

2024
Mart

Kadın Hastalıkları
ve Doğum Alanında
Araştırmalar ve
DEĞERLENDİRMELER

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Gül ERTEM

İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel
Yayına Hazırlayan • Gece Kitaplığı
Editörler • Prof. Dr. Gül ERTEM

Birinci Basım • Mart 2024 / ANKARA

ISBN • 978-625-425-581-6

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan
hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı

Adres: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt
No: 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

www.gecekitapligi.com
gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt
Bizim Buro
Sertifika No: 42488

**Kadın Hastalıkları
ve Doğum Alanında
Araştırmalar ve
Değerlendirmeler**

Mart 2024

Editörler:
Prof. Dr. Gül ERTEM

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

HİSTEROSKOPİ KOMPLİKASYONLARI

Gökçe Nur ESEN TOPAL1

BÖLÜM 2

GEBELİKTE İNFLUENZA

Feden Kübra ÖZDİLEK KIRÇIÇEĞİ19

BÖLÜM 3

HİPEREMESİZ GRAVİDARUM

Feden Kübra ÖZDİLEK KIRÇIÇEĞİ33



BÖLÜM 1

HİSTEROSKOPI KOMPLİKASYONLARI

Gökçe Nur Esen TOPAL¹

¹ Gökçe Nur Esen Topal , Uzman Doktor Kadın Hastalıkları ve Doğum , Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, ORCID: 0009-0005-5087-9580

Giriş

Histereskopi intrauterine patolojileri saptama ve tedavi etmede kullanılan önemli bir minimal invazif yöntemdir. Anestezi ve ameliyathane şartları gerektirmeden ofis şartlarında yapılabildiği gibi operatif amaçlı yapıldığında anestezi gerektirmektedir. Basit ve güvenli bir teknik olmakla birlikte tecrübe gerektirir. Atlandığı, gözden kaçtığı takdirde ciddi mortallite ve morbiditeye sebep olabilecek komplikasyonları vardır. Bu bölümde bu komplikasyonları özetleyeceğiz.

Histereskopi ilk olarak 1869 yılında Pantaleoni tarafından raporlanmıştır. (Pantaleoni, 1869) Zamanla geliştirilmiş ve günümüzde intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde altın standart olarak kullanılmaktadır.

Komplikasyonlar hayli seyrek görülmekle birlikte diagnostik histeroskopi ve operatif histeroskopi kıyaslandığında tahmin edileceği gibi operatif histeroskopinin komplikasyon oranı ofis histereskopiye göre daha yüksektir. Jansen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre operatif işlemler de kendi arasında kıyaslandığında intrauterin adezyolizis vakalarındaki komplikasyon oranı endometrial polip vakalarına göre yüksek izlenmiştir. (Jansen et al., 2000) Ayrıca komplikasyonların yarısından fazlasının kaviteye giriş sırasında olduğunu kaydetmişlerdir.

Komplikasyonların az bir kısmının işlem sonrası meydana geldiği de bilinmektedir. Bu sebeple hastalarla öncesinde işlem sırasında ve sonrasında görülebilecek komplikasyonlar hakkında detaylı konuşmak gerekmektedir.

Intraoperatif Komplikasyonlar

Vasovagal

Vazovagal semptomlar genellikle ofis histereskopi hastalarında görülen nadir bir komplikasyondur. Yapılan çalışmalarda insidansı %0.17-%2.83 olarak belirtilmiştir. (Agostini et al., 2004) Yine aynı çalışmada nullipar ve postmenapozal kadınlarda daha sık görüldüğü ve kullanılan skopinin çapı ile orantılı olduğu belirtilmiştir.

Patofizyolojisine bakıldığında servikal uyarı sırasında hastada şiddetli bir ağrının meydana gelmesi ve bunun tetiklediği parasempatik sistem aktivasyonu ile birlikte hastada hipotansiyon ve bradikardi görülmesidir. Hastalar öncesinde terleme bulantı ve solgunluk gibi programla belirtiler yaşayabilirler.

Yönetiminde işlemi sonlandırıp hastaya pozisyon vermek genelde yeterli olmaktadır. Hastayı trendelenburg pozisyonuna getirmek, kan basıncı, nabız, solunum sayısı ve saturasyon takibi yapmak önerilir. Çoğu hastanın

dakikalar içinde toparlaması beklenir. Toparlamayan hastada damar yolu açıp iv sıvı replasmanına başlamak, oksijen desteği sağlamak faydalı olacaktır.(Salazar & Isaacson, 2018) Daha fazla kötüleşme olması durumunda atropin tedavisi düşünülebilir.

Servikal travma

Servikal travmalar servikal traksiyon sırasında fazla güç uygulanması durumunda meydana gelmektedir. Genellikle servikal dilatasyon sırasında servikal stenotik olan postmenopozal hastalar, nulliparlar ve önceden koterizasyon gibi servikal işlem geçirmiş olan hastalarda insidansı artmaktadır. (Baldauf, Dreyfus, Ritter, Meyer, & Philippe, 1996)

Şıklığı az olmakla birlikte lateral yırtıklar uterin arterlere kadar uzanabilmekte ve şiddetli kanamalara sebep olabilmektedir.(Nabi, 2022) Bu sebeple işlem öncesi muayenede iyi bir spekulum muayenesi yapmak ve stenotik olduğu düşünülen hastada işlem öncesi misoprostol gibi servikal olgunlaştırıcılar kullanmak faydalı olabilmektedir. (Waddell, Desindes, Takser, Beauchemin, & Bessette, 2008)Yine tek dişli tenekulumlar yerine yüzey alanı daha geniş olan vulsellum forsepsler ve daha ince çaplı optik kameralar kullanmak travma ihtimalini düşürmeye yardımcı olacaktır.

Travma yönetiminde genelde spanç yardımıyla tampon uygulamak yeterli olmaktadır. Devam eden kanamalarda Monsel solüsyonları, gümüş nitrat çubuklar kullanılabilir. Daha ciddi kanamalarda koterizasyon veya servikal sütürasyon da seçenekler arasındadır.

Yanlış pasaj

Dilatasyon veya skopiyle giriş sırasında uterin kavite yerine daha laterallerden servikal kas liflerine yanlış yollar oluşması durumudur. Giriş sırasında yüksek bir dirençle karşılaşılması durumunda, skopiyle girişte normal üçgen kavite ve tubal ostium görüntüsü yerine çapraz fibril görüntüsünün olması bizi şüphelendirmektedir.

Yine servikal stenotik olan postmenopozal hastalar, nulliparlar ve servikal işlem öyküsü olan hastaların yanı sıra aşırı retrovert veya aşırı antevert uteruslarda, multiple sezaryen öyküsü olan kadınlarda, Asherman sendromu ve servikal seviyede myomları olan hastalarda görülme olasılığı fazladır.(Hota et al., 2022) İşlem öncesinde iyi bir spekulum ve ultrason muayenesi yapılması ve şüphelenilen hastalarda misoprostol gibi servikal olgunlaştırıcılar kullanılması riskleri azaltacaktır.(Darwish, Ahmad, & Mohammad, 2004) Yine işlem sırasında ilk dilatatör olarak pipelle gibi ince kanüllerle başlamak veya vajinoskopi gibi küçük çaplı skopilerle işlemi gerçekleştirmek alternatif olarak düşünülebilir. (Song et al., 2016)

Yanlış yol oluşması durumunda kimi yayınlar aşırı sıvı emilimi ihtimali sebebiyle işleme son vermeyi savunurken son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda gerçek os görülerek işleme devam edilmesi önerilmektedir. (Song et al., 2016) Ancak bu çalışmalar henüz az sayıda ve küçük örneklem sayısında olduğundan daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Uterin perforasyon

Uterin perforasyon en sık karşılaşılan histeroskopi komplikasyonudur. İnsidansı %0,12-3 oranındadır.(Aas-Eng, 2017) Postmenopozal kadınlar, nulliparlar, aşırı retrovert veya antevort uterusu sahip kadınlar, daha önce servikal işlem geçirmiş olan hastalar, intrauterin sineşileri olan hastalar artmış riskli grupta sayılabilir.(Bradley, 2002; Jansen et al., 2000) Perforasyonların yarısından fazlasının uterin giriş sırasında olduğu kaydedilmiştir. (Paschopoulos et al., 2006)

Operatörün deneyiminin de önemli rol oynadığını bilmekteyiz. Yapılan bir çalışmada operatörün perforasyon hastalarının çoğunun ilk 5 işlemi sırasında gerçekleştiği belirtilmiştir(Macdonald, 1992). Yine aynı çalışmada tekrarlayan uterin ablasyon işlemi gören kadınlarda da 8 kat artmış risk olduğu belirtilmektedir.(MacLean-Fraser, 2002) Dolayısıyla işlem öncesinde hastadan detaylı bir anamnez almak, önceki işlemlerini detaylı şekilde not etmek bunların ışığında hastaya iyi bir spekulum ve ultrason muayenesi yapmak olası risklerini en aza indirecektir.

Uterin perforasyon vakalarında erken teşhis çok önemlidir. Farke dilmemiş geç saptanan perforasyon vakalarında şiddetli kanama sonucu hemodinamik instabilite veya eşlik eden çeşitli organ yaralanmaları ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olabilmektedir. İşlem sırasında bir anda direnç kaybı olduğunda, intrauterin basıncın hızlı bir şekilde azalması durumunda veya ani şiddetli kanama durumunda perforasyondan şüphelenmek gerekmektedir. Yine direkt görüş alanımıza barsak, omentum gibi intraabdominal organların girmesi perforasyonu desteklemektedir.

En sık perforasyonların anterior duvardan olduğu belirtilmiştir. İkinci sıklıkta servikal kanal perforasyonları izlemektedir.(Nabi, 2022) Anterior duvar perforasyonlarında mesane injury riski, lateral duvar perforasyonlarında ureter injury riski göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca lateral duvar etkileri de broad ligaman içine kanamaların hemodinamik instabiliteye sebep olacak kadar riskli olabileceği akılda tutulmalıdır. (Cooper & Brady, 2000)

Yönetiminde 5 mmden ince dilatator veya skopilerle olmuş ciddi kanama olmayan olgularda ekspertan yaklaşım uygulanabilir.(Shakir & Diab, 2013) Kısa süreli antibiyotik eklemek düşünülebilir. Ancak abdominal ağrı, omza vuran ağrı ve eşlik eden hemodinamik instabilite durumun-

da acil diagnostik laparoskopi yapılması gerekmektedir. 5 mmden daha büyük bir enstrüman kullanımında veya koter gibi elektrocerrahi kullanımında beklenmeden laparoskopi yapmak faydalı olacaktır. Olası organ yaralanmalarına karşılık mesane barsak üreterler ve baskılar yapılar sistemin bir şekilde incelenmelidir. herhangi bir şüphede genel cerrahi üroloji veya kardiyovasküler cerrahlardan yardım istemekten kaçınılmamalıdır. Bir problem izlemediğimiz hastalar taburcu edilirken geç termal injurylere karşı bilgilendirilmelidir Herhangi bir ateş, bulantı, kusma gibi barsak perforasyonu ile ilişkili olabilecek semptomda acilen başvurusu tembih edilmelidir.

Kanama

Kanama giriş ilişkili komplikasyonlarla ilgili olabildiği gibi histereskopik yapılan işleme bağlı da görülebilir. Giriş ilişkili komplikasyonlardan sonra 2. Sıklıkla görülmektedir. En sık adezyolizis ve myomektomi uygulanan hastalarda karşılaşılmaktadır.(Loffer, 2003)

Genelde işlem sırasındaki intrauterin basıncın tampon etkisi yaratması sebebiyle kanamalar hızlıca durmaktadır. Devam eden kanamalar elektrokoterin çeşitli uçları ile yakılarak durdurulabilir.(Cooper & Brady, 2000) Yine işlem sırasında sıvının sürekli devir daimi sayesinde kanın görüş engellemesi önlenir. İşleme son verilirken intrauterine basınç yavaşça azaltılarak olası kanama odaklarının gözlenmesi kanama kontrolü açısından önemlidir.

Operatif histereskopi sonrasında az miktarda kanama olması normaldir. Ancak fazla kanama beklenen hastalarda servikal dilüe vasopressin uygulaması düşünülebilir. Kanamayı azaltığına yönelik yayınlar mevcuttur. (Phillips et al., 1996) Uterin kontraksiyona sebep olarak kanamayı durdurmaktadır ancak vazokontraksiyona da sebep olduğundan enjeksiyon öncesi enjektör geri çekilerek damar içinde olunmadığı teyit edilmelidir. Aksi takdirde bradikardi, aritmi, pulmoner ödem ve kardiyak arrest gibi ciddi kardiyovaskular komplikasyonlara sebep olmaktadır. (Hobo, Netsu, Koyasu, & Tsutsumi, 2009)

İşleme son verdikten sonra beklenenden fazla kanaması olan hastalara foley katater uygulaması yapmak diğer bir seçenektir. Sonda 30 cc kadar şişirilerek 24 saat sonunda çekilir. Tampon etkisi sağlanarak kanamanın durdurulması hedeflenir. Persiste eden ağır kanamalı olgularda uterin arter embolizasyonu hatta histerektomi de son tercih olarak düşünülebilir. (Cooper & Brady, 2000)

Sıvı dengesizliği

Histereskopi sırasında kullanılan medyum sıvılarının aşırı emilmesi sonucu oluşan sıvı elektrolit dengesizliği durumudur. Bu durumdan kaçınmak için kılavuzlar hipotonik solusyonlar için sıvı açığını 1000 cc izotonik solusyonlar için 2500 cc olarak belirlemişlerdir. (Umranikar et al., 2016) Risk faktörleri arasında normalden büyük kavite, büyük rezeksiyon yapılmış olmak, uzun süren cerrahi prosedür, yüksek intrauterine basınç, düşük ortalama arteryel basınca sahip olmak sayılabilir. Kılavuzlar yüksek riskli hastalarda 750 cc izotonikler için de sıvı açığını hipotonik solusyonlar için 1500 cc ile sınırlandırmayı önermektedir.

