

BÖLÜM 18

EKTOPIK GEBELİKTE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Anıl ERTÜRK¹

GİRİŞ

Ektopik gebelik; fertilizasyon sonucu gelişen blastokistin endometriyal kavite dışında herhangi bir yere implante olması sonucu oluşan bir gebelik çeşididir. En sık fallop tüplerinde gelişse de servikal, interstisiyal (kornual), sezaryen (histerotomi) skarı, intramural, ovaryan ve abdominal olmak üzere diğer yerleşim yerlerine de rastlanmaktadır (1).

Ektopik gebelik insidansı çeşitli sebepler dolayısıyla (evde düşük yapma, doğum gerçekleştirme, vb) tam olarak elde edilemese de Amerika verilerine göre farklı insidanslar raporlanmıştır. 2004-2008 yılları arasında yapılan en geniş kapsamlı çalışmada ektopik gebelik insidansı binde 14.7 olarak bulunmuştur (2).

Ektopik gebeliğe bağlı mortalite, gelişen tanı ve tedavi yöntemleriyle zamanla azalma göstermektedir. Örneğin 1980-1984 yılları arasındaki mortalite hızı yüz binde 1,15 iken, 2003-2007 yılları arasında yüz binde 0,5 e gerilemiştir(3). Ektopik gebeliğe bağlı ölümlere bakıldığında %71 inde yerleşim yerinin fallop tüpü olduğu görülmüştür.

RİSK FAKTÖRLERİ

Ektopik gebeliğin major sebebi tubal anatominin; enfeksiyon, cerrahi, konjenital anomali, vb. sebeplerden dolayı bozulmasıdır. Bunu takiben silier aktivite bozularak fonksiyonel yeterlilik gelişir. En çok risk arttıran sebepler ise daha önce geçirilmiş ektopik gebelik veya tubal cerrahi öyküsüdür(4).

Geçirilmiş ektopik gebeliği olan kadınlarda risk normal populusyona göre 3-8 kat artmıştır (5). Tedavide özellikle salpingostomi yapılması da reküren ektopik gebelik için bir risk faktörüdür.

1 Uzm. Dr., Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, anilerturkmd@gmail.com

Tubal obstrüksiyon ve pelvik adheziv reaksiyonlara sebep olarak tubal fonksiyonları bozan pelvik enfeksiyonlar da ektopik gebeliğin önemli nedenlerindendir. Pelvik inflamatuvar hastalık geçiren kadınlarda ektopik gebelik riski 3 kat artmaktadır (5). Danimarka’ da yapılan bir çalışmada klamidya pozitif olan bireylerde, negatif olanlara göre ektopik gebelik oranlarının % 31 oranında arttığı gösterilmiştir (6).

Invitro fertilizasyon (IVF) hem tubal hem de heterotopik gebelik açısından artmış riskle ilişkilidir (7). Çin’ den çıkan bir vaka-kontrol çalışmasında ise ektopik gebelik oranının 9.3 kat artış olduğu gösterilmiştir (5). Klomifen sitratla yapılan siklusların da ektopik gebelik riskinde diğer yöntemlere göre daha fazla artış olduğu kaydedilmiştir (8).

Tubal rekonstrüktif cerrahiye bakıldığında her ne kadar cerrahi işlemin sonucu tüpün durumuna, cerrahi yönetime ve cerraha bağlı olsa da rekonstrüksiyon cerrahisi sonrası ektopik gebelik oranlarında artış %3-30 arasındadır (9).

Kontraseptif yöntemler ile ilişkili veriler incelendiğinde; sterilizasyon sonrası gebelik olması halinde bu gebeliğin ektopik gebelik olma olasılığı normal popülasyona göre 5-19 kat daha fazla olduğu ve işlem sonrası kümülatif ektopik gebelik oranları 5 yılda binde 1,7, 10 yılda binde 2,4, 15 yılda binde 3 olarak raporlandığı görülmektedir (10). Ayrıca ektopik gebelik riskinin bipolar elektrokoter ile binde 8,4, filshie kliple binde 1,7 -2 arası olduğu görülmüştür. Rahim içi araç (RİA) kullanımında normal popülasyona göre ektopik gebelik insidansı daha düşüktür. Fakat korunmanın başarısızlığı durumunda ektopik gebelik oranları levonorgestrel RİA, bakırlı RİA ve kontrasepsiyon kullanmayanlarda sırasıyla binde 6,9, 0,5, 0,46 ‘ dır (11). Oral kontraseptifler ile korunmanın başarısız olduğu durumlarda; normal popülasyona göre ektopik gebelik riski 2-5 kat artarken; medroksiprogesteron asetat, cilt altı implant ve progesterin haplarında ektopik gebelik insidansı sırasıyla yılda binde 1,8; 2 ve 15,2 olarak bulunmuştur (12,13).

Diğer risk faktörleri arasında sigara da sayılabilir. Sigaranın tubal motilite veya immüniteyi bozduğu düşünülmektedir. Sigarayı bırakmış kişilerde risk 2-3 kat artarken; halen sigara içen kişilerde risk 2-4 kat artmaktadır ve bu risk doz bağımsızdır (14). Ayrıca endometriozis, ileri yaş, vajinal duş, inutero desmaruziyeti gibi faktörler artmış ektopik gebelik riskiyle ilişkili bulunurken; kan basıncı, vücut kitle indeksi ve alkol tüketiminin ektopik gebelikle ilişkili olmadığı görülmüştür (14-16).

YERLEŞİM YERİNE GÖRE SINIFLANDIRMA

Ektopik gebelikler en sık fallopiyan tüpte yerleşirler. Ampulla (%70) , istmik (%12), fimbrial (%11,1), ovaryan (%3,2), interstisyel (%2,4) ve abdominal (%1,3) yerleşim olabilir(1).

Tubal gebelik patogeneğinde ya embriyonun pasaj geçişinde sorun yaratan ya da prematür implantasyona neden olan faktörler yer almaktadır. İmplantasyon patolojisinde; kronik salpenjit, salpinjitis istmica nodosa, serum ekstraselüler faktörler, embriyonik faktörler sayılabilir. Abdominal gebelikte ise embriyonun direkt abdominal peritonea yapışmasıyla ya da tubadan ekstrusyonla gerçekleşebilir. Servikal gebelik, sezaryen skar gebeliği, ovaryan gebelik de oluşabilecek yerleşimler arasındadır.

Heterotopik gebelik kavramı ise hem intrauterin hem de ektopik gebeliğin birlikte bulunduğu gebelik çeşididir. Nadir görülmesine rağmen yardımcı üreme teknikleri ile insidansı artmıştır (17).

TANI- SEMPTOMLAR

En sık karşılaşılan semptomlar ilk trimester vajinal kanama ve abdominal ağrıdır (18). Vajinal kanama, kahverengi lekelenmeden aktif kanamaya kadar geniş bir aralığı kapsar. Tipik olarak uzun bir amenore sonrası görülür. Abdominal ağrı ise, devamlı veya intermittan olabilir. İntraabdominal kanama miktarına bağlı olarak diyafram irritasyonuna bağlı omuzda yansıyan ağrı hissedilebilir.

Bunun yanında, normal sağlıklı gebelikte görülebilen meme hassasiyeti, sık idrara çıkma, bulantı gibi semptomlar da görülebilmektedir(18). Ayrıca rüptüre ektopik gebelikler, batin içi kanamaya bağlı olarak ileri derecede batin hassasiyeti ve bilinç kaybına kadar giden semptomlarla başvurabilirler. Bu semptomların eşlik ettiği bazı durumlarda ektopik gebelik akla gelmelidir: i) Intrauterin gebeliği doğrulanmamış β -hcg pozitif hastalar, ii) in vitro fertilizasyon yapılmış gebeler, iii) 4 haftadan fazla adet görmemiş, iv) hemodinamik instabilitesi ve akut batını açıklayacak başka bir neden bulunamayan hastalar.

TANI- FİZİK MUAYENE

Tam bir pelvik muayene yapılır. Spekulum muayenesinde kanamanın miktarına ve kaynağına bakılır. Bimanuel muayenede ektopik rüptür olma ihtimali nedeniyle adneksler nazikçe muayene edilir. Servikal hareketlerle, adneksiyel

ve abdominal hassasiyet mevcut olabilir. Bazı hastalarda adneksiyel kitle palpe edilebilir. Uterin büyüme bazı nadir durumlarda (ör: heterotopik gebelik, fibroid varlığı) olabilir.

