ve dismenore şikayetlerini, tedavi etmek için doğal ilaç olarak da kullanılagelmektedir..

Üriner inkontinans hastalarında, ürodinamik muayeneden önce değerlendirildiği bir çalışma bildirilmiştir. Katılımcılar da; sistemik arteriyel basınç, dakika nabız atımı, solunum hızı kaydedildiği rapor edilmiştir. Aynı zamanda tükürük kortizolü de

ölçüme dahil edilmiştir. Varılan data analizine göre, misk adaçayı yağının (*Salvia sclarea*) inhale edilmesi, hem lavanta hem de kontrol gruplarına kıyasla tüm ölçümlerde olumlu yönde önemli bir azalma sağlamıştır (Passos et al., 2022). Başka bir çalışma inhalasyon aromaterapisinin emosyonel duygu durum, immün sistem ve otonom sinir sistemi üzerindeki etkisini inceledi. Çalışmadaki test gruplarından ilki, limon (*Citrus limon*) yağı ve lavanta (*Lavandula angustifolia*) yağı verildi. Kontrol grubuna ise, kokusuz bir su verildi. Bulgular belirtmektedir ki; lavanta ve limon yağı test grubunda norepinefrinin seviyelerinin yükselmiştir. Aynı zamanda, lavanta ve limon yağında; katılımcıların duygu durumlarının pozitif yöne kayma eğilimi bildirildi (Seol et al., 2013).

Limbik sistem emosyonel sistem, pozitif psikoloji ve öğrenme sistemi ile ilişkilendirilmiştir. Papatya, birincil inhibitör nörotransmitter ve uyku aktivitesinin ana düzenleyicilerinden biri olan GABA'yı düzenlemektedir. Papatya; Santral Sinir Sistemi'nin önemli yollarından; retikuloendotelyal sistemi etkiler. Ardından kortikal sisteme kadar etkileşim yansımadır (Sharma, 2011) (Fitriana ve diğerleri, 2019) (Guyton ve Hall, 2019).

Aromaterapi ve Obstetri

Aromaterapi, obstetri ve jinekolojide 3 dekadı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. İngiltere'de yapılan bir değerlendirme çalışmasında (2000), 1990'dan 1998'e kadar 8058 hasta tarafından doğum sırasında aromaterapi kullanımı incelenmiştir. Bildirilen sonuçlara göre, annelerin %50'den fazlası aromaterapiyi hem ağrıları hem de moodları açısından faydalı bulmuştur (Burns, Blamey, Ersser, Barnetson, & Lloyd, 2000).

Papatya çayının, kadınlar tarafından gebelik süreçlerinde, yeterli miktarda tüketmelerinde bilinen bir olumsuzluk yoktur (Balarastaghi et al., 2022). Papatya çayının, gebeler de rehabilite edici etkisi vardır. Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. FDA), papatya çayını güvenli bir içecek olarak kabul etmektedir ve gebeler tarafından içilebilir.

Doğum sürecinin neden olduğu kaygı ile doğum ağrısı arasında birbirini tetikleyici bir ilişki söz konusudur. Doğum sancıları ve vajinal doğum korkusu, doğum evrelerinde maternal strese neden olabilmektedir. Ardından sempatik sinir sisteminin işlevinin artması; adrenalin, noradrenalin ve kortizol gibi katekolaminler sekresyonunu artırır.

Obstetrikte inhalasyon aromaterapi klinik deneyleri İran ve Japonya'da sıklıkla yapılmıştır. Bu çalışmalar, aromaterapi müdahalelerinin farklı yönleri incelenmiştir. Aromaterapinin etkisini değerlendirmek için doğum sırasında ve doğum sonrası 6 haftaya kadar çeşitli aşamalarda çalışmalar yürütülmüştür. Katılımcıların ağrı ve anksiyete puanlarında anlamlı iyileşmeler bildirilmektedir. %5 limon (*Citrus limon*) ve %5 nane (*Mentha x piperita*) karışımı kullanılan çalışmalar da; gebeliğin erken evrelerinde mide bulantısı ve kusma üzerindeki etkileri incelenmiştir (Balarastaghi et al., 2022; Chang & Chen, 2016; Tabatabaeichehr & Mortazavi, 2020). Sonuçlar, kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Farklı günlerde, aromaterapi grubunda bulantı ve kusma yoğunluğunda, kontrol grubuna göre önemli azalmalar olduğu bildirilmiştir. Olumsuz yan etki rapor edilmemiştir.

Literatür de bir çalışma da; 2 farklı esansiyel yağın sezaryen sonrası anksiyete üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma daki katılımcılar iki gruba ayrılmıştır. Katılımcılardan test grubu 2 damla adaçayı (*Salvia officinalis*) esansiyel yağı kullanmıştır. Çalışmadaki diğer grup ise; 2 damla neroli (*Citrus aurantium* x L) esansiyel yağı kullandı. İlgili yağ emdirilen pamuk, sezeryan sonrası oksijen maskelerinin kenarına yerleştirildi. Kontrol, sadece oksijen maskesinde tatlı badem yağı kullandı. Her iki test grubunda da anksiyetelerinde bir azalma bildirilmiştir ve aromaterapinin, sezaryen sonrası kaygının azaltılmasına yardımcı olmak adına, invaziv olmayan ve uygun maliyetli bir yöntem olduğu sonucu rapor edilmektedir (Bhattacharjee, Ray, & Chakraborty, 2022; Tabatabaeichehr & Mortazavi, 2020).

Uyku ve Aromaterapi

Uyku bozukluğu ve artan yorgunluk, hastalıkların iyileşme sürecini engelleyebilir. Lavanta, anksiyolitik özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır ve uykusuzlukla ilişkili stres ve kaygı düzeyini hafifletmeye yardımcı olabilir (Hedigan, Sheridan, & Sasse, 2023). Literatürde klinik çalışmalar da, katılımcıların uyku ve anksiyete üzerindeki etkisini incelemek için bir aromaterapi müdahalesi değerlendirildi.

Bir uçucu yağ karışımının (limon. (*Citrus limon*), çay ağacı (*Melaleuca alternifolia*), okaliptüs (*Eucalyptus globulus*) ve nane (*Mentha x piperita*) genç yetişkinlerin uyku, kaygı ve stres düzeyleri üzerine etkisi değerlendirildi. Veri toplanması için; katılımcıların, kendi doldurdukları öz bildirim kaygı ölçeği kullanılmıştır. Ek olarak, immünoglobulin çeşitliliğini ve kortizol düzeylerini ölçmek için venöz kan örnekleri alınıp, incelenmiştir. Fizyolojik ölçümler üzerinde herhangi bir etki görülmezken, katılımcılar arasında uyku ve kaygı düzeyinde olumlu bir iyileşme oldu (CHOIRUNISSA & WIDOWATI, 2022).

Ağrı ve Aromaterapi

Ağrı hissi ve ağrı anksiyetesi; obstetrik müdahaleler de hasta ile iletişimde engellere neden olmaktadır. Aynı zamanda jinekolojik operasyonlarda preoperatif ve postoperatif dönemde, yüksek düzeyde sıkıntı ve strese neden olabilir. Aromaterapi, opioid ilaç kullanımını azaltmak ve hastalarda ilişkili kaygıyı hafifletmek amacıyla farmakolojik olmayan bir müdahale olarak kabul edilmiştir. Literatür de tanımlanan farklı çalışmalar, inhalasyon aromaterapisinin ağrı üzerindeki etkisini incelemiştir (Tabatabaeichehr & Mortazavi, 2020). Aromaterapinin başında gelen, uçucu yağların klinik ortamda kullanıldıklarında pozitif yönde anksiyete giderici etkilere sahip olabileceğine dair artan kanıtlar vardır (Lejeune et al., 2023). Sistematik literatür derlemeleri, aromaterapinin; klinik ortamlarda farmakolojik olmayan bir

müdahale olarak kullanımının fayda sağladığını rapor etmektedir (Holvast, Massoudi, Oude Voshaar, & Verhaak, 2017).

Literatürde yer alan birçok çalışmadaki sonuçların bir takım sınırlılıkları vardır. Çalışmalardaki, zayıf tasarım ve metodoloji, seçim ve raporlama yanlılığı, çift körleme eksikliği ve örneklem büyüklüğü tartışmaları beraberinde getirmektedir. Çalışmalar ile ilgili benzer kaygıların olması, sistematik incelemeler de sıklıkla eleştirilmektedir. Çalışmaların kalitesinin artması, sonuçları olumlu etkileyecektir. Ardından kanıtların optimal seviyeye ulaşması sağlanacaktır.

Aromaterapinin doğası gereği etkili bir şekilde ölçülmesinin zor olduğu, önemli bir eleştiridir. Çalışmalarda katılımcıların, koku alma tepkisi, kokuya maruz kalan kişiye özel bir duyguyu veya ilişkili bir anıyı tetiklemesi gibi eleştiriler yaygın bir şekilde yapılmaktadır. 2016 yılında, koku çağrılan hafızanın etkisini ve bunun beyindeki nöropatik yolla bağlantısının incelendiği bir çalışma yapılmıştır (Herz, 2016). Bu ve benzeri çalışmalar, bireylerin benzersiz deneyimlerinin psikolojik ve fizyolojik etkilerini değerlendirmeye dahil etme gerekliliğini gündeme getirmektedir. Aromaterapinin, ağrı alanında sağlık ve refahta bir iyileşmeye katkıda bulunabileceği sonucuna varılmaktadır.

Aromaterapi ve Otonom Sinir Sistemi

Çalışmalar da, uçucu yağların aromatik moleküllerinin, inhale edilip Otonom sinir sistemine ulaşmaları değerlendirilmiştir. Aromaterapinin otonom sinir sistemi (OSS) üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, özellikle sempatik aktivite de artış izlenmiştir (Watanabe et al., 2015).

Çin'de 200 katılımcı da müzik terapisi ile birlikte lavanta inhalasyonunun incelendiği yakın tarihli bir çalışmada, Manyetik Rozenans İnceleme prosedürlerine girmeden önce hastalardaki sıkıntı düzeyi, uçucu yağların solunması kullanılarak araştırıldı (Zhang & Yao, 2019). Her iki müdahalenin kombinasyonu, hastalar üzerinde olumlu bir etkiye sahipti. Almanya'da yapılan bir çalışma

ise, ruh halindeki iyileşmeden başka herhangi bir anlamlı sonuç bildirmemiştir (Nugraha, Ghashang, Hamdan, & Gutenbrunner, 2017).

Aromaterapi; dahili ve cerrahi müdahalelerin neden olduğu kaygıyı hafifletmek için hasta bakımında kullanılmaktadır. Rehabilitasyon aşamasında, tamamlayıcı bir tedavi geliştirmek için klinisyenler tarafından aktif olarak tedavilere dahil edilmektedir. Güvenli ve etkili, farmakolojik olmayan bir yaklaşım içerisinde hastaya ek fayda sağlamak önemlidir. Hastaların klinik bakımlarına ve iyileşme süreçlerine faydalı bir destek sunacaktır.

KAYNAKÇA

Bagnato, Sergio. (2022). The role of plasticity in the recovery of consciousness. *Handbook of Clinical Neurology*, 184, 375-395.

Balarastaghi, Soudabeh, Delirrad, Mohammad, Jafari, Abbas, Majidi, Mohammad, Sadeghi, Mahmood, Zare-Zardini, Hadi, . . . Ghorani-Azam, Adel. (2022). Potential benefits versus hazards of herbal therapy during pregnancy; a systematic review of available literature. *Phytotherapy Research*, 36(2), 824-841.

Bhattacharjee, Satarupa, Ray, Anindita, & Chakraborty, Kousani. (2022). Therapeutic and ethnopharmacological role of chamomile (*matricaria chamomilla* l.) and its holistic impact on genomics-a comprehensive review. *World J. Pharm. Res*, 11, 705.

Burns, Ethel E, Blamey, Caroline, Ersser, Steven J, Barnetson, Lin, & Lloyd, Andrew J. (2000). An investigation into the use of aromatherapy in intrapartum midwifery practice. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 6(2), 141-147.

Chang, Shao-Min, & Chen, Chung-Hey. (2016). Effects of an intervention with drinking chamomile tea on sleep quality and depression in sleep disturbed postnatal women: A randomized controlled trial. *Journal of advanced nursing*, 72(2), 306-315.

CHOIRUNISSA, RISZA, & WIDOWATI, RETNO. (2022). The effectiveness of lavender aromatherapy and chamomile tea brew on sleep quality of pregnant mothers trimester 3 at pmb (independent practice midwife) of midwife jeanne, ss sit, m. Kes. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MULTI SCIENCE*, 3(02), 18-27.

Feng, Shi, Suh, Joon Hyuk, Gmitter, Frederick G, & Wang, Yu. (2018). Differentiation between flavors of sweet orange (*citrus sinensis*) and mandarin (*citrus reticulata*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(1), 203-211.

Hedigan, F, Sheridan, H, & Sasse, A. (2023). Benefit of inhalation aromatherapy as a complementary treatment for stress and

anxiety in a clinical setting—a systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 101750.

Herz, Rachel S. (2016). The role of odor-evoked memory in psychological and physiological health. *Brain sciences*, 6(3), 22.

Holvast, Floor, Massoudi, Btissame, Oude Voshaar, Richard C, & Verhaak, Peter FM. (2017). Non-pharmacological treatment for depressed older patients in primary care: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 12(9), e0184666.

Lejeune, Vanessa Bordenowsky Pereira, Lopes, Raphael Vieira, Baggio, Darciane Favero, Koren, Laura de Oliveira, Zanoveli, Janaina Menezes, & Chichorro, Juliana Geremias. (2023). Antinociceptive and anxiolytic-like effects of *lavandula angustifolia* essential oil on rat models of orofacial pain. *Journal of Applied Oral Science*, 30.

Ma, Melinda A, & Morrison, Elizabeth H. (2019). Neuroanatomy, nucleus suprachiasmatic.

Nugraha, Boya, Ghashang, Samaneh Khoshandam, Hamdan, Imad, & Gutenbrunner, Christoph. (2017). Effect of ramadan fasting on fatigue, mood, sleepiness, and health-related quality of life of healthy young men in summer time in germany: A prospective controlled study. *Appetite*, 111, 38-45.

Passos, Nykole Nunes, Campanelli, Stephany Esmale, da Silva, Claudia Regina, da Silva França, Raiane Caroline, & de Sousa Rosso, Isabel Cristina Amaral. (2022). Psychological and neurophysiological effects of inhaled aromatherapy. *Research, Society and Development*, 11(14), e442111436361-e442111436361.

Pokajewicz, Katarzyna, Czarniecka-Wiera, Marta, Krajewska, Agnieszka, Maciejczyk, Ewa, & Wieczorek, Piotr P. (2023). *Lavandula x intermedia*—a bastard lavender or a plant of many values? Part ii. Biological activities and applications of lavandin. *Molecules*, 28(7), 2986.

Sari, Desi Pramita, Margiyanti, Norma Jeepi, & Handayani, Trisna Yuni. (2022). Penggunaan aromaterapi chamomile (*chamomilla recucita* L) dalam mengurangi frekuensi emesis gravidarum. *JIK JURNAL ILMU KESEHATAN*, 6(1), 149-153.

Seol, Geun Hee, Lee, Yun Hee, Kang, Purum, You, Ji Hye, Park, Mira, & Min, Sun Seek. (2013). Randomized controlled trial for *salvia sclarea* or *lavandula angustifolia*: Differential effects on blood pressure in female patients with urinary incontinence undergoing urodynamic examination. *The journal of alternative and complementary medicine*, 19(7), 664-670.

Tabatabaeichehr, Mahbubeh, & Mortazavi, Hamed. (2020). The effectiveness of aromatherapy in the management of labor pain and anxiety: A systematic review. *Ethiopian journal of health sciences*, 30(3).

Tataru, Alexandru, & Boca, Andreea Nicoleta. (2015). *Vitamins and nutritional supplements*: Springer.

Watanabe, Eri, Kuchta, Kenny, Kimura, Mari, Rauwald, Hans Wilhelm, Kamei, Tsutomu, & Imanishi, Jiro. (2015). Effects of bergamot (*citrus bergamia* (risso) wright & arn.) essential oil aromatherapy on mood states, parasympathetic nervous system activity, and salivary cortisol levels in 41 healthy females. *Complementary Medicine Research*, 22(1), 43-49.

Zhang, Nan, & Yao, Lei. (2019). Anxiolytic effect of essential oils and their constituents: A review. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(50), 13790-13808.

BÖLÜM III

Jinekolojik Muayene İçin Başvuran Kadınlarda Pap Smear Sonuçlarının İncelenmesi: Retrospektif Çalışma

Ferhat ASLAN¹

Giriş

Serviks kanseri jinekolojik kanserler arasında önde gelen ve buna bağlı kadın ölümleri arasında önemli yer tutan bir klinik durum olmakla beraber, kanser tarama programları sayesinde bu ölüm oranlarında belirgin düşüşler gözlenmiştir (Harmankaya, 2020). Dünya çapında, kadın kanserleri arasında en yaygın üçüncü kanser olarak bilinen serviks kanseri için yılda yaklaşık 528.000 yeni vaka ve buna bağlı 266.000 ölüm bildirilmektedir. Bu rakamlar dikkate alındığında kansere bağlı kadın ölümleri arasında ikinci sırada yer aldığı görülmektedir (Kitchen & Cox., Updated 2022 Oct 17).

¹ Dr. Öğr. Üys. Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

Gelişmekte olan ülkelerde daha fazla oranda görülen serviks kanserine yakalanma açısından Hispanik kadınlar daha fazla risk altında olmasına rağmen bu kansere bağlı ölümler Afrikalı-Amerikalı kadınlarda daha yüksek oranda görülmektedir (Swailes et al., 2019). Görülme yaşı en sık 50-60 yaş dönemleri olmakla birlikte ülkemizde bu durum Sağlık Bakanlığı verilerine göre daha çok 40-60 yaş arasında belirgindir (Mavi Aydoğdu & Özsoy, 2018) .