Sıvı şişirici ortamlar yüksek vizkoziteli ve düşük vizkoziteli olarak ikiye ayrılabilirler. Düşük vizkoziteliler de hipotonik ve izotonik olarak ayrılabilirler. Dekstran gibi yüksek vizkoziteli sıvılar yüksek alerjen etkileri ve kristalleşerek ekipmanlara zarar verme oranları daha yüksek olması sebebiyle tercih edilmemektedir.(Bradley, 2002) Sorbitol glisin dekstroz hipotonik sıvılara ; normal salin ve ringer laktat ise izotonik sıvılara örnek verilebilir. Son dönemde yapılan çalışmalar bipolar elektrokoter kullanımının daha güvenli olduğunu göstermiştir. Bu sebeple bipolar cihazlarla kullanılabilen izotonik sıvılar daha fazla tercih edilmektedir.(Umranikar et al., 2016)

Rahim içi basınç ortalama arteryel basıncı aştığı zaman sıvı yüklenmesi riski artmaktadır. Özellikle hipotonik sıvılarla birlikte aşırı yüklenme sonucunda ozmolaritede hızlı bir düşüş ve hiponatremiye sebep olacaktır. Bu durum müdahale edilmediği takdirde kan beyin bariyerini de aşarak beyin ödemine sebep olacaktır ve serebral herniasyona sebep olarak geri dönüşü olmayan hasralara neden olabilmektedir. Sorbitol kullanılması spesifik olarak da hiperglisemi ve hemoliz gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. İzotonik sıvıların tercih edilmesiyle birlikte dilüsyonel hiponatremi riski azalmakta birlikte yine de aşırı sıvı yüklenmesine bağlı hipervolemi sonucu pulmoner ödem ve konjestif kalp yetmezliği görülebilmektedir.

Semptom olarak hastalar baş ağrısı, görme bozuklukları , bulantı, kusma dispne ve göğüs ağrısı ile presente olabilirler.(Karci & Erkin, 2003) Tedavi edilmediği takdirde nöbet , pulmoner ödem kardiyopulmoner kollapsa kadar giden sonuçlar doğurabilir.

Önleme amacıyla kapalı sistemlive otomatik ölçümlü ekipmanlar üretilmiştir. Manuel ölçümlere göre daha doğru sonuçlar vermektedir. Sıvı yüklenmesini önlemek amacıyla kılavuzlar intrauterine basıncın 50-80 mmHg arasında tutulmasını önermektedir .80 mmHg altındaki değerlerde anlamlı bir sıvı emilimi görülmediğine dair çalışmalar bulunmaktadır. (Shirk & Gimpelson, 1994)

Ek önlemler olarak yüksek riskli düşünülen ahstalarda işlem öncesinde elektrolit balansını görmek faydalı olabilir. Bazı çalışmalarda servikal vasopressin uygulamasının sıvı emilimini de azalttığını göstermişlerdir. (Worldwide, 2013) Başka bir yayında da işlem öncesi gonadotropin releasing hormon kullanmanın faydalı olabileceği bildirilmiştir. (Umranikar et al., 2016)

Yönetiminde sıkı bir sıvı dengesi ve serum elektrolit takibi uygulanmalıdır. Serebral kardiyopulmoner semptom gelişmes iriskine karşılık multidisipliner bir ekip tarafından takip edilmelidir. Hiponatreminin %3 hipertonic sodium klorür ile düzeltilmesi hedeflenir. Çoğu hasta sıvı kısıtlamasıyla kolaylıkla tedavi edilebilmektedir.(Umranikar et al., 2016)

Nöropati

Kısa işlem süreleri sebebiyle nadir görülen bir komplikasyondur. Pozisyonel durumlardan kaynaklanmaktadır. Yine de cerrahın dikkatli olması hastaya pozisyon verilirken dikkatli olunmalıdır. En sık femoral , common perineal ve siyatik sinirlerde nöropati görülmektedir.(Munro, 2010)

Femoral sinir yaralanması kalçanın aşırı fleksiyonu veya aşırı abduksiyon ve dış rotasyona bağlı sinir sıkışması sonucu gelişmektedir.(Irvin, Andersen, Taylor, & Rice, 2004) Nöropati gelişmiş olan hastalarda merdiven çıkamama -kalça fleksiyonu ve diz ekstansiyonunda zorlanma- veya baldır ve ayak medial yüzde paretezi şikayeti görülebilir. (Kuponiyi, Alle-mudder, Latunde-Dada, & Eedarapalli, 2014)

Kommon perineal sinir yaralanması ise litotomi pozisyonunda alt ekstremitenin yastıklı ayaklıklara doğru yerleştirilmemesi sonucu peroneal sinirin fibula başı ile sert ayaklık arasında kompresyona uğraması sonucu oluşur.(Bradshaw & Advincula, 2010) Hastalar ayak düşüklüğü -ayağın dorsofleksiyonu ve lateral rotasyonunda kısıtlanma- ve ayak sırtında parestezi şikayeti ile gelirler.

Siyatik sinir hasarı da yine femoral sinir hasarının geliştiği pozisyonda bu sefer siyatik sinirin aşırı gerilmesi sonucu oluşur. Hastalar uyluk arkasınd, baldırda ve ayak tabanında parestezi tarif ederler. Kalça ekstansiyonu ve diz fleksiyonunda zayıflık görülebilir.(Abdalmageed, Bedaiwy, & Falcone, 2017)

Gaz embolisi

Gaz embolisi oldukça nadir olmakla beraber en ölümcül komplikasyonlardan biridir. Mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte cerrahi alan ile sağ atrium arasında oluşan basınç gradyenti sonucu gazın sistemik venöz sisteme geçmesiyle tetiklendiği düşünülür. (Groenman, Peters, Rademaker, & Bakkum, 2008) Bu gaz elektrocerrahi aletin buharlaştırması so-

nucu oluşan gaz da olabilir doğrudan oda havasından da olabilir. Öldürücü dozun 3-5 ml/kg olduğu düşünülmektedir. Oda havasında nitrojen oranı yüksek olması sebebiyle 50 cc kadar düşük bir dozun da öldürücü olabileceği belirtilmiştir. (Lowenwirt, Chi, & Handwerker, 1994)

Risk faktörleri arasında ekipmanların uygunsuz temizlenmiş olması ve uterusu birden fazla giriş yapılarak fazlaca hava girişine sebebiyet vermiş olamk sayılabilir. Yine hastayı Trendelenburg pozisyonunda tutmak basınç gradyentini artırarak gaz geçişini kolaylaştırmaktadır.

İntrauterin basınç 100mmHg a ulaştığında sıvı emiliminin arttığı gibi eş zamanlı gaz embolisi riskinin de arttığı belirtilmiştir. Dyrbye ve arkadaşları sıvı ekstrasvazyonu 1 litreyi bulduğunda gaz embolisi şiddetinin arttığını ifade etmişlerdir. (Dyrbye et al., 2012)

İşlem sırasında hastada ani başlangıçlı göğüs ağrısı ve dispne olması durumunda gaz embolisi ihtimali muhakkak akla getirilmelidir. Fizik muayenede bronkospazm ve pulmoner ödem belirtileri olarak raller duyulabilir. Saturasyon düşüklüğü izlenebilir. Hemen işlem sonlandırılmalı ekipman çıkarılmalı uterin kavite boşaltılmalıdır. Daha fazla gaz girmesini önlemek için serviksin kapatılması düşünülebilir. Hızlıca ters Trendelenburg pozisyonuna getirilerek hasta sol yan pozisyona çevrilmelidir. -Durant manevrası- Temel yaşam desteği başlatılmalı ve acil müdahale ekibinden yardım istenmelidir.

Önlemek amacıyla işlem önesinde ekipmanda hava kabarcığı olup olmadığının kontrol edilmesi gerekmektedir. Yine servikal dilatasyon sırasında histeroskop yerleştirilene kadar dilatatorun servikal kanaldan çekilmemesi kaviteye gaz girişini azaltacaktır. Mümkünse Trendelenburg pozisyona almadan işlem gerçekleştirilmeli ve birden fazla alet değişimi, rezektoskopun defalarca çıkarılıp takılmasından kaçınılmalıdır. İntrauterin basınç mümkün olan en düşük basınçta işlem gerçekleştirilmelidir. İşlem öncesi vasopressin ve gonatropin releasing hormon uygulamaları da intravazasyonu azaltarak gaz embolisini riskini azaltabilmektedir. (Ratner, Tsaltas, & Vollenhoven, 2020)

Postoperatif komplikasyonlar

Enfeksiyon

Agostini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada postoperative enfeksiyon insidansını %0,3 –1,6 arasında belirtmişlerdir. (Agostini et al., 2002) bunlar pelvik inflamatuvar hastalık, endometrit, idrar yolları enfeksiyonları kapsamaktadır. (Bradley, 2002)

Risk faktörleri arasında geniş eksizyon sonucu rezidü kalan nekrotik doku, birden fazla kez histeroskop ve diğer aletlerin kaviteden çıkarılıp takılması, pelvik inflamaturar hastalık öyküsü olan hastalar sayılabilir.

Tüm hastalara profilaktik antibiyotik başlamanın insidansı düşürmediğini gösteren çalışmalar vardır. Onun yerine antibiyotik kullanımını yalnızca pelvik inflamaturar hastalık öyküsü olan hastalara, endokardit riski olan hasta grubuna veya servikal dilatasyon için laminarya yerleştirilen hastalarla sınırlamak akılcı olacaktır.

Ateş, lökositoz gibi enfeksiyondan şüphelenilen durumlarda geniş spektrumlu antibiyotiklere başlamak önerilir. 48 saat içinde antibiyotiğe yanıt alınması beklenir. Antibiyotiğe yanıtızlık , lökopeni ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma olan olgularda nadir de olsa herpes enfeksiyonunu da düşünmeyi öneren yayınlar mevcuttur.

Hematometra

Asherman sendromu gibi intrauterine adezyolizis veya endometrial ablasyon yapılan hastalarda insidansı daha yüksektir. Ablasyon sınırı insidansını %1-3 arasında gösteren yayınlar vardır.(Hill, 1994) Hmeantometra ameliyat sonrası merkezi ya da kornual bölgede olabilmektedir.

Hastalar genelde amenoreik olurlar. Mens döneminde siklik ağrı tariflerler. Ameliyat sonrası servikal veya alt uterin segment stenozuna sebep olan yapışıklıklara bağlı olmaktadır. Kornual tipine daha yukarı segmentlerdeki yapışıklar sebep olmaktadır. Hastanın semptomatik olduğu dönemde yapılan ultrason ile tanı koyulabilir. Bazen daha küçük hematometralarda MRG kullanmak gerekebilir.

Tedavisinde merkezi olan bazı olgularsa yalnızca servikal dilatasyon yeterli olmaktadır. Kornual tipinde ise yapışıklıklar daha yüksek seviyede ve daha geniş olamsı sebebiyle histeroskopi veya ultrason eşliğinde yapılaması önerilmektedir. Myometrial doku ince olması sebebiyle rüptür riski yüksektir. İşlem sırasında dikkatli olunmalıdır. Tekrarlaması durumunda hasta histerektomi önerilebilir.

Postablatif tubal sterilizasyon sendromu

Ablasyon sonrası kornual bölgede rezidüel endometrial doku kalması sonucunda tubanın oklüze olarak hematosalpenks oluşarak sterilizasyon gelişmesi durumudur. İlk olarak townsend ve arkadaşları tarafından 1993 yılında tanımlanmıştır. (TOWNSEND, McCAUSLAND, McCAUSLAND, FIELDS, & KAUFFMAN, 1993)

Semptomlar kornual hematometra ile benzerlik gösterir. Menstrual period zamanında hastalarda bilateral veya tek taraflı pelvik ağrı ile pre-

zente olur. Hastanın semptomlarının olduğu dönemde yapılan muayenede adneksial kitle olmadan adneksiyel hassasiyet hissedebilirler. Genelde işlem sonrası 2 ayda ortaya çıkabildiği gibi bazı yayınlarda 20 ay sonrasında da oluştuğu bildirilmiştir.(McCausland & McCausland, 2002)

Tanı semptomatik dönemde yapılan ultrason ile koyulabilmektedir. Asemptomatik dönemde yapılan ultrasonda salpenkslerdeki kan emildiği için ultrason normal izlenebilir. (Hubert, Marcus, Rothenberg, Schilder, & Hurd, 2001)Bu durumda T2 sekanslı MRG yardımcı olabilir. Şüphelenilen hastada MRG yorumlayan radyoloğa klinik bilgi verilmesi önemlidir.