TANI- LABORATUVAR TESTLERİ

İnsan koryonik gonadotropin (serum- β - hCG): Gebe kadınlarda serum hCG değeri LH pikinden 6 gün sonra kanda tespit edilmektedir. İntrauterin gebeliklerde hCG konsantrasyonu yaklaşık 41. güne kadar eğrisel bir şekilde artar. 10. haftada tepeye ulaştıktan sonra düşmeye başlar ; ikinci ve üçüncü trimesterde plato yapar (19). İntrauterin gebeliklerde gestasyonel kesenin transvajinal ultrason ile görülebilmesi için serum hCG değerinin belli bir sınırı aşması gerekmektedir. Buna beta-hCG diskriminasyon bölgesi denilmektedir. Bu nedenle; ektopik gebelik tanısında ve tedavisinde tek bir serum hcg değerini kriter olarak alınması doğru değildir. Canlı intrauterin gebeler arasında birinci trimester kanaması veya ağrısı olan 651 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, farklı hCG seviyelerinde gebelik kesesi görülme yüzdeleri hCG 1500 mIU, 2000 mIU, 3510 mIU değerlerinde sırasıyla % 80, %91, %99 olarak kaydedilmiştir (20).

Takipte β -hcg değerlendirilmesinde ise; genel olarak hCG seviyelerinin erken intrauterin gebeliklerde iki günde bir en az yüzde 35 artış gösterdiği göz önünde bulundurulur. Binden fazla gebeye yapılan bir çalışmada, normal intrauterin gebeliği olan hastaların yüzde 99.9'unda hCG artışı \geq %35 olarak kaydedilmiştir (21). Başka bir çalışmada is ektopik gebelik tanısı için hCG sensitivitesi % 92 spesifitesi ise %94 olarak bulunmuştur (22).

Üç farklı ölçümde iki günde bir, % 35'ten az yükselen bir hCGnin, anormal bir gebelik (ektopik ya da gelişmemiş gebelik) için en tutarlı veri olduğu söylenebilir (23). Eger hCG değeri düşüyor veya plato çiziyorsa bu da sağlıklı bir gebelik (gelişmemiş, tubal abortus, spontan çözülen ektopik gebelik ya da komplet –inkomplet düşük) olarak değerlendirilir.

Serum progesteron düzeyi: Canlı intrauterin gebeliklerde serum progesteron konsantrasyonları, ektopik gebeliklere ve abort edecek intrauterin gebeliklere göre daha yüksektir (24). Bu nedenle; karın ağrısı ve kanaması olan ve serum hCG düzeyi gebelik haftasına göre beklenenin altında olan bir hastada serum progesteron ölçümü yararlı olabilir. Bununla birlikte, düşük progesteronun tanımı belirsiz olması nedeniyle progesteron ölçümleri yalnızca hCG

ölçümleri ve transvajinal ultrason (TVUSG) ile elde edilmiş tanısal izlenimleri doğrulamak için kullanılmaktadır. Yani serum progesteronunun rutin ölçümü önerilmemektedir.

Gebeliğin ilk trimesterinde olan 9436 hastayı ve 26 kohort çalışmayı içeren, sağlıklı olmayan bir gebeliğin tanısı için tek bir serum progesteron ölçümünün kullanımını değerlendiren bir meta-analize göre; kanaması veya ağrısı olan ve pelvik ultrason ile sonuç alınamayan hastalarda, serum progesteron 3,2 ila 6,0 ng/mL (10,2 ila 19,1 nmol/L) aralığında alındığında sensitivitesi yüzde 75 ve spesifitesi yüzde 98 idi. Yalnızca kanaması veya ağrısı olan hastalar için, <10 ng/mL (31.8 nmol/L) baz alındığında progesteronun sensitivitesi yüzde 67 ve spesifitesi yüzde 96 olmuştu (25). Ayrıca, serum progesteron düzeylerinin sınırları spontan gebelikler ile yardımcı üreme teknolojisi ile gebelik elde eden bireyler arasında farklılık göstermektedir (26).

Tanı harici bakılabilecek diğer testler ise hemogram, kan grubu, eğer hemodinamik instabilite mevcutsa böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri olarak sayılabilir

TANI- TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ (TVUSG)

TVUSG, gebeliğin yerini belirlemek için en yararlı görüntüleme testidir. TVUSG, şüpheli bir ektopik gebelik değerlendirmesinde hCG ile korele edilerek yapılmalıdır. TVUSG, jinekolojik ultrasonografi konusunda uzman bir klinisyen tarafından yapılmalıdır.

TVUSG ile; intrauterin gebelik tanısı konulabilir. Eğer kavitede gestasyonel kese içerisinde yolk kesesi veya embriyo (kalp atımı olsun ya da olmasın) gözleniyorsa bu intrauterin gebelik lehine değerlendirilir. Bunun karıştığı istisnai durumlar heterotopik gebelik ve rudimenter horn gebeliğidir.

TVUSG ile; ektopik gebelik tanısı konulabilir. Ektopik odakta gebelik kesesi içinde yolk kesesi ya da embriyonun görülmesi ile tanı konulur. Sadece gestasyonel kesenin olması tanı için yeterli değildir (27). Serum hCG >2000 mIU/mL'de TVUSG' nin ektopik gebeliği saptamada sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %10,9 ve %95.2'dir (28).

Ekstraovaryan komplike bir adneksiyel kitle görünümü ektopik gebeliğin en sık ultrason bulgusudur ve vakaların minimum %89'unda mevcuttur. "Tubal halka" görünümü de ekstraovaryan boş gestasyonel keseyi ifade etmektedir (29,30). Rüptüre ektopik gebeliklerde TVUSG ile cul-de-sacta veya hastanın

ağrısının olduğu taraftaki adnekte pıhtılı serbest sıvı izlenebilir ancak bu görünüm spesifik bir görünüm değildir.

TEDAVİSİZ İZLEM YÖNETİMİ

Ektopik gebelik, fallop tüpünün veya başka bir yapının yırtılmasına neden olabilen bu nedenle de katastrofik kanama riskine yol açabilen, genellikle hızlı cerrahi veya tıbbi tedavi gerektiren, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Bununla birlikte, tubal rüptür riskinin minimum olduğu vakaların küçük bir bölümünde, bekleme yönetimi önerilebilir (31). Ektopik gebeliğin tedavisiz izlem yönetimi için aday olan hastaların, bu stratejinin riskleri hakkında bilgilendirilmiş olması ve gebelik düzeline kadar yakın gözlenmesi gerekmektedir. Asemptomatik hastalar, ektopik gebeliğin risklerini ve komplikasyonları anlayan, herhangi bir acil durumda sağlık kuruluşuna başvurabilecek uyumlu olan, TVUSG ile ekstrauterin gestasyonel kese ya da herhangi bir kitle görülmemiş ve hCG değeri düşük olan/azalma gösteren (hCG <2000 mIU ve 2 ölçüm arasında %10' dan fazla düşüş olan) hastalar tedavisiz izlem ile takip edilebilirler (27). Hemodinamik olarak stabil olmayan, ağır veya persiste abdominal ağrısı olanlar, >300 ml serbest sıvı saptananlar, hCG>200 mIU olup artış gösteren hastalar, tedaviye uyumsuz hastalar varlığında tedavisiz izlem kontrendike olarak değerlendirilip medikal veya cerrahi tedavi yöntemleri denenmelidir.

Başarılı bir tedavisiz izlem yönetimi, herhangi bir komplikasyon olmadan ya da medikal veya cerrahi tedaviye dönmeden beta-hCG değerinin saptanamayacak düzeylere (<5-10 mIU) indirilmesidir. Tedavisiz izlem yönetimindeki başarı oranı %47-%100 arasında bildirilmiştir (31).

Yapılan randomize çalışmalarda, ektopik gebeliğin tedavisiz izlem yönetimi metotreksat tedavisiyle karşılaştırıldığında başarı oranları, istenilen hCG değerine ulaşma süreleri benzer olarak bulunmuştur. Komplikasyon gelişimi veya tedavi değişikliğine gidilmesi hastaların çok az kısmında raporlanmıştır (32-34).

MEDİKAL TEDAVİ

Medikal tedavide metotreksat (MTX) kullanılmaktadır. Ektopik gebelik tedavisinde cerrahi her ne kadar altın standart yöntem de olsa, doğru seçilen hastalarda metotreksatla tedaviye yanıt çok yüksektir.

MTX; bir çok hastalığın tedavisinde kullanılan bir folik asit antagonistidir. Deoksiribonükleik asit sentezini ve dolaylı olarak hücre proliferasyonunu inhibe eder, 24 saat içinde kandan elimine edilir (35). Metotreksat çeşitli yollarla (intravenöz, intramüsküler, oral, transvajinal transabdominal) verilebilir; fakat özellikle tubal ektopik gebelikler başta olmak üzere en yaygın kullanılan intramüsküler yoldur. Bazı durumlarda (ör: servikal ektopik gebelik) lokal enjeksiyonlar da yapılabilmektedir. Doz olarak 50 mg/m² veya 1 mg/ kg kullanılmaktadır (36).

MTX yan etkileri genellikle kendini sınırlayan hafif etkilidir. En yaygınları stomatit ve konjunktivitir. Daha nadir olarak gastrit, pnömoni dermatit, alopesi sayılabilir. Tek doz MTX tedavisinde yan etki görülme ihtimali yaklaşık %30 iken, çoklu doz alanlarda bu oran %40' lara çıkabilmektedir (37).