1980’li yıllarda serviks kanseri ile Human Papilloma Virüs (HPV) ilişkisi tespit edilmiştir. HPV 100’den farklı tipi olan bir virüs olmakla birlikte bunların 40 kadarı cinsel temasla bulaşabilmektedir. Bunların da 15 kadarı serviks kanseri açısından “yüksek risk” teşkil edebilmekte ve bunların başında tip 16, 18 gelmektedir ki bu iki tip serviks kanserlerinin neredeyse yüzde 70 kadarında rol oynamaktadır (Stumbar et al., 2019).

Serviks kanserinin meydana gelebilmesi için temelde HPV ilişkili bir enfeksiyon varlığı yatmalıdır ve bunun yüksek riskli tiplerden olması önemlidir. Ancak tek başına bir HPV enfeksiyonu her zaman kanserle sonuçlanmamaktadır. Bu enfeksiyona eşlik eden “sigara kullanım öyküsü, immun sistem problemleri ve eş zamanlı HIV enfeksiyonu gibi durumların varlığı” bu sürecin kansere dönüşmesine katkı sağlayabilmektedir (Chrysostomou et al., 2018).

1943 yılından bu yana uygulanan Pap Smear testinde; mikroskobik inceleme sonucu vajen ve serviksin normal ve anormal hücreleri değerlendirilmekte ve sınıflandırılmaya tabii tutulmaktadır. Bu test, hem kolay uygulanabilir olması hem de maliyetin düşük olması nedeniyle öne çıkan bir testtir. 21 yaşından itibaren üç yılda bir yapılması önerilmektedir. Kanser gelişmeden önce preinvaziv lezyonların oluşması ve bunların teşhis edilip, tedavi edilmesinin klinik duruma katkısı ve önemi nedeniyle, geçen süre içerisinde Pap Smear testi serviks kanseri taramasında birincil öneme sahip duruma gelmiştir (Nogueira-Rodrigues, 2019). Bu taramalarda asıl amaç kanseri tespit etmekten ziyade öncül lezyonların tespit edilmesidir.

Pap Smear testinde mikroskop altında incelenen hücreler belirli sınıflandırmalara tabii tutulmaktadır ve bu amaçla Bethesda 2001 sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma şu şekildedir (Yapça et al., 2015);

1: Atipik Skuamoz hücre (**ASC**)

a) Önemi belirsiz atipik skuamoz hücre (**ASCUS**)

b) Yüksek gradeli lezyonun dışlanamadığı atipik skuamoz lezyon (**ASC-H**)

2: Düşük gradeli skuamoz inraepitelyal lezyon (**LSIL**)

3: Yüksek gradeli skuamoz inraepitelyal lezyon (**HSIL**)

4: Atipik glandüler hücre (**AGC**)

a) Spesifiye edilemeyen atipik glandüler hücreler (**AGCNOS**)

b) **AGC**- neoplazi lehine

5: Adenokarsinoma insitu (**AIS**)

6: İnvaziv kanser

Gereç ve Yöntem

Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında jinekolojik nedenlerle başvuran ve pap smear testi yapılan inceleme sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Toplam 4055 hasta verisine ulaşılmış ve bu sonuçlar analiz edilmiştir. Çalışma verilerinin elde edildiği hastane yönetiminden gerekli kurum izni alınmıştır. Veriler SPSS 22 istatistik programında değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde ve ortalama değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ki kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerin yorumlanmasında %95 güven aralığında $p < 0.05$ sınırı anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmaya yaşları 18 ile 89 arasında olan toplam 4055 kadına ait pap smear sonuçları dahil edilmiştir. Kadınların yaş ortalamasının 42.65 olduğu, %73.8'ünün 50 yaşın altında, %26.2'sinin 50 yaş ve üzeri olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1 - Kadınların yaş ortalamaları ve yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş ortalaması	42.65	
Yaş Grubu	Sayı (n)	Yüzde (%)
<50	2994	73.8
≥50	1061	26.2
Toplam	4055	100

Histopatolojik sonuçlar incelendiğinde kadınların 1431'i (%35.3) reaktif hücresel değişiklikler, 981'i (%24.2) inflamasyon, 481'i (% 11.9) malignite ve intraepitelyal lezyon açısından negatif pap smear, 449'u (%11.1) Kandida, 290'ı (% 7.2) Atrofik Vajinit, 189'u (%4.7) yetersiz, 83'ü (%2.0) Bakteriyel Vaginozis, 81'i (%2.0) ASCUS, 32'si (% 0.8) Aktinomiçes, 20'si (%0.5) Trikomononas Vaginalis, 5'i (%0.1) AGC, 4'ü (%0.1) ASC-H, 4'ü (%0.1) LGSIL, 3'ü (%0.1) HSIL, 1'i, (%0.0) ASC olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2 - Kadınların aldıkları histopatolojik tanılarının dağılımı

Tanı	n	%
Reaktif Hücresel Değişiklikler	1431	35.3
İnflamasyon	981	24.2
Malignite ve İntraepitelyal Lezyon Açısından Negatif Pap Smear	481	11.9
Kandida	449	11.1
Atrofik Vajinit	290	7.2
Yetersiz	189	4.7
Bakteriyel Vaginozis	83	2
ASCUS	81	2
Aktinomiçes	32	0.8
Trikomononas Vaginalis	20	0.5
AGC	5	0.1
ASC-H	4	0.1
LGSIL	4	0.1
HSIL	3	0.1
ASC	1	.0
Toplam	742	100

Kadınlar 50 yaş altı ve 50 yaş ve üzeri olmak üzere iki gruba; tanılar da öncül lezyon saptanmayan ve malign/premalign öncül lezyon olarak iki gruba ayrılıp, yaş gruplarına göre kadınların histopatolojik sonuçları karşılaştırıldığında öncül lezyonlar yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ancak 50 yaş altı olan kadınlarda bu lezyonların daha yüksek oranda raporlandığı tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3 - Kadınların yaş gruplarına göre histopatolojik tanılarının dağılımı

Tanı	<50 Yaş	≥50 Yaş
Öncül Lezyon Saptanan	74 (%75.5)	24 (%24.5)
Öncül Lezyon Saptanmayan	2910 (%73.7)	1036 (%26.3)
p değeri	p= 0.729	

Tartışma

Serviks kanseri kadın genital kanserleri arasında önemli yer tutan ve buna bağlı ölümler arasında büyük payı olan bir kanserdir. Erken tanı alması halinde %95'lere varan kür oranları elde edilebilirken gecikme durumunda mortalite %50'ye varabilmektedir (Uyar & Göksalan, 2007). Uygulaması ve ulaşılması kolay bir yöntem olan Pap Smear testi bu anlamda öne çıkmakta ve öncül lezyonları tespit ederek teşhis- tedavi sürecine önemli bir katkı sağlamaktadır.

Harmankaya ve ark. Çalışmasında öncül lezyon saptanmayan kadın oranı %71 olarak bildirilmiştir (Harmankaya, 2020). Bizim çalışmamızda da bu orana yakın olarak %73.8 olarak tespit edildi.

Literatürde ASCUS tanı oranını yüzde beşten az olması beklenen bir durumdur (Selda et al., 2014). Yapça ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %1.6 olarak tespit edilmişken, bizim çalışmamızda bu oran %2 olarak tespit edildi.

Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmaya 143 bin kadın dahil edilmiş; bu çalışmada ASCUS % 1.07, LGSIL % 0.3 ve HGSIL % 0.17 prevalansı bildirilmiştir ("Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey," 2009). Bizim çalışmamızda ise bunlara benzer şekilde ASCUS %2, LGSIL %0.1, HGSIL %0.1 tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ASCUS %2, LGSIL %0.1 gibi bir prevalansla raporlanmışken, Kanada merkezli bir çalışmada

%10'lara ulaşan LGSIL ve %2 ASCUS prevalansı bildirilmiştir (Duggan et al., 2006).

Sonuç

Dünya çapında kadın genital kanserlerine bağlı kadın ölümlerinde önemli bir yere sahip olan serviks kanseri, kolay ulaşılabilen, maliyeti düşük olan ve uygulanması kolay olan Pap Smear testiyle öncül lezyonların saptanabilir ve etkin takip-tedavi yaklaşımları ile mortalite oranlarında ciddi düşüşler elde edilebilir.

Ayrıca pap smear testinde tespit edilen enfeksiyonlar sebebe yönelik ve etkin tedaviler sayesinde azaltılabilir ve hasta konforunun sağlanması yanı sıra tekrarlayan maliyetler düşürülebilir.

Güncel yaklaşımlara göre 21 yaşından büyük kadınlarda üç yılda bir pap smear testi yapılması ve bunların negatif gelmesi halinde daha uzun süre aralıklar şeklinde taranabileceği yönünde bilgiler mevcuttur (Jemal et al., 2006) .

Sonuç olarak kolay uygulanabilen ve etkinliği yüksek olan bu testin yaygınlaştırılması ve toplumsal bilincin artırılması gerektiği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

Chrysostomou, A. C., Stylianou, D. C., Constantinidou, A., & Kostrikis, L. G. (2018). Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/v10120729>

Duggan, M. A., Khalil, M., Brasher, P. M., & Nation, J. G. (2006). Comparative study of the ThinPrep Pap test and conventional cytology results in a Canadian cohort. *Cytopathology*, 17(2), 73-81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2303.2006.00340.x>

Harmankaya, İ. (2020). Servikal Smear Ve Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Journal of Contemporary Medicine*, 10(4), 613-616. <https://doi.org/10.16899/jcm.715815>

Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Smigal, C., & Thun, M. J. (2006). Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*, 56(2), 106-130. <https://doi.org/10.3322/canjclin.56.2.106>

Kitchen, F. L., & Cox., C. M. (Updated 2022 Oct 17). *Papanicolaou Smear* (Vol. 2023 Jan). StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470165/>

Mavi Aydoğdu, S. G., & Özsoy, Ü. (2018). Cervical cancer and HPV. *Andrology Bulletin*, 20(1), 25-29. <https://doi.org/10.24898/tandro.2018.62533>

Nogueira-Rodrigues, A. (2019). HPV Vaccination in Latin America: Global Challenges and Feasible Solutions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 39, e45-e52. https://doi.org/10.1200/edbk_249695

Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. (2009). *Int J Gynaecol Obstet*, 106(3), 206-209. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.04.003>

Selda, S., Yaprak Ü, S., Levent, S., Mustafa, K., Sevinç Ş, A., & Emel Kıyak ÇAĞ, L. (2014). Bozok Üniversitesi'nde İncelenen

2279 Olguya Aİt Servikal Pap Smear Sonucunun İstatistiksel Analizi. *Bozok Tıp Dergisi*, 4(1). <http://search/yayin/detay/180672>

Stumbar, S. E., Stevens, M., & Feld, Z. (2019). Cervical Cancer and Its Precursors: A Preventative Approach to Screening, Diagnosis, and Management. *Prim Care*, 46(1), 117-134. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.10.011>

Swales, A. L., Hossler, C. E., & Kesterson, J. P. (2019). Pathway to the Papanicolaou smear: The development of cervical cytology in twentieth-century America and implications in the present day. *Gynecol Oncol*, 154(1), 3-7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.04.004>

Uyar, E. E., & Göksalan, H. (2007). Pap smear ile servikal kanser taraması. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 8(3), 105-110.

Yapça, Ö. E., Delibaş, İ. B., & Onat, E. (2015). Ardışık 3342 Pap-Smear Sonucunun Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma. *Journal of Contemporary Medicine*, 5(4). <https://doi.org/10.16899/ctd.89128>

BÖLÜM IV

Gebelikte Obstetri Dışı Abdominal Aciller

Ayşegül Mut Oğuzlar¹
Ömer Tarık Yalçın²

Giriş

Karın ağrısı, diğer durumların yanı sıra gebelik sırasında da basit patolojilerden hayatı tehdit edici durumlara kadar değişen nedenleri olan yaygın bir şikayettir. Gebeliğin kendisinin de bir karın ağrısı sebebi olmasından mütevellit acil servisler ve jinekolojik acil polikliniklerinde karın ağrısının obstetrik nedenlerine bilişsel olarak bağlanma eğiliminden kaçınılmalı ve akut, obstetrik olmayan nedenlere yönelik yüksek şüphe indeksi korunmalıdır. Ancak gebeliğin getirdiği değişiklikler zaman zaman laboratuvar değerlendirmelerini yanıltmakta, buna görüntüleme konusundaki

¹ Uzm. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir, ORCID ID: 0000-0002-9016-0416

² Prof. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir, ORCID ID: 0000-0001-5626-1881

radyasyon kaynaklı kararsızlık da eklendiğinde altta yatan gerçek patolojiler kolaylıkla atlanabilmekte, bazen de tanı konulmakta geç kalınmasına sebebiyet vermektedir.

Gebe kadınların yaklaşık %0,7 ila 1,6'sında hamilelikle ilgisi olmayan cerrahi prosedür rapor edilmiştir [1, 2]. Apendektomi ve kolesistektomi sırasıyla birinci ve ikinci en sık uygulanan ameliyatlardır [3]. Cerrahideki gecikmeler, gebe hastalarda postoperatif komorbiditenin en büyük belirleyicisidir. Bu da acil servisler ve jinekolojik acil polikliniklerinde dikkatli, kapsamlı ve zamanında bir değerlendirme yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Gebeliğin vücutta anatomik ve fizyolojik farklılıklara neden olması nedeniyle akut batın atipik klinik belirtilerle karşımıza çıkabilmektedir. Gebelik dönemi ilerledikçe uterus boyutu artış gösterir. Sonuç olarak bu, çevredeki karın içi organların normal dağılımını değiştirir. Ağrı lokalizasyonunu belirlemeyi zorlaştırmasının yanı sıra ağrı yoğunluğunu da gizleyebilir [4]. Gebeliğe ait ana fizyolojik değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1) [5].

Tablo 1. Gebeliğe Ait Fizyolojik Değişiklikler

<i>Kardiyovasküler</i>	<i>Gastrointestinal</i>	<i>Solunum</i>
↑ Kan hacmi	Bulantı ve kusma	Diyafram elevasyonu
↓ 1.-2. trimesterde diyastolik basınç	↓ Gastrik asit	↓ Rezidüel volüm
↑ Bacaklardaki venöz basınç	↓ İntestinal motilite	↓ Fonksiyonel rezidüel kapasite
↓ Damar dirençleri	Safra taşları	
↓ Onkotik basınç	↑ Alkalen fosfataz (x1,5)	

<i>Hematolojik</i>	<i>Üriner</i>	<i>Endokrin</i>
Fizyolojik dilüsyonel anemi	Üretral dilatasyon ve VUR	↑ İnsülin direnci
Lökositoz	↑ Renal plazma akışı	↓ Albüminemi
Hiperkoagülopati	↓ Kreatinin, üre, ürik asit	↑ Bazal metabolizma (%20)

Hasta değerlendirmesi

Anamnez

Hekimler mutlak suretle gebe olan hastalara gebe olmayanlara yaklaştıkları gibi yaklaşmalıdır. Aynı zamanda son adet tarihi, gebelik öncesi ek hastalık öyküsü, kanama bozukluğu öyküsü, gebeliğe ait önceki dönemlerde varsa karın ağrısı öyküsü ve geçmişte var olan doğum komplikasyonları dahil olmak üzere detaylı anamnez alınmalıdır.

Örneğin bulantı kusma gebeliğin ilk 2 trimesterinde (TM) daha çok gebeliğe ait olabileceken 3. trimesterde altta yatan başka patolojilerden kaynaklı olabileceği akla gelmelidir. İlk 2 trimesterde de hiperemesis gravidarum tanısının bir ekartasyon tanısı olduğu unutulmamalıdır. Özellikle fokal karın ağrısının eşlik ettiği bulantı kusma konusunda daha dikkatli olunmalıdır.

Fizik Muayene: Gebe hastalarda uterusun batın içerisinde hacimlenmesi karın muayenesini oldukça zorlaştırmaktadır. Gebeliğin yaklaşık 12. haftasında uterus pelvisten karın boşluğuna doğru uzanır [4]. Batın içerisindeki organlar ise ilerleyen haftalarda büyüyen uterusu uyum sağlamak adına kranial bir uzanım gösterir. Bu organ değişimleri normalde tipik muayene bulgusu veren hastalıklar için atipik muayenelere neden olabilir ve peritonit bulgularının oturmasını ve tanınmasını geciktirebilir. Bu nedenle periyodik batın muayenesi önerilmektedir.

Aynı zamanda gebeliğin 22. haftasından sonra fetal kalp hızı takibi de muayenenin bir parçası olmalıdır. Hem obstetrik hem de obstetri dışı nedenlerden kaynaklı olarak anneye ait patolojiler fetal distres yaratabilir. Bu gibi durumlarda acil doğum eylemi gerekebilmektedir.

Laboratuvar

Gebeliğe ait fizyolojik değişiklikler hekimler için tanısal belirsizlikler yaratabilir. Fizyolojik hacim değişimleri hem enfeksiyonu hem de kanamayı taklit edebilir. Beyaz kan hücre sayısı

14.000 hücre/mm³'e çıkabilir, hafif trombositopeni gözlelenebilir [5-7].

Gebelik boyunca kan plazma hacmi, eritrosit kütlesiyle orantısız olarak artış gösterir, bu da 2. ve 3. trimesterde göreceli hemodilüsyona neden olur. Ortalama eritrosit hacmi ve ortalama eritrosit hemogloblin konsantrasyonu tipik olarak değişmeden kalır; bu durum, uygun klinik bağlamda, aktif kanama lehine yorumlanabilir [5, 8].