Tedavide laparoskopik salpenjektomi veya histeroskopik adezyolizis yapılabilir. Salpenjektomi yapılacak hastalarda kontralateral bölgede tekrarlama riskinden dolayı bilateral salpenjektomi yapılması önerilir.(Fonseca, Andrade Junior, Nogueira, Sessa, & Crispi, 2015) Salpenjektomiye ragmen kronik pelvik ağrısı devam eden hastalarda histerektomi de bir seçenektir.

Salpenjektomi yerine histeroskopik adezyolizis düşünülen hastalarda bölgede myometrial doku ince olması sebebiyle perforasyon riski yüksektir. Rollerball ile ablasyon denenen hastalarda ise postoperatif rezidü endometrial doku ihtimali artmaktadır. (Webb, Bush, Wood, & Park, 1996)

Intrauterine adezyonlar

İntrauterin adezyonlar işlem sonrası dönemde gebelik planlayan hastalarda uzun vadede ciddi bir komplikasyondur. Adezyon oluşma ihtimali yapılan işleme göre değişmektedir. Taşkın ve arkadaşlarının yaptığı bşr çalışmada ikinci kez yapılan histeroskopide polipektomi sonrası %3,6, metroplasty sornası %6,7 , tek myomektomi sonrası % 31,3 çoklu myomektomi sonrası %45,5 kadar yüksek oranlarda adezyon görülmüştür.(Taskin et al., 2000)

Adezyonlar endometrium bazal tabakasının tahribatı sonucu karşıt endometrial duvarın yapışması sonucu oluşmaktadır. Genelde amenore şikayetiyle gelirler. Bazı hastalarda ise retrograd akış sebebiyle dismenore görülebilir. (Conforti, Alviggi, Mollo, De Placido, & Magos, 2013)Adezyonlu bir hastada infertilite, abort riski, erken doğum ihtimali, düşük doğum ağırlığı ve yenidoğan yoğun bakım yatış riskleri artmıştır. (Warembourg et al., 2015)

Tanı için histerosalpingografi kullanılabildiği gibi tedavi seçeneği de sunması sebebiyle histeroskopi altın standarttır. Histeroskopi sırasında hidrodisseksiyon, makas gibi mekanik teknikler kullanılabileceği gibi elektrocerrahi de kullanılabilmektedir. Ancak histeroskopi sonrası nüks

etme ihtimali mevcuttur. Basit vakalarda nüks oranı %20-23 iken yaygın sineşik hastalarda nüks oranı %48-62 civarındadır.(Zikopoulos et al., 2004)

Önlemede en önemli aşama hasta bilgilendirilmesidir. Histeroskopi işlemi öncesinde hastalar muhakkak adezyon riski üzerine detaylı bilgilendirilmelidir. Adezyolizis amacıyla tekrar histeroskopi yapılan hastalar işlemin birden çok seans gerektirebileceği, adezyonların tekrarlayabileceği ve işlem sırasında uterin rüptür riski hakkında tekrar tekrar bilgilendirilmelidir.

Yapılan sistemik bir çalışmada adezyoliz uygulanmış 4953 kadında abort , plasenta previa, akreata, ektopik gebelik , dekolman , erken membrane rüptürü ve yenidoğan ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir. (Guo, Chung, Poon, & Li, 2019)

Bazı çalışmacılar elektrocerrahi uygulamalarından ziyade mekanik tekniklerin kullanılmasının önlemede yardımcı olabileceğini savunmaktadır.(Duffy, Reid, & Sharp, 1992) Yine bir grup araştırmacı bipolar sistemlerin monopolar sistemlerle karşılaştırıldığında daha az adezyon oranı olduğunu göstermiştir.

Önleyici tedbirlerde işlem sonrası rahim içi araç gibi mekanik bariyer kullanımı, rahim içi balon stent, foley katater, hyaluronik asit kullanımı, kök hücre tedavileri gibi tedaviler üzerine araştırmalar sürmektedir.(Guida et al., 2004; Lin et al., 2013; Tonguc, Var, Yilmaz, & Batioglu, 2010)

Endometrial rezeksiyon ve ablasyonu takip eden gebelik

Endometrial rezeksiyon ve ablasyon işlemi anormal uterin kanama şikayeti olan kadınlarda endometriumun bazal tabakaya kadar tamamen yok edilmesi amaçlanarak yapılmaktadır. Bu şekilde kanamaların kontrol altına alınması sağlanır.

Ablasyon işleminin gebelikten koruyucu bir etkisi yoktur. Olası bir gebelik durumunda material hasarlı bir endometrial dokuya yerleşmesi sebebiyle birçok negatif sonuç doğurmaktadır. Endometrial ablasyon sonrası gebelik oranları her geçen gün artmaktadır. En yüksek oran balon ablasyon uygulanan hasta grubudur. (Gervaise, de Tayrac, & Fernandez, 2005)Yine teknikler kıyaslandığında birinci nesil teknik kullanılan hastardaki gebelik oranı ikinci nesil kullananlara göre yüksektir. (Gervaise et al., 2005)

Ablatif işlemler sonrası oluşan gebeliklerde ektopik riski normal gebeliklere kıyasla yüksektir.(Sharp, 2012) Özellikle servikal ve kornual yerleşmeler gibi nadir yerlerde gebelikler görülebilmektedir. Bu gebelikler yüksek riskli kabul edilip ona göre gözetilmelidir. Ablasyon öyküsü olan kadınlarda erken membran rüptürü, erken doğum tehditi, plasenta yerleş-

me anomalileri, abort riski , fetal gelişme geriliği ve sezaryen ihtimalleri artmıştır. (Lo & Pickersgill, 2006)

Ablatif işlem geçirmiş hastalarda en riskli durumlardan bir tanesi placentakreata spektrumudur. Kohn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 258 gebelik izlenmiş ve %12 oranında akreata spektrumu görülmüştür. Bu hastaların %81 'ine histerektomi yapılmış, %40 kadarında da postpartum kanama görülmüştür. (Kohn et al., 2018)Bu nedenle ablasyon sonrası gebelik sahibi olan hastalar üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında tecrübeli ekipler tarafından takip edilip doğum planlamalıdır.

Uncategorized References

- Aas-Eng, M. K., Anton Langebrekke, and Gernot Hudelist. (2017). Complications in operative hysteroscopy-is prevention possible? . *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 96, 1399-1403.
- Abdalmageed, O. S., Bedaiwy, M. A., & Falcone, T. (2017). Nerve injuries in gynecologic laparoscopy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 24(1), 16-27.
- Agostini, A., Bretelle, F., Ronda, I., Roger, V., Cravello, L., & Blanc, B. (2004). Risk of vasovagal syndrome during outpatient hysteroscopy. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 11(2), 245-247.
- Agostini, A., Cravello, L., Shojai, R., Ronda, I., Roger, V., & Blanc, B. (2002). Postoperative infection and surgical hysteroscopy. *Fertility and sterility*, 77(4), 766-768.
- Baldauf, J.-J., Dreyfus, M., Ritter, J., Meyer, P., & Philippe, E. (1996). Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstetrics & Gynecology*, 88(6), 933-938.
- Bradley, L. D. (2002). Complications in hysteroscopy: prevention, treatment and legal risk. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 14(4), 409-415.
- Bradshaw, A. D., & Advincula, A. P. (2010). Postoperative neuropathy in gynecologic surgery. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 37(3), 451-459.
- Conforti, A., Alviggi, C., Mollo, A., De Placido, G., & Magos, A. (2013). The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 11, 1-11.
- Cooper, J. M., & Brady, R. M. (2000). Intraoperative and early postoperative complications of operative hysteroscopy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 27(2), 347-366.
- Darwish, A., Ahmad, A., & Mohammad, A. (2004). Cervical priming prior to operative hysteroscopy: a randomized comparison of laminaria versus misoprostol. *Human Reproduction*, 19(10), 2391-2394.
- Duffy, S., Reid, P., & Sharp, F. (1992). In-vivo studies of uterine electrosurgery. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 99(7), 579-582.
- Dyrbye, B. A., Overdijk, L. E., van Kesteren, P. J., de Haan, P., Riezebos, R. K., Bakkum, E. A., & Rademaker, B. M. (2012). Gas embolism during hysteroscopic surgery using bipolar or monopolar diathermia: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(4), 271. e271-271. e276.
- Fonseca, M. d. F., Andrade Junior, C. M., Nogueira, E. d. A., Sessa, F. V., & Crispi, C. P. (2015). Predictors of fluid intravasation during operative hysteros-

copy: a preplanned prospective observational study with 200 cases. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 37, 24-29.

- Gervaise, A., de Tayrac, R., & Fernandez, H. (2005). Contraceptive information after endometrial ablation. *Fertility and sterility*, 84(6), 1746-1747.
- Groenman, F. A., Peters, L. W., Rademaker, B. M., & Bakkum, E. A. (2008). Embolism of air and gas in hysteroscopic procedures: pathophysiology and implication for daily practice. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 15(2), 241-247.
- Guida, M., Acunzo, G., Di Spiezio Sardo, A., Bifulco, G., Piccoli, R., Pellicano, M., . . . Nappi, C. (2004). Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. *Human Reproduction*, 19(6), 1461-1464.
- Guo, E. J., Chung, J. P. W., Poon, L. C. Y., & Li, T. C. (2019). Reproductive outcomes after surgical treatment of asherman syndrome: A systematic review. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 59, 98-114.
- Hill, D. (1994). Hematometra-a complication of endometrial ablation/resection. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 1(4, Part 2), S14-S14.
- Hobo, R., Netsu, S., Koyasu, Y., & Tsutsumi, O. (2009). Bradycardia and cardiac arrest caused by intramyometrial injection of vasopressin during a laparoscopically assisted myomectomy. *Obstetrics & Gynecology*, 113(2 Part 2), 484-486.
- Hota, T., Abuzeid, O., Raju, R., Holmes, J., Hebert, J., & Abuzeid, M. (2022). Management of false passage complication during operative hysteroscopy. *Middle East Fertility Society Journal*, 27(1), 11.
- Hubert, S. R., Marcus, P. S., Rothenberg, J. M., Schilder, J. M., & Hurd, W. W. (2001). Hematometra after thermal balloon endometrial ablation in a patient with cervical incompetence. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 11(5), 311-313.
- Irvin, W., Andersen, W., Taylor, P., & Rice, L. (2004). Minimizing the risk of neurologic injury in gynecologic surgery. *Obstetrics & Gynecology*, 103(2), 374-382.
- Jansen, F. W., Vredevoogd, C. B., Van Ulzen, K., Hermans, J., Trimbos, J. B., & Trimbos-Kemper, T. C. (2000). Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstetrics & Gynecology*, 96(2), 266-270.
- Karci, A., & Erkin, Y. (2003). Transient blindness following hysteroscopy. *Journal of international medical research*, 31(2), 152-155.
- Kohn, J., Shamshirsaz, A., Popek, E., Guan, X., Belfort, M., & Fox, K. (2018). Pregnancy after endometrial ablation: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 125(1), 43-53.

- Kuponiyyi, O., Alleemudder, D. I., Latunde-Dada, A., & Eedarapalli, P. (2014). Nerve injuries associated with gynaecological surgery. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 16(1), 29-36.
- Lin, X., Wei, M., Li, T., Huang, Q., Huang, D., Zhou, F., & Zhang, S. (2013). A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: a cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 170(2), 512-516.
- Lo, J. S., & Pickersgill, A. (2006). Pregnancy after endometrial ablation: English literature review and case report. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 13(2), 88-91.
- Loffer, F. (2003). Removing intrauterine lesions: myomectomy and polypectomy. In *Hysteroscopy, resectoscopy and endometrial ablation* (pp. 149-166): CRC Press.
- Lowenwirt, I. P., Chi, D. S., & Handwerker, S. M. (1994). Nonfatal venous air embolism during cesarean section: a case report and review of the literature. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 49(1), 72.
- Macdonald, R. (1992). Endometrial ablation: A safe procedure. . *Gynaecol Endosc*, 1, 7-9.
- MacLean-Fraser, E., Deborah Penava, and George A. Villos. (2002). Perioperative complication rates of primary and repeat hysteroscopic endometrial ablations. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 9, 175-177.
- McCausland, A. M., & McCausland, V. M. (2002). Frequency of symptomatic cornual hematometra and postablation tubal sterilization syndrome after total rollerball endometrial ablation: a 10-year follow-up. *American journal of obstetrics and gynecology*, 186(6), 1274-1283.
- Munro, M. G. (2010). Complications of hysteroscopic and uterine resectoscopic surgery. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 37(3), 399-425.
- Nabi, S. (2022). Hysteroscopic complications. *European Journal of Medical and Health Sciences*, 4(3), 13-16.
- Pantaleoni, D. (1869). On endoscopic examination of the cavity of the womb. *Med Press Crinic*, 8, 26.
- Paschopoulos, M., Polyzos, N. P., Lavasidis, L. G., Vrekoussis, T., Dalkalitsis, N., & Paraskevaïdis, E. (2006). Safety issues of hysteroscopic surgery. *Ann N Y Acad Sci*, 1092, 229-234. doi:10.1196/annals.1365.019
- Phillips, D. R., Nathanson, H. G., Milim, S. J., Haselkorn, J. S., Khapra, A., & Ross, P. L. (1996). The effect of dilute vasopressin solution on blood loss during operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 88(5), 761-766.