Tek doz ya da çoklu doz tedavisi karşılaştırıldığında karışık sonuçlar dikkat çekmektedir. Tek doz ile çoklu doz rejimlerini karşılaştıran 159 hastayı içeren iki randomize çalışmanın sistematik bir incelemesinde, tedavi başarısı gruplar arasında benzer olarak raporlanmıştır (sırasıyla % 89 ile 91 ve % 86 ile 93)(38). Buna karşılık, ektopik gebeliği olan 1300 hastayı içeren 26 gözlemsel çalışmanın başka bir sistematik derlemesinde, genel başarı oranları tekli rejimlerde çoklu doz rejimlere kıyasla daha düşük olarak raporlanmıştı. Bu farkın, hCG seviyesi ve embriyonik kardiyak aktivitenin varlığı gibi faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra daha da büyük olduğu görülmekteydi (Odds oranı [OR] 4.7, %95 CI 1.8-12.6). Bununla birlikte, çok dozlu tedaviye kıyasla tek dozdan sonra yan etkinin daha az olduğu da kaydedilmişti (%31'e karşı %41)(37). Literatürde yüksek kaliteli çalışmalar olmaması nedeniyle tedavi kararı, klinik gözleme dayalı olarak gerçekleştirilmektedir.

Bazı ilaçların MTX ile kombinasyonu da incelenmiştir. Tubal ektopik gebeliği olan 442 hastayı içeren üç randomize çalışmanın meta-analizinde, tek doz MTX'in tek başına veya oral mifepriston (600 mg) ile kombinasyon halinde benzer başarı oranlarına sahip olduğu; yan etkilerin, ikinci bir metotreksat enjeksiyonu ihtiyacının ve ameliyat oranlarının da gruplar arasında benzer olduğu sonucuna varılmıştı (39).

Tek doz yaklaşımında; MTX uygulanma zamanı 1.Gün olarak kaydedilir ve ayrıca aynı gün kanda beta-hCG ölçümü yapılır. Yaygın olarak kullanılan protokolda, 4.ve 7. günlerde tekrar serum hCG konsantrasyonuna bakılır ((36,40). 4. ve 7. günler arasındaki hCG düşüşü < % 15 ise, ikinci bir MTX 50 mg/m²

im dozu uygulanır. 1. günden 4. güne kadar hCG düzeylerinde bir artış gözlemek yaygındır ve bu endişeye neden olmamalıdır (41). Bunun nedeni, sitotrofoblast tarafından hCG üretiminin bitmesine rağmen hCG üretiminin sinsityotrofoblastlar tarafından devam ediyor olmasıdır. Ek doz gerekliliği durumunda, tedavi öncesi laboratuvar testlerinin tekrarlanmasına gerek yoktur. 7. Günden sonra hCG testi haftalık tekrarlanır. 7. günden 14. güne kadar hCG'de %15'in üzerinde bir düşüş varsa, hCG seviyesi serumda negatifleşinceye kadar haftada bir kontrol edilir. hCG konsantrasyonu, MTX enjeksiyonundan 35 gün sonra genellikle <15 mIU/mL'ye düşer, ancak bazı hastalarda serum hCG klerensi yavaştır ve saptanamaz hale gelmesi 109 gün kadar uzun sürebilir (42).

Ektopik gebeliklerde, gestasyonel trofoblastik hastalık ihtimali düşüktür. Eğer hCG değeri sıfırlanmıyorsa yeni gebelik ekarte edilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır. 7. günden 14. güne kadar hCG'de <%15 bir düşüş varsa, MTX dozu tekrarlanır. Bu süreçte hCG değeri artıyorsa TVUSG yapılır. MTX maksimum 3 kere tekrarlanır hala düşüş <%15 ise laparoskopik salpingostomi veya salpenjektomi uygulanma gerekliliği doğabilir.

Çoklu-ikili doz protokolü ise; serum hCG düzeylerinin yüksek olduğu (>3000 mIU/mL) veya adneksiyal kitlesi >2 cm olan tubal ektopik gebeliği olan seçilmiş hastalar için iki dozluk bir protokol olarak tarif edilmiştir. 1. günde 50 mg/m² MTX (normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda maksimum doz 100 mg) ve 4. günde ikinci doz MTX 50 mg/m² uygulanır. 7. günde serum hCG seviyesine bakılır. Hedef, hCG'nin negatifleşinceye kadar seviyelerinin haftada bir ölçümden diğerine > %15 oranında düşmesidir. 7. günde serum hCG önceki ölçüme göre %15'ten fazla düşerse, tedavi durdurulur ve surveyan aşaması başlar. Serum hCG ölçümü < %15 azalır, 7. günde üçüncü bir MTX dozu uygulanabilir ve hCG 11. günde yeniden değerlendirilir. Serum hCG'deki düşüş yetersiz ise 11. günde dördüncü bir MTX dozu uygulanabilir ve ardından 14. günde yeniden değerlendirme yapılabilir. Bu noktada yetersiz hCG düşüşü devam ederse cerrahi düşünülmelidir.

İnterstisyel ektopik gebelikte çoklu doz ise; En yaygın rejim, 1., 3., 5. ve 7. günlerde MTX (günde 1 mg/kg IM veya IV; maksimum doz 100 mg) ve 2., 4., 6. ve 8. günlerde IM lökoverin (0.1 mg/kg) uygulanmasıdır (43). Serum hCG seviyeleri 1., 3., 5. ve 7. günlerde ölçülür. Serum hCG önceki ölçüme göre >%15 düşerse, tedavi durdurulur. hCG önceki seviyeye göre < %15 düşerse, hastaya ek bir MTX 1 mg/kg IM dozu verilir, ardından ertesi gün IM lökoverin

0.1 mg/kg dozu ile devam eder. hCG negatifleşinceye kadar takip edilir. Serum hCG seviyesinin sıfırlanmasına rağmen ultrasonda kalıcı vaskülariteye sahip rezidüel interstisyel kitle veya heterojen alan izlenebilir(44).

MTX tedavisi sonrası dikkat edilmesi gereken durumlar mevcuttur. Hastaların NSAİD kullanımından kaçınması gereklidir çünkü MTX bu ilaçların renal klirensini azaltır toksistesini arttırır. Ek olarak, tedavi sonrasında cinsel ilişkiden ve pelvik muayenden kaçınmak gereklidir.

Tedavi sonrası hafiften orta düzeye, özellikle 6.-7. Günlerde tubal abort veya hematoma bağlı distansiyon sebebiyle 1-2 gün ağrı olması normal olarak değerlendirilir. Fakat şiddetli ağrı tubal rüptür ile ilişkilendirilmelidir. Bir çalışmada, ektopik gebeliği olan hastalarda hemoperitonumun ≥ 300 mL olduğu üç parametre ile öngörülmüştür: orta ile şiddetli pelvik ağrı, uterus fundusunun üzerinde veya yumurtalık çevresinde sıvı ve < 10 g/dL hemoglobin konsantrasyonu (45). Bu üç kriterden hiçbirine sahip olmayan bir hastada hemoperiton ≥ 300 mL olasılığı % 5,3 iken, iki veya daha fazla kriter mevcut olduğunda, hemoperiton ≥ 300 mL olasılığı %92,6'ya ulaşmaktaydı.

Tedavi sonrası yeniden en erken ne zaman gebe kalılabileceği ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat Avrupa üreme sağlığı Derneği'ne göre 3 ay yeterli olarak görülmüştür (46).

CERRAHİ TEDAVİ

Tedavisiz takip ve medikal tedavi seçeneklerinin olmadığı zamanlarda ektopik gebelik cerrahi yöntemlerle tedavi edilmekte idi. Günümüzdeki cerrahi endikasyonları hemodinamik instabilite, ektopik rüptür belirtileri, eş zamanlı başka bir operasyon gerekliliği (sterilizasyon istemi, gelecekte planlanan IVF varlığında hidrosalpinksin uzaklaştırılması için), sağlıklı intrauterin gebeliği olan heterotopik gebeler, MTX kontraendikasyonu varlığı ve MTX tedavisinde başarısızlık olarak sıralanabilir. Operasyon öncesi TVUSG ile ektopik odak gösterilmediği takdirde cerrahi planlanmasının yanlış olabileceği akılda tutulmalıdır.

Tubal ektopik gebeliklerde iki cerrahi yaklaşım mevcuttur: Salpenjektomi veya salpingostom. Salpenjektomi, tubanın tamamının ya da bir bölümünün çıkarılması iken; salpingostomi ektopik odağın çıkarılması için tubaya kesi yapılmasıdır. Sonraki gebeliklerde her ikisi de benzer fertilitate sonuçları gösterse de salpenjektomi geleneksel olarak standart yaklaşımdır.

Salpingostomi ve salpenjektomiye karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışmada iki grup arasında doğurganlık sonuçlarının benzer olduğu bulunmuştur; ancak her iki çalışmanın da bazı sonuçları saptamak için yeterli istatistiksel güce sahip olmadığı görülmektedir (45,47). Ek olarak, her iki çalışmada da tekrarlayan ektopik gebelik riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştı.