Görüntüleme

Akut batına sahip hastalarda görüntüleme temeli oluştursa da iyonize radyasyonun gelişmekte olan fetus üzerinde etkileri nedeniyle gebe popülasyonlarda dikkatli bir değerlendirme gerekmektedir. İyonize radyasyonun fetus üzerine etkisine dair veriler Çernobil kazasından ve Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan atom bombasından sağ kurtulanlardan elde edilmektedir [9, 10].

Fetus, konsepsiyondan sonraki 8 hafta boyunca iyonize radyasyona en duyarlı olduğu dönemdedir. Konsepti takip eden ilk 14 günde (yani preembriyonik fazda) radyasyona maruz kalan gebelikler ya hep ya hiç fenomeni sergiler; ya hamilelik hasar görmeden hayatta kalır ya da tamamen sonlanır [11]. Organogenez sonraki 6 haftada meydana gelir ve iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmak bu dönemde derin konjenital anomalilere neden olabilir ve mümkünse bundan mutlak suretle kaçınılmalıdır. Erken teşhis daha iyi prognoz demek ilk prensip olsa da fetusu mümkün olan en düşük dozda radyasyona maruz bırakacak yöntemi seçmek de ikinci prensip olarak edinilmelidir.

a) Ultrasonografi

Yatak başı ultrasonografi artık acil servislerde ve jinekolojik acil polikliniklerinde hekimlerin hem aşına olduğu hem de kolayca erişilebileceği bir yöntemdir ve abdominopelvik organların hızlı, radyasyonsuz görüntülenmesine olanak sağlar. Bu nedenle gebelikte evrensel olarak kabul görmüş, uygulanan ilk radyolojik incelemedir.

Özellikle kolesistit ve akut apandisit vakalarında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir [12].

Travma hastalarında bakılan Travma için Sonografi ile Odaklanmış Değerlendirme (FAST), gebe olan ve olmayan popülasyon arasında benzer duyarlılığa sahiptir [13]. Bununla birlikte, uterusun büyümesiyle birlikte ultrasonun etkinliği 32. Haftadan sonra azalmaktadır. Yine benzer şekilde perfore apandisit gibi özel durumlarda da duyarlılığı oldukça düşmektedir.

b) Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), %91 sensitivite ve %85 spesifite sunan mükemmel bir tanı aracıdır [14]. Bu tekniğin ortaya çıkmasından bu yana hamile kadınlar üzerinde birçok çalışma yapılmış ve fetüsler üzerinde kanıtlanmış herhangi bir olumsuz etkisi görülmemiştir [15, 16]. Bir kısım yazıda gürültünün strese neden olabileceğini ve artan fetal hareketin görüntüleme kalitesini düşüreceği savunulsa da bu teorik bir risk gibi görünmektedir. Gadolonyum ile intravenöz (IV) kontrast kullanımı konusunda herhangi bir yan etki raporlanmasa da ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından kategori C olarak sınıflandırılmıştır. Bu nedenle kullanımı gerekli görüldüğünde ve gebe riskler ve yararlar konusunda bilgilendirilip onam alındıktan sonra önerilmektedir.

Acil vakalarda MRI'nın çekim süresinin uzun olması, acil olarak ulaşımının zor olması ve değerlendirmenin her an mümkün olmaması gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Ancak hem gebeyi hem de fetusu radyasyona maruz bırakmaması, uterus boyutlarından bağımsız olarak tanı koymaya yardımcı olması gibi artılarını da unutmamak gerekmektedir.

c) Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) genellikle ultrason ve MRI'dan daha iyi tanısal özgünlüğe sahiptir. Cerrahiden bağımsız olarak hızlı görüntüleme elde etme ve yüksek düzeyde uzaysal çözünürlük sunar. Malformasyon ve karsinogenez riski olmasına rağmen BT, hemodinamik olarak stabil olmayan veya ciddi travma maruziyeti

olan gebelerde ilk basamak görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir.

Radyasyon dozuna bağlı olarak gelişim zamanlarına ait farklı dozlar için eşik değerler belirlenmiştir. Genellikle organogenez zamanından sonra embriyoda biriken radyasyon dozunun 5-10 rad civarında kalması etkilenimin minimum düzeyde olmasını sağlamaktadır (Tablo 2). Abdominal patolojiler için en sık kullanılan grafi ve BT'lerin muhtemel rad değerleri Tablo 3'te verilmiştir [17].

Hayati önem arz eden bir cerrahi acil durumu gözden kaçırma riski, özellikle fetal sağkalımın anne sağkalımına bağlı olduğu düşünülürse fetal radyasyona maruz kalma riskinden çok daha ağır basmaktadır. Bu nedenlerden dolayı gebeliğin herhangi bir trimesterinde BT için mutlak kontrendikasyon mevcut değildir [18]. Yine de radyasyon maruziyetinin gebeliğin ilk haftasında meydana gelmesi durumunda fetal ölüm oranlarının daha yüksek olduğu akılda tutulmalıdır [17].

Tablo 2. *İyonize Radyasyonun Gelişimin Farklı Aşamalarındaki Fetus Üzerine Etkileri*

Gestasyonel Periyot	Etkiler	Radyasyon Doz Eşikleri (Rad)
İmplantasyon: 0-2 hafta	Ölüm	5-10
Organogenez: 2-8 hafta	Malformasyon Gelişim geriliği	20 20-25
Fetal Dönem: 8-15 hafta	Mental retardasyon Zihinsel engellilik Mikrosefali	6-50 Her 25 puanda 1 katsayı azalır 20
Fetal Dönem: 16-25 hafta	Mental retardasyon	2,5-2,8

Tablo 3. Yaygın radyolojik görüntülemelerde fetal radyasyon dozları

Görüntüleme Yöntemi	Fetal Doz (mGy) (1 rad = 10 mGy)
Mammografi (2 yön)	0.001 – 0.01
Göğüs Grafisi (2 yön)	0.0005 – 0.01
Abdominal Grafi	0.1 - 3
BT Pulmoner Anjiyografi	0.01 – 0.66
Abdominal BT	1.3 – 35
Pelvik BT	10 - 50

BT: Bilgisayarlı tomografi

d) Direkt Grafi

Direkt grafiler, düşük radyasyona sahip olmaları (batın grafisi için 0,325 rad) nedeniyle kullanışlı olsalar da kullanım alanlarının kısıtlı olması nedeniyle diğer görüntülere bir üstünlükleri bulunmamaktadır. Batın içinde obstrüksiyon var ise veya perforasyon varlığında tanıya yardımcı olabilmektedir.

AYIRICI TANI

Apandisit

Akut apandisit, gebelerde obstetrik olmayan akut batının en sık nedenidir. Yaklaşık 1000 gebelikte 1 oranında görülür [19]. Toplam akut apandisit tablolarının %40'ı gebeliğin ikinci trimesterinde ortaya çıkar [12].

Klasik öykü karın ağrısı, anoreksi, bulantı, kusma ve ateşi içerir. Apendiksin konumu gebede uterustan etkilenebilmektedir. Retroçekal yerleşimli apendikslerde çekal kutbun yer değiştirmesi, idrar yolu enfeksiyonu veya piyelonefrit ile karıştırılabilecek yan ve sırt ağrısı gibi atipik semptomlara neden olabilir [12].

Gebelik apandisit için bir risk faktörü değildir ancak %43 gibi gebe olmayan popülasyona nazaran daha yüksek bir apendiks perforasyonu insidansına sahiptir (normal popülasyonda %19 civarı) [4]. Fetal kayıplar perfore apandisit vakalarında daha sık

görülmektedir ve bu oran %20-35lere ulaşmaktadır. Komplike olmayan apandisit vakalarında fetal ölüm %1,5 civarındadır. Perforasyonların yarısından fazlasının tanısız gecikme nedeniyle oluştuğunun gösterilmesi, tanıya ulaşmak için gerekli görüntülemelerin yapılmasının ne denli önemli olduğunu vurgulamaktadır. Cerrahisi 24 saati bulan vakaların perforasyon oranı %66 civarındadır. Bu semptomlarla başvuran hastalarda laboratuvar parametrelerinin incelenmesine ek olarak ivedilikle ultrasonografik görüntüleme planlanmalı, istenilen sonuç elde edilmez ise hızlıca MRI ve hatta BT konusunda çabuk olunmalıdır.

Akut apandisit tanısı alan gebelerin, gebelik yaşından bağımsız olarak tedavisi cerrahidir ve acil cerrahiye alınmaları gerekmektedir [20]. Öncesinde sıvı resüsitasyonu ve antibiyotik başlanması da unutulmamalıdır. Hızlı iyileşme ve daha az postoperatif ağrı avantajı sağladığından laparoskopi güvenli ve etkili bir teknik olarak tercih edilmektedir. Gebe olan ve olmayan hastalarda komplikasyon oranları benzerdir [17].

Safra Kesesi Hastalıkları

Gebeliğin hormonal ortamı safra taşı oluşumu için uygun bir ortam yaratır. Artan östrojen seviyelerinin kolesterol sekresyonunu artırmasının yanı sıra, artan progesteron seviyelerinin safra kesesi hipomobilitesine ve kolestaza neden olması yüksek oranda safra taşı oluşmasına yol açmaktadır [21]. Biliyer hastalıklar, gebelikte obstetrik olmayan akut batının ikinci en sık nedenidir [22].

Gebeler, mide bulantısı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı ve yemek sonrası epigastriumda ağrı oluşması gibi gebelik olmayan bireylerde de görülen semptomlarla başvururlar. Uterusun büyüklüğüne bağlı olarak Murphy bulgusu negatif olabilir.

Gebeliğin kendisi tek başına alkalen fosfataz düzeyini artırabileceğinden bu durum testin tanısız yararlılığını azaltır. Karaciğer enzimleri ve bilirubin ise genellikle normal düzeydedir. Safra kesesi hastalıklarından herhangi birinden şüphelenildiğinde ilk seçenek ister yatak başı olsun ister radyoloji bölümünce, ultrasondur.

En sık 4 klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlar biliyer kolik (%37,5-70), ardından akut kolesistit (%20-32), koledokolitiazis (%7) ve son olarak akut biliyer pankreatit (%3) şeklinde sıralanabilir [23].

Biliyer kolik ve kolesistit

Kolesistit yaklaşık olarak 1600 gebeden birinde karşımıza çıkmaktadır. Geçtiğimiz yıllarda konservatif tedavi ön planda tutulmuş olup, fetal risklerden kaçınmak için cerrahi doğum sonrası döneme ertelenmişti [24]. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, konservatif tedavinin cerrahiye nazaran erken doğumu daha sıklıkla tetiklediğini, acil servislere veya hastaneye daha çok sıklıkla mükerrer başvuruya neden olduğunu ve konservatif yönetimin oldukça yüksek bir nüks oranı içerdiğine dair kanıtlar sunmuştur [17, 23, 24]. Nüksün gebenin semptom başlangıcının içerisinde olduğu trimester ile de ilişkisi olduğu unutulmamalıdır. İlk trimesterde nüks oranı %92 iken, 3. trimesterde bu oran %44'e düşmektedir.

Koledokolitiazis

Koledokolitiazise sekonder kolanjit ve pankreatit gibi maternal ve fetal morbidite ve mortalite nedeni olabilecek durumlar nadir de olsa karşımıza çıkabilmektedir. İkter ile gelen hastada tanıdan şüpheleniyorsa bunu doğrulamak adına gerekliyse ileri görüntülemeler de yapılmalıdır. Ultrason bize ana safra kanalı dilatasyonu gibi dolaylı bulgular gösterse de ana safra kanalında taşın görülmediği durumlarda safra ağacının uç kısımlarını değerlendirmek ve tanıyı netleştirmek için MR istenmelidir. Tanı doğrulandıktan sonra sfinkterotomi ile birlikte endoskopik kolanjiyopankreatografi (ERCP) yapılmalıdır. Bu prosedür gebelik sırasında güvenlidir ve safra semptomlarının doğum sonrasında tekrarlama oranını azaltmaktadır [17, 24, 25].

Biliyer pankreatit

Nekrotizan tip dışında cerrahi pek tercih edilmez ve genellikle gebe olmayan hastalarda olduğu gibi konservatif yaklaşım uygulanmaktadır. Enfekte süreç tamamlandıktan sonra ivedilikle

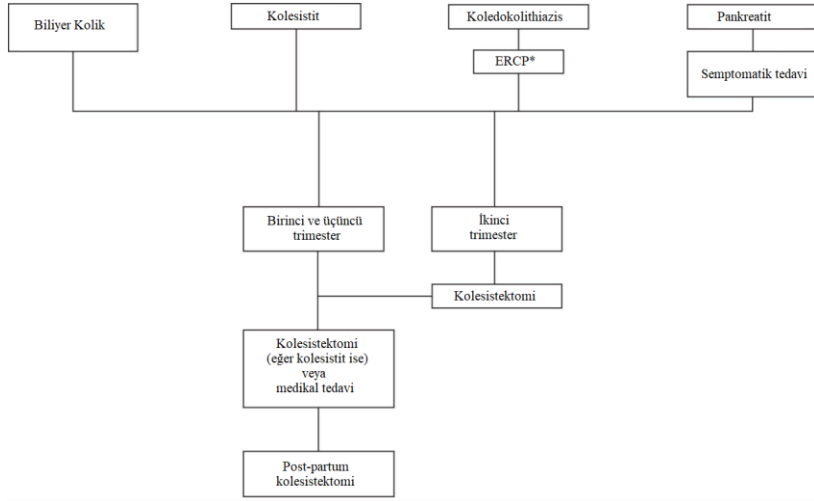
kolesistektomi yapılmalıdır. Nüks pankreatit vakalarında ciddi fetal ölüm riski mevcuttur [17].

Komplike biliyer hastalıkların tedavisinde cerrahi, konservatif tedaviye nazaran öncelikli yaklaşım ortak kanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak cerrahinin zamanı ve kullanılan teknik noktasında farklı görüşler mevcuttur. Bazıları tanı anında cerrahi önerirken, bazı hekimler en güvenli gördükleri 2. trimesteri tercih etmektedirler [23, 24, 26]. Bugüne kadar laparoskopinin açık tekniklere göre avantajı defalarca kanıtlanmıştır. Herhangi bir trimesterde uygulanabilir ve hem anne, hem de fetus için güvenlidir [12, 17, 26]. Düşük ve preterm eylem oranı, laparoskopik kolesistektomide laparotomiye göre daha düşüktür [17]. Gebe kadınlarda safra hastalığına yönelik tedavi algoritması Şekil 1’de özetlenmiştir (Şekil 1).

Aort Diseksiyonu

Altta yatan Turner sendromu veya bağ dokusu bozuklukları nedeniyle tetiklenebilen, en çok da Marfan sendromlu hastaların gebe kalması sonrasında riskin artış gösterdiği nadir ama mortal seyreden bir hastalıktır. Ölüm oranları ilk saatlerde %11erdayken, 24 saat içerisinde %30lara kadar çıkabilmektedir [27]. Gebelik sırasında tanının konulmasındaki gecikmeler hastaların kaybedilmesine neden olabilir.

Genellikle ani başlangıçlı, yer değiştiren batıcı göğüs ve sırt ağrısının yanı sıra iki kol arasında radyal nabızlarda eşitsizlik, gross hematüri veya çeşitli nörolojik defisitler gözlenebilir [9]. Gebelikte başlarda D-dimer yüksek olduğundan negatif olması ile diseksiyon tanısını dışlamak mümkün olmamaktadır. Aorta BT anjiyografisi hem gebe hem de normal popülasyonda ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Hastalar hızla değerlendirilip, tansiyon ve kalp atım hızı kontrolü sonrasında kardiyovasküler cerrahi tarafından değerlendirilmelidir.



**ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi*

Şekil 1. Gebelerde safra hastalıklarının tedavisi algoritması

Peptik Ülser Perforasyonu

Peptik ülser hastalığı (PÜH) genellikle gebelikte sıkça görülen gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) ile karışmaktadır. Ülser, perforasyon için birincil risk faktörüdür [28]. Klinikte ani başlayan karın ağrısı, taşikardi ve batın sertliğinden oluşan bir üçlü olarak ortaya çıkar. Bunlara bulantı ve kusma da sıklıkla eklenir.

Her ne kadar x-ray akut batının birçok diğer sebebinde yararsız olsa da ülser perforasyonunun değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Akciğer grafisi subdiyafragmatik serbest havayı saptamada kullanılacak tetkiktir. Yetersiz kaldığı durumlarda BT ile teyitlemek gerekebilir. Sıvı resüsitasyonu ve geniş spektrumlu antibiyotik sonrasında hasta acil olarak cerrahiye alınmalıdır.

Karaciğer Laserasyonu

Spontan hepatik rüptür 45.000-225.000 gebede 1 görülen oldukça nadir bir durumdur [29]. Patofizyoloji tam anlaşılamamakla birlikte preeklampsi ve hemoliz ve HELLP sendromundan kaynaklanan komplikasyonlardan etkilendiği düşünülmektedir.

Genellikle 3. trimesterde meydana gelir ve hem anne hem de fetus için ciddi mortaliteye sahiptir. Sağ üst kadranda ve epigastrik bölgede başlayan karın ağrısı, hipotansiyon ve hemorajik şok tablosu ile karşımıza çıkmaktadır. Ağrı sırt ve omuza da yayılabilir.

Ultrason ile ekstrahepatik kanama saptansa da stabil hastalarda tanıyı doğrulamak için kesitsel görüntülemeye ihtiyaç vardır. Doğum, annenin stabilizasyonu sonrasında endikedir ve öncesinde ivedilikle masif kan transfüzyon protokolüne göre hazırlık yapılmalıdır.