- Ratner, R. T., Tsaltas, J., & Vollenhoven, B. (2020). Hysteroscopy and the risk of gas embolism: A review. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 12(1), 51-55.
- Salazar, C. A., & Isaacson, K. B. (2018). Office operative hysteroscopy: an update. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 25(2), 199-208.
- Shakir, F., & Diab, Y. (2013). The perforated uterus. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 15(4), 256-261.
- Sharp, H. T. (2012). Endometrial ablation: postoperative complications. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(4), 242-247.
- Shirk, G. J., & Gimpelson, R. J. (1994). Control of intrauterine fluid pressure during operative hysteroscopy. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 1(3), 229-233.
- Song, D., Xia, E., Xiao, Y., Li, T.-C., Huang, X., & Liu, Y. (2016). Management of false passage created during hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 36(1), 87-92.
- Taskin, O., Sadik, S., Onoglu, A., Gokdeniz, R., Erturan, E., Burak, F., & Wheeler, J. M. (2000). Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 7(3), 351-354.
- Tonguc, E. A., Var, T., Yilmaz, N., & Batioglu, S. (2010). Intrauterine device or estrogen treatment after hysteroscopic uterine septum resection. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 109(3), 226-229.
- TOWNSEND, D. E., McCAUSLAND, V., McCAUSLAND, A., FIELDS, G., & KAUFFMAN, K. (1993). Post-ablation-tubal sterilization syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 82(3), 422-424.
- Umranikar, S., Clark, T. J., Saridogan, E., Miligkos, D., Arambage, K., Torbe, E., . . . Grimbizis, G. (2016). BSGE/ESGE guideline on management of fluid distension media in operative hysteroscopy. *Gynecological Surgery*, 13, 289-303.
- Waddell, G., Desindes, S., Takser, L., Beauchemin, M.-C., & Bessette, P. (2008). Cervical ripening using vaginal misoprostol before hysteroscopy: a double-blind randomized trial. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 15(6), 739-744.
- Warembourg, S., Huberlant, S., Garric, X., Leprince, S., de Tayrac, R., & Letouzey, V. (2015). Prévention et traitement des synéchies endo-utérines: revue de la littérature. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 44(4), 366-379.
- Webb, J. C., Bush, M. R., Wood, M. D., & Park, G. S. (1996). Hematosalpinx with pelvic pain after endometrial ablation confirms the postablation-tubal sterilization syndrome. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 3(3), 419-421.

- Worldwide, A. A. M. I. G. (2013). AAGL practice report: practice guidelines for the management of hysteroscopic distending media:(replaces hysteroscopic fluid monitoring guidelines. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2000; 7: 167–168.). *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 20(2), 137-148.
- Zikopoulos, K. A., Kolibianakis, E. M., Platteau, P., De Munck, L., Tournaye, H., Devroey, P., & Camus, M. (2004). Live delivery rates in subfertile women with Asherman's syndrome after hysteroscopic adhesiolysis using the resectoscope or the Versapoint system. *Reproductive biomedicine online*, 8(6), 720-725.

BÖLÜM 2

GEBELİKTE İNFLUENZA

Feden Kübra ÖZDİLEK KIRÇIÇEĞİ¹

1 FEDEN KÜBRA ÖZDİLEK KIRÇIÇEĞİ

OPERATÖR DOKTOR

İSPİR DEVLET HASTANESİ

ORCID:0000-0002-1322-376X

GİRİŞ

2009 H1N1 influenza pandemisi, 1968'dekiler de dahil olmak üzere daha önceki influenza pandemilerinde mevcut olmayan yaklaşımları kullanarak enfeksiyonun sağlık üzerindeki etkilerini yeniden inceleme imkanı sundu. Neredeyse tüm influenza pandemilerinin ve çeşitli şiddet teki mevsimsel salgınların önemli bir epidemiyolojik özelliği, ciddi komplikasyon ve ölüm açısından yüksek risk altında olan belirli insan gruplarının varlığı; bunlar arasında çok genç, çok yaşlı, altta yatan kronik solunum ve kalp-damar sorunları olan hastalar, gebe kadınlar ve taşıdıkları fetüsler sayılmaktadır(Glezen et al. 2000) (Li et al. 2009).

Gebe ve postpartum kadınlar, mevsimsel ve pandemik grip enfeksiyonunun ciddi komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır. Gebeliğin kendisi yüksek riskli bir durumdur ve gripin potansiyel olumsuz etkilerini hamile kadınlarda daha da ciddi hale getirir. Gebe bir kadının altta yatan başka sağlık sorunları varsa, gripin olumsuz etki riski daha da arttığı bilinmektedir.(Control and Prevention 2010).

Burada, gripin gebe kadınlar ve fetüsleri/yenidoğanları üzerindeki etkisinin yanı sıra risk değişkenleri, klinik özellikler, patofizyolojik mekanizmalara ilişkin ipuçları ve tedavi ve önleme yaklaşımlara değineceğiz. (bu kısmı çıkarım

Geçmiş pandemilerde olduğu gibi bu mevsimsel salgınlarda da gebelik, hastalık progresyonu ve mortalite riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Tam virolojik doğrulamanın bulunmadığı çalışmalarda, gebelerde, özellikle grip mevsiminde, hamile olmayan kadınlara göre solunum yolu hastalıkları nedeniyle hastaneye başvuru olasılıkları daha yüksek bulunmuştur; İnfluenza olan hamile kadınların akut kardiyopulmoner şikayeleriyle hastaneye başvuru ihtimalleri üç ile dört kat artmaktadır(-Dodds et al. 2007). Altta yatan ek bir hastalık varlığında bu ihtimal sekiz kat daha fazla artmaktadır(Dodds et al. 2007). Ayrıca, gebelik ilerledikçe riskin arttığı, üçüncü trimesterde influenza ile enfekte kadınlarda influenza ile ilişkili hastaneye yatış oranlarının beş kata kadar arttığı defalarca kanıtlanmıştır(Dodds et al. 2007).

Hem mevsimsel hem de pandemik grip maternal etkilerinin yanı sıra fetüs üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Son yıllarda mevsimsel influenza virüsünün dolaşımında, gebelik sırasındaki enfeksiyonun, düşükler, ölü doğumlar ve erken neonatal hastalıklar ve ölüm de dahil olmak üzere perinatal mortalitede yaklaşık beş kat artışla ilişkili bulunmuştur(Michael et al. 2012). Bu riskin bir kısmı, griple enfekte gebelerde sezaryen doğumlarının neredeyse iki katına çıkmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.; çoğu durumda, kötüleşen maternal klinik nedeniyle acil olarak yapılmaktadır. Spontan doğum veya sezaryen nedeniyle meydana gelen bu tür erken

doğumlar, muhtemelen fetüsün enfeksiyonuyla değil, maternal enfeksiyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir(Mosby, Rasmussen, and Jamieson 2011). Yoğun bakımda tedavi gören ve bazıları mekanik ventilasyon veya ECMO alan gebelerin fetüsleri üzerindeki olumsuz etkilerin de büyük olması gerekir, ancak henüz net bir şekilde ortaya konulmuş bir kanıt bulunmamaktadır(Mosby, Rasmussen, and Jamieson 2011).

PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

Gebelerde ve fetüsleri için artan influenza riskinin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar belirsizdir. Çocuklarla temas nedeniyle virüse maruz kalmanın artması (enfeksiyon oranları daha yüksek ve saçılma düzeyleri daha yüksek) ve gebe kadınları C kategorisi ilaçlarla tedavi etme konusundaki isteksizlik, artan enfeksiyon oranlarının bir açıklaması olarak öne sürülmektedir(Griffiths 2010).

Normal gebelik sırasındaki önemli anatomik ve fizyolojik değişiklikler, solunum yetmezliği riskini artıran ve solunum yolu hastalıklarının tedavisini zorlaştıran değişiklikleri içerdiği bilinmektedir(Mighty 2010). Bu değişiklikler arasında diyaframın uterusu yerleşecek şekilde yükselmesi, solunum hızının artması, karın içi basıncın artması, göğüs kompliyansının azalması ve bunun sonucunda aspirasyon riskinin artması yer almaktadır(-Mighty 2010). Bu kardiyopulmoner değişiklikler ve metabolik asidozu tedavi etmek için gereken artan solunum hızı, gebelerde solunum güçlüğüne karşı daha duyarlı hale getirmektedir, pulmoner ödem gelişimine yatkın hale getirmektedir. Bu tür komplikasyonların tedavisini daha zor hale almaktadır(Mighty 2010).

Olası muhtemel anatomik ve fizyolojik değişiklikler, gebelik ilerledikçe daha belirgin hale gelir ve geçici olarak üçüncü trimesterde görülen artan influenza morbidite ve mortalitesiyle aynı zamana denk gelir.

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Grip enfeksiyonu esas olarak, zaten enfekte olmuş (ve sıklıkla kuluçka aşamasında olan) bir kişinin öksürmesi ve hapşırması sonucu oluşan büyük damlacıklar yoluyla bulaşmaktadır. Damlacık yayılımına ek olarak, enfekte bir kişi ile duyarlı bir konakçı arasında doğrudan temas yoluyla ya da bir ara nesne (yani kontamine eller veya cansız nesnelere) yoluyla virüsün duyarlı bir konakçıya pasif transferi yoluyla bulaşma da mümkündür. Aerosol haline getirilmiş mikroorganizmaların veya havadaki damlacık çekirdeklerinin yakın temas halinde olmayan kişiler arasında hava yoluyla bulaşması daha az olası görünmektedir(Mertz et al. 2019).

Grip için inkübasyon süresi 1 ila 4 gün arasındadır ve bunu nispeten akut bir ateş, titreme, verimsiz öksürük, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, boğaz

ağrısı ve yorgunluk ve halsizlik gibi yapısal semptomlar izler. İnfluenza hastalarının çoğunda üst solunum yolu semptomlarının yanı sıra sistemik semptomlar da baskındır(Clark and Lynch 2011). Bulguların bu kombinasyonu, gripin klinik bakımdaki diğer yaygın solunum yolu patojenlerinden ayırt edilmesine yardımcı olabilir.

İnflüenzanın gebe ve postpartum hastalardaki klinik belirtileri genel popülasyondakine benzer, ancak semptomlar genellikle daha şiddetli seyretmektedir. Grip tipik olarak ani başlayan ateş, verimsiz öksürük ve miyalji ile başlamaktadır. Ateş genellikle 37,8 ila 40,0°C arasında değişmektedir. Diğer spesifik olmayan semptomlar arasında halsizlik, boğaz ağrısı, mide bulantısı, burun tıkanıklığı ve baş ağrısı bulunur(Clark and Lynch 2011; Nicholson 1992) .

Şiddetli boğaz ağrısı şikayetlerinde bile hiperemi dışındaki orofaringeal anormallikler nadirdir. Hafif servikal lenfadenopati mevcut olabilir ve genç hastalarda daha sık görülür. Akciğerlerin fizik muayenesinde genellikle özellik yoktur(Monto et al. 2000).

Laboratuvar bulguları genellikle influenza tanısının konulmasına yardımcı olmaz. Lökosit sayıları hastalığın erken döneminde normal veya düşüktür ancak daha sonra yükselebilir. Lökosit sayımının >15.000 hücre/mikroL olması bakteriyel süperenfeksiyonu düşündürür.

Primer influenza pnömonisinin radyografik belirtileri, konsolidasyonla birlikte veya konsolidasyon olmaksızın, iki taraflı retiküler veya retikülonodüler opasiteleri içerir. Daha az görülen belirtiler arasında, özellikle alt loblarda, retiküler veya retikülonodüler opasiteler olmaksızın fokal konsolidasyon alanları yer alır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, multifokal peribronkovasküler veya subplevral konsolidasyon ve/veya buzlu cam opasitelerini gösterebilir(Müller et al. 2007).

İNFLUENZA TANI

İnfluenza enfeksiyonunun tanısı klinik olarak konulmalıdır. Nazofaringeal veya orofaringeal bir sürüntü yoluyla virüsün solunum salgılarında saptanmasıyla da doğrulanabilir. Kültür ve gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu yoluyla doğrulanmış influenza virüsü tespitinin duyarlılığının, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından %99'a kadar yüksek olduğu bildirilse de, bu testlerin klinik kullanımı zaman nedeniyle sınırlıdır. Sonuçlanması için geçen süre yaklaşık 1 haftadır. Serolojiye dayalı hızlı influenza teşhis testleri, acil klinik kullanım için mevcuttur (sonuçlar 1 saat veya daha kısa sürede elde edilir); ancak genel hassasiyet çok daha düşüktür (2009 yeni A H1N1 virüsünün tespiti için %40 ila 69 ve mevsimsel A H1N1 virüsünün tespiti için %60 ila 80)(Control and Prevention 2009a). Bu nedenle, influenzaya yönelik hızlı testin

negatif olması durumunda antiviral tedavinin başlatılmasından vazgeçilmemelidir. Çünkü bu durum influenza enfeksiyonunu dışlamaz ve riskli gruplarda gerekli tedaviyi geciktirebilir.

INFLUENZA ÖNLEMİ

1950'li yıllardan bu yana, hamile kadınların gripten kaynaklanan risklerinin arttığına farkına varılması nedeniyle, hamile kadınlara inaktif grip aşısı öneriliyor. Hastalığı önlemenin veya enfeksiyonun şiddetini en aza indirmenin en etkili yolu olmaya devam ediyor. İnfluenza aşısının, çeşitli formülasyonların U.S. Food and Drug Administration (FDA) onay sürecinin bir parçası olarak gebelikte özel olarak incelenmemiş olmasına rağmen, inaktif influenza aşısının gebelikte kullanımına ilişkin 60 yıldan fazla deneyim, önemli miktarda güven verici güvenlik verileri üretmiştir(Grohskopf et al. 2016).