Bu iki çalışmanın ve ek olarak 654 hastayı içeren sekiz karşılaştırmalı gözlemsel çalışmanın verileri bir meta-analizde birleştirildi (48). Gözlemsel çalışmalardan elde edilen istatistikler, salpenjektomi ile karşılaştırıldığında spontan intrauterin gebelik oranının salpingostomi lehine önemli ölçüde daha yüksek olduğunu (%72'ye karşı %54, OR 1.24, %95 GA 1.08-1.42), ancak tekrarlayan ektopik gebelik oranının da anlamlı olarak yüksek olduğu göstermekteydi (%10'a karşılık %4, O R 2.27, %95 GA 1.12-4.58).

Salpenjektomi; kontrol edilemeyen kanamalarda, ciddi hasarlanmış tubası olanlarda ,salpingostomi ile çıkarılamayacak kadar büyük ektopik odaklarda standart tercihtir. Ayrıca sterilizasyon açısından avantajlı olması ve yüksek dereceli seröz kansere karşı profilaktik koruyucu etkisi olması nedeniyle de tercih sebebi olabilmektedir. Salpingostomi ise fertilesini korumak isteyen kadınlarda tercih sebebi olabilmektedir. Her ne kadar IVF ile bu sorun aşılsa da, maliyeti ve sosyokültürel nedenlerden ötürü IVF yaptıramayan kadınlar için bir seçenektir. Salpingostomi operasyonunda bazı durumlarda trofoblastik odaklar tam olarak eksize edilemeyebilir. Bu sebeple MTX uygulanması veya salpenjektomi ile reoperasyon gerekliliği zorunda kalınabilir.

Cerrahide standart yaklaşım laparoskopik cerrahidir. Hastanın durumuna, ektopik odağın yerleşimine (ör: interstisyel) göre cerrah tarafından laparotomi kararı alınabilir. Laparoskopinin faydaları, laparoskopik salpingostomiye açık cerrahi yaklaşımla karşılaştıran randomize çalışmaların sistematik bir incelemesinde gösterilmiştir (38). Laparoskopik salpingostominin anlamlı olarak daha kısa operasyon süresi (88'e karşı 73 dakika), daha az perioperatif kan kaybı (195'e karşı 79 mL), daha kısa hastanede kalış süresi (1 ila 2'ye karşı 3 ila 5 gün), daha kısa iyileşme süresi (24 güne karşı 11 gün) ile daha düşük maliyete sahip olduğu görülmüştü.

Laparoskopik salpingostomi, laparotomi yoluyla salpingostomiye göre daha yüksek bir persistan trofoblast görülme oranına sahipti (OR 3.5, %95 GA

1.1-11; relatif risk 9/78 [%11.5]'e karşı 3/87 [%3.4]) (38). Bununla birlikte, sonraki intrauterin gebelik veya tekrarlayan ektopik gebelik oranlarında anlamlı bir fark yoktu. Bu durumda laparoskopik salpingostomiye takiben persistan ektopik gebelik oranının daha yüksek olması, laparoskopik cerrahın deneyimini yansıtır olabileceği de düşünülebilir.

Cerrahi sonrası ektopik gebelik persiste edebilir. Vaka serilerinde bildirilen persiste eden ektopik gebelik insidansı % 4 -15 arasında değişmektedir (49). Kalıcı ektopik gebelik riski cerrahi tedavi tekniğine göre değişir ve salpenjektomide salpingostomiye göre; laparotomide ise laparoskopiyeye göre daha iyi sonuçlar verir. Salpingostomi sonrası persiste trofoblast için risk faktörleri arasında cerrahın deneyimsizliği, gestasyonel dokunun fragmanlar halinde çıkarılması ve trofoblastların tubal duvara derinlemesine infiltre olması sayılabilir.

Postoperatif hCG takibinde ise; salpingostomi uygulanan hastalarda, serum hCG negatifleşene kadar haftalık olarak ölçülür. Salpingostomi uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada, postoperatif ilk gün serum hCG konsantrasyonunun genellikle ameliyat öncesi değerinin % 50'sinden fazla düştüğü gösterilmiştir (50). Cerrahın tüm ektopik odağı çıkarıp çıkaramadığından emin olmadığı durumlarda, postoperatif profilaktik tek doz MTX önerilmiştir (51).

Ektopik gebelik geçirmiş ve tedavi edilmiş hastaların bir sonraki gebeliklerinde intrauterin gebelik elde etme olasılığı %38-89 arasındadır(49).

Rekürren ektopik gebelik insidansı yaklaşık %15'tir (% 4 -28 arasında) (49). MTX tedavisinden sonra tekrarlayan ektopik oranları %10,2 ile %18,7 arasında değişmektedir (52,53). İki ektopik gebelik geçirdikten sonra nüks riski %30'a yükselmektedir (54).

SONUÇ

Sonuç olarak ektopik gebelik, hayatı tehdit eden kanamaya sebep olabilen, tedavi edilmesi gereken obstetrik bir acil durumdur. Hastalığın hem tanı hem de tedavi sürecinde yakın takip edilmesi önem arz etmektedir. Tedavi protokolü oluşturulurken klinisyenin tecrübesi ve hastanın klinik durumu birlikte göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş yaklaşımların seçilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod.* 2002 Dec;17(12):3224–30.
2. Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004-2008. *Fertil Steril.* 2014 Dec;102(6):1671–6.
3. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstet Gynecol.* 2011 Apr;117(4):837–43.
4. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can.* 2005 Oct;173(8):905–12.
5. Li C, Zhao W-H, Zhu Q, Cao S-J, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015 Aug;15:187.
6. Davies B, Turner KME, Frølund M, Ward H, May MT, Rasmussen S, et al. Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark. *Lancet Infect Dis.* 2016 Sep;16(9):1057–64.
7. Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001-2011. *Obstet Gynecol.* 2015 Jan;125(1):70–8.
8. Jwa SC, Seto S, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O. Ovarian stimulation increases the risk of ectopic pregnancy for fresh embryo transfers: an analysis of 68,851 clinical pregnancies from the Japanese Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril.* 2020 Dec;114(6):1198–206.
9. Audebert A, Pouly JL, Bonifacie B, Yazbeck C. Laparoscopic surgery for distal tubal occlusions: lessons learned from a historical series of 434 cases. *Fertil Steril.* 2014 Oct;102(4):1203–8.
10. Malacova E, Kemp A, Hart R, Jama-Alol K, Preen DB. Long-term risk of ectopic pregnancy varies by method of tubal sterilization: a whole-population study. *Fertil Steril.* 2014 Mar;101(3):728–34.
11. Schultheis P, Montoya MN, Zhao Q, Archer J, Madden T, Peipert JF. Contraception and ectopic pregnancy risk: a prospective observational analysis. Vol. 224, *American journal of obstetrics and gynecology.* United States; 2021. p. 228–9.
12. Li C, Zhao W-H, Meng C-X, Ping H, Qin G-J, Cao S-J, et al. Contraceptive Use and the Risk of Ectopic Pregnancy: A Multi-Center Case-Control Study. *PLoS One.* 2014;9(12):e115031.
13. Raine-Bennett T, Fassett MJ, Chandra M, Armstrong MA, Shi JM, Chiu VY, et al. Ectopic pregnancy prevention: Further evidence of benefits of prescription contraceptives. *Contraception.* 2022 Jan;105:19–25.
14. Rogne T, Liew Z, Hernáez Á, Brumpton BM, Magnus MC. Modifiable risk factors for ectopic pregnancy: a Mendelian randomization study. Vol. 227, *American journal of obstetrics and gynecology.* United States; 2022. p. 339-341.e4.
15. Alataş E, Yildirim B, Oztekin O, Gezgin T. Laparoscopic management of a primary ectopic ovarian pregnancy and vaginal douching as a possible cause. *Arch Gynecol Obstet.* 2008 Apr;277(4):363–5.
16. Yong PJ, Matwani S, Brace C, Quaiattini A, Bedaiwy MA, Albert A, et al. Endometriosis and Ectopic Pregnancy: A Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Feb;27(2):352-361.e2.
17. Cheng P-J, Chueh H-Y, Qiu J-T. Heterotopic pregnancy in a natural conception cycle presenting as hematometra. *Obstet Gynecol.* 2004 Nov;104(5 Pt 2):1195–8.
18. Zou S, Li X, Feng Y, Sun S, Li J, Egecioglu E, et al. Comparison of the diagnostic values of circulating steroid hormones, VEGF-A, PIGF, and ADAM12 in women with ectopic pregnancy. *J Transl Med.* 2013 Feb;11:44.