Splenik Arter Anevrizma Rüptürü

Splenik arter anevrizmaları (SAA), yırtılmadıkça asemptomatiktir. Gebelikte artış gösterdiği bilinse de prevelansı tam olarak söylenememektedir . SAA rüptürü anne için %75, fetus için %95'e varan mortalite oranlarıyla ilişkilidir [11]. Ani başlangıçlı karın ağrısı ve hızlı ilerleyen hemodinamik kollaps tablosuyla karşımıza çıkmaktadır. Yatak başı ultrason peritondaki serbest mayiyi değerlendirir ve pozitif olması durumunda cerrahiye alınması gerekmektedir. Kesin tedavi kanayan arterin ligasyonudur.

Mezenterik Ven Trombozu

Mezenterik ven trombozu (MVT) gebelikte nadir görülse de tanı konulmadığında bağırsaklarda iskemi, nekroz ve perforasyona yol açabilir [30]. Gebelik, MVT riskini, hiperkoagülopatiyi indüklemesi ve genişlemiş mezenterik damarları uterus basısına maruz bırakması nedeniyle artırmaktadır.

Bulantı, kusma ve muayene orantısız kötü lokalize edilen karın ağrısı ile karşımıza çıkabilmektedir. Mezenterik damarların BT anjiyografisi tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Oral stoplanmalı ve antikoagülan tedavi başlanmalıdır.

Bağırsak Obstrüksiyonları

Obstrüksiyonlar gebelikte nadir görülen hastalıklardan olsa da, batın içi organların gebelik süresince yer değiştirmeleri ve bağırsak

alanının daralması nedeniyle yatkınlığında artış görülmektedir. Bunların yaklaşık %25'ini kolonik volvulus oluşturmaktadır [31].

Gebeler de gebe olmayan hastalarla birlikte bulantı, kusma, kabızlık, ağrı ve distansiyon gibi benzer semptomlar gösterirler.

Direkt grafiler ve ultrasonografik görüntüleme büyük tıkanıklıkları gösterse de tanı genelde kesitsel görüntüleme ile konur.

Adneksiyal Torsiyon

Yaklaşık akut batin tanılı kadın hastaların %3 kadarını oluşturduğu tahmin edilmektedir. Gebeliğin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilse de sıklıkla ilk trimesterde görülmektedir. Risk faktörleri arasında ovaryan kitle veya kistler bulunmaktadır. Gebeliğe özgü torsiyonda risk artırıcı faktörlerden biri olarak üremeye yardımcı teknolojileri sayabiliriz [32].

Genellikle bulantı, kusma ve tek taraflı pelvik ağrı ile başvururlar. Doppler ultrason ile tanı konulabilmektedir. Kesin tanı intraoperatif olarak konur. Nekrotik ve dolaşımı toparlamayan over cerrahi olarak çıkarılır.

Postoperatif Ağrı Kontrolü

Çeşitli gruplar, akut postoperatif ağrıya ilişkin yaklaşım için Dünya Sağlık Örgütü'nün analjezi ölçeğini önermişlerdir [33]. Postop dönemde uterus aktivitesinin tetiklenmesi söz konusudur. Bu nedenle uterin irritabilite ve bunun sonucunda ortaya çıkan erken doğum riskini önlemek için tokolitik olarak progesteron kullanılmış olsa da, bu önlemin etkinliği kanıtlanmamıştır [34].

Gebe grupta non opioid analjezikler en yaygın kullanılanlardır. Özellikle parasetamol ve metamizolün fetüs veya yenidoğan üzerinde hiçbir zararlı etkisi gösterilmediğinden sıklıkla ilk tercih edilmektedirler. Deksketoprofen veya ibuprofen gibi steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar da güvenlidir ancak duktus arteriyozusun kapanmasına neden olabileceğinden gebeliğin 32. Haftasından sonra kullanılması önerilmez [35].

Non steroidil ilaçların etkisinin yetersiz kaldığı durumlarda opioid kullanılabaksa fentanil, morfin ve hidromorfin görece güvenli alternatiflerdir. Yine oral oksikodon bir diğeri seçenektir. Ancak doğumdan önceki haftalarda kullanılması neonotal yoksunluk sendromuna yol açabilmektedir [35].

Son dönemlerde lokorejyonel teknikler (epidural, intradural gibi) sistemik analjeziye karşı popülerlik kazanmaktadır. Hem fetüste daha az reaksiyona neden olurlar hem de anne için daha az yan etki riski taşımaktadırlar [36].

SONUÇ

Gebelikte karın ağrısını kapsamlı bir şekilde değerlendirmeli, hastalıkların zamana duyarlı olduğunu, hem anne hem de fetus için hayati tehlike oluşturmada müdahale edilmesi gerektiği akıldan çıkarılmamalıdır. Apandisit ve kolesistit gebe popülasyonda sıklıkla görülmektedir, özellikle 20. haftadan sonra olan bulantı kusmalar gebeliğe bağlanmamalı, hastalar ayrıntılı anamnez ve muayene ile değerlendirilmelidir. Mümkün olduğunca ultrason ve MRI, BT'ye tercih edilmelidir. Stabil olmayan hastalarda veya kesitsel görüntüleme ihtiyacı mevcut ise bu gibi durumlarda da BT kararı için geç kalınmamalıdır. İkinci ve üçüncü trimesterde resüsitatif histerotomi de dahil olmak üzere stabil olmayan gebelerde agresif yaklaşımlar kenara atılmamalı, mutlak suretle hekimlerin bilgileri taze olmalıdır.

Kaynaklar

1. Oldenkamp, C.L. and K. Kitamura, *Nonobstetric Surgical Emergencies in Pregnancy*. Emergency Medicine Clinics, 2023. **41**(2): p. 259-267.
2. Balinskaite, V., et al., *The risk of adverse pregnancy outcomes following nonobstetric surgery during pregnancy: estimates from a retrospective cohort study of 6.5 million pregnancies*. Annals of Surgery, 2017. **266**(2): p. 260-266.
3. Lurie, S., et al., *Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2008. **136**(1): p. 16-19.
4. Diegelmann, L., *Nonobstetric abdominal pain and surgical emergencies in pregnancy*. Emergency Medicine Clinics, 2012. **30**(4): p. 885-901.
5. Tejada Pérez, P., et al., *Modificaciones fisiológicas del embarazo e implicaciones farmacológicas: maternas, fetales y neonatales*. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, 2007. **67**(4): p. 246-267.
6. Igbiosa, O., S. Poddar, and C. Pitchumoni, *Pregnancy associated pancreatitis revisited*. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2013. **37**(2): p. 177-181.
7. Freeland, M., et al., *Diagnosis of appendicitis in pregnancy*. the American journal of surgery, 2009. **198**(6): p. 753-758.
8. Segev, L., et al., *The diagnostic performance of ultrasound for acute appendicitis in pregnant and young nonpregnant women: a case-control study*. International Journal of Surgery, 2016. **34**: p. 81-85.

9. Meszaros, I., et al., *Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection*. Chest, 2000. **117**(5): p. 1271-1278.
10. Ch'ng, S.L., et al., *Stanford type a aortic dissection in pregnancy: a diagnostic and management challenge*. Heart, Lung and Circulation, 2013. **22**(1): p. 12-18.
11. Sadat, U., et al., *Splenic artery aneurysms in pregnancy—a systematic review*. International journal of surgery, 2008. **6**(3): p. 261-265.
12. Augustin, G. and M. Majerovic, *Non-obstetrical acute abdomen during pregnancy*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2007. **131**(1): p. 4-12.
13. Selo-Ojeme, D.O. and C.C. Welch, *Spontaneous rupture of splenic artery aneurysm in pregnancy*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2003. **109**(2): p. 124-127.
14. Baron, K.T., et al., *Comparing the diagnostic performance of MRI versus CT in the evaluation of acute nontraumatic abdominal pain during pregnancy*. Emergency radiology, 2012. **19**(6): p. 519-525.
15. Masselli, G., et al., *Imaging for acute pelvic pain in pregnancy*. Insights into imaging, 2014. **5**: p. 165-181.
16. Karul, M., et al. *Imaging of appendicitis in adults*. in *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2014. © Georg Thieme Verlag KG.
17. Pearl, J., et al., *Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy*. Surgical endoscopy, 2011. **25**: p. 3479-3492.
18. Gilo, N.B., D. Amini, and H.J. Landy, *Appendicitis and cholecystitis in pregnancy*. Clinical obstetrics and gynecology, 2009. **52**(4): p. 586-596.

19. Wertelecki, W., *Malformations in a Chornobyl-impacted region*. Pediatrics, 2010. **125**(4): p. e836-e843.
20. Chung, J.C., et al., *Clinical outcomes compared between laparoscopic and open appendectomy in pregnant women*. Canadian journal of Surgery, 2013. **56**(5): p. 341.
21. Nasioudis, D., D. Tsilimigras, and K.P. Economopoulos, *Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy: A systematic review of 590 patients*. International Journal of Surgery, 2016. **27**: p. 165-175.
22. Estrada, A.I.H., X.A. Osete, and L.A.P. González, *Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy. Five years experience at the Spanish Hospital of Mexico and literature review*. Ginecología y Obstetricia de México, 2011. **79**(04): p. 200-205.
23. Ghumman, E., M. Barry, and P. Grace, *Management of gallstones in pregnancy*. Journal of British Surgery, 1997. **84**(12): p. 1646-1650.
24. Veerappan, A., et al., *Delaying cholecystectomy for complicated gallstone disease in pregnancy is associated with recurrent postpartum symptoms*. Journal of gastrointestinal surgery, 2013. **17**: p. 1953-1959.
25. Othman, M.O., et al., *Conservative management of cholelithiasis and its complications in pregnancy is associated with recurrent symptoms and more emergency department visits*. Gastrointestinal endoscopy, 2012. **76**(3): p. 564-569.
26. Patel, S.G. and T.J. Veverka, *Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy*. Current Surgery, 2002. **59**(1): p. 74-78.
27. Pineault, J., et al., *A case of an aortic dissection in a young adult: a refresher of the literature of this "great masquerader"*. International Journal of General Medicine, 2011: p. 889-893.

28. Essilfie, P., M. Hussain, and I. Bolaji, *perforated duodenal ulcer in pregnancy—a rare cause of acute abdominal pain in pregnancy: a case report and literature review*. Case Reports in Obstetrics and Gynecology, 2011. **2011**.
29. Augustin, G., et al., *Hypertensive disorders in pregnancy complicated by liver rupture or hematoma: a systematic review of 391 reported cases*. World Journal of Emergency Surgery, 2022. **17**(1): p. 1-12.
30. Atakan Al, R., et al., *Acute mesenteric venous thrombosis due to protein S deficiency in a pregnant woman*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2009. **35**(4): p. 804-807.
31. Chase, D.M., et al., *Cecal volvulus in a multiple-gestation pregnancy*. Obstetrics & Gynecology, 2009. **114**(2 Part 2): p. 475-477.
32. Smorgick, N., et al., *The clinical characteristics and sonographic findings of maternal ovarian torsion in pregnancy*. Fertility and sterility, 2009. **92**(6): p. 1983-1987.
33. Covarrubias-Gómez, A., et al., *El manejo del dolor postoperatorio en obstetricia:¿ Es seguro?* Revista mexicana de anestesiología, 2006. **29**(4): p. 231-239.
34. Niswander, K.R., *Obstetrics: essentials of clinical practice*. 1976: Little Brown.
35. Barber-Millet, S., et al., *Actualización en el manejo del abdomen agudo no obstétrico en la paciente gestante*. Cirugía Española, 2016. **94**(5): p. 257-265.
36. García, N.I.S., J.C.G. Morant, and E.H. González, *Cirugía no obstétrica durante el embarazo*. Revista Colombiana de Anestesiología, 2011. **39**(3): p. 360-373.

BÖLÜM V

Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Ferhat ASLAN¹

Giriş

Gestasyonel diyabet (GDM) gebelikte sık karşılaşılan bir komplikasyon olmakla birlikte, tanım olarak gebelikten önce tanısı bulunmayan ya da gebelikte ortaya çıkan hiperglisemi durumudur. Altta yatan patolojinin gebelikte gelişen insülin direnci olduğu öne sürülmektedir. Gebelikte yükselen kortizol ve östrojen düzeylerine sekonder olarak insülin direnci ortaya çıkabilmektedir. Yanı sıra genetik faktörlerin de katkısının olduğu düşünülmektedir. GDM tedavi edilme şekline göre iki kategoride ele alınmaktadır. Bunlar, diyet ile regüle edilen GDM (A1GDM) ve medikal yolla tedavi edilen GDM (A2GDM)'dir.

¹ Dr. Öğr. Üys. Ferhat ASLAN, Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

İnsidans

Genellikle doğumla düzelen GDM aslında bir karbonhidrat intoleransıdır. Birçok kadında pregestasyonel diyabetin tanısı daha önce koyulmamış olduğu için gebelik diyabeti ile karışması olasıdır. Diyabet tüm gebeliklerin %7'sini komplike ederken, bunların büyük çoğunluğu GDM kaynaklıdır (Correa et al., 2015).

Risk Faktörleri

GDM ile ilişkili birtakım risk faktörleri bulunması yanı sıra beyaz ırk kadınlarında nispeten az görülmektedir. Bu risk faktörleri arasında ise; Hispanik kadınlar, Afrikan-Amerikan kadınlar, Yerli Amerikalılar ve Asyalı kadınlardan olmak, 35 yaşından büyük anne yaşı, obezite öyküsü polikistik over sendromu, kardiyovasküler hastalık öyküsü gibi faktörler sayılabilir (Caughey et al., 2010). Bunlara ek olarak daha önceki gebeliklerde GDM öyküsü, idrar testinde glukoz saptanması, kötü obstetrik öykü gibi durumlar da GDM'den şüphelenilmesi gereken durumlardır.

Tanı

GDM tanısında net bir fikir birliği olmasa da iki alternatif yol izlenmektedir. Bunlardan birincisi iki aşamalı yöntemdir.

İki Aşamalı Yöntem: Bu test yapılırken, sekiz saatlik açlık şartı aranmaksızın 50 gr oral glukoz alımını takiben birinci saatte kan glukoz düzeyi ölçülür ve bu ölçümde kan glukoz düzeyi 140 mg/dl'den yüksek ise ikinci aşamaya geçilir ve bu kez 100 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Bazı klinisyenler 50 gr glukoz testi için post prandiyal kan glukoz değerinin 130 olması gerektiğini öne sürüp bu değere göre hareket etmektedir. Bu durumda daha fazla GDM tanısı koyulmuş olacaktır.

100 gr glukoz ile OGTT yapılırken ise üç kez kan glukoz düzeyi ölçülür. Burada en az iki değerin normal değerlerin üzerinde olması sonrasında GDM tanısı koyulabilmektedir. Burada eşik

değerler ise sırasıyla; ≥ 95 mg/dl (açlık), ≥ 180 mg/dl, ≥ 155 mg/dl, ≥ 140 mg/dl olarak kabul edilmiştir.

Tek aşamalı yöntem: Bu yöntemde ise tek seferde 75 gr oral glukoz alımını takiben birinci ve ikinci saatlerde kan glukoz düzeyi ölçülür ve eşik değeri aşan bir değer olması halinde GDM tanısı koyulur. Bu test için kabul edilen eşik değerler ise sırasıyla ≥ 92 mg/dl (açlık) ≥ 180 mg/dl, ≥ 153 mg/dl'dir. Tek aşamalı testi yaparken hastanın aç karnına olması gerekmektedir (Association, 2016).

Bu testler için en ideal zamanlama gebeliğin 24-28. Haftaları arasındadır. Eğer gebede ek risk faktörleri varsa bu testler daha erken zamanlarda da uygulanabilir. Hatta böyle hastalarda mümkün ise prekonsepsiyonel dönemde bu incelemeleri yapmak hem anne hem bebek açısından daha iyi sonuçlara zemin hazırlayabilecektir. Bu testlerden hangi yolu izleyeceği ise klinisyenin görüşüne ve klinik deneyimine kalmaktadır.

Komplikasyonlar

GDM'yi gebelikte önemli bir klinik haline getiren şey gebelik komplikasyonlarını artırmasıdır. Bu nedenle tanı koymak ve tedavide izlenecek yolu belirlemek hem maternal hem de fetal mortalite ve morbiditeyi azaltmak açısından önemlidir. GDM'de kan glukoz düzeyi regüle edildiğinde hem sezaryen doğum oranları hem preeklampsi gelişim oranları azalmaktadır (Ehrenberg et al., 2004). Bu komplikasyonların haricinde, GDM'li gebeliklerde omuz distosisinde artış, yenidoğanlarda hipoglisemi ve hiperbilirubinemi görülme sıklığında artış ve iri bebek gibi komplikasyonlar da artmaktadır. Tam olarak ilişkilendirilmemiş olsa da, GDM gebeliklerinde kan glukozu kontrollü seyretse bile ölü doğumlar ve fetal kayıpların artabildiği yönünde görüşler mevcuttur (Rosenstein et al., 2012). GDM öyküsü bulunan gebeler ve bu gebeliklerden doğan bebekler sonraki hayatlarında diyabet adaydırlar.

Tedavi

Bu gebelerde hedef kan glukoz düzeyinin açlıkta 95 mg/dl'nin altında, birinci saat için 140 mg/dl'nin, ikinci saat için ise 120 mg/dl'nin altında olmasıdır.

a) Non Farmakolojik Tedavi

GDM'li gebelerde ilk tedavi hedefi; kan glukoz düzeyini, yaşam şekli değişikliği ve diyet düzenlemeleri ile regüle etmektir. Bu grup A1GDM olarak isimlendirilmektedir. Bu yöntemle maternal ve fetal komplikasyonlar azaltılabilmekte ve gebelik sonuçları iyileştirilebilmektedir (Brown et al., 2017). Burada temel amaç kan glukozunu kontrol altında tutarken gebeyi ketozise karşı korumak ve yeterli ve dengeli kilo almasını sağlamaktır. Ayrıca bu sayede fetal büyüme ve gelişme de kontrol altında tutulabilmektedir. Bu yöntemde izlenen temel yol, karbonhidrat alım dengesini ve kalori dengesini sağlamaktır. Diyetin % 40 kadarının karbonhidrat, % 40 yağ ve % 20 protein olması temelinde yol izlenmektedir (Mulford et al., 1993). Seçilecek karbonhidrat ise kompleks karbonhidratlar olmalıdır. Çünkü daha yavaş sindilmekte ve daha az insülin direnci oluşturmaktadırlar.