Hekimler ayrıca, aşılardan sonra viremi potansiyeline ilişkin endişeler göz önüne alındığında, canlı zayıflatılmış grip aşısının gebelikte kullanılmasının endike olmadığını kabul etmişlerdir. Bununla birlikte, canlı zayıflatılmış grip aşısının yanlışlıkla verilmesi durumunda zararlı görünmediği ve tek başına bu nedenle gebeliğin sonlandırılmasına kesinlikle yol açmaması gerektiği belirtiliyor(Toback et al. 2012).

YÖNETİMİ

Gebelikte influenza enfeksiyonunun yönetimi, gebe olmayan genel popülasyondakine benzer ve hem non-medikal hem de medikal müdahaleleri içerir. İnflüzanın yayılmasını önlemeye yönelik spesifik önlemler arasında semptomatik hastaların taranması ve triyajı, yüz maskelerinin sağlanması, solunum hijyeninin teşvik edilmesi ve öksürük görgü kuralları yer alır. İnfluenza benzeri hastalığı olan hasta gebe kadınların solunum izolasyonu, diğer obstetrik hastaların maruziyetini sınırlamak için önemlidir. Semptomatik rahatlamayı amaçlayan diğer konservatif önlemler arasında dinlenme, sıvı alımının artırılması ve ateşin asetaminofen ile kontrol altına alınması yer alır(Control and Prevention 2009b).

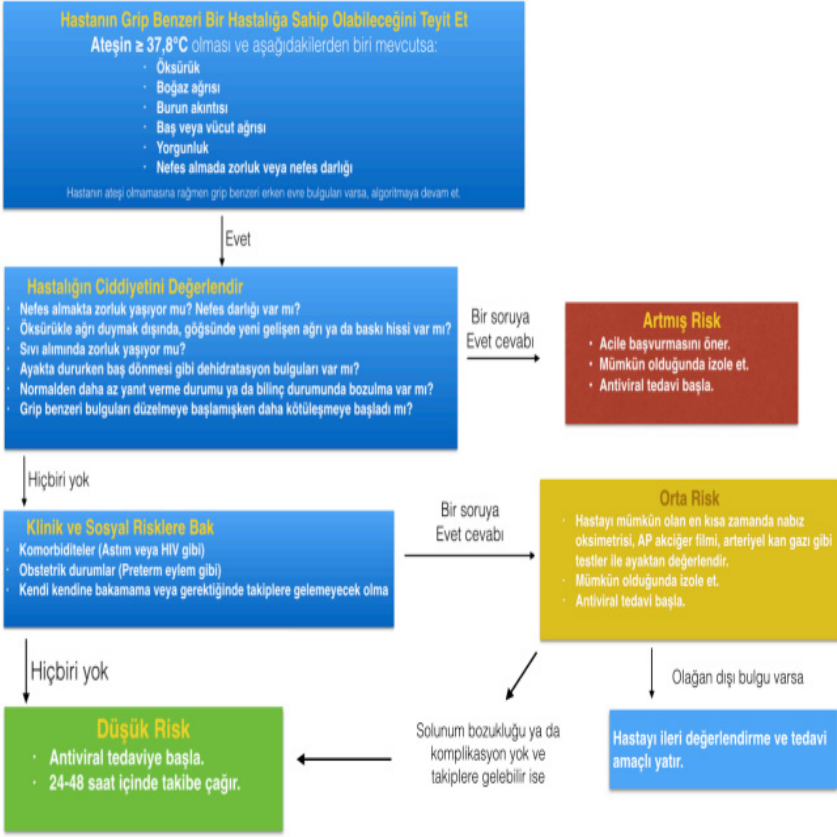
Morbidite ve mortalitedeki artış dikkate alındığında, gebelik sırasında veya postpartum 2 haftaya kadar grip benzeri semptomları olan tüm kadınlara, grip kültürü sonuçlarına veya aşılama durumuna bakılmaksızın antiviral tedavi verilmelidir(Control and Prevention 2009). Oseltamivir (nöraminidaz inhibitörleri) ve zanamivir, grip enfeksiyonunun tedavisinin yanı sıra maruziyet sonrası profilaksi için FDA tarafından onaylanmış iki antiviral ilaçtır. Gebelik esnasında influenza tedavisi için antiviral tedavinin dozu, 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg oseltamivir veya 5 gün boyunca günde iki kez 10 mg zanamivirden oluşur(Tanaka et al. 2009).

İnfluenza virüsü ile enfekte olması muhtemel biriyle yakın temasta bulunan gebe ve postpartum kadınlar için maruz kalma sonrası profilaksi düşünülmesi önerilmektedir. Kemoprofilaksi dozu, 10 gün boyunca günde bir kez 75 mg oseltamivir veya 10 gün boyunca günde bir kez 10 mg zanamivirden oluşur (Tablo 1)(Control and Prevention 2021). Oseltamivirin gebelikte güvenliğine ilişkin biraz daha fazla veri mevcuttur; bu nedenle bu ilaç, tercih edilen antiviral ilaç olma eğilimindedir.

Table 1. Antiviral doz önerileri (Control and Prevention 2021)

Medication	Prophylaxis	Treatment
Oseltamivir	75 mg once daily 10 days	75 mg twice daily 5 days
Zanamivir	10 mg (2 inhalations) once daily 10 days	10 mg (2 inhalations) twice daily 5 days

Maksimum faydayı sağlamak için antiviral ilaçlarla tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Mevcut veriler, antiviral tedaviye erken başlanmasının (semptomların başlamasından sonraki 2 gün içinde), 2009 pandemisi sırasında yoğun bakım yatış riskini %84'lük bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir(Yates et al. 2010). Benzer şekilde, antiviral tedavi gören gebe kadınların sayısı önemli ölçüde azalmıştır. Semptomların başlangıcından sonraki 2 gün içinde oseltamivir tedavisi gören kadınlarda, tedaviye semptomların başlangıcından 3 ila 4 gün sonra veya 5 gün veya daha fazla süre sonra başlayan kadınlara kıyasla hastalık daha ciddi seyrettiği görülmüştür(Creanga et al. 2010).



Şekil 1. Bu algoritma, kadın doğum uzmanları ve ilgili diğer klinisyenler tarafından şüpheli veya tanımlı influenza ile başvuran gebe kadınlar için uygun tedaviyi değerlendirip belirlemede atmaları gereken adımları içerir.

*Oseltamivir (tercih edilen) (5 gün boyunca günde iki kez 75 mg oral olarak) veya Zanamivir (iki 5 mg inhalasyon [toplam 10 mg] 5 gün boyunca günde iki kez) *Semptomların başlamasından itibaren 48 saat içinde tedavi idealdir, ancak ideal zaman dilimi kaçırılrsa bile hasta tedaviden mahrum bırakılmamalıdır.

Gebe ve postpartum hastalar için morbidite ve mortalite riski yüksek olduğundan CDC, enfeksiyöz bireylerle yakın temas kuran gebeler ve postpartum 2 haftaya kadar olan (gebelik kaybı sonrası da dahil) kadınlar için maruziyet sonrası antiviral kemoprofilaksinin düşünülebileceği yönünde tavsiyede bulunmaktadır. Kemoprofilaksi önerisi, 7-10 gün süreyle günde bir kez 75 mg oseltamivirdir. Mevsimsel grip aşısı influenza insidansını azaltmaya yardımcı olacaktır(Monto et al. 2000).

KOMPLİKASYONLAR

İnfluenza enfeksiyonunun komplikasyonlarının gebe ve postpartum kadınlar, çok genç veya yaşlılar, morbid obez hastalar ve altta yatan tıbbi hastalıkları olanlar gibi yüksek riskli gruplarda meydana gelme olasılığı

daha yüksektir. İnfluenza enfeksiyonunun en sık görülen komplikasyonu, influenzanın birincil enfeksiyonundan veya bakteriyel süperenfeksiyondan kaynaklanan alt solunum yolu enfeksiyonudur (pnömoni)(Harper et al. 2009). Diğer komplikasyonlar arasında akut solunum sıkıntısı sendromunun gelişimi, solunum yetmezliği, yoğun bakım ünitesine kabul ve ölüm yer almaktadır.

İnfluenza enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antiviral ilaçların her ikisi de, güvenliklerini değerlendirmek için hiçbir klinik çalışma yapılmadığından gebelik Kategorisi C ilaçları olarak kabul edilmektedir(Greer et al. 2010). Bununla birlikte, mevcut literatürde herhangi bir olumsuz gebelik veya neonatal sonuç gösterilmemiştir ve tedavinin yararları, olası risklerden daha ağır basmaktadır. Hem oseltamivir hem de zanamivir genellikle minimal yan etkilerle iyi tolere edilir. Oseltamivir ile ilişkili en yaygın yan etki, hastaların %15’inde ortaya çıkabilen ve genellikle kendi kendini sınırlayan hafif bulantı ve kusmadır(Nicholson et al. 2000). Zanamivir kuru, inhale toz halinde uygulanır ve bu nedenle astım gibi altta yatan solunum yolu hastalıkları olan kişilere genellikle önerilmemektedir. Figure 1. This algorithm walks through the steps that obstetrician–gynecologists and other obstetric care providers should take in assessing and determining appropriate treatment for pregnant women presenting with suspected or confirmed influenza. (Swamy and Riley 2018)

SONUÇ

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında gebeler influenzadan çok daha fazla etkilenirler. Kadın doğum uzmanları ve ilgili diğer klinisyenlerin gebelerde influenzayı tespit edebilmeleri ve tedavi protokolünü belirlemesi kritik öneme sahiptir. Bu kılavuzun uygulanması gebelerde influenzaya bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilir.

REFEANSLAR

- Clark, N. M. and J. P. Lynch (2011). *Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention*. Seminars in respiratory and critical care medicine, © Thieme Medical Publishers.
- Control, C. f. D. and Prevention (Nieboer TE et al.). "Performance of rapid influenza diagnostic tests during two school outbreaks of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection--Connecticut, 2009." *MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report* 58(37).
- Control, C. f. D. and Prevention (Nieboer TE et al.). "Updated interim recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season." *H1N1flu/pregnancy/antiviral_messages.htm*.
- Control, C. f. D. and Prevention (2010). "Estimates of deaths associated with seasonal influenza--United States, 1976-2007." *MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report* 59(33).
- Control, C. f. D. and Prevention (2021). "Influenza antiviral medications: summary for clinicians. 2021." Available on: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> (Accessed on December 10, 2018).
- Creanga, A. A., et al. (2010). "Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women." *Obstetrics & Gynecology* 115(4): 717-726.
- Dodds, L., et al. (2007). "Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women." *Cmaj* 176(4): 463-468.
- Glezen, W. P., et al. (2000). "Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions." *Jama* 283(4): 499-505.
- Grohskopf, L. A., et al. (2016). "Prevention and control of seasonal influenza with vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2016–17 influenza season." *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports* 65(5): 1-52.
- Li, G., et al. (Nieboer TE et al.). "Outcome of critically ill patients with influenza virus infection." *Journal of Clinical Virology* 46(Nieboer TE et al.): 275-278.
- Michaan, N., et al. (Ectopic, (UK):, and NICE; 2012. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg154/resources/guidance-ectopic-pregnancy-and-miscarriage-pdf>. Retrieved January 20). "Maternal and neonatal outcome of pregnant women infected with H1N1 influenza virus (swine flu)." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 25(2): 130-132.
- Mighty, H. E. (2010). "Acute respiratory failure in pregnancy." *Clinical obstetrics and gynecology* 53(2): 360-368.

- Mosby, L. G., et al. (2011). "2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature." *American journal of obstetrics and gynecology* 205(1): 10-18.
- Müller, N. L., et al. (2007). *Imaging of pulmonary infections*, Lippincott Williams & Wilkins.
- Nicholson, K. (1992). *Clinical features of influenza*. *Seminars in respiratory infections*.
- Nicholson, K., et al. (2000). "Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial." *The Lancet* 355(9218): 1845-1850.
- Swamy, G. K. and L. E. Riley (2018). "Assessment and treatment of pregnant women with suspected or confirmed influenza." *Obstetrics and Gynecology* 132(4): E169-E173.
- Tanaka, T., et al. (Nieboer TE et al.). "Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women." *Cmaj* 181(1-2): 55-58.
- Toback, S. L., et al. (Ectopic, (UK);, and NICE; 2012. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg154/resources/guidance-ectopic-pregnancy-and-miscarriage-pdf>. Retrieved January 20). "Maternal outcomes among pregnant women receiving live attenuated influenza vaccine." *Influenza and other respiratory viruses* 6(1): 44-51.
- Yates, L., et al. (2010). "Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant.
- Clark, Nina M, and Joseph P Lynch. 2011. "Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention." In *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 373-92. © Thieme Medical Publishers.
- Control, Centers for Disease, and Prevention. 2009a. 'Performance of rapid influenza diagnostic tests during two school outbreaks of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection--Connecticut, 2009', *MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report*, 58.
- 2009b. 'Updated interim recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season', *H1N1flu/pregnancy/antiviral_messages.htm*.
2010. 'Estimates of deaths associated with seasonal influenza--United States, 1976-2007', *MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report*, 59.
2021. 'Influenza antiviral medications: summary for clinicians. 2021', Available on: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> (Accessed on December 10, 2018).