19. Daya S. Human chorionic gonadotropin increase in normal early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Feb;156(2):286–90.
20. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Jan;121(1):65–70.
21. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2006 Aug;86(2):454–9.
22. Morse CB, Sammel MD, Shaunik A, Allen-Taylor L, Oberfoell NL, Takacs P, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):101-6.e2.
23. Silva C, Sammel MD, Zhou L, Gracia C, Hummel AC, Barnhart K. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006 Mar;107(3):605–10.
24. Rausch ME, Barnhart KT. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Jun;55(2):418–23.
25. Verhaegen J, Gallos ID, van Mello NM, Abdel-Aziz M, Takwoingi Y, Harb H, et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2012 Sep;345:e6077.
26. Perkins SL, Al-Ramahi M, Claman P. Comparison of serum progesterone as an indicator of pregnancy nonviability in spontaneously pregnant emergency room and infertility clinic patient populations. *Fertil Steril.* 2000 Mar;73(3):499–504.
27. Webster K, Eadon H, Fishburn S, Kumar G. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019 Nov;367:l6283.
28. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Huffel S, Gevaert O, De Moor B, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Dec;26(7):770–5.
29. Dogra V, Paspulati RM, Bhatt S. First trimester bleeding evaluation. *Ultrasound Q.* 2005 Jun;21(2):50-69,153-154.
30. Dialani V, Levine D. Ectopic pregnancy: a review. *Ultrasound Q.* 2004 Sep;20(3):105–17.
31. Craig LB, Khan S. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Jun;55(2):461–70.
32. Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Low-dose oral methotrexate with expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996 Nov;88(5):775–8.
33. van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, van Wely M, Adriaanse AH, Boss EA, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod.* 2013 Jan;28(1):60–7.
34. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, Donaldson ANA, Jamil A, Schramm K, et al. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Feb;49(2):171–6.
35. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer.* 1978 Jan;41(1):36–51.
36. Lipscomb GH. Medical therapy for ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2007 Mar;25(2):93–8.
37. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstet Gynecol.* 2003 Apr;101(4):778–84.

38. Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane database Syst Rev.* 2007 Jan;2007(1):CD000324.
39. Xiao C, Shi Q, Cheng Q, Xu J. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Dec;100(50):e27851.
40. Kirk E, Condous G, Van Calster B, Haider Z, Van Huffel S, Timmerman D, et al. A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 2007 Mar;22(3):858–63.
41. Natale A, Candiani M, Barbieri M, Calia C, Odorizzi MP, Busacca M. Pre- and post-treatment patterns of human chorionic gonadotropin for early detection of persistence after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Nov;117(1):87–92.
42. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jun;178(6):1354–8.
43. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1989 Mar;51(3):435–8.
44. Verity L, Ludlow J, Dickinson JE. Interstitial ectopic pregnancy: a contemporary case series. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003 Jun;43(3):232–5.
45. Fauconnier A, Mabrouk A, Salomon LJ, Bernard J-P, Ville Y. Ultrasound assessment of haemoperitoneum in ectopic pregnancy: derivation of a prediction model. *World J Emerg Surg.* 2007 Sep;2:23.
46. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):638–44.
47. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod.* 2013 May;28(5):1247–53.
48. Cheng X, Tian X, Yan Z, Jia M, Deng J, Wang Y, et al. Comparison of the Fertility Outcome of Salpingotomy and Salpingectomy in Women with Tubal Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152343.
49. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet (London, England).* 2005 Aug;366(9485):583–91.
50. Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I, Barnhart KT. Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. *Fertil Steril.* 1997 Sep;68(3):430–4.
51. Gracia CR, Brown HA, Barnhart KT. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. *Fertil Steril.* 2001 Dec;76(6):1191–5.
52. Ego A, Subtil D, Cosson M, Legoueff F, Houfflin-Debarge V, Querleu D. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2001 Mar;75(3):560–6.
53. Gervaise A, Masson L, de Tayrac R, Frydman R, Fernandez H. Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *Fertil Steril.* 2004 Aug;82(2):304–8.
54. Tulandi T. Reproductive performance of women after two tubal ectopic pregnancies. *Fertil Steril.* 1988 Jul;50(1):164–6.

BÖLÜM 19

KADIN GENİTAL SİSTEMİNDE ANORMAL KANAMALAR

Mert POLAT¹
Erhan DEMİRDAĞ²

Genital bölgede anormal kanaması olan kadınlar sıklıkla vajinal kanama şikayetiyle başvurumaktadırlar. Anormal kanamaların ya da bir başka deyişle vajinal kanamaların sebepleri yaşa göre farklılıklar göstermektedir. Buradan yola çıkarak bu bölümde anormal kanamalar; "**prepubertal yaş grubu, adolesanlar, reproduktif dönem ve postmenapozal dönem**" olmak üzere dört ayrı grupta incelenecektir.

PREPUBERTAL KANAMALAR

Çocuklarda vajinal kanamanın nedenleri, adolesanlardaki nedenlerden önemli ölçüde farklılıklar göstermektedir. Yenidoğan dönemi dışındaki prepubertal vajinal kanamalar her zaman anormal kabul edilir ve tanısız değerlendirme gerektirmektedir (1).Yani genel olarak menarş başlamadan görülen her türlü vajinal kanama değerlendirme gerektirir.

Prepubertal Kanama Nedenleri

Bu yaş grubundaki kanama nedenleri; sıradan sebeplerden yaşamı tehdit edebilecek malignitelere kadar değişkenlik gösterebilmektedir.Bu nedenler şu şekilde sıralanabilir:

Sık Görülen Nedenler

Prepubertal dönemde kızlarda görülen vajinal kanamanın yaygın nedenleri arasında; travma(en sık künt), yenidoğan çekilme kanamaları, vajinal yabancı cisimler, enfeksiyonlar(vajinitler), liken skleroz ve üretral prolapsus ön plana çıkmaktadır.

¹ Arş. Gör., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.,
drmertpolat@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.,
erhan55_gs@hotmail.com

Travma

Travmalar her yaş dönemi için anormal kanama nedenlerindedir. Genital travmalar iki tip olarak göze çarpmaktadır:

Künt Travmalar

Kız çocuklarında çoğu genital travma künttür, penetran değildir ve nispeten küçük yaralanmalara neden olmaktadır. Yatak etrafındaki aparatlar, ıslak zemin nedeniyle kayma sonucu evde küvetlerin çıkıntılı bölgeleri ya da herhangi bir sivri cismin üzerine düşmeler kızlarda genital bölge travmaları için risk oluşturmaktadırlar. Genital travması olan çocuk ve ergenlerde cinsel saldırı da akla gelmesi gereken önemli bir husustur; ancak çocuklara yönelik cinsel saldırıların çoğu genital travmaya neden olmamaktadır. Bu yüzden cinsel saldırı açısından sorgulama büyük bir önem taşımaktadır. (2). Gündelik yaşama baktığımız zaman, özellikle evlerdeki banyolar künt travmalar açısından riskli bölgeler olarak göze çarpmaktadır (3). Genel olarak herhangi bir kaza sonucu görülen ata biner tarzda gelişen travmalarda vulvanın ön ve lateral duvarları etkilenir ve sıklıkla labia majoranın morarması şeklinde fiziksel bulgular izlenir. Forset lezyonlu yaralanmaların veya hymenal halka boyunca uzanan lezyonların kazara travma sonucu ortaya çıkma ihtimalleri zayıftır. Bu durumların varlığı cinsel istismar şüphesi uyandırmalıdır.

Penetran Travmalar

Cinsel birleşme , ince,sivri cisimler(örneğin;kalem) , su kaydıraklarında bulunan yüksek basınçlı su jetleri, yüksek basınçlı su veren duş başlıklarıyla duş alınması, eğlence amaçlı olarak jetski kullanımı ve cinsel birleşme gibi nedenlerle vajen duvarı yırtılabilir ve yaşamı tehdit edebilecek boyutlara varan kanamaya ve eşlik eden anorektal yaralanmaya sebep olabilirler (4, 5) Cinsel istismar olasılığı da her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Yenidoğan Çekilme Kanaması

İntrauterin yaşam sırasında maternal östrojen plasentadan geçer ve dişi fetüsün endometriyal hattının gelişimini uyarır. Doğumdan sonraki ilk birkaç hafta içinde bu hormonl desteğin azalmasından dolayı bazı bebeklerde endometriyal bir döküntü olur ve bu da kendini birkaç gün süren kanlı mukoid akıntı veya hafif vajinal kanama şeklinde gösterir.Bu durum yenidoğanların yaklaşık %3-5'inde görülür ve genellikle kanama kendi kendini sınırlar ve ek tedavi gerekmez (6).

Vajinal Yabancı Cisim

Prepubertal kızlarda pürülan veya kanlı akıntının en sık nedeni vajinadaki yabancı cisimlerdir (7). Vajinal kanama ile başvuran ancak travma öyküsü olmayan kızlarda vajinada yabancı cisim en olası tanı olarak karşımıza çıkmaktadır (8). Çocukların vajinalarında en sık görülen yabancı cisim tuvalet kağıdı parçaları olmakla birlikte; küçük oyuncaklar, saç tokaları gibi cisimler de sık olarak görülmektedir. Tüm bunların dışında değerlendirme yapılırken bir cinsel istismar şüphesi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Enfeksiyonlar (Vajinitler)

Prepubertal kızlarda vajinal kanama ile ilişkili olarak özellikle iki etken göze çerpilmektedir. Bu etkenler; *Streptococcus pyogenes* (A grubu beta hemolitik streptokok) ve **Shigella türleri**. A Grubu streptokokal vajinit enfeksiyonu olan vakaların yaklaşık yarısında kanlı-pürülan vajinal akıntı semptomu izlenmektedir (9). *Shigella* vajinitlerinde ise; vakaların yaklaşık yarısında kanlı veya serozal vajinal akıntı izlenmekte olup, sıklıkla eşlik eden vulvit görülür. Ayrıca *Shigella* vajiniti görülen hastaların yaklaşık 1:3'ünde eşlik eden diare de mevcuttur (10).