Diyetin yanı sıra bu gebelerde orta düzeyde aerobik egzersizler önerilmektedir. Haftada beş gün boyunca günde 30 dakika egzersiz bu hastalar için yeterli düzeydedir ("Standards of medical care in diabetes--2011," 2011).

b) Farmakolojik Tedavi

Tüm bu diyet önerileri, yaşam şekli değişiklikleri gibi önlemlere rağmen kan glukoz düzeyi kontrol altına alınamıyorsa farmakolojik tedavi seçeneklerine geçilmelidir. Bu grup ise A2GDM olarak kategorize edilmektedir.

GDM'li gebe ilaç kullanacak ise tercih edilecek ilaç insülin olmalıdır (Association, 2016). Çünkü insülinler plasentadan geçmemekte ve gebelikte Kategori B olarak kabul edilmektedir. Başlangıç dozu 0.7–1.0 unite/kg olarak kabul edilmekte ve kan

glukoz düzeyine göre bireyselleştirilmektedir ("ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus," 2018). Burada kullanılabilecek insülinler detemir, NPH, insülin lispro ve insülin aspart olabilir.

Tartışmalı konulardan biri olan metformin'in gebelikte kullanımı önerilmemektedir. FDA tarafından kullanımı onaylanmamış ve yararları ispatlanmamış olsa da bazı kadınlar arasında kullanıldığına dair kayıtlar mevcuttur ve ayrıca plasentadan geçen metformin konsantrasyonları fetal dokuda annedekiyle benzer seviyelere ulaşabilmektedir (Camelo Castillo et al., 2014). Bu nedenle metformin ve glibürid gibi oral antidiyabetikler GDM'de önerilmemektedir.

GDM'de Fetal Değerlendirme ve Doğum Zamanlaması

Bu gebelerde kan glukoz düzeyi değişken olduğundan fetal değerlendirmelerde dikkatli olmak gerekmektedir. Çünkü daha önce de bahsedildiği üzere GDM'de artmış fetal kayıp riski ile ilişki mevcuttur. Kan glukoz düzeyi kötü kontrollü ise fetal değerlendirmelere 32. Haftada başlanmalıdır.

Doğum zamanı açısından kan glukozu regüle GDM'li kadınlarda normal kadınlara göre farklı bir yol izlenmesine gerek yoktur. Bu hastalarda çoğu zaman 39 haftayı beklemekte sorun yoktur (Alberico et al., 2017). Ancak kötü kontrollü kan glukoz takiplerinde doğum zamanına müdahale edilmesi ve öne çekilmesi konusunda görüşler vardır. Bu hastalar için 37-39 haftalar arasında doğum seçeneği düşünülmeli, yakın takip ve hastanede yatışa rağmen kan glukozu regüle edilemediyse 34-37 haftalar arasında doğurtulması seçeneği ele alınmalıdır ("Committee Opinion No. 560: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries," 2013).

Takip

GDM genellikle doğumdan sonra düzelmekte olsa da bu kadınlar postpartum dönemde, diyabet gelişebilme ihtimaline karşın

doğumdan 4-12 hafta sonra 75 gram OGTT ile taranmalıdırlar. Bu incelemede açlık kan glukoz ölçümü de mutlaka bulunmalıdır. Bu hastalar doğum sonrası testleri negatif gelse de üç yılda bir diyabet açısından taramaya devam edilmelidir (Bellamy et al., 2009).

Öneriler

GDM tanısı için en ideal zamanlama 24-28 haftalar arası olmakla birlikte ek risk faktörü olan hastalarda daha erken dönemde taranabilir. Tanı için iki yol olmakla birlikte uygulanacak yol klinisyen ve gebenin kararına bırakılmalıdır. Tanı alan gebelerde öncelik nonfarmakolojik yöntemler olup, bu yöntemlere rağmen kan glukozu kontrol altına alınamıyorsa farmakolojik tedaviye geçilmelidir. Farmakolojik tedavide ise seçilecek ideal ajan insülinidir. Oral antidiyabetikler olan metformin ve glibürid hem plasentadan geçtikleri için hem de bu endikasyonla FDA tarafından onaylanmadıkları için GDM’de kullanımları önerilmemektedir. Bu gebelerde doğum sonrası diyabet gelişme riski bulunduğu için önce doğum sonrası 4-12 hafta sonra 75 gram OGTT ile tarama sonra da üç yılda bir tarama önerilmektedir.

KAYNAKÇA

ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. (2018). *Obstetrics & Gynecology*, 131(2), e49-e64. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002501>

Alberico, S., Erenbourg, A., Hod, M., Yogev, Y., Hadar, E., Neri, F., Ronfani, L., Maso, G., & Group, t. G. (2017). Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124(4), 669-677. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1471-0528.14389>

Association, A. D. (2016). 13. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*, 40(Supplement_1), S114-S119. <https://doi.org/10.2337/dc17-S016>

Bellamy, L., Casas, J. P., Hingorani, A. D., & Williams, D. (2009). Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 373(9677), 1773-1779. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60731-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60731-5)

Brown, J., Alwan, N. A., West, J., Brown, S., McKinlay, C. J., Farrar, D., & Crowther, C. A. (2017). Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 5(5), Cd011970. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011970.pub2>

Camelo Castillo, W., Boggess, K., Stürmer, T., Brookhart, M. A., Benjamin, D. K. J., & Jonsson Funk, M. (2014). Trends in Glyburide Compared With Insulin Use for Gestational Diabetes Treatment in the United States, 2000–2011. *Obstetrics & Gynecology*, 123(6), 1177-1184. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000285>

Caughey, A. B., Cheng, Y. W., Stotland, N. E., Washington, A. E., & Escobar, G. J. (2010). Maternal and paternal race/ethnicity are both associated with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 202(6), 616.e611-615. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.01.082>

Committee Opinion No. 560: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. (2013). *Obstetrics & Gynecology*, 121(4), 908-910. <https://doi.org/10.1097/01.Aog.0000428648.75548.00>

Correa, A., Bardenheier, B., Elixhauser, A., Geiss, L. S., & Gregg, E. (2015). Trends in prevalence of diabetes among delivery hospitalizations, United States, 1993-2009. *Matern Child Health J*, 19(3), 635-642. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1553-5>

Ehrenberg, H. M., Durnwald, C. P., Catalano, P., & Mercer, B. M. (2004). The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 191(3), 969-974. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.057>

Mulford, M. I., Jovanovic-Peterson, L., & Peterson, C. M. (1993). Alternative therapies for the management of gestational diabetes. *Clin Perinatol*, 20(3), 619-634.

Rosenstein, M. G., Cheng, Y. W., Snowden, J. M., Nicholson, J. M., Doss, A. E., & Caughey, A. B. (2012). The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 206(4), 309.e301-307. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.014>

Standards of medical care in diabetes--2011. (2011). *Diabetes Care*, 34 Suppl 1(Suppl 1), S11-61. <https://doi.org/10.2337/dc11-S011>

BÖLÜM VI

Over kanseri moleküler biyolojisi: proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve tümör belirteçleri

Aysun FIRAT¹

Giriş

Over kanseri, özellikle Batı ülkelerinde sık rastlanılan ve tüm jinekolojik maligniteler arasında en sık ölüme neden olan tümördür (Armstrong & ark., 2020; Karnezis & ark., 2017). Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmaların sonuçları over kanserinin kadınlardaki tüm kanser ölümleri arasında beşinci sıklıkta bulunduğunu ortaya koymaktadır (Lheureux, Braunstein & Oza, 2019). 5 yıllık yaşam süresi ortalama %30 olarak bildirilmektedir. Over tümörlerinin büyük bir kısmı (%90 dan fazla) yüzey epitel hücrelerinden gelişir ve çoğunlukla postmenapozal kadınlarda görülür. Epitelyal neoplaziler; benign, borderline ve malign tümörleri içermektedir. Bu

¹ Uzman Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

tümörlerin çok sayıda onkogen ve tümör baskılayıcı (supresör) genin neden olduğu değişiklikler sonucu geliştiği düşünülmektedir (Malpica & Wong, 2016). Overin epitelial tümörlerinde progresyon ve klinik gidişin belirlenmesinde tümör evresi, yaş, tümör grade'i, histolojik tip ve rezidüel hastalık bulunması gibi önemi kesin olarak bilinen parametrelerin yanısıra genetik değişiklikler ve tümör belirteçleri de önem taşımaktadır (Bonifacio, 2020; Runnebaum & Stickeler, 2001).

Metastaz baskılayıcı gen olarak bilinen nm23 geni 17. kromozomda bulunmaktadır. Nm23 geninin; nm23-H1 ve nm23-H2 olmak üzere birbiri ile homolog olan iki izotipi vardır. Pek çok çalışmada nm23 geni ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (Mandai & ark., 1994; Scambia & ark., 1996). Nm23-H1' de heterozigosite kaybı (loss of heterozygosity-LOH) sık görülmektedir. Metastaz baskılayıcı gen olarak bilinen nm23-H1 geni 17. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır. Over karsinomlarında bu lokalizasyonda kayıp sıklıkla görülmektedir ve histolojik grade arttıkça LOH sıklığının da arttığı bilinmektedir (Mandai & ark., 1994).

Over tümörlerinin gelişiminde ve malign transformasyonunda p53 gibi tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve K-ras, c-myc, c-fms ve c-erb-B2 onkogenlerin aktivasyonu gibi genetik değişiklikler söz konusudur (Tablo 1). Bu onkogenlerden biri olan c-erbB-2' nin artmış ekspresyonunun over karsinomlarında kötü prognozla ve agresif davranışla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yaygındır. c-erbB-2 tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran glikoproteindir (Fujita, Enomoto & Murata, 2003). 18. kromozomda bulunan bcl-2 proto-onkogeni ise diğer onkogenlerden farklı olarak apoptozu baskılamaktadır (Sasaki, & ark., 2009). Over kanserinin benign ve/veya borderline tümörlerden de gelişebileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Farklı onkogen ve tümör baskılayıcı genlerini etkileyen mutasyonlar malign değişim sırasında birikmekte ve belkide erken evrelerde özellikle familial over karsinogenezinde etkili olmaktadır. p53 inaktivasyonu ve K-ras aktivasyonu tek başına over kanserine yol açmayabilir, ancak

AKT-bcl-2 ve c-myc yolaklarının aktivasyonunun buna eklenmesi over karsinojenezindeki birikim ve sinerji etkisine önemli bir delildir (Karnezis & ark., 2017; Malpica & Wong, 2016; Bonifacio, 2020).

Tablo 1. Over karsinomlarında etkinliği gösterilmiş onko/proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler, yanlış eşlenme tamir genleri ve tümör belirteçleri.

Onkogenler	Tümör baskılayıcı genler	Mismatch tamir genleri	Tümör belirteçleri
K-ras	nm23-H1	miRNA	CA-125 (MUC-16)
c-myc	nm23-H2	PTEN	HE4
c-fms	p53	hMSH2	mesothelin (SRMP)
c-erb-B2 (HER2/neu)	BRCA-1 (17q)	hMLH1	M-CSF
AKT	BRCA-2 (13q)		osteopontin
bcl-2	ARID1A		kallikrein
PIK3CA	mir-22		EGF reseptörü
PKCi	NOEY2		AGR2
IGF-IR	OVCA1		MDK
EGF			LyGDI
mi1-182			
PAX-8			
EV11			
TRIM52			

BRCA-1 ve BRCA-2 hereditör tümörlerde bilinen klasik tümör baskılayıcı genleridir, ancak sporadik kanser gelişimindeki rolleri tartışmalıdır. Bununla birlikte, BRCA-1 (17q) ve BRCA-2 (13q) alellerindeki kayıpların sık olması hem familyal hem de sporadik kanserlerde gösterilmiştir (Nakagomi & ark., 2018). Bunun yanında, yanlış eşlenme (mismatch) tamir genleri ve mikrosatellit kararsızlığının (instabilite) da özellikle borderline tümörlerde rollerinin olabileceği belirtilmektedir. Mikrosatellit instabilitesine over kanserlerinde % 17 oranında rastlanılır (Fujita, Enomoto & Murata, 2003). K-ras gen mutasyonu müsinöz over kanserlerine

spesifiktir ve belkide müsinöz farklılaşmadan sorumludur. Son olarak c-erb-B2 ve p53 ün tümör progresyonundaki rolleri bilinmekle birlikte prognoz tahmininde pratik değerleri tartışmalıdır.

Over kanserine yol açan sebepler büyük oranda bilinmemekle birlikte yaş, ailede kanser hikayesi, doğum geçmişi gibi faktörler riski artırabilmektedir. Mortalitenin azaltılmasında erken teşhis önem taşır ancak erken evrede klinik semptom bulunmaması ve uygun moleküler belirteçlerin bulunmaması önlem almayı engeller. Normal hücre gelişiminin düzenlenmesinde kritik önemi bulunan proto-onkogen ve tümör baskılayıcı genlerde arka arkaya oluşan bir dizi genetik değişiklikle over kanseri gelişir. Bilinen üç onkogen, c-erb-B2 (HER-2/neu), c-myc ve K-ras ile tümör baskılayıcı gen olan p53 de izlenen mutasyon ve/veya aşırı ekspresyon sporadik over kanserlerinde sıklıkla gözlenmektedir. Yüksek riskli ailelerde ise en önemli genler BRCA-1 ve BRCA-2 genleridir (Karnezis & ark., 2017; Malpica & Wong, 2016; Nakagomi & ark., 2018).

Overin berrak hücreli karsinomu (clear cell, OCCK) tedaviye dirençli agresif bir kanser türü olup fosfatidil inositol-3-kinaz alt ünitesini kodlayan PIK3CA geni ile bilinen k-ras genleri daha sık olmak üzere serin/threonin fosfataz 2 enzimi regülasyonunda etkin PPP2R1A geni ve kromatin yeniden yapılanmasına (remodeling) iştirak eden adenin-timin (AT)' den zengin protein 1A' yı kodlayan ARID1A genleri mutasyonları sorumlu tutulmaktadır (Bonifacio, 2020; Huang & ark., 2011). Bu genlerden PPP2R1A onkogen, ARID1A ise tümör baskılayıcı gendir. Yazarlar OCCK için PPP2R1A da %7, ARID1A da ise % 57 oranında mutasyon tespit etmiştir.

Pastor ve ark.' nın çalışmasında ise, c-myc ve c-erbB-2 onkogenlerinin aktivasyonunda esas rol oynayan yüksek amplifikasyon derecesi tümör hücrelerinden izole edilen DNA' nın PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) teknolojisi ile incelenmiş epitelyal over kanserlerinin en az dörtte birinde görülmüş, en ilginç amplifikasyon yanında aynı oranlarda delesyon da tespit edilmiştir (Pastor & ark., 2009). Bu gen değişiklikleri özellikle ileri evre

tümörlerde izlenmiştir. Bu iki genin amplifikasyonu over epitelyal tümörlerinde geç dönemlerde ortaya çıkarak daha agresif bir seyre neden olmaktadır. Araştırmacılar, benzer şekilde gen delesyonlarının genomik kararsızlığa işaret ettiği ve daha yüksek klinik evrelerde ortaya çıktığı sonucuna varmışlardır.

Bir onkogen olarak atipik protein kinaz C iota (PKCi) ve sekonder protein olarak bilinen siklin E, PKC kinaz yolağının birer üyesi olup, over kanserinde aşırı ekspresyonu tümör hücrelerinin proliferasyon hızındaki artışla paraleldir. Eder ve ark. bu çalışmalarında hücre polarizasyonu ve proliferasyonundaki rolü göz önüne alınarak PKCi-siklin E birlikteliğinin over kanser gelişiminde en önemli onkogenlerden biri olduğunu ve tedavide hedef molekülünden birini oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir (Eder & ark., 2005). Berns ve ark.'nın bir çalışmasında ise over adenokanseri dokusunda prostaglandin reseptör seviyesinde azalma, insuline benzer büyüme faktörü-I reseptörü (IGF-I-R) ve EGF (epidermal büyüme faktörü) ekspresyonunda ise tam tersine artış izlenmiş, c-myc ve HER2/neu gen amplifikasyonuna eşlik ettiği sonucuna varılmıştır (Berns & ark., 1992). Yapılan başka bir çalışmada ise kanser hücrelerinin bölünme ve çoğalma hızında önemli bir kriter olan Ki-67 immun pozitifliği kriter alındığında, EGF reseptör primer over kanserlerinin %76' sında pozitif iken metastazlardaki oranı %78 olmuş, kathepsin-D seviyeleri de benzer şekilde primer tümöre oranla metastatik odaklarda artmıştır (Henzen-Logmans & ark, 1994; Konstantinidou & ark, 2003). Östrojen ve progesteron reseptör aktiviteleri ise değişiklik göstermemiştir.

MikroRNA lar (miRNA) küçük kodlama yapmayan RNA parçacığı olarak gen regülasyonunda rol alır, onkogen ve baskılayıcı gen mutasyonlarını düzeltmede tedavi edici bio-ajan olarak kullanımı gündemdedir. 2010 yılında yapılan bir çalışmada, miRNA tedavisinin onkogen olarak ortaya konulan mir-182 ve EVI1 genleri ile tümör baskılayıcı gen olarak saptanan mir-22 üzerine düzeltici etkisi olduğu ve ölümcül seyreden berrak hücreli over karsinomlarında bir umut oluşturabileceği sonucuna varılmıştır (Nagaraja & ark., 2010). EVI1 onkogeni fosfatidilinositol 3-

kinaz/AKT yolağı üzerinden apoptozu inhibe eder ve bu etkisi mir-22 geni ile dengelenir.