- Creanga, Andreea A, Tamisha F Johnson, Samuel B Graitcer, Laura K Hartman, Teeb Al-Samarrai, Aviva G Schwarz, Susan Y Chu, Judith E Sackoff, Denise J Jamieson, and Anne D Fine. 2010. 'Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women', *Obstetrics & Gynecology*, 115: 717-26.
- Dodds, Linda, Shelly A McNeil, Deshayne B Fell, Victoria M Allen, Ann Coombs, Jeffrey Scott, and Noni MacDonald. 2007. 'Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women', *Cmaj*, 176: 463-68.
- Ectopic, National Institute for Health and Clinical Excellence., pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage. NICE Clinical Guideline 154. Manchester (UK);, and 2015. (Level III) NICE; 2012. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg154/resources/guidance-ectopic-pregnancy-andmiscariage-pdf>. Retrieved January 20.
- Glezen, W Paul, Stephen B Greenberg, Robert L Atmar, Pedro A Piedra, and Robert B Couch. 2000. 'Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions', *Jama*, 283: 499-505.
- Greer, Laura G, Jeanne S Sheffield, Vanessa L Rogers, Scott W Roberts, Donald D McIntire, and George D Wendel Jr. 2010. 'Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications', *Obstetrics & Gynecology*, 115: 711-16.
- Griffiths, PD. 2010. 'Is pregnancy an immunocompromising condition?', *Reviews in Medical Virology*, 20: 341-43.
- Grohskopf, Lisa A, Leslie Z Sokolow, Karen R Broder, Sonja J Olsen, Ruth A Karron, Daniel B Jernigan, and Joseph S Bresee. 2016. 'Prevention and control of seasonal influenza with vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2016–17 influenza season', *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 65: 1-52.
- Harper, Scott A, John S Bradley, Janet A Englund, Thomas M File, Stefan Gravenstein, Frederick G Hayden, Allison J McGeer, Kathleen M Neuzil, Andrew T Pavia, and Michael L Tapper. 2009. 'Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America', *Clinical infectious diseases*: 1003-32.
- Li, Guangxi, Murat Yilmaz, Marija Kojicic, Evans Fernández-Pérez, Raed Wahab, W Charles Huskins, Bekele Afessa, Jonathon D Truwit, and Ognjen Gajic. 2009. 'Outcome of critically ill patients with influenza virus infection', *Journal of Clinical Virology*, 46: 275-78.
- Mertz, Dominik, Calvin Ka-Fung Lo, Lyubov Lytvyn, Justin R Ortiz, and Mark Loeb. 2019. 'Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an

- individual participant data meta-analysis', *BMC infectious diseases*, 19: 1-10.
- Michaan, Nadav, Sagi Amzallag, Ido Laskov, Yonni Cohen, Mordechai Fried, Joseph B Lessing, and Ariel Many. 2012. 'Maternal and neonatal outcome of pregnant women infected with H1N1 influenza virus (swine flu)', *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25: 130-32.
- Mighty, Hugh E. 2010. 'Acute respiratory failure in pregnancy', *Clinical obstetrics and gynecology*, 53: 360-68.
- Monto, Arnold S, Stefan Gravenstein, Michael Elliott, Michael Colopy, and Jo Schweinle. 2000. 'Clinical signs and symptoms predicting influenza infection', *Archives of internal medicine*, 160: 3243-47.
- Mosby, Laura G, Sonja A Rasmussen, and Denise J Jamieson. 2011. '2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature', *American journal of obstetrics and gynecology*, 205: 10-18.
- Müller, Nestor Luiz, Tomás Franquet, Kyung Soo Lee, and C Isabela S Silva. 2007. *Imaging of pulmonary infections* (Lippincott Williams & Wilkins).
- Nicholson, KG. 1992. "Clinical features of influenza." In *Seminars in respiratory infections*, 26-37.
- Nicholson, KG, FY Aoki, ADME Osterhaus, S Trottier, O Carewicz, CH Mercier, A Rode, N Kinnersley, and P Ward. 2000. 'Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial', *The Lancet*, 355: 1845-50.
- Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E., et al. Surgical approach to hysterectomy for benign Garry R, gynaecological disease. The Cochrane Database of Systematic, Issue 3. Art. No.: CD003677. doi: 10.1002/Reviews 2009, and 14651858.CD003677.pub4.
- Swamy, Geeta K, and Laura E Riley. 2018. 'Assessment and treatment of pregnant women with suspected or confirmed influenza', *Obstetrics and Gynecology*, 132: E169-E73.
- Tanaka, Toshihiro, Ken Nakajima, Atsuko Murashima, Facundo Garcia-Bournissen, Gideon Koren, and Shinya Ito. 2009. 'Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women', *Cmaj*, 181: 55-58.
- Toback, Seth L, Richard Beigi, Patricia Tennis, Frangiscos Sifakis, Brian Calingaert, and Christopher S Ambrose. 2012. 'Maternal outcomes among pregnant women receiving live attenuated influenza vaccine', *Influenza and other respiratory viruses*, 6: 44-51.
- Yates, L, M Pierce, S Stephens, AC Mill, P Spark, JJ Kurinczuk, M Valappil, P Brocklehurst, SH Thomas, and M Knight. 2010. 'Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of af-

affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant', *Health Technol Assess*, 14: 109-82.

BÖLÜM 3

HİPEREMESİZ GRAVİDARUM

Feden Kübra ÖZDİLEK KIRÇIÇEĞİ¹

¹ FEDEN KÜBRA ÖZDİLEK KIRÇIÇEĞİ

OPERATÖR DOKTOR

İSPİR DEVLET HASTANESİ

ORCID:0000-0002-1322-376X

GİRİŞ

Gebelikte bulantı ve kusma, gebe kadınların %70-80'ini etkileyen, gebelikte en sık görülen gastrointestinal bozukluklar arasındadır(1). Kadınların yaklaşık %50'sinde gebeliğin erken döneminde bulantı ve kusma görülürken, %25'inde sadece mide bulantısı görülür. Sık kullanılan "sabah bulantısı" terminolojisi yanlış bir adlandırmadır, çünkü bu durum genellikle gün boyunca devam ettiği görülmektedir(2). En şiddetli formu olan hiperemesis gravidarumdur. Gebe kadınların %0,3 ila %3'ünü etkiler ve inatçı kusma, dehidrasyon, elektrolit imbalans, ketozis, yetersiz beslenme ve kilo kaybı ile karakterizedir (3).

Gebelikte bulantı ve kusmanın nedeni açıklanamasa da, tam hidati-diform mol (fetüsün olmadığı) olan gebeliklerin klinik olarak anlamlı bulantı ve kusma olduğu gözlemi neticesinde, uyarının fetüs tarafından değil plasenta tarafından üretildiğini göstermektedir (4). Çoğu gebede bulantının başlangıcı son mens döneminden sonraki 4 hafta içindedir. Şikayetler genellikle gebeliğin yaklaşık 9. haftasında pik noktaya ulaşır. Hastaların %60 ilk trimesterin bitiminde, %91'i ise 20. gebelik haftasında düzeldiği gözlenmiştir (5). Bir çalışmada mide bulantısı ve kusması olan multipar kadınların %63'ünün önceki gebeliklerinde de benzer şikayetleri olduğu görülmüştür (5). Bulantı ve kusma, düşük yapma riskinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (6).

Gebelerin kusma ve mide bulantı şikayetleri günlük yaşayış, çalışma yeteneğini ve çocuklarla, aileyle ve arkadaşlarla olan etkileşimleri etkileyebildiği bildirilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ve meta-analiz, hiperemesis gravidarum ile erken doğum ve intrauterin gelişim geriliği olan fetuslarla arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir, ancak konjenital anomaliler veya perinatal ölüm ile herhangi bir ilişki bulunduğu gösterilmemiştir (7).

ETİYOLOJİ

Son 30 yılda gebelikte bulantı ve kusmada tiroid hormonu haricinde hormonal değişiklikleri inceleyen 20'den fazla çalışma yayınlanmıştır. Birden fazla çalışmada bildirilen hiperemesiz gravidarum tanısı alan gebeler ile kontroller arasındaki tek fark, insan koryonik gonadotropin (hCG) ve estradiol düzeylerindedir. Edinilen bilgiler birbirleriyle çelişkili bilgiler olmasına rağmen, çeşitli kanıtlar bu iki hormonun bir rolüne işaret etmektedir(8).

HCG konsantrasyonları ile gebeliğin bulantı ve kusma semptomlarının en yüksek olduğu zaman arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. hCG gebeliğin tiroid uyarıcısıdır ve hiperemesiz gravidarumlu hastalarda biyokimyasal hipertiroidi çokça görülmektedir.. Bununla birlikte, toplam hCG

konsantrasyonlarını doğrudan gebelikteki bulantı ve kusmanın klinik seviyesiyle ve hiperemesiz gravidarumla ilişkilendirmek doğru değildir. Çünkü HCG konsantrasyonlar normal ve hiperemesiz gravidarum tanısı almış gebeler arasında da büyük değişkenlikler göstermektedir. Sıklıkla “hCG” olarak adlandırılan şey aslında yarılanma ömrü ve luteinize edici hormon (LH) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörünün gücü açısından farklılık gösteren bir izoform ailesidir. Gebelikteki bu hormonal değişiklikler izoformlardaki hormonal farklılıkla açıklanabilir (9).

Östrojen, hiperemezisli kadınlar ile östrojen seviyesi yüksek olduğu bilinen durumlar arasındaki ilişki sonucu ortaya çıkan veriler neticesinde dirak hiperemesiz gravidarum (HG) ile ilişkilendirilmiştir. Oral kontraseptif kullanımı sırasında östrojen düzeyleri yüksek olan kadınlarda bulantı ve kusma belirtileri de bu etiyolojik hipotezi desteklemektedir. Östrojenin mide bulantısı ve kusma semptomlarına nasıl yol açtığına dair önerilen bir hipotez, östrojenin hem mide peristaltizmi hem de genel bağırsak peristaltizmini azaltabileceği gibi kanıtlanmış gerçekle açıklanmaktadır (10).

HG’li hastaların %60 kadarında kusma ve bulantı semptomları ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki, tiroid uyarıcı hormon reseptörünün (TSHR) bu durumda rol oynayabileceği yönünde spekülasyonlara yol açmıştır (11, 12). HG ve gestasyonel tirotoksikozu (aşırı tiroid hormonu) olan iki hastada TSHR’de mutasyonların saptanmasıyla bu hipotezi desteklenmektedir (13, 14). Gestasyonel tirotoksikozu ile HG şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır. Primer hipertiroidizm nadiren kusma ile ilişkili bulunmuş olup tiroksinin triiyodotironine dönüşümünü bloke ederek tiroid hormonunu azaltan bir antitiroid ilaç olan propiltiyoürasil ile tedavi HG’nin kusma ve bulantı gibi semptomlarını azaltmaz (15). Tiroid hormonunun, HG sendromuyla ilişkilendirilmesinin nedeni stres kaynaklı bir kalsiyum kanalı olan ryanodin reseptörü 2’yi kodlayan RYR2’nin aşırı ekspresyonunu indüklemesi olarak gösterilmiştir. Ryanodin reseptör ailesi kusma merkezinde bulunur ve kusmanın yanı sıra tiroid fonksiyonuyla da bağlantılıdır (13). Hipertiroidizmi tedavi etmek için kullanılan seçici olmayan bir β -bloker olan propranolol, RYR2 fosforilasyonunu bloke eder ve ekspresyonunu azalttığı bilinmektedir. Bu sayede HG ve şiddetli tirotoksikoz nedeniyle hastaneye yatırılan bir hastayı tedavisinde propra başarılı olarak kullanılmıştır. Ancak rutin olarak kullanıma girmesi için daha çok çalışmaya gerek vardır (13, 15).

TANI

HG’nin tanımlanmasında çeşitli zorluklara ve HG’nin diğer gebeliğin kusma ve bulantı nedenlerinden ayırmanın zorluklarına rağmen, mevcut klinik uygulama pratikleri, şiddetli kusma ve/veya şiddetli mide bulantısı olan hamile bir kadında diğer nedenler ekarte edildikten sonra HG

tanısının konulabileceği yönündedir (16). Ayırıcı tanıları arasında gastro-intestinal sistem nedenler (peptik ülser, apandisit, tıkanmalar, kolesistit, pankreatit ve gastroenterit gibi), endokrin veya metabolik nedenler (hiperparatiroidizm, hipertiroidizm veya diyabetik ketoasidoz gibi), nörolojik nedenler (hidrosefali, sinir sistemi merkezi tümör veya migren gibi), ilaca bağlı veya ilacın kesilmesine bağlı mide bulantısı, tam hidatidiform molar gebelik veya idrar yolu enfeksiyonları sayılabilir (16).