Prepubertal çağda östrojen eksikliği nedeniyle olan; ince vajinal mukoza varlığı , alkali pH varlığı ve florada bulunan koruyucu mikroorganizmaların görece azlığı vajinal enfeksiyon riskinde artışa neden olmaktadır (11).

Liken Skleroz

Liken skleroz; esas olarak vulva ve perineyi (anogenital bölge) etkileyen , etiyolojisi net olarak bilinmeyen kronik mukokutanöz inflamatuvar bir bozukluktur (12). En yaygın başvuru semptomları; vulvar ve perineal kaşıntı, anogenital bölgede ağrı ve dışkılama sırasında ağrıdır (13) Liken sklerozlu hastalarda kanam tek başına bir semptom olarak nadir görülmekle birlikte; liken sklerozlu kızların yaklaşık %20-60'ında purpura, telenjektazi ve hematoma görülebilmektedir (14)

Üretral Prolapsus

Üretral prolapsus, vajenle alakalı olmayan , distal üretrayla ilgili nadir görülen bir durumdur. Prepubertal dönemde en sık siyahi kızlarda görülmektedir. Başvuru semptomları genellikle genital kanama ve/veya dizüridir. Tedavi; konservatif tedaviden cerrahi tedaviye kadar değişkenlik gösterebilir (15).

Nadir Görülen Nedenler

Prepubertal dönemde kızlarda görülen vajinal kanamanın nadir görülen nedenleri arasında; genital sistem maligniteleri, puberte prekoks, hemanjiomlar ve papillomlar, genital siğiller, ekzojen östrojen, kadın sünneti, ve McCune Albright Sendromu ön plana çıkmaktadır.

Genital Sistem Maligniteleri

Genital sistem maligniteleri çocuklarda vajinal kanamanın nadir sebeplerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Primer vajinal maligniteler, kadın genital sisteminin nadir tümörlerindedir ve tüm jinekolojik malignitelerin yaklaşık %1-2'sini oluştururlar (16) Rabdomiyosarkom (sarkom botryoides) çocukluk çağında en sık görülen vajinal malignitedir, bunu malign germ hücreli tümörler (en sık endodermal sinüs tümörü) izler (17). Çocukluk çağında en sık görülen yumuşak doku sarkomu olan Rabdomyosarkom (sarkom botryoides) ; vajinal kanama ve vajende üzüm salkımı şeklinde kümelenmiş kitlerle görülmesi şeklindeki başvuru semptomlarıyla karşımıza çıkmaktadır (18). Çocukluk çağında görülen bu malignitelerin tamamına yakını 3 yaşından küçük vajinal kanamalı kız çocuklarında tespit edilmektedirler (17).

Puberte Prekoks

Puberte prekoks saptanan bir kız çocukta, klinisyen menstruel kanama olduğunu düşündüğü vajinal kanamayı değerlendirirken; hastanın pubertal progresyonun bu hastanın mevcut kanamasıyla uyumlu olup olmadığını araştırmalıdır.

Hemanjiomlar ve Papillomlar

İntravajinal hemanjiomlar ve Müllerial papillomlar bebeklik veya çocuklukta görülebilen vajinal kanamanın nadir sebeplerindedirler (19, 20). Benign müllerial papillomlar, malign botryoid rabdomyosarkomla karışabilmektedir ve bu ayrımı yapmak için histopatolojik inceleme yapmak gereklidir (21).

Genital Siğiller

Genital siğiller intraoital mukazal yüzeyde veya hymenal halkanın içerisine yerleştiklerinde çocuklarda vajinal kanamaya sebep olabilirler (22) Bulaş genel olarak enfekte genital sisteme sahip anneden gerleşen doğumla vertikal olarak, yaygın siğillerin otoinokulasyonu, cinsel olmayan temasla ya da cinsel temas yoluyla gerçekleşebilir. 13 yaş altındaki çocuklarda kondiloma aküminata varlığı cinsel istismar şüphesi uyandırmalıdır (23) Dört yaşından küçük

çocuklarda kondiloma aküminata görülen çocuklarda cinsel istismar mağduru olma olasılığı ,daha büyük çocuklara oranla daha düşüktür. Dört yaşın üzerindeki çocuklarda görüldüyse cinsel istismar yönünden daha fazla şüphayle yaklaşılmalıdır; ancak cinsel istismar olasılığı hiçbir zaman sadece yaşa bağlı olarak dışlanamamaktadır (24)

Kondiloma aküminata tanısı genellikle klinik muayene ile konur. Biyopsiler nadir olarak gerekmekte, genellikle de tanının belirsiz olduğu veya siğiller ülserasyon gibi atipik özellikler gösterdiğinde kullanılmaktadırlar.

Ekzojen Östrojen

Vajinal kanaması olan bir çocukta; kronik östrojen maruziyetine sebep olabilecek, ekzojen östrojen içeren kremler, yiyecekler, bitkisel tedavilerde kullanılan ürünler ve çeşitli besin takviyesi ürünlerinin kullanımları sorgulanmalıdır.

Kadın Sünneti

Kadın sünneti öncelikle Afrika'da 28'den fazla ülkede olmak üzere çeşitli ülkeler ve etnik

Gruplarda uygulanmaktadır (25) Bu hastalarda görülen vajinal kanamalar, genellikle kadın sünnetinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadırlar.

McCune – Albright Sendromu

McCune – Albright Sendromu; periferik puberte prekoks, cafe-au-lait cilt pigmentasyonu ve fibröz kemiklerde displazi triadı ile tanımlanan bir hastalıktır. Bu sendrom siklik adet kanamaları olan ve rekürren follikül kisti oluşumu olan kadınlarda akla gelmelidir (26) Klinik görünüm hangi dokuların mutasyondan etkilendiğine göre değişmekle birlikte en sık bildirilen klinik durum ; puberte prekokstur (27) Bu hastalarda görülen vajinal kanamalar değerlendirilirken; hastanın pubertal progresyonun hastanın mevcut kanamasıyla uyumlu olup olmadığı araştırılmalıdır.

Prepubertal Kanaması Olan Hasta Değerlendirilmesi

Prepubertal dönemde vajinal kanama şikayetiyle gelen hastada cinsel istismar olasılığı öncelikli olarak dışlanmalıdır. Cinsel istismar olasılığı değerlendirilmesinde ; sonuçların adli tıp sonuçlarının da olabileceği göz önünde bulundurulduğunda; yapılacak değerlendirme için klinik yeterlilik ve güncel yaklaşımlara hakim olmak önemlidir (28).

Prepubertal dönemde alınan öykünün tanıya yaklaşımda değeri erişkin hastalara nazaran daha düşüktür. Tanıya öncelikle hastanın fizik muayene bulgularına dayanılarak gidilmeye çalışılır (29). Ancak öyküden yola çıkarak vajinal kanamaya ek olarak bildirilen vajinal akıntı varlığı, yakın zamanda geçirilmiş boğaz ağrısı ve enfeksiyon öyküsü, diare öyküsü, dışkılama ile ağrı öyküsü ve yabancı cisim öyküsü tanıya giderken yardımcı olabilmektedir.

Genel fizik muayene ve dış genital organların muayenesi güvenilir bir tanıya ulaştırmıyorsa; vajenin daha iyi değerlendirilmesi için üç yaşından büyük çocukların muayenesi yüzüstü diz göğüs pozisyonunda yapılabilir (30) Eski-den spekulum muayenesi önerilmekteyken; günümüzde ağırlı olduğu gerek-çes,iyle prepubertal hastalarda kullanılmaktadır.

Fizik muayenede eğer vajinal sekresyonlar izlendiyse; sekresyonlardan kül-tür için örnek alınmalıdır. Eğer vajinal kültür negatif ve vajinal kanama hala açıklanamıyorsa; vajinoskopi yapılmalıdır (31). Yapılan çalışmalarda vajinos-kopinin yabancı cisim ve malignite tanılarını koymada non invaziv görüntü-leme yöntemlerine göre (ultrason, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme) çok daha iyi tanısal duyarlılığa sahip olduklarını göstermektedir (32).

Prepubertal Vajinal Kanama Yönetimi

Prepubertal çağda görülen kanamaların yönetimi kanamanın nedenine yöne-lik olarak planlanır.