Yapılan son genetik çalışmalarda, over kanseri açısından en son ortaya konan onkogen PIK3CA/AKT, tümör supresör genleri ise NOEY2 ve OVCA1 olmuş, PTEN gibi yanlış eşlenme tamir genlerinin düzeltici etkileri üzerinde çalışılmaya başlanmıştır (Russo & ark., 2018; Kong & ark., 2011). Özellikle herediter kolon kanserlerinde üzerinde durulmuş olan yanlış eşlenme tamir genlerinden PAX2, hMSH2 ve hMLH1 de over kanserinde araştırılmaktadır (Bonifacio, 2020; Ghannam-Shahbari & ark., 2018; Berchuck, Kohler & Bast, 1992; Aunoble & ark., 2000).

Geleneksel olarak kullanılan CA125 (MUC16) dışında 30 dan fazla serum belirteci üzerinde durulmuştur; bunlar içinde en çok öne çıkanlar HE4, mesothelin, M-CSF, osteopontin, kallikrein, ve çözünür EGF reseptörüdür (Chen & ark., 2018; Abdel-Azeez & ark., 2010). Musinöz over kanserlerinde tümör belirteci olduğu ileri sürülen AGR2' nin hücre proliferasyonu ve göçünü artırdığı gösterilmiştir (Park & ark., 2011). Tümör belirteci olarak erken teşhisi sağlamak amacıyla over kanseri dokusundan DNA mikro-assay yöntemiyle insan anterior gradyan 2 (AGR2) geni çalışılmış; immünohistokimya çalışmalarında erken evre musinöz over kanserinde AGR2-mRNA' sında belirgin aşırı ekspresyon gösterilmiştir. Musinöz tümörlerde artmış serum AGR2 proteini ELISA ve Western blot teknolojsi ile belirlenmiş, bu bio-ajanın hasta serumunda belirlenmesinin erken evre musinöz tümör teşhisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Edgell & ark., 2010). 2010 yılında gerçekleştirilen benzer bir çalışmada da yine ileri evrelerde teşhisi mümkün olabilen ve kötü seyir gösteren over kanserlerinde erken teşhis imkanı sağlayabilecek biomarker' ler (tümör belirteçleri) üzerinde çalışılmış, ELISA yöntemi ile serumda AGR2 proteini artışının hem seröz hem de non-seröz tümörlerde arttığı, özellikle evre II ve III over kanserlerinde en yüksek seviyeye ulaştığı gösterilmiştir (Edgell & ark., 2010; Rice, Edgell & Autelitano, 2010). Normal ve over kanserli hastaların ayrımında CA125 ile kombine şekilde kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Aynı şekilde immünreaktif belirteç midkine (MDK) konsantrasyonunun da AGR2 gibi CA125 ile paralel artışı ve tümör belirteci olarak kullanılabileceği iddia edilmiştir (Rice, Edgell & Autelitano, 2010). Bir Rho protein inhibitörü olarak LyGDI' nın guanozin 5-difosfat guanozin 5-trifosfat bağlantısına etki ederek potansiyel bir belirteç olarak erken evre over kanserinde kullanılabileceği söylenmiştir (Zhen & ark., 2010). Mesothelin (SMRP) ve seruma sekrete edilen bir proteaz olan HE4 düzeyleri de, tek veya birlikte pelvik kitlesi olan kadınlarda over karsinomu erken teşhisinde denenmiştir. HE4 tek başına erken over kanseri tespitinde çok değerli bulunmuştur. HE4 ve CA 125 birlikte çok daha doğru sonuçlar vermiş, SMRP ise idrardan takip edilebilmiştir. HE4, benign ve malign over kanserleri ayırımında en etkin belirteç olarak ortaya çıkmıştır (Hellstrom & Hellstrom, 2008).

Sonuç olarak, HER-2/neu, myc, ras, p53, EGF reseptörü (erbB), M-CSF reseptörü (fms) genlerindeki mutasyonlar, over kanserlerinde en sık ortaya konan genetik değişiklikler olarak ortaya konmaktadır. Çalışmamızda ortaya konan genler over kanseri etiopatogenezinde rol oynayan genlerin belkide bilinen oldukça az bir kısmıdır; yeni ve daha spesifik tümör belirteçlerinin de bulunması, moleküler patolojinin daha iyi anlaşılması ve yakın gelecekte sonuç almaya yönelik ilerlemeler, over kanserinin önlenmesi veya erken teşhis ve tedavisinde umutları artıracaktır.

Teşekkür

Bu kitap bölümünün yazımında yararlanılan literatüre ve özellikle geleneksel genetik marker' ların işlendiği bölüme katkılarından dolayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Selma Yılmaz' ın e çok teşekkür ederim.

Kaynakça

Abdel-Azeez, H.A., Labib, H.A., Sharaf, S.M., Refai, A.N. (2010) HE4 and mesothelin: Novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses. *Asian Pac J Cancer Prev* 11(1):111-116. PMID: 20593939.

Armstrong, D.K., Alvarez, R.D., Backes, F.J., Bakkum-Gamez, J.N., Barroilhet, L., Behbakht, K., et al. (2022) NCCN guidelines insights: Ovarian cancer, version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 20(9):972-980. doi: 10.6004/jnccn.2022.0047.

Aunoble, B., Sanches, R., Didier, E., Bignon, Y.J. (2000) Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer (review). *Int J Oncol* 16(3):567-576. doi: 10.3892/ijo.16.3.567.

Berchuck, A., Kohler, M.F. & Bast, R.C. Jr. (1992) Oncogenes in ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 6(4):813-827. PMID: 1500387.

Berns, E.M., Klijn, J.G., Henzen-Logmans, S.C., Rodenburg, C.J., Van der Burg, M.E., Foekens, J.A. (1992) Receptors for hormones and growth factors and (onco)-gene amplification in human ovarian cancer. *Int J Cancer* 52(2):218-224. doi: 10.1002/ijc.2910520211.

Bonifacio, V.D.B. (2020) Ovarian cancer biomarkers: Moving forward in early detection. *Adv Exp Med Biol* 1219:355-363. doi: 10.1007/978-3-030-34025-4_18.

Chen, F., Shen, J., Wang, J., Cai, P., Huang, Y. (2018) Clinical analysis of four serum tumor markers in 458 patients with ovarian tumors: diagnostic value of the combined use of HE4, CA125, CA19-9, and CEA in ovarian tumors. *Cancer Manag Res* 10:1313-1318. doi: 10.2147/CMAR.S155693.

Eder, A.M., Sui, X., Rosen, D.G., Nolden, L.K., Cheng, K.W., Lahad, J.P., et al. (2005) Atypical PKC ζ contributes to poor prognosis through loss of apical-basal polarity and cyclin E

overexpression in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(35):12519-12524. doi: 10.1073/pnas.0505641102.

Edgell, T.A., Barraclough, D.L., Rajic, A., Dhulia, J., Lewis, K.J., Armes, J.E., et al. (2010) Increased plasma concentrations of anterior gradient 2 protein are positively associated with ovarian cancer. *Clin Sci* 118(12):717-725. doi: 10.1042/CS20090537. Erratum in: *Clin Sci (Lond)*. 2010;119(6):263.

Fujita, M., Enomoto, T. & Murata, Y. (2003) Genetic alterations in ovarian carcinoma: with specific reference to histological subtypes. *Mol Cell Endocrinol* 202(1-2):97-99. doi: 10.1016/s0303-7207(03)00069-8

Ghannam-Shahbari, D., Jacob, E., Kakun, R.R., Wasserman, T., Korsensky, L., Sternfeld, O., et al. (2018) PAX8 activates a p53-p21-dependent pro-proliferative effect in high grade serous ovarian carcinoma. *Oncogene* 37(17):2213-2224. doi: 10.1038/s41388-017-0040-z.

Hellstrom, I. & Hellstrom, K.E. (2008) SMRP and HE4 as biomarkers for ovarian carcinoma when used alone and in combination with CA125 and/or each other. *Adv Exp Med Biol* 622:15-21. doi: 10.1007/978-0-387-68969-2_2.

Henzen-Logmans, S.C., Fieret, E.J., Berns, E.M., Van der Burg, M.E., Klijn, J.G., Foekens, J.A. (1994) Ki-67 staining in benign, borderline, malignant primary and metastatic ovarian tumors: correlation with steroid receptors, epidermal-growth-factor receptor and cathepsin D. *Int J Cancer* 57(4):468-472. doi: 10.1002/ijc.2910570405.

Huang, J., Zhang, L., Greshock, J., Colligon, T.A., Wang, Y., Ward, R., et al. (2011) Frequent genetic abnormalities of the PI3K/AKT pathway in primary ovarian cancer predict patient outcome. *Genes Chromosomes Cancer* 50(8):1002-1005. doi: 10.1002/gcc.20883.

Karnezis, A.N., Cho, K.R., Gilks, C.B., Pearce, C.L., Huntsman, D.G. (2017) The disparate origins of ovarian cancers: pathogenesis and prevention strategies. *Nat Rev Cancer* 17(1):65-74. doi: 10.1038/nrc.2016.113.

Kong, F., Tong, R., Jia, L., Wei, W., Miao, X., Zhao, X., et al. (2011) OVCA1 inhibits the proliferation of epithelial ovarian cancer cells by decreasing cyclin D1 and increasing p16. *Mol Cell Biochem* 354(1-2):199-205. doi: 10.1007/s11010-011-0819-0.

Konstantinidou, A.E., Korkolopoulou, P., Vassilopoulos, I., Tsenga, A., Thymara, I., Agapitos, E., et al. (2003) Reduced retinoblastoma gene protein to Ki-67 ratio is an adverse prognostic indicator for ovarian adenocarcinoma patients. *Gynecol Oncol* 88(3):369-378. doi: 10.1016/s0090-8258(02)00092-6.

Lheureux, S., Braunstein, M. & Oza, A.M. (2019) Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin* 69(4):280-304. doi: 10.3322/caac.21559.

Malpica, A. & Wong, K.K. (2016) The molecular pathology of ovarian serous borderline tumors. *Ann Oncol* 27(Suppl 1):16-19. doi: 10.1093/annonc/mdw089.

Mandai, M., Konishi, I., Koshiyama, M., Mori, T., Arai, S., Tashiro, H., et al. (1994) Expression of metastasis-related nm23-H1 and nm23-H2 genes in ovarian carcinomas: Correlation with clinicopathology, EGFR, c-erbB-2, and c-erbB-3 genes and sex steroid receptor expression. *Cancer Res* 54(7):1825-1830. PMID: 7907945.

Nagaraja, A.K., Creighton, C.J., Yu, Z., Zhu, H., Gunaratne, P.H., Reid, J.G., et al. (2010) A link between mir-100 and FRAP1/mTOR in clear cell ovarian cancer. *Mol Endocrinol* 24(2):447-463. doi: 10.1210/me.2009-0295.

Nakagomi, H., Mochizuki, H., Inoue, M., Hirotsu, Y., Amemiya, K., Sakamoto, I., et al. (2018) Combined annotation-

dependent depletion score for BRCA1/2 variants in patients with breast and/or ovarian cancer. *Cancer Sci* 109(2):453-461. doi: 10.1111/cas.13464.

Park, K., Chung, Y.J., So, H., Kim, K., Park, J., Oh, M., et al. (2011) GR2, a mucinous ovarian cancer marker, promotes cell proliferation and migration. *Exp Mol Med* 43(2):91-100. doi: 10.3858/emmm.2011.43.2.011.

Pastor, T., Popovic, B., Gvozdenovic, A., Boro, A., Petrovic, B., Novakovic, I., et al. (2009) Alterations of c-myc and c-erbB-2 genes in ovarian tumours. *Srp Arh Celok Lek* 137(1-2):47-51. doi: 10.2298/sarh0902047p.

Rice, G.E., Edgell, T.A. & Autelitano, D.J. (2010) Evaluation of midkine and anterior gradient 2 in a multimarker panel for the detection of ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 29(1):62. doi: 10.1186/1756-9966-29-62.

Runnebaum, I.B. & Stickeler, E. (2001) Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 127(2):73-79. doi: 10.1007/s004320000153.

Russo, A., Czarnecki, A.A., Dean, M., Modi, D.A., Lantvit, D.D., Hardy, L., et al. (2018) PTEN loss in the fallopian tube induces hyperplasia and ovarian tumor formation. *Oncogene* 37(15):1976-1990. doi: 10.1038/s41388-017-0097-8.

Sasaki, R., Narisawa-Saito, M., Yugawa, T., Fujita, M., Tashiro, H., Katabuchi, H., et al. (2009) Oncogenic transformation of human ovarian surface epithelial cells with defined cellular oncogenes. *Carcinogenesis* 30(3):423-431. doi: 10.1093/carcin/bgp007.

Scambia, G., Ferrandina, G., Marone, M., Panici, P.B. Giannitelli, C., Piantelli, M., et al. (1996) Nm 23 in ovarian cancer: correlation with clinical outcome and other clinicopathologic and biochemical prognostic parameters. *J Clin Oncol* 14(2):334-342. doi: 10.1200/JCO.1996.14.2.334.

Zhen, H., Yang, S., Wu, H., Wang, S., Lv, J., Ma, L., et al.
(2010) LyGDI is a promising biomarker for ovarian cancer. *Int J
Gynecol Cancer* 20(3):316-322. doi:
10.1111/IGC.0b013e3181d0b02d.

BÖLÜM VII

Pelvic Floor Dysfunction Types And Physiotherapy In Women

Elif Ganime AYGÜN¹
Özdal ERSOY²

Introduction:

Pelvic floor dysfunction refers to a condition where the muscles, ligaments and connective tissues (eg. fascia) in the pelvic region do not function properly. Pelvic floor dysfunction can lead to issues with bowel and bladder control, pelvic pain, pelvic organ prolapse (descent of the uterus or other pelvic organs) and sexual discomfort which all these can significantly and negatively impact woman's quality of life. Moreover, pelvic floor disorders (PFD)

¹ Uzman doktor, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Atakent Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum, Tüp Bebek Kliniği, gynelifaygun@gmail.com

² Dr Öğretim Üyesi, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Gastroenteroloji Bölümü ABD, e-mail ozdal.ersoy@acibadem.edu.tr

cause embarrassment and anxiety feelings in women who suffer silently from them and lead to being asocial, absenteeism from work and reduce participation in family/friend gatherings or any kind of leisure activities (travelling, swimming, jogging etc). Symptoms such as pelvic pain, urinary or fecal/anal incontinence or defecation or urination difficulties, pelvic organ prolapse and dyspareunia can have both physical and emotional consequences, affecting the daily activities, relationships and overall well-being. (Reis & ark, 2021)

Factors like pregnancy and childbirth, menopause and aging, weight gain, chronic constipation or straining during bowel movements, colorectal or urogynecological surgeries or muscle weakness due to many etiologies can contribute to pelvic floor dysfunction. Due to multifactorial pathophysiologies, a thorough evaluation would help the appropriate diagnosis and treatment plan for pelvic floor dysfunction. PFD is a prevalent issue all around the world but overlooked and underdiagnosed which lead to the chronicity or undertreatment of the symptoms (Hong & Ding, 2019; Al-Badr & ark, 2022)

When any PFD is diagnosed, treatment options can range from conservative to surgical, depending on the severity of the condition and individual needs. By understanding the causes, symptoms, and available treatment options, physicians and/or pelvic physiotherapists and/or continence nurses can take the necessary steps to the optimal and available treatment and improve the patient's quality of life. Early interventions and open communications between the patient and healthcare professionals can make a significant difference in managing PFD and maintaining overall well-being.

Since it involves many disciplines, it is the most difficult patient group to rehabilitate. It is necessary to focus on the correct use of pelvic floor physical therapy, considering that this picture increases with the primary pregnancy period as well as non-pregnancy. To manage pelvic floor dysfunction, the type of pelvic floor dysfunction should be determined, comorbidities and medical

treatments should be noted in detail, and possible malignancies should be investigated first. Some common treatments for PFD include: Pelvic floor exercises, Biofeedback (different techniques but all use sensors to monitor muscle activity and provide real-time feedback to the patient during pelvic floor actions and help them learn to control their pelvic floor muscles more effectively) , medications (if needed), stress management via non-medical treatment modalities (diaphragmatic breathing techniques, meditation (guided or non-guided) , yoga activities, vagal nerve neuromodulations, psychotherapy sessions and etc), intravaginal pessary use and surgery (various surgical procedures to repair damaged pelvic floor structures or correct organ prolapse and obstructive defecation pathologies). Because non-medical treatment modalities need special expertised health professionals and equipments and special physiotherapy units, in many clinics medical and surgical treatment options are generally preferred as first-step and the only treatment strategies for the patients having PFD . However these first –step treatment strategies could be insufficient without any non-medical treatment options in combination and recurrence of the symptoms of any PFD becomes inevitable. In this chapter, we will discuss the treatment approaches for weak (hypotonic) and tense (hypertonic) pelvic floor types.

Pelvic floor dysfunction

Physical wellbeing in women is a woman's physical, mental and spiritual wellbeing. The prevalence of pelvic floor dysfunctions in women is high thus they may lead to decreased wellbeing status. Various sociodemographic factors such as age, having a gastrointestinal disease, having had vaginal births, and instrumental vaginal births , fetal macrosomia are associated with a greater probability of having pelvic floor dysfunction. Health professional should take these factors into account to prevent the appearance of these dysfunctions and /or to treat them in order to increase the physical wellbeing status.