HG tanımları uygulama kılavuzlarında mevcuttur ancak semptom gereklilikleri ve ek kriterler açısından farklılık göstermektedir (Tablo 1)

Tablo1:Uygulama kılavuzlarında hiperemesis gravidarumun klinik tanımları

Kılavuzlar	Zorunlu kriterler	Ek kriterler
RCOG Yeşil En İyi Kılavuz	<ul style="list-style-type: none"> Uzun süreli mide bulantısı ve/veya kusma İlk trimesterde başlangıç Başka neden tanımlanmamış 	<ul style="list-style-type: none"> >%5 kilo kaybı Dehidrasyon Elektrolit dengesizliği(17)
ACOG Pratik Kılavuzu	<ul style="list-style-type: none"> Bulguları açıklayabilecek başka hastalıkların yokluğunda devam eden kusma 	<ul style="list-style-type: none"> Ketonüri Kilo kaybı >%5 Elektrolit anormallikleri Tiroid ve karaciğer anormallikleri(18)
SOGC Klinik Pratik Kılavuz	<ul style="list-style-type: none"> Gebelikte sürekli kusma 	<ul style="list-style-type: none"> Kilo kaybı >%5 Elektrolit dengesizliği Ketonüri(19)
ACOG, American College of Obstetricians and Gynaecologists; RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; SOGC, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.		

TEDAVİ

Tedavi semptomları hafifletmeye ve Wernicke ensefalopatisi, böbrek yetmezliği ve aşırı kilo kaybı gibi ciddi morbiditeleri önlemeye odaklanmalıdır (20). Tedaviler birbiriyle örtüşen 3 geniş gruba ayrılabilir. Birinci basamak tedaviler ; basit yaşam tarzı değişiklikleri (sık sık küçük miktarlarda yemek yemek, diyet tetikleyicilerinden ve güçlü kokulardan kaçınmak, yüksek karbonhidratlı, az yağlı yiyecekler yemek gibi) ve B6 vitamini (piridoksin) gibi reçetesiz satılan ilaçları içeren birinci basamak tedaviler,

zencefil ve deniz bantları (Perikard P6 akupunktur noktasını uyaran akupunktur havlu bilek bandı), genellikle kadınlar tarafından semptomları ilk başladığında önerilecek olan tedavileri içerir (21).

İkinci basamak tedaviler tipik olarak bir kadın kusma bulantı şikayetleriyle kadın hastaları ve doğum doktoruna başvurması sonucu reçete edilen antiemetik ilaç tedavisini beraberinde oral alımın bozulması sonucu meydana gelen dehidrate kalmış ve ketotik olan gebeler için intravenöz sıvı ve elektrolit replasmanının sağlanmasını içermektedir (22).

Üçüncü basamak tedaviler şiddetli, persistan semptomları olan gebelere uygulanır. Ve hastane ortamında tedavi edilirler. Bunlara kortikosteroidler ve enteral beslenme gibi destekleyici tedaviler dahildir (23).

Hiperemesis gravidarumun ayaktan veya yatarak tedavi edilmesiyle ilişkili sonuçları karşılaştıran yayınlanmış bir çalışma yoktur. Ayakta tedavi yönetiminin sağlık bakım maliyetleri ve hastanın kendi konfor alanında tutulması açısından pozitif etkileri olabilir. İkinci basamak sağlık hizmetlerine yönlendirme için önerilen kriterler arasında oral antiemetikleri kontrol altına alamamayan kusma ve bulantının olması, ketonüri veya oral antiemetiklere rağmen kilo kaybı ($>5\%$ vücut ağırlığı) veya komorbidite hastalıklarının mevcut olmasıdır (24). Yatarak tedavi, uygun elektrolit replasmanıyla birlikte intravenöz hidrasyonu içerir. Semptomlar tipik olarak rehidrasyondan sonraki 1 ila 2 gün içinde iyileşir (25).

Tedavi semptomların sıklığına ve şiddetine göre ayarlanabilir. Hafif kusma ve bulantı şikayeti olan hasta grubu (PUQE puanı (Bulantı-kusma olduğu saatler, Bulantı-kusma sayısı ve İstem dışı öğürme sayısı değerlendirilerek hastaya verilen puan) ≤ 6), birinci basamak sağlık profesyonellerinin desteğiyle kendi kendine tedavilerini uygulayabilirler. Orta derecede olarak kabul ettiğimiz grup ise (PUQE skoru 7–12) tamamlayıcı tedaviye yanıt verebilir ancak iyileşme olmazsa antiemetikler düşünülmelidir. Şiddetli HG (PUQE skoru >13) genellikle sıvı ve beslenme tedavisi sağlamak için ayaktan veya yatarak hastane bakımına ihtiyaç duyacakları dikkate alınmalıdır (26).

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı değişiklikleri ve tamamlayıcı terapiye ilişkin çalışmalar genellikle kısıtlı ve metodolojik güvenliklerini düşüktür. Hafif kusma ve bulantısı olan gebeler, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleriyle şikayetlerini azaltabilirler. Az az ve sık sık beslenme modeli, daha yüksek oranda protein ve karbonhidrat tüketimi, baharatlı yiyeceklerden uzak durmak semptomlarda bir miktar rahatlama sağladığı gösterilmiştir (27). Midenin boş olması da mide bulantısını arttırdığı bilinmektedir, bu yüzden öğünler arasında elektrolit içeren sıvıların da tüketilmesi önerilmektedir (28). Bu

değişiklikler sadece hafif bulantı ve kusması olan gebeler için uyum görülmüştür. Şiddetli kusma ve bulantı kusması olan gebeler veya HG'li gebeler için yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri tek başına yetersizdir (19).

Tamamlayıcı Tedaviler

Hafif bulantı ve kusma semptomları sadece diyet ve yaşam tarzı değişiklikleriyle tedavi edilemediğinde, diğer farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir. Bunlardan zencefil en çok araştırılan ve bazı çalışmalarda gebelikte bulantı için etkili olduğu kanıtlanan bir bitki olarak yer alır (29). Zencefil çeşitli preparatlarda mevcuttur: toz haline getirilmiş taze kök, tabletler, kapsüller ve şurup. Bulantı önleyici özellikleri ilk olarak geleneksel Çin tıbbında tanımlanmıştır (30). Zencefiller, dopamin ve serotonin antagonistleri olarak görev yaparak gastrointestinal peristaltizmi artırıcı özelliğe sahiptir (31). ACOG, kusma ve bulantı şikayeti olan gebeler için birinci basamak farmakolojik olmayan tedavi olarak zencefili önermektedir (32). Ayrıca RCOG, antiemetik tedavilerden kaçınmak isteyen hafif ila orta şiddette kusma ve bulantı şikayeti olan gebelerde için zencefili önermektedir (17).

Akupunktur, P6 noktasının (ön kolun iç kısmında bileğin yakınında bulunan Neiguan noktası) elektriksel sinir uyarımı dahil olmak üzere farmakolojik olmayan ek seçeneklerdendir (33). Akupunkturun HG'li hastalarda B6 vitamini ile karşılaştırıldığında benzer etkilere sahip olduğu, ancak plasebo ile karşılaştırıldığında zıt sonuçların olduğu bulundu (33). Sistemik incelemeler akupunkturun hiçbir fayda sağlamadığını ve akupunkturla ilişkili semptomlarda sınırlı iyileşme olduğunu gösterdi (33).

Farmakolojik Tedavi

En önemli tedavi sıvı ve elektrolit replasmanıdır. Mevcut yönetim, dehidrasyon ve elektrolit dengesizliği ile ilişkili diğer durumlardan elde edilen kanıtlara mevcuttur. Hiperemesis gravidarumlu kadınlarda %5 dekstroz ve %0,9 sodyum klorür ile %0,9 sodyum klorür kullanımını karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma, 24 saat sonra kalıcı ketonüri, mide bulantısı görsel sayısal derecelendirme ölçekleri, kusma veya elektrolit imbalansı çözümünde hiçbir fark gösterilmemiştir (34).

Gebelikte bulantı ve kusma şikayeti yaşayan kadınların %10'unun ilaca ihtiyacı vardır. Farmakolojik tedaviler B6 vitamini, antiemetikler, anti-histaminikler, prokinetik ajanlar ve diğer ilaçları içerir.

Bulantı ve kusmaya farklı aktivasyon mekanizmaları neden olur ancak bunlardan hangisinin genel olarak kusma ve bulantı veya bireysel hastalarda nasıl rol oynadığı bilinmemektedir. Teorik olarak, antiemetikleri farklı etki mekanizmalarıyla birleştirmek, bir antiemetik türünden diğerine geçiş

şeklindeki olağan klinik yaklaşımla karşılaştırıldığında, antiemetik etkiyi artırmak için sinerjistik olarak tercih edilebilir. Antiemetikler gebelikteki kusma ve bulantı veya hiperemesis gravidarum tedavisinin temelini oluşturmasına rağmen, bunların hiperemesis gravidarumdaki güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Kullanılan antiemetikler arasında siklizin, prometazin, doksilamin ve dimenhidrinat gibi antihistaminikler; prokloperazin, klorpromazin ve fenfenazin gibi fenotiyazinler; metoklopramid ve domperidon gibi dopamin antagonistleri; ve daha yakın zamanda 5HT₃-reseptör antagonisti ondansetron oluşmaktadır (35). Ampirik tedaviler klinik pratikte dirençli kusma ve bulantı hastaları veya HG'li hastalarda sıklıkla çoklu antiemetikler olarak kullanılsa da, bu tedavi modülü HG'de sistematik olarak kanıtlanmamıştır. Bu uygulamanın bulantıyı azaltıp azaltmadığı veya kadın ve fetus için olumsuz etkileri artırıp artırmadığı konusunda daha çok veri ihtiyaç vardır (36). Şu anda herhangi bir antiemetik tedavinin diğerine üstünlüğünü gösteren yeterli sayıda veri bulunmamaktadır. Bazı durumlarda uzmanlar, tek bir antiemetiğe yanıt vermeyen kadınlarda ilaç kombinasyonlarını kullanabilir. Şiddetli hiperemesis gravidarumda diğer uygulama yolları (i.v., intramüsküler, bukkal veya rektal) denebilir ve daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

Piridoksin, meklizin, dimenhidrinat ve difenhidramin ile kombinasyon halinde kullanılan doksilamin dahil antihistaminikler (H1 antagonistleri), kusma ve bulantıyı azaltmada etkilidir. Bu ajanların hiçbirisi fetal malformasyonlarla ilişkilendirilmemiştir.

Antihistaminiklerin etkinliğine ilişkin yapılan çalışma antiemetik tedavini yeterli olduğu HG tanısı alan kadınlarla HG nedeniyle hastaneye yatırılan kadınların antiemetiklerle tedavi yetersiz ölçüde yanıt verdiğine dair kanıtlar içermektedir (37). Ayrıca, yersiz ilaç güvenliği endişeleri nedeniyle doksilamin ve piridoksinin ABD pazarından kaldırılmasının takiben hastaneye yatış sayısı önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (38). onlarca yıldır kullanılan doksilamin, dimenhidrinat, meclizin ve prometazin gibi antihistaminikler gebeliğin kusma ve bulantısının tedavisinde global olarak kullanılan birinci basamak antiemetiklerdir (38). Fetal olarak zararlı hiçbir etki saptanmamıştır (39).

Droperidol (Inapsine), gebelikte bulantı ve kusma için etkilidir; ancak riskleri nedeniyle artık mümkün oldukça kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Droperidol, elektrokardiyografik (EKG) testte QT aralığının uzamasına ve hatta potansiyel olarak ölümcül bir aritmi olan torsades de pointes'e neden olabileceği bilinmektedir. Sonuç olarak tüm hastalarda kullanımına ilişkin bir ciddi mortalite riski mevcut olup, tüm hastaların uygulama öncesi, uygulama sırasında ve uygulamadan 3 saat sonra 12 derivasyonlu EKG çekilmesi mutlaka önerilmektedir (40).

Metoklopramid (Reglan), bir dopamin antagonisti olan prokinetik bir ajan olmakla beraber ender sayıda vakalarda tardif diskinezi ile ilişki bulunmuştur. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), bu ilacın genel olarak kullanımına ilişkin bir X uyarısı yayınlamıştır. Bu komplikasyonun gelişme riski tedavi süresi ve toplam kümülatif doz arttıkça artar; 12 haftadan uzun süreli tedavilerde bu risk arttığı için tedavi planı bu kadar uzun tutulmamalıdır. Yakın zamanda yapılan randomize bir çalışmada, intravenöz metoklopramid ve intravenöz prometazin (Phenergan), hiperemesis tedavisinde benzer etkiye sahip olmalarına rağmen metoklopramid daha az uyusukluk ve baş dönmesine yol açmıştır (41). İlk trimesterde metoklopramide tedavisi alan 3458 kadını kapsayan İsrailde yapılmış bir kohort çalışmasında (1 ila 2 hafta boyunca) konjenital malformasyonlar, düşük doğum ağırlığı, erken doğum veya perinatal ölüm riski ile ilişkilendirilmemiştir (42).

ACOG (32) tarafından tek başına piridoksin etkili bulunmuş ve ilk basamak seçeneklerden biri olarak önerilmektedir, ancak RCOG (17) tarafından önerilmemiştir. ACOG, ikinci basamak ajan olarak difenhidramini önermektedir (32). Dikektin ve piridoksin kombinasyonu kapsamlı bir şekilde araştırılmış, birçok rapor ve meta-analizde fetal malformasyon riskinin artmadığını saptanmıştır (43). HG'nin şiddetinin artmasıyla birlikte başka ilaçlar da gerekli olduğu görülmüştür.