(Cinsel istismar dışı nedenli vajinal kanamalarda) Örneğin; spesifik olma-yan vulvovajinitlerden kaynaklandığı düşünülen hastalar uygun antibiyoterapi ile tedavi edilirler. Tedaviye rağmen devam eden şikayet varlığında vajende yabancı cisim olasılığı akla gelir ve yabancı cisim fizik muayene ya da palpas-yonla tespit edildikten sonra , bu cismi çıkarmaya yönelik yöntemler planlanır (8) Sık nedenlerden bir başkası olan liken sklerozda varlığında topikal steroid tedavisi uygulanır (33).

Vajinal kanamanın nedeninin herhangi bir genital malignite kaynaklı ola-bileceği düşünülüyorsa; hasta jinekolojik onkoloğa yönlendirilmelidir.

Penetran travması olan hastalar dışında; prepubertal çağda vajinal kan-mayla gelen hastaların çoğu hemodinamik olarak stabildir. Hemodinamik ol-mayan hastalar ise; muhtemel kan transfüzyonu ihtiyacı nedeniyle hospitalize edilerek takip edilmelidir.

ADÖLESAN DÖNEMİ KANAMALAR

Adölesanlarda Normal Adet Döngüsü ve Ovulatuar Siklusların Oluşumu

Normal adet döngüsü; hipotalamus, hipofiz bezi, överler ve uterusu içeren kompleks bir feed-back sistemiyle oluşur. Adölesan dönemde görülen vajinal kanamaları değerlendirebilmek için öncelikle normal adet döngüsü aralığını anlamak gerekir. Menarştan sonraki ilk birkaç yıl içerisinde ovulasyondaki düzensizlikler nedeniyle adet döngüleri değişiklikler gösterir. Yetişkinlerde görülen 24-38 gün arasında değişen ve yaklaşık 4-7 gün süren adet döngülerinin aksine; adölesanlarda adet döngüsü 21-45 gün arasında değişir ve yaklaşık 2-7 gün sürer. Her adet döneminde ortalama kan kaybı 30 ml olup, normalin üst sınırı ise 80 ml'dir (34, 35) Gunn ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel çalışmaların sistematik bir derlemesinde; menarştan sonraki ilk yıl içerisinde ortalama adet döngüsü uzunluğu 34,5 gün (32-61 gün arası) olarak saptandı ve yıl boyunca azalarak gittiği izlendi. Ortalama kanama süresi ise; 4,9-5,4 gün arasında değişmekte olup, 7 günden fazla süren kanamalar adet döngülerinin sadece %2-11'inde izlendi (36)

Adölesan dönemde anovulatuar döngüden ovulatuar döngüye geçiş; menarştan sonraki ilk birkaç yıl içerisinde gerçekleşmektedir. Düzenli ovulatuar adet döngülerinin oluşması için gereken süre menarş yaşı arttıkça artar. Yani menarş yaşı ne kadar küçükse ; ovulatuar sikluslar o kadar erken olmaya başlar (36, 37).

Düzensiz adet döngüsü ve anovulatuar kanaması olan adölesanlarda; hipotalamus-hipofiz-over aksının disfonksiyonu veya gecikmiş maturasyonunun olduğu görülmektedir. Bu adölesanlarda LH'in mid-siklus dalgalanması oluşmaz , progesteron yokluğunda östrojen salgısı ise devam eder Devam eden östrojen salgısı endometriyumu koruyucu etkisinin ötesinde, endometriyumun proliferasyonuna neden olur. Karasız hale gelen endometriyumdan dolayı düzensiz ve ağır kanama izlenir (östrojen kırılma kanaması) ve bu kanama östrojenin endometriyumu onarıcı etkisi olana kadar devam eder (38, 39).

Terminoloji

Anormal Uterin Kanama

Normal adet döngüsü (düzen,süre,sıklık,miktar) dışında görülen tüm kanamalar anormal kanama olarak ifade edilir ve şunları içermektedir:

- Adet görememe (amenore)
- Düzensiz aralıklarla adet görme
- Adölesanlarda 21 günden daha kısa, 45 günden daha uzun aralıklarla adet görme
- 7 günden uzun süren adet kanamaları
- Ağır adet kanamaları (>80 ml)
- Ara kanamalar veya kırılma kanamaları (40, 41)

Anovulasyon Kanaması

Anovulatuvar uterin kanama; uterus yapısal lezyonları, sistemik hastalıklar ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ile ilişkisiz non-siklik ağır uterin kanamalar olarak tanımlanmaktadır. Bu kanama paterni daha önceden 'disfonksiyonel uterin kanama' olarak adlandırılmaktaydı. Güncel yaklaşımda FİGO Sınıflama Sistemi'nde; anovulatuvar uterin kanama, bir tür 'ovulatuvar disfonksiyon' olarak sınıflandırılmaktadır (42)

Ağır Menstruel Kanama

Hastanın fiziksel,duygusal ve sosyal yaşamını etkileyen, aşırı yoğun (siklus başına >80 ml) , sık ve uzun süreli olan menstruel kanamalar 'ağır menstruel kanamalar' olarak adlandırılırlar (38).

Adölesanlarda Anormal Kanama Nedenleri

Anovulasyon

Menarştan sonraki ilk bir kaç yıl içerisinde hipotalamus-hipofiz-over aksının disfonksiyonuna ya da gecikmiş maturasyona bağlı olan kanamalar dışında diğer anovulasyon ve anormal kanama nedenleri şunlardır:

- Yeme bozuklukları (Anoreksiya nevroza ve Bulimia nevroza)
- Aşırı fiziksel egzersiz
- Stres
- Hiperprolaktinemi
- Tiroid hastalıkları (Hipotiroidizm – Hipertiroidizm)
- Androjen fazlalığına neden olan hastalıklar (PCOS, adrenal tümörler, konjenital adrenal hiperplazi)
- Diabetes mellitus
- Hiperkötizolizm (Cushing Sendromu)
- Primer ovaryen yetmezlik

- İlaç kullanımı (hormonal kontrasepsiyon, androjenler, spironolakton, antipsikotikler ve antidepresanlar, kortikosteroidler ve kemoterapötik ajanlar)
- Alkol ve uyuşturucu madde kullanımı (35, 43)

Enfeksiyonlar

Düzensiz veya postkoital kanamalar, klamidyal servisit ile ilişkili olabilir. Adölesanlar herhangi bir yaş grubunda en yüksek klamidyal enfeksiyon oranlarına sahiptir. Bu yüzden cinsel olarak aktif gençler klamidy için rutin taranmalıdır. Klamidyal enfeksiyon üst genital sisteme geçtiği zaman yine servisit bulguları olan postkoital kanama ve dispareni görülebilir. Cinsel olarak aktif adölesanlar pelvik inflamatuvar hastalık açısından en yüksek riske sahip gruptur(44)

Hematolojik Anormallikler

Adölesan yaş grubunda anormal kanama varlığında hematolojik bir neden olabileceği de akla gelmelidir. Kanama bozuklukları menarşta veya ileriki röproduktif dönemde ortaya çıkabilir. von Willebrand Hastalığı genel popülasyonda %1'lik bir orana sahip olmakla birlikte, kronik ağır uterin kanaması olan hastalarda prevalansı önemli ölçüde yüksek (yaklaşık %13) olarak saptanmıştır(45, 46). Ağır uterin kanama ile ilişkili diğer kanama bozuklukları arasında; immün trombositopeni (ITP), trombosit fonksiyon bozuklukları veya edinilmiş bir kanama diyatezi (örneğin; hematolojik malignite. Karaciğer veya böbrek hastalıkları ya antikoalülün ilaç kullanımı bulunmaktadır(45, 46)

Bir klinisyen şu durumların varlığında bir koagülopatiden şüphelenmelidir:(47)

- Menarştan beri olan ağır adet kanaması varlığı
- Aşağıdaki durumlardan en az bir tanesinin varlığı:
 - Postpartum kanama öyküsü
 - Geçirilmiş herhangi bir ameliyatla ilgili fazla kanama öyküsü
 - Diş tedavileriyle ilgili kanama öyküsü
- Aşağıdaki durumlardan en az iki tanesinin varlığı:
 - Ayda bir-iki kez herhangi bir yerinde morarma olması
 - Ayda bir-iki kez epistaksis geçirme hikayesi
 - Sık diş eti kanamaları
 - Ailede kanama semptomları. öyküsü

Bu durumlar varlığı klinisyende bir kanama bozukluğu şüphesi oluşturuyorsa; hasta hematoloji uzmanına yönlendirilmelidir.