Pelvic floor dysfunction during pregnancy is not uncommon therefore pregnancy can put added stress on these muscles due to the weight of the growing baby and hormonal changes. Women's health professionals should support the woman throughout her pregnancy with prenatal physiotherapy or prenatal yoga techniques when the pelvic floor is severely damaged, should be able to detect postnatal PFD problems, and should provide tailored treatment and support in order to help strengthen the pelvic floor muscles and alleviate the symptoms. (Freeman, 2013).

Identifying pelvic floor dysfunction involves recognizing various symptoms. Below are some signs that may indicate pelvic floor issues:

1. Incontinence: Difficulty controlling the bladder or bowel movements, leading to involuntary leaks.
2. Pelvic pain: Discomfort or pain in pelvic region, which can be constant or intermittent.
3. Dyspareunia: Pain or discomfort during sexual activity which can be caused by various factors, including muscle spasms, inflammation.
4. Frequent Urination: A need to urinate more often than usual, or a sudden, urgent need to urinate
5. Constipation: Difficulty with bowel movements, including straining or pain during or after defecation.
6. Pelvic Organ Prolapse: A feeling of pressure or fullness in pelvic area, often described as a bulging sensation.
7. Muscle Tightness or Weakness: Changes in the muscle tone of pelvic floor, which can be assessed through a physical examination. (Al-Badr & Ark, 2022)

Pelvic floor dysfunctions can be divided into two groups according to the tone of the pelvic floor muscles. Weak (hypotonic) or tense (hypertonic) pelvic floor muscles. Pelvic floor dysfunction due to weak pelvic floor muscles is more easily recognized by the

individual and the health care professional because this condition primarily causes urinary, fecal, or gas incontinence complaints. Pregnancy and childbirth are major risk factors for weakening the pelvic floor muscles. Apart from pregnancy, other risk factors are smoking, heavy physical exercise, obesity, menopause, aging, and previous anal/perineal surgeries. (such as haemorrhoidectomy, fissure or fistula surgeries) (Peinado-Molina&ark, 2023)

More difficult to diagnose are hypertonic pelvic floor defects in which there is no relaxation. In this picture, the pelvic floor muscles remain contracted and cause pain with the pressure it creates. The pain is permanent and continues throughout the day. It increases, especially in situations such as walking, sports, and defecation. (Faubion, Shuster & Bharucha, 2012; Butrick, 2009a). The mechanism of nonrelaxing pelvic dysfunction is not clear and not understood. Voluntary retention of urine and faeces can cause an involuntary dysfunction in this muscle group. The body works in a chain reaction. There is a significant interaction between the mind, the spine, and the pelvis, and when any one of them is dysfunctional, the pelvic muscles can become hypertonic with an extreme reaction. (Faubion, Shuster & Bharucha, 2012). In these patients who usually present with chronic pelvic pain, no abnormality is detected in physical examination, imaging, and examinations. Pelvic pain increases, especially with physical activity and exercise. Symptoms usually develop very slowly and sometimes occur in adolescence. (Hoffman, 2011). The most common symptom is pain in the urethra, a constant feeling of emptying the bladder but an inability to urinate. Pain in the lower extremities, colorectal pain, and constipation are observed. Vaginal symptoms include pain during intercourse, pain after intercourse, vulvodynia, and vaginismus. (Prunas, 2013; Fall & ark, 2010)

If a patient who has pelvic floor dysfunction before pregnancy experiences a 3rd or 4th-degree perineal laceration during labor or if birth aids such as forceps and vacuum are used during labor, the risk of developing postpartum pelvic floor dysfunction will increase compared to those without prenatal pelvic floor problems. (Durnea

& ark, 2017). Both medical and surgical treatments recommended in these cases have their additional risks. For this reason, treatment options may be even more limited during pregnancy and breastfeeding. However, pelvic floor physical therapy, behavioral strategies, and lifestyle modifications are treatment methods that can be easily preferred in both pregnancy and breastfeeding in women with pelvic floor dysfunction.(Lawson& Sacks, 2018).

In summary, two different pelvic floor defects impair the quality of life of female patients both before, during, and after pregnancy and in the postpartum period and require treatment. Diagnosis and classification typically involve a comprehensive assessment by an experienced healthcare professionals which may include a detailed pelvic examination (assessing muscle tone, strength, and any signs of pelvic organ prolapse) , medical history review, and possibly specialized tests or imaging studies. Here are some common diagnostic tools used:

1. Pelvic Floor assessment; Internal or external assessment of pelvic floor muscle function, often performed by a pelvic floor physical therapist via EMG activity of the muscles. This may involve evaluating muscle strength, endurance, and coordination.
2. Urodynamic testing: A series of tests to assess bladder function and identify issues such as overactive bladder or urinary incontinence. This may include measuring bladder pressure, urine flow, and post-void residual volume.
3. Anorectal physiology testing: Includes anorectal manometry and/or balloon expulsion tests which measures the tonus of the anorectal muscles and evaluate anorectal coordination and some reflexes (Cough and rectoanal inhibitory reflexes)to help diagnose issues related to bowel dysfunction
4. Cystoscopy: Examines the bladder and urethra and can help identify issues such as inflammation or structural abnormalities

5. Anal EMG: Measures the electrical activity of muscles, including the pelvic floor muscle and can help identify any neuronal abnormalities in muscle function.
6. Transrectal/vaginal ultrasonography : Very valuable tool to evaluate rectal anatomy and pelvic floor muscles , to assess pelvic organ prolapse and the function and movement of pelvic floor muscles and to identify sphincter dysfunction or tears.
7. Dynamic magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvic floor (MR defecography): Allows a comprehensive assessment of the anatomical and functional characteristics of the walls of the pelvis and pelvic organs during defecation manoeuvres.
8. Diagnostic laparoscopy : May be used in cases where other diagnostic methods are inconclusive in order to directly visualise the pelvic organs and structures especially in patients suffering from unexplained pelvic pain.

The choice of the above mentioned diagnostic tools depends on the specific symptoms and suspected causes of pelvic floor dysfunction. The physician alone or the physicians in a multidisciplinary team working for pelvic floor health can tailor the diagnostic approach based on individual cases to ensure an accurate diagnosis and appropriate treatment plan. (Jundt&ark, 2015)

What should be considered in differential diagnosis?

In patients with pelvic floor dysfunction, some diseases should be considered in the differential diagnosis. Moreover, the patient should be evaluated in detail. Urinary tract infections such as cystitis and urethritis should be considered in patients with urinary complaints. Endometriosis is one of the most common pathologies causing chronic pelvic pain. Anal fissures, proctitis, and hemorrhoids are among the gastrointestinal diseases causing pelvic pain and dysfunction. Among spinal cord pathologies, pudendal

neuropathy may cause neuromuscular symptoms and may be associated with pelvic floor dysfunction. To screen for these diseases, patients should be evaluated by cystoscopy, hysteroscopy, laparoscopy, endoscopy, and imaging methods. (Fall & ark, 2010; Fletcher & ark, 2003) .

When making the diagnosis, a dynamic digital vaginal/rectal examination should be performed, and muscle tone and coordination should be evaluated by performing contraction and relaxation exercises (Bharucha& Lacy, 2020). In patients with vulvodynia problems, painful points should also be detected with cotton type. (Butrick, 2009b)

Pelvic floor anatomy

In order to manage the pelvic floor well, anatomy should also be mastered. The pelvic floor contains bones, muscles, ligaments, fascia, reproductive organs, urinary and gastrointestinal system organs. The main bones are ilium, ischium and pubis. This bony roof forms a whole with the symphysis pubis in front and the sacrum and coccyx in the back. Ligaments, muscles, and tendons hold these bones together. Significant pressure is placed on this bony roof and other soft tissues during pregnancy, and mobilisation begins. Severe pain is felt during this process. (Eickmeyer, 2017). The musculature of the pelvic floor consists of 2 basic groups. These are: Bulbospongiosus, ischiocavernosus. The urethral and anal sphincters and superficial and deep transverse perineal muscles form the most superficial layer of the pelvic floor. These muscles help to control the bladder, bowel control and sexual function. They can often be injured during labour. The deeper layer of pelvic floor muscles is made up of the levator ani, coccygeus and the surrounding fascia, known as the pelvic diaphragm. The levator ani consists of 3 muscle groups: pubococcygeus, puborectalis and iliococcygeus. The pubococcygeus forms the anterior component and supports the pelvic organs by providing pelvic floor tone. The iliococcygeus is mostly located posteriorly and contributes to the control of urination. The puborectalis wraps around the rectum in a U-shape and controls

the external anal sphincter. The perineal body is a dense mass of connective tissue between the anus and the vagina. It is the area where many muscles, tendons and sphincters come together to support the pelvic floor. Injury during labour causes pelvic organ prolapse. Pelvic wall muscles that also play an important role include the obtratuar internus and piriform muscles, which are involved in lateral rotation and hip abduction. (Eickmeyer, 2017; Corton, 2009). The importance of the pelvic floor is to protect the reproductive organs against an increase in intra-abdominal pressure. In such pressure changes, the levator ani muscle may contract involuntarily. If there is muscle dysfunction, there may be either excessive contraction or excessive relaxation. The muscle already makes these movements during urination and defecation in normal daily life. It is also in a state of contraction and relaxation during labour. The pudendal nerve, which plays an important role in pelvic anatomy, is also involved in genital sensitivity, micturition and orgasm. With the correct relationship between the autonomic nervous system and the pelvic floor, voiding, defecation and sexual functions progress normally. When damage occurs, these functions also deteriorate (Corton, 2009).

Pelvic floor treatment and physiotherapy

Pelvic floor physiotherapy is recognised by the ICI (International Consultation on Incontinence) community as a lifelong first-line treatment for women with stress, urge or mixed urinary incontinence (Boyle & ark, 2012). Pelvic floor muscle coordination training and physiotherapy are of great importance for the pelvic floor health of every woman who cannot use her pelvic floor muscles in coordination. In pelvic floor therapies, internal and external manual therapies such as myofascial relaxation, connective tissue manipulation, and joint and scar tissue mobilization are applied, effective diaphragmatic breathing and core muscle exercises are taught, massages are performed on trigger points detected in the pelvic muscles or perineum. In manual therapy, spastic muscles are relaxed and tense tissues are stretched and lengthened. Weak

muscles are strengthened with various techniques, according to the patient's examination. In addition, neuromuscular electrical stimulation auditory/visual or tactile biofeedback applications help women recognise muscle contractions better and increase muscle endurance by providing function. (DeBevoise & ark, 2015).

Stress urinary incontinence caused by weak pelvic floor muscles is seen in 30-60% of women, and this rate may increase to 60% during pregnancy. Weak pelvic floor muscles cause hypermobility in the bladder and urethral sphincter. Stress incontinence causes depression, anxiety, and decreased sexual satisfaction in women. Women need to change their lifestyle. Medical or surgical treatment can also be performed. Although some patients benefit from both, there are also patients with increased complaints or side effects. (Solans-Domenech, S'anchez & Espu'na-Pons, 2010; Ternet & ark, 2009). In the treatment of stress incontinence with pelvic physiotherapy, patients are taught the correct contraction of the pelvic muscles. With exercise, the pelvic diaphragm is lifted forward and upwards, and the urethra is compressed. In this way, both urge and stress-type incontinence are prevented. If the exercises are done regularly, the effect is also high. Exercise should be done regularly and under control. Women who exercise only in the sixth week after birth may think that pelvic physiotherapy is unsuccessful (Dallosso & ark, 2003).

In patients with pelvic floor disorders with contraction, both medical and therapeutic approach is essential. A multidisciplinary approach should be addressed. Nerve blocks, transcutaneous electrical stimulation, and sacral neuromodulation with analgesics are helpful. (Prunas, 2013). Physiotherapy has been recognised as an effective treatment for pain and other sequelae in female pelvic problems for about 50 years (Irion & Irion, 2010). Physiotherapists mobilise myofascial trigger points that cause bladder and bowel dysfunction. They especially teach exercises such as lumbopelvic stabilisation and core strengthening (Weiss, 2001; Pastore & Katzman, 2012). Physiotherapists can teach the patient how to relax the pelvic floor muscles mentally. The patient focuses on the pelvic

floor muscles and then tries to relax them. This exercise is called a reverse kegel. The reverse kegel exercise provides biofeedback to reprogramme the muscles to relax properly (Clemens& ark, 2000). Myofascial pain is typically treated using manual manipulation or Thiele massage. Montenegro et al. found that the mean tenderness score of women with chronic pelvic pain improved after repeated Thiele massages for one month. In hypertonic patients this massage is really effective. Muscle memory always tends to return to its original contracted state. Therefore, medical treatment support should be given to maintain this relaxed state (Montenegro & ark, 2008). In most pelvic exercise studies, the Valsalva maneuver increases intra-abdominal pressure and elicits a response in the pelvic floor muscles in hypertonic patients. However, MRI-based studies have shown that jumping exercises significantly change the pelvic floor muscles (Dias & ark, 2017). Medical treatments include diazepam supazutuar and botulinum toxin administration (Rogalski & ark, 2010; Halder & ark, 2017). Of course, the patient should be reminded that the pain will not disappear completely and that she should be reminded that she should receive support again in case of recurrent attacks.

Women should be informed that there is a treatment for pelvic floor defects, and if necessary, they should be questioned by primary health care providers and directed to the necessary centers. Increasing the number of pelvic physiotherapy centers and even increasing the number of physiotherapists who have received special training in this field is inevitable. Especially during pregnancy and the postnatal period, dysfunction should not be accepted as normal. The operation should not be offered at the first opportunity. Approaches and knowledge about hypertonic pelvic floor patients are limited, but it seriously affects women's lives. Increasing awareness of this issue is important in accelerating diagnosis and treatment. Risk factors should be identified, and precautions should be taken to regulate both types of pelvic floor disorders.

References:

1. Freeman RM. (2013). Can we prevent childbirth-related pelvic floor dysfunction? *BJOG*, 120(2):137-140.
2. Durnea CM, Khashan AS, Kenny LC, Durnea UA, Dornan JC et al. (2017) What is to blame for postnatal pelvic floor dysfunction in primiparous women—pre-pregnancy or intrapartum risk factors? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 214:36-43.
3. Lawson S & Sacks A. (2018). Pelvic Floor Physical Therapy and Women's Health Promotion. *J Midwifery Womens Health*, 63(4):410-417. doi: 10.1111/jmwh.12736. Epub 2018 May 19. PMID: 29778086.
4. Eickmeyer SM. (2017). Anatomy and physiology of the pelvic floor. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 28(3):455-460.
5. Corton MM. (2009). Anatomy of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 36(3):401-419.
6. Faubion SS, Shuster LT, Bharucha AE. (2012). Recognition and management of nonrelaxing pelvic floor dysfunction. *Mayo Clin. Proc*, 87(2):187-193
7. Butrick CW. (2009). Pathophysiology of pelvic floor hypertonic disorders. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am*, 36(3):699-705
8. Hoffman D. (2011). Understanding multisymptom presentations in chronic pelvic pain: the inter-relationships between the viscera and myofascial pelvic floor dysfunction. *Curr. Pain Headache Rep*, 15(5):343-346.
9. Butrick CW. (2009). Pelvic floor hypertonic disorders: identification and management. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am*, 36(3):707-722.
10. Prunas A. (2013). Shy bladder syndrome. *Riv. Psichiatr*, 48(4):345-353

11. Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, et al. (2010). EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol*, 57(1):35-48.
12. Fletcher JG, Busse RF, Riederer SJ, Hough D, Gluecker T et al. (2003). Magnetic resonance imaging of anatomic and dynamic defects of the pelvic floor in defecatory disorders. *Am. J. Gastroenterol*, 98(2):399-411.
13. DeBevoise TM, Dobinsky AF, McCurdy-Robinson CB, McGee CM, McNeely CE et al. (2015). Pelvic floor physical therapy: more than Kegels. *Womens Healthc*, 3(2):34-39
14. Solans-Domenech M, S'anchez E, Espu'na-Pons M. (2010). Pelvic Floor Research Group (Grup de Recerca del Sol Pelvi). Urinary and anal in-continenence during pregnancy and postpartum:incidence,severity,and risk factors. *Obstet Gynecol*, 115(3):618-628
15. Ternent L, Vale L, Buckley B, Glazener C. (2009).Measuring outcomes of importance to women with stress urinary incontinence. *BJOG*, 116(5):719-725
16. Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MM, Leicestershire MRC Incontinence Study Group. (2003). The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. *BJU Int*, 92(1):69-77.
17. Boyle R, Hay-Smith EJ, Cody JD, Mørkved S. (2012). Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 10:CD007471. doi: 10.1002/14651858.CD007471.
18. Irion JM. (2010) . *Women's Health in Physical Therapy*. Irion GL, pp. 8Y9. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins

19. Weiss JM. (2001). Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J. Urol*, 166(6):2226-2231
20. Pastore EA & Katzman WB. (2012) Recognizing myofascial pelvic pain in the female patient with chronic pelvic pain. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs*, 41(5):680-691
21. Clemens JQ, Nadler RB, Schaeffer AJ, Belani J, Albaugh J et al. (2000). Biofeedback, pelvic floor reeducation, and bladder training for male chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 56(6):951-955.
22. Montenegro ML, Vasconcelos EC, Candido Dos Reis FJ, Nogueira AA et al. (2008). Physicaltherapy in the management of women with chronic pelvic pain. *Int. J. Clin. Pract*, 62(2):263-269.
23. Rogalski MJ, Kellogg-Spadt S, Hoffmann AR, Fariello JY, Whitmore KE. (2010). Retrospective chart review of vaginal diazepam suppository use in high-tone pelvic floor dysfunction. *Int. Urogynecol. J*, 21(7):895-899.
24. Halder GE, Scott L, Wyman A, Mora N, Miladinovic B et al. (2017). Botox combined with myofascial release physical therapy as a treatment for myofascial pelvic pain. *Investig. Clin.Urol*, 58(2):134-139.
25. Dias N, Peng Y, Khavari R, Nakib NA, Sweet RM et al. (2017). Pelvic floor dynamics during high-impact athletic activities: a computational modeling study. *Clin. Biomech. (Bristol,Avon)*, 41:20-27.
26. Reis AM, Brito LGO, Lunardi ALB, Pinto E Silva MP et al. (2021). Depression, anxiety, and stress in women with urinary incontinence with or without myofascial dysfunction in the pelvic floor muscles: A cross-sectional study. *Neurourol Urodyn*, 40(1):334-339.