Dirençli mide bulantısı ve kusması devam eden gebelere B6 vitamini (10-25 mg, günde üç kez) önerilmektedir (44). Kusma üzerindeki etkisi henüz kesinleşmemiş olsa da , üç randomize, kontrollü çalışma gebelikte bulantı ve kusmayı azaltma üzerine B6 vitamininin pozitif etkisi olduğu belirlenmiştir (44). B6 Vitamini günde 100 mg'a kadar dozlarda anne ve fetus için güvenlidir (45). Semptomlar devam ederse antihistaminik eklenebilir. Antihistaminiklerin gebelikteki bulantı ve kusmanın tedavisinde etkili olduğuna dair kanıtlar vardır ve bunların güvenliğini destekleyen anlamlı yeterli sayıda kanıt bulunmaktadır (45).

Tiamin ihtiyaçları gebelikte kadınların 1,5 mg/gün'e kadar yükselir (20). 3 haftadan uzun süren kusma öyküsü olan tüm hamile kadınlara tiamin takviyesi verilmesi önerilmektedir (20). Oral tiamin, tiamin hidroklorür olarak günlük 100 mg'lık bir dozda ayaktan verilebilir. Oral alım bozukluklarının sonucu tabletleri tolere edemeyenler için tiamin intravenöz olarak verilmesi de başka bir seçenektir (20).

Kortikosteroidler, anabolizmayı sağlamak ve rutin tarama antiemetiklere yardımcı olmak amacıyla şiddetli ve/veya dirençli HG'li hastalarda kullanılabilir (46). Yakın zamanda yapılan bir Cochrane incelemesi, kortikosteroidlerin hastane yatış süresinde herhangi bir fark yaratmadığını ancak plaseboya kıyasla yeniden yatış oranlarını azalttığını gösterdi; ancak kortikosteroidler ile metoklopramidi karşılaştırırken benzer yeniden

yatış oranları olduğu tespit edilmiştir (46). Bazı çalışmalar, ilk trimesterde kortikosteroid uygulanmasıyla yarık damak riskinin arttığını gösteriyor ancak yukarıda bahsedilen Cochrane incelemesi, besin alımının azalması gibi kafa karıştırıcı faktörleri dışlanmayı başaramamıştır (47). Dört çalışmanın meta-analizinde, 10. gebelik haftasından önce glukokortikoidlerin kullanımı, yarık damaklı veya yarık damaksız yarık dudak riskinde artışla ilişkiliydi ve bu risk 3 ila 4 kat arttığı gözlenmiştir (48); daha yüksek dozlar daha yüksek risklerle ilişkilendirildiği saptanmıştır. Bu nedenle glukokortikoidlerin sadece 10. gebelik haftasından önce kullanımından mümkün oldukça kaçınılması önerilmektedir(48). Buna göre parenteral kortikosteroidlerin uygulanması tercihen kısa süreli tedavilerle sınırlandırılmalıdır. Eğer hasta 3 gün içinde tedaviye yanıt vermezse ilaç kesilmelidir. Yeterli yanıt gözlenirse doz, önerilen kılavuzlara göre azaltılmalıdır (32, 47).

ANNE ÜZERİNDEKİ ETKİLER

Yaşam kalitesi (QOL) önemli kaybın yanısıra HG, maternal riskleri ve sonuçlarıyla ilişkilendirilebilmiştir. Bu sonuçlar, uzun süreli beslenme yetersizlikleri (örneğin Wernicke ensefalopatisi), elektrolit imbalansı (örneğin, anormal elektrokardiyografi parametrelerine katkıda bulunabilen hipokalemi ve hiponatremi) ve uzun süreli stres (örneğin travma sonrası stres bozukluğu (PTSD) ile ilişkili olabileceği bilinmektedir .

HG'ye sekonder gelişen en çok belgelenen beslenme eksikliği B1 vitamini (tiamin) eksikliğidir (49). Wernicke ensefalopatisine yol açan ve ataksi, oküler bozukluklar ve mental durum değişikliği B1 vitamini (tiamin) eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Wernicke ensefalopatisi uygun B1 takviyesiyle önlenabilir olmasına rağmen görülmektedir (49). Tiaminin, nörolojik işlevler için kritik olan beyindeki karbonhidrat metabolizmasında bir rol almaktadır ve tiamin gereksinimi gebelik sırasında %45'ten fazla arttığı tahmin edilmektedir. Buna göre tiamin açısından zengin gıdaların (sığır eti ve yumurta gibi) veya tiamin içeren doğum öncesi vitaminlerin tüketilmemesi veya tiamin eksikliğinin tedavi edilmemesi durumunda anede kalıcı nörolojik hasara neden olabilir.

Dehidrasyon ciddi elektrolit imbalansyol açabilir; en sık bildirileni hipokalemidir. Normal kalp ve iskelet kası kasılması için potasyum gereklidir (50). Hipokalemi, QT aralığının uzamasına ve müdahale edilmediği takdirde ventriküler fibrilasyona ve kardiyak arreste neden olabilecek torsade de pointes gibi aritmilere neden olabilir. Maternal kardiyak arrestin yanısıra, yeniden beslenme sendromu (bir açlık periyodunu takiben sıvı ve elektrolitlerde ani değişimler) ve solunum sıkıntısı da HG'den etkilenen gebeliklerde ciddi hipokalemiye bağlanmıştır (50).

FETÜS ÜZERİNDEKİ ETKİLER

Gebelikte kusma ve bulantı daha az oranda düşük oranları, malformasyonlar ve erken doğum oranları gibi olumlu gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabileceği düşünülse de (51), HG ile komplike olan gebelikler düşük doğum ağırlığı, gebelik yaşına göre küçük boyut ve erken doğum gibi daha kötü perinatal sonuçlara sahip olabildiği gösterilmiştir (52). Özellikle gebelik sırasında az kilo alan veya belirtilerin ikinci trimesterde devam ettiği kadınlarda daha kötü perinatal sonuçlar ortaya çıktığı düşünülmektedir; bu da şiddetli yetersiz beslenmenin fetal büyümeyi geciktirdiğini ve perinatal sorun riskini artırdığı bilinmektedir (53, 54). HG'den etkilenen gebeliklerde şiddetli beslenme eksikliğinin olumsuz fetal sonuçlara yol açabileceğine dair kanıtlar, Wernicke ensefalopatisinden etkilenen HG gebeliklerinin %50'sinde tiamin eksikliğine bağlı fetal ölüm meydana geldiği saptanmıştır (49). Bebeklerinin gebelik yaşına göre küçük olma ve düşük doğum ağırlığına sahip olma ihtimali daha yüksek bulunmuştur ve ayrıca yenidoğan bakımına ve/veya canlandırmaya ihtiyaç duyma riski daha yüksek bulunmuştur (49, 55, 56).

REFERANSLAR

1. O'Brien B, Zhou Q. Variables related to nausea and vomiting during pregnancy. *Birth*. 1995;22(2):93-100.
2. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(4):931-7.
3. Goodwin TM, Ramin SM. Practice bulletin summary No. 153: Nausea and vomiting of pregnancy. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS TWO COMMERCE SQ, 2001 MARKET ST, PHILADELPHIA ...; 2015. p. 687-8.
4. Niebyl JR. Nausea and vomiting in pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(16):1544-50.
5. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *British Journal of General Practice*. 1993;43(371):245-8.
6. WEIGEL MM, WEIGEL RM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. An epidemiological study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1989;96(11):1304-11.
7. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2011;118(11):1302-13.
8. BRAUNSTEIN GD, HERSHMAN JM. Comparison of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughout pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1976;42(6):1123-6.
9. Jordan V, Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Larsen PD, Stone PR, et al. Acidic isoforms of chorionic gonadotrophin in European and Samoan women are associated with hyperemesis gravidarum and may be thyrotrophic. *Clinical endocrinology*. 1999;50(5):619-27.
10. Verberg M, Gillott D, Al-Fardan N, Grudzinskas J. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Human reproduction update*. 2005;11(5):527-39.
11. Sun S, Qiu X, Zhou J. Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(6):1567-72.
12. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1992;75(5):1333-7.
13. Rodien P, Jordan N, Lefevre A, Royer J, Vasseur C, Savagner F, et al. Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. *Human reproduction update*. 2004;10(2):95-105.

14. Coulon AL, Savagner F, Briet C, Vernin M, Munier M, Chabre O, et al. Prolonged and Severe Gestational Thyrotoxicosis Due to Enhanced hCG Sensitivity of a Mutant Thyrotropin Receptor. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;101(1):10-1.
15. Kirshon B, Lee W, Cotton DB. Prompt resolution of hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum after delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 1988;71(6 Part 2):1032-4.
16. Koot M, Boelig R, van 't Hooft J, Limpens J, Roseboom T, Painter R, et al. Variation in hyperemesis gravidarum definition and outcome reporting in randomised clinical trials: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2018;125(12):1514-21.
17. No G-tG. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. 2016.
18. UPDATE I. ACOG PRACTICE BULLETIN. therapy. 2019;26:32.
19. Arsenault M-Y, Lane CA, MacKinnon CJ, Bartellas E, Cargill YM, Klein MC, et al. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*. 2002;24(10):817-33.
20. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstetrical & gynecological survey*. 2006;61(4):255-68.
21. Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2007;21(5):755-69.
22. Locock L, Alexander J, Rozmovits L. Women's responses to nausea and vomiting in pregnancy. *Midwifery*. 2008;24(2):143-52.
23. Poursharif B, Korst LM, MacGibbon KW, Fejzo MS, Romero R, Goodwin TM. Elective pregnancy termination in a large cohort of women with hyperemesis gravidarum. *Contraception*. 2007;76(6):451-5.
24. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *Bmj*. 2011;342.
25. Summers A. Emergency management of hyperemesis gravidarum. *Emergency nurse*. 2012;20(4).
26. Piwko C, Koren G, Babashov V, Vicente C, Einarson TR. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology*. 2013;20(2).
27. Latva-Pukkila U, Isolauri E, Laitinen K. Dietary and clinical impacts of nausea and vomiting during pregnancy. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2010;23(1):69-77.
28. Jueckstock J, Kaestner R, Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC medicine*. 2010;8:1-12.

29. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(9).
30. Thomson M, Corbin R, Leung L. Effects of ginger for nausea and vomiting in early pregnancy: a meta-analysis. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2014;27(1):115-22.
31. Yamahara J, HUANG Q, LI Y, XU L, FUJIMURA H. Gastrointestinal motility enhancing effect of ginger and its active constituents. *Chemical and pharmaceutical bulletin*. 1990;38(2):430-1.
32. Erick M, Cox JT, Mogensen KM. ACOG practice bulletin 189: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(5):935.
33. Matthews A, Haas, D. M., O'Mathúna, D. P. &, Dowswell Tifnav, in early pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 9, (2015). C, antiemetic Asrr, NVP tf.
34. Tan PC, Norazilah MJ, Omar SZ. Dextrose saline compared with normal saline rehydration of hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(2 PART 1):291-8.
35. Gill SK, Einarson A. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Expert opinion on drug safety*. 2007;6(6):685-94.
36. Jordan K, Sippel C, Schmoll H-J. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *The oncologist*. 2007;12(9):1143-50.
37. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Deb S, King R, Tata L. Clinical management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum across primary and secondary care: a population-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019;126(10):1201-11.
38. Flake ZA, Linn BS, Hornecker JR. Practical selection of antiemetics in the ambulatory setting. *American Family Physician*. 2015;91(5):293-6.
39. Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The risk of adverse pregnancy outcome after first trimester exposure to H1 antihistamines: a systematic review and meta-analysis. *Drug safety*. 2017;40:121-32.
40. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*. 2000;59:213-43.
41. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115(5):975-81.
42. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(24):2528-35.

43. Nuangchamnonng N, Niebyl J. Doxylamine succinate–pyridoxine hydrochloride (Diclegis) for the management of nausea and vomiting in pregnancy: an overview. *International Journal of Women's Health*. 2014;401-9.
44. Lisa HGHNM. Complementary medicine for nausea and vomiting in pregnancy: a review of the evidence. *Evidence Based Midwifery*. 2011;84.
45. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *American journal of perinatology*. 1997;14(03):119-24.
46. Klauser CK, Fox NS, Istwan N, Rhea D, Rebarber A, Desch C, et al. Treatment of severe nausea and vomiting of pregnancy with subcutaneous medications. *American journal of perinatology*. 2011;715-22.
47. Bandoli G, Palmsten K, Smith CJF, Chambers CD. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheumatic Disease Clinics*. 2017;43(3):489-502.
48. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000;62(6):385-92.
49. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;236:84-93.
50. Walch A, Duke M, Auty T, Wong A. Profound hypokalaemia resulting in maternal cardiac arrest: a catastrophic complication of hyperemesis gravidarum? Case reports in obstetrics and gynecology. 2018;2018.
51. Koren G, Madjunkova S, Maltepe C. The protective effects of nausea and vomiting of pregnancy against adverse fetal outcome—a systematic review. *Reproductive toxicology*. 2014;47:77-80.
52. Roseboom TJ, Ravelli AC, van der Post JA, Painter RC. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;156(1):56-9.
53. Hastoy A, Lakestani O, Barau G, Gerardin P, Boukerrou M. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2014;44(2):154-63.
54. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(2 Part 1):285-92.
55. Lane AS, Stallworth JL, Eichelberger KY, Trofatter KF. Vitamin K deficiency embryopathy from hyperemesis gravidarum. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2015;2015.

56. Toriello HV, Erick M, Alessandri JL, Bailey D, Brunetti-Pierri N, Cox H, et al. Maternal vitamin K deficient embryopathy: association with hyperemesis gravidarum and Crohn disease. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2013;161(3):417-29.