27. Hong MK, Ding DC. (2019) Current Treatments for Female Pelvic Floor Dysfunctions. *Gynecol Minim Invasive Ther*, 8(4):143-148.
28. Al-Badr A, Saleem Z, Kaddour O, Almosaieed B, Dawood A et al. (2022) Prevalence of pelvic floor dysfunction: a Saudi national survey. *BMC Womens Health*, 22(1):27.
29. Peinado-Molina RA, Hernández-Martínez A, Martínez-Vázquez S, Rodríguez-Almagro J, Martínez-Galiano JM. (2023) Pelvic floor dysfunction: prevalence and associated factors. *BMC Public Health*, 23(1):2005.
30. Jundt K, Peschers U, Kentenich H. (2015) The investigation and treatment of female pelvic floor dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*, 112(33-34):564-574.
31. Bharucha AE, Lacy BE. (2020) Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology*, 158(5):1232-1249.

BÖLÜM VIII

Cesarean Scar Pregnancy

Mevlut BUCAK¹

Introduction

Cesarean scar pregnancy (CSP) is a condition when a pregnancy occurs in or on a scar from a previous cesarean delivery. If not adequately detected or managed, CSP may result in serious injury or fatality for both the fetus and the mother, such as uterine rupture and bleeding.

CSP is the precursor of the placenta accreta spectrum (PAS) and has histological similarities with it. These two disorders may indicate a persistent representation of the same disease; CSP is identified during the first (and early second) trimester, whereas PAS is diagnosed during the latter stages of pregnancy (second trimester

¹ MD, Ankara Etlik City Hospital, Department of Perinatology, Orcid ID: 0000-0002-5035-8727

and beyond). The PAS and CSP rates are parallel to the cesarean delivery rate.

CSP differs from ectopic pregnancy by its occurrence within the uterine cavity and the potential for a live birth, although this outcome is infrequent in ectopic pregnancies. Therefore, it is crucial to avoid the indiscriminate use of treatments suitable for ectopic pregnancy when treating or managing CSP.

Classification

There are two main types of CSP :

On-the-scar (type 1); The placement of the CSP into a completely healed scar from a previous cesarean delivery, also known as "endogenous" implantation.

In-the-niche (type 2); The CSP is implanted within a defect or " niche " scar that has not completely healed, which is also known as "niche pregnancy" or "exogenous" implantation (Kaelin Agten et al., 2017).

Incidence

CSP has a prevalence of approximately 1 in 2,000 pregnancies and is responsible for about 6 percent of pregnancies with abnormal implantation in women who have had a previous cesarean delivery(Rotas et al., 2006). The incidence of its occurrence is increasing. There have been cases of multiple pregnancies occurring with CSP(Hsieh et al., 2004).

Risk Factors

Risk factors for CSP include a history of CSP, previous cesarean delivery, a shorter interval between the present and last pregnancy, previous uterine surgeries such as dilatation and curettage or endometrial ablation, manual removal of the placenta, and in vitro fertilization (*Early Clinical Features and Risk Factors for Cesarean Scar Pregnancy: A Retrospective Case-Control Study*:

Clinical Presentation

Approximately 33% of people with CSP present asymptomatic when diagnosed with ultrasonography (Gonzalez & Tulandi, 2017). Vaginal bleeding occurring in the late first trimester or early second trimester is the most common symptom in patients having symptoms. Furthermore, one may see severe symptoms such as abdominal/pelvic pain and uterine rupture accompanied by hypovolemic shock (Hilal et al., 2013).

CSPs can lead to serious health complications, including bleeding and rupture of the uterus, especially during the early weeks of pregnancy. In severe cases, these complications can even lead to the death of the mother. CSPs have an increased risk of uterine rupture during the early stages of pregnancy, specifically in the first or second trimester (Cali et al., 2018). The incidence of uterine rupture is higher in CSP with “In-the-niche” (type 2) compared to those with “On-the-scar” (type 1).

Diagnosis

CSP is diagnosed by detecting the presence of a pregnancy that is implanted on or in a previous hysterotomy scar/niche, using a transvaginal ultrasound (TVUS) during the first (or early second) trimester. Histological findings support the diagnosis of CSP as being compatible with PAS disorder. Color Doppler evaluation with TVUS is the preferred imaging technique for patients with CSP and offers a higher resolution than transabdominal ultrasound (TAUS).

Low anterior position of the gestational sac is an ultrasound marker for CSP only at very early gestational ages (i.e., between five and seven weeks of gestation) (Timor-Tritsch et al., 2023a). After seven to nine weeks of pregnancy, the gestational sac is pushed into the uterine cavity because this is the only place where the sac (along with the embryo/fetus) can expand. On a midsagittal scan, draw an

imaginary line longitudinally to the uterus and divide the line in half. Determine the position of the gestational sac in relation to this line. Mark the center of the gestational sac. If the sac is closer to the uterine fundus, there is most likely an intrauterine pregnancy. If the sac is closer to the cervix, it is a CSP(*Easy Sonographic Differential Diagnosis between Intrauterine Pregnancy and Cesarean Delivery Scar Pregnancy in the Early First Trimester - PubMed, n.d.*).

PAS ultrasonography findings are similar to those of CSP in the early weeks. Low-lying anterior placenta or placenta previa increases the risk of permanent placenta previa and PAS in patients with a previous cesarean delivery. Placental lacunae may be visible. Thin (<3 mm) or absent myometrium between the placenta and the bladder or anterior uterine serosa. Irregular or distorted bladder lines or bulging of the bladder forward into the bladder. Increased vascularity may be seen at the bladder/placental interface(Calì et al., 2017; Happe et al., 2020; Timor-Tritsch et al., 2023b).

There is no evidence to support the routine use of pelvic magnetic resonance imaging (MRI) to diagnose CSP(Jordans et al., 2022). However, in cases where ultrasound images are not optimal, an MRI can be used for further evaluation.

Differential Diagnosis

Cervical pregnancy is a rare form of ectopic pregnancy that can be distinguished from CSP by the detection of a gestational sac or placenta located at the cervix with TVUS imaging. Cervical pregnancy, unlike CSP, occurs mostly in patients with no previous history of cesarean delivery. Patients with a history of previous uterine surgery and evidence of a gestational sac in a low anterior position and/or a low anterior placenta usually have CSP and not cervical pregnancy.

In patients experiencing early pregnancy loss (miscarriage, spontaneous abortion), ultrasound may reveal a gestational sac or placenta in the lower uterine segment. Fetal cardiac activity is usually absent. This condition may be confused with CSP in patients

with a previous uterine scar. However, in patients with pregnancy loss, serial ultrasound examinations will show that the gestational sac is in the uterus, in the cervical canal, and further down, respectively. While a sliding movement is observed in the sac in early pregnancy loss with the movement of the ultrasound probe, no movement in the sac is observed in CSP(K. Li & Dai, 2020).

Although intrauterine pregnancy with unusually low gestational sac implantation raises the possibility of CSP, CSP can be ruled out in patients with no prior history of cesarean delivery.

Management

CSP should be managed at a specialized center whenever possible.

Patients who have hemodynamic instability require immediate surgical intervention, such as wedge resection, hysterotomy, or hysterectomy, and/or a minimally invasive procedure like uterine artery embolization(UAE).

In hemodynamically stable patients, termination of pregnancy (medical or surgical) or continuation of the pregnancy may be planned. The optimal treatment approach is uncertain. Factors such as CSP type, gestational age, desire for future fertility, and the experience of the doctor treating the patient may change the treatment option. Compared with medical treatment, surgery may be associated with higher success rates. Although bleeding rates are higher with surgical treatment, the use of adjuvant therapies (systemic methotrexate (MTX), UAE) reduces bleeding rates in most cases(Maheux-Lacroix et al., 2017).

Operative resection: Operative resection of CSP (wedge resection) can be performed via laparoscopy, hysteroscopy, or laparotomy(Pickett et al., 2022; Zhang et al., 2020). Operative resection can also be performed after medical treatment (intragestational MTX or potassium chloride (KCl) injection). An

advantage of resection over other treatments is that the scar can be excised and the scar line repaired.

Ultrasound-guided suction aspiration (suction D&C) is used for patients in the early first trimester (five to seven weeks of pregnancy). If there is excessive bleeding during the procedure, a transcervical balloon catheter can be used(Wu et al., 2017).

Hysterectomy is performed for patients who have no desire for future childbirth and are experiencing severe hemorrhaging. It may be the preferred approach for patients with second trimester CSP.

Medical treatment includes the use of intragestational injectable medical agents (MTX, KCl) or the use of local pressure devices such as balloon catheters(Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) et al., 2022). Systemic MTX alone is not recommended due to the high risk of complications(Osborn et al., 2012; Vial et al., 2000).

Intragestational injection of MTX guided by ultrasound (TAUS or TVUS) is an effective treatment for CSP. However, there is not enough evidence to show that this approach is more effective or worse compared to other treatments(Q. Li et al., 2019; Timor-Tritsch et al., 2012).

Intragestational injection of KCl guided by ultrasound (TAUS or TVUS) has also been described. This regimen may also be used as a secondary procedure to arrest fetal heart activity in addition to other treatments(Salomon et al., 2003).

Transcervical placement of balloon catheters is an effective, safe, well-tolerated, and minimally invasive treatment option for patients with CSP in the early weeks of pregnancy(Spazzini et al., 2020).

Uterine artery embolization (UAE) can be utilized as a standalone treatment or in conjunction with other therapeutic approaches, such as suction dilation and curettage (D&C), MTX, or operative hysteroscopy(Maheux-Lacroix et al., 2017). Patients who

wish to preserve their future fertility should receive counseling regarding the potential risks associated with pregnancy following UAE(Zhuang & Huang, 2009).

Sharp curettage alone is not recommended in the treatment of CSP(Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) et al., 2022).

The above describes the management of CSP in the first and early second trimesters. It is managed in the same way as PAS in later pregnancy. Surgical treatment should be preferred over medical treatment for patients in the second trimester. The success rate of surgical treatment of second trimester CSP is higher than medical treatment.

References

Cali, G., D'Antonio, F., Forlani, F., Timor-Tritsch, I. E., & Palacios-Jaraquemada, J. M. (2017). Ultrasound Detection of Bladder-Uterovaginal Anastomoses in Morbidly Adherent Placenta. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 41(3), 239–240. <https://doi.org/10.1159/000445055>

Cali, G., Timor-Tritsch, I. E., Palacios-Jaraquemada, J., Monteaugudo, A., Buca, D., Forlani, F., Familiari, A., Scambia, G., Acharya, G., & D'Antonio, F. (2018). Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 51(2), 169–175. <https://doi.org/10.1002/uog.17568>

Early clinical features and risk factors for cesarean scar pregnancy: A retrospective case-control study: Gynecological Endocrinology: Vol 35, No 4. (n.d.). Retrieved December 12, 2023, from <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09513590.2018.1526276>

Easy sonographic differential diagnosis between intrauterine pregnancy and cesarean delivery scar pregnancy in the early first trimester—PubMed. (n.d.). Retrieved December 13, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899908/>

Gonzalez, N., & Tulandi, T. (2017). Cesarean Scar Pregnancy: A Systematic Review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 24(5), 731–738. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.02.020>

Happe, S. K., Rac, M. W. F., Moschos, E., Wells, C. E., Dashe, J. S., McIntire, D. D., & Twickler, D. M. (2020). Prospective First-Trimester Ultrasound Imaging of Low Implantation and Placenta Accreta Spectrum. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 39(10), 1907–1915. <https://doi.org/10.1002/jum.15295>

Hilal, K., Masroor, I., Aziz, A., & Sayani, R. (2013). Acquired vascular malformation in ruptured caesarean section scar: A rare cause of life-threatening vaginal bleeding. *BMJ Case Reports*, 2013, bcr2013009489. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009489>

Hsieh, B.-C., Hwang, J.-L., Pan, H.-S., Huang, S.-C., Chen, C.-Y., & Chen, P.-H. (2004). Heterotopic Caesarean scar pregnancy combined with intrauterine pregnancy successfully treated with embryo aspiration for selective embryo reduction: Case report. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 19(2), 285–287. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh080>

Jordans, I. P. M., Verberkt, C., De Leeuw, R. A., Bilardo, C. M., Van Den Bosch, T., Bourne, T., Brölmann, H. a. M., Dueholm, M., Hehenkamp, W. J. K., Jastrow, N., Jurkovic, D., Kaelin Agten, A., Mashlach, R., Naji, O., Pajkrt, E., Timmerman, D., Vikhareva, O., Van Der Voet, L. F., & Huirne, J. a. F. (2022). Definition and sonographic reporting system for Cesarean scar pregnancy in early gestation: Modified Delphi method. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 59(4), 437–449. <https://doi.org/10.1002/uog.24815>

Kaelin Agten, A., Cali, G., Monteagudo, A., Oviedo, J., Ramos, J., & Timor-Tritsch, I. (2017). The clinical outcome of cesarean scar pregnancies implanted “on the scar” versus “in the niche.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(5), 510.e1-510.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.019>

Li, K., & Dai, Q. (2020). Differential Diagnosis of Cesarean Scar Pregnancies and Other Pregnancies Implanted in the Lower Uterus by Ultrasound Parameters. *BioMed Research International*, 2020, 8904507. <https://doi.org/10.1155/2020/8904507>

Li, Q., Xu, H., Wang, Y., Liu, Q., He, P., & Wang, L. (2019). Ultrasound-guided local methotrexate treatment for cesarean scar pregnancy in the first trimester: 12 years of single-center experience in China. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and*

Reproductive Biology, 243, 162–167.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.036>

Maheux-Lacroix, S., Li, F., Bujold, E., Nesbitt-Hawes, E., Deans, R., & Abbott, J. (2017). Cesarean Scar Pregnancies: A Systematic Review of Treatment Options. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 24(6), 915–925.
<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.05.019>

Osborn, D. A., Williams, T. R., & Craig, B. M. (2012). Cesarean Scar Pregnancy. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 31(9), 1449–1456. <https://doi.org/10.7863/jum.2012.31.9.1449>

Pickett, C. M., Minalt, N., Higgins, O. M., Bernard, C., & Kasper, K. M. (2022). A laparoscopic approach to cesarean scar ectopic pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(3), 417–419. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.021>

Rotas, M. A., Haberman, S., & Levгур, M. (2006). Cesarean scar ectopic pregnancies: Etiology, diagnosis, and management. *Obstetrics and Gynecology*, 107(6), 1373–1381.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000218690.24494.ce>

Salomon, L. J., Fernandez, H., Chauveaud, A., Doumerc, S., & Frydman, R. (2003). Successful management of a heterotopic Caesarean scar pregnancy: Potassium chloride injection with preservation of the intrauterine gestation: case report. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 18(1), 189–191.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deg010>

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Miller, R., Gyamfi-Bannerman, C., & Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. (2022). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #63: Cesarean scar ectopic pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 227(3), B9–B20.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.024>

Spazzini, M. D., Villa, A., Maffioletti, C., Mariuzzo, F., & Cali, G. (2020). First-trimester treatment of cesarean scar pregnancy

using a cervical ripening-double-balloon catheter: A case report. *Journal of Clinical Ultrasound: JCU*, 48(5), 298–300. <https://doi.org/10.1002/jcu.22838>

Timor-Tritsch, I. E., Horwitz, G., D’Antonio, F., Monteagudo, A., Bornstein, E., Chervenak, J., Messina, L., Morlando, M., & Cali, G. (2021). Recurrent Cesarean scar pregnancy: Case series and literature review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 58(1), 121–126. <https://doi.org/10.1002/uog.23577>

Timor-Tritsch, I. E., Monteagudo, A., Cali, G., Kaelin Agten, A., Palacios-Jaraquemada, J. M., & D’Antonio, F. (2023a). Hidden in plain sight: Role of residual myometrial thickness to predict outcome of Cesarean scar pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 62(5), 624–632. <https://doi.org/10.1002/uog.26246>

Timor-Tritsch, I. E., Monteagudo, A., Cali, G., Kaelin Agten, A., Palacios-Jaraquemada, J. M., & D’Antonio, F. (2023b). Hidden in plain sight: Role of residual myometrial thickness to predict outcome of Cesarean scar pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 62(5), 624–632. <https://doi.org/10.1002/uog.26246>

Timor-Tritsch, I. E., Monteagudo, A., Santos, R., Tsymbal, T., Pineda, G., & Arslan, A. A. (2012). The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(1), 44.e1-13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.04.018>

Vial, Y., Petignat, P., & Hohlfield, P. (2000). Pregnancy in a Cesarean scar. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 16(6), 592–593. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00300-2.x>

Wu, C., Li, Y., Ye, W., Ma, W., & Zhao, D. (2017). Cook Cervical Ripening Balloon successfully prevents excessive hemorrhage combined with ultrasound-guided suction curettage in the treatment of cesarean scar pregnancy. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(6), 1043–1047. <https://doi.org/10.1111/jog.13318>

Zhang, X., Pang, Y., Ma, Y., Liu, X., Cheng, L., Ban, Y., & Cui, B. (2020). A comparison between laparoscopy and hysteroscopy approach in treatment of cesarean scar pregnancy. *Medicine*, 99(43), e22845. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022845>

Zhuang, Y., & Huang, L. (2009). Uterine artery embolization compared with methotrexate for the management of pregnancy implanted within a cesarean scar. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 201(2), 152.e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.04.038>