Gebeliğe Bağlı Kanama

Adölesanlarda anormal kanama varlığında gebelik ihtimali de akılda tutulmalıdır. Bu dönemde **spontan abortuslar** ve **ektopik gebelik** gibi durumlar anormal kanama sebebi olarak karşımıza çıkabilmektedirler (34)

Hormonal Kontraseptiflerin Kullanımı

Hormonal kontrasepsiyon ürünlerinin kullanımlarında planda olmayan düzensiz kanamalar görülebilmektedir. Hormonal kontraseptif ürünler şunlardır:

- **Östrojen ve progestin içeren kontraseptif haplar:** Oral kontraseptif kullanmaya başlayan hastaların yaklaşık %50'sinde kanamalar izlenebilmekte; ancak kullanımın üçüncü ayından itibaren bu oran %10'un altına düşmektedir (48)
- **Östojen ve progestin içeren yama ve halka:** Kanama sıklığı oral kontraseptiflere benzemekle birlikte bu iki ürünün de sürekli veya uzun süreli kullanım onayları bulunmamaktadır.
- **Sadece progestin içeren ilaçlar – Depo medroksiprogesteron asetat:** Deri altı ve kas içi formülasyonları mevcut olup kullanımın ilk üç ayında hastaların %12'sinde, bir yıl içerisinde ise yaklaşık %46'sı amenoreik olabilmektedirler (49, 50)
- **Progestin salan implantlar:** Tüm progestin içeren implantlar hafif kanamadan amenoreye kadar değişen paternde anormal kanamalara sebep olabilmektedirler (51)
- **Sadece progestin içeren haplar:** Her gün kesintisiz olarak alınırlar. Bu hastaların yaklaşık %40-50'sinde siklik çekilme kanamaları, yaklaşık %40'ında düzensiz menstruel kanamalar ya da lekelenme , yaklaşık %10'unda ise amenore izlenebilmektedir (52)

Rahim İçi Araç Kullanımı

Bakırlı rahim içi araçların ağır menstruel kanama ve ara kanamalara sebep olduğu bilinmektedir. Levonorgestrelli rahim içi araçlar ise; düzensiz menstruel kanamalara sebep olmakla birlikte, kullanım süresi ilerledikçe kanama miktarınız azaldığı ve iki yıllık kullanım süresi sonunda hastaların bir kısmında oligomenore ve amenore izlenmektedir (53, 54)

Anatomik Nedenler

Obstrüktif ya da kısmen obstrüktif genital anomaliler tipik olarak adölesan çağda ortaya çıkarlar. Menstruel kan akımının engelleyebilen unikuornuat ute-

rus ya da hematokolpos veya hematometraya sebep olabilen didelfis uterus ve longitudinal vajinal septum gibi kompleks mülleriyen anomaliler de anormal kanama sebepleri arasında değerlendirilirler (55)

Diğer Nedenler

Uterusa ait yapısal nedenler (Polipler, adenomyozis, leiomyom, malignite ve hiperplazi vs. Bu sebepler reproduktif çağıdaki anormal kanama sebepleri içerisinde anlatılacaktır.) (40), overlere ait nedenler (kist, tümör vs.) (56) serviksine ait nedenler (karsinom, servisit, ektropion, hemanjiom, polipler.), vajene ait nedenler (karsinom / sarkom, tampon gibi yabancı cisimler, travma vajinit vs.) (57) ve vulvaya ait nedenler (travma, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, dermatolojik hastalıklar vs.) nedenler de spesifik olmayan ; diğer yaş gruplarında da görülebilen nedenler olarak karşımıza çıkmaktadırlar.

Adölesanlarda Anormal Kanamaya Yaklaşım

İlk Değerlendirme

Anormal kanamayla gelen bir hasta ilk olarak hemodinamik olarak stabil olup olmadığı yönünde değerlendirilmelidir. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar (örneğin; taşikardi ve hipotansiyon gibi semptomları olanlar); diğer sorgulamalar yapılmadan önce olası kan transfüzyonu ya da ileri müdahale nedeniyle hospitalize edilmelidirler. Hemodinamik olarak stabil olan hastalar ise; ayaktan değerlendirilebilirler.

Adölesanlarda açıklanamayan anormal kanama varlığında , cinsel öyküden bağımsız olarak ilk istenmesi gereken gebelik tayinine yönelik testlerdir. Eğer gebelik tespit edilirse, kanama nedeni olarak; spontan abortus, ektopik gebelik ya da molar gebelik açısından değerlendirilmektedir (34)

Anamnez

Hastanın anamnezi alınırken hasta gizliliği de gözetilerek, hastanın kendisini rahatsız hissedeceği konularda anamneze ebeveynler olmadan devam edilmelidir.

Hastanın anamnezi alınırken şu konular sorgulanmaktadır:

- **Menstruel Öykü:** Hastanın menarş yaşı ve adet düzeni sorgulanır. Ardından hastada ağır adet kanaması (klinik olarak fiziksel, sosyal, duygusal aktiviteleri etkileyen ve yaşam kalitesini bozan kanamalar olarak tanımlanır (40)) varlığı sorgulanır. Kan kaybı miktarını ölçmek genellikle zor-

dur ancak **PBAC Skoru** gibi kullanılan tampon veya pedlerin kanla dolma dercesine göre yarı nicel de olsa değerlendirme sağlayan skorlamalar kullanılabilir (58).

- **Cinsel Öykü:** Cinsel öykü alınırken adölesanın rahatsızlık duyabileceği ve doğru bilgiler vermeyeceği gözetilerek, yanında eşlik eden ebeveynleri odadan çıkartılmalı ve öykü yalnız alınmalıdır. Öykü; cinsel aktivite varlığının olup olmadığını, kontrasepsiyon yöntemi kullanılıp kullanılmadığını, partner sayısını, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve olası semptomları (vajinal akıntı, pelvik ağrı, cinsel ilişki sırasında kanama vb.) , daha önce gebelik ve küretaj öyküsünün olup olmadığını kapsayacak ve sorgulayacak şekilde olmalıdır. Ayrıca cinsel aktivitenin rızayla mı yoksa zorla mı olduğu sorulup cinsel istismar şüphesi de değerlendirilmelidir (34, 39, 59).
- **Hastalık ve İlaç Kullanımı:** Öncelikle hastanın hematolojik, üriner ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere sistemik hastalıkları sorgulanmalıdır. Ardından mevcut ya da yeni kullanılmaya başlanan şu ilaçlar anormal kanamaya neden olabileceklerinden sorgulanmalıdır: Kontrasepsiyon için kullanılan ilaçlar, aspirin dahil olmak üzere non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, anti-platelet ilaçlar, valproik asit, antidepresan ve antipsikotik ilaçlar (34, 38).
- **Sistem Sorgulaması:** Sistem sorgulaması; kilo değişimlerini, beslenme bozuklukları (anoreksiya nervroza ve bulimnia nervroza), düzensizyeme alışkanlıkları, yorgunluk durumu, vücutta kıllanma ve akne artışı olup olmadığı, vizüel değişiklikler olup olmadığı baş ağrısı, yapılmalıdır (60) Açıklanamayan kilo değişiklikleri, çarpıntı, saç, cilt veya tırnaklardaki değişiklikler, sıcağa ve soğuğa tahammülsüzlük gibi semptomların varlığı tiroid fonksiyon bozukluğu veya beslenme bozukluğunu işaret ediyor olabilir (34) Sadece idrar yaparken veya sadece dışkılama sırasında görülen kanamalar ise; üriner veya gastrointestinal sistem kaynaklı kanama olabileceğini akla getirir. Ayrıca kanama nedenleri içerisinde bahsedilen şekilde ağır menstruel kanaması olan hastalar kanama bozuklukları açısından değerlendirilmelidirler.
- **Sosyal Öykü:** Hasta ağır egzersiz yapıp yapmadığı, madde kullanımı ve sosyal hayattaki stressör varlığı açısından sorgulanmalıdır.
- **Aile Öyküsü:** Ailede var olan kanama bozuklukları, infertilite, menstruel bozukluklar, tiroid hastalığı ve maligniteler sorgulanmalıdır.

Fizik Muayene:

Fizik muayene bulguları tanıya yaklaştırmaya yardımcı olmaktadır.

Genel olarak fizik muayene şunları içermelidir:

- Boy, kilo ve kol açıklığı mesafesinin ölçülmesi
- Vücut yağ dağılımının değerlendirilmesi (Cushing ve Turner sendromları açısından)
- Hirsütizm, akne ve erkek tipi saç dökülmesi gibi androjen fazlalığı durumlarının değerlendirilmesi (PCOS açısından)
- Tiroid bezi palpasyonu (büyüme ve diğer anormallikler açısından)
- Ciltte morarma ve diş etlerinde kanamanın değerlendirilmesi (kanama bozuklukları açısından)
- Lenf nodlarının değerlendirilmesi (Lenfadenopati malignite belirtisi olabilir)
- Memelerin seksüel olgunluk derecesinin ve galaktore varlığının değerlendirilmesi (Meme gelişiminin olması östrojenizasyonun kanıtıdır.)
- Karın palpasyonu yapılması (adneksiyel kitle ya da gebelik durumları açısından)
- Özellikle ağır menstruel kanaması olan hastalarda; saçlı derinin saçların incilmesi durumu, cilt kuruluğu, aşırı terleme, akantozis nigrikans varlığı ve anormal kanama belirtileri açısından (morarma,peteşiler vs.) muayenelerinin yapılması gerekir (34, 38, 61)

Genel fizik muayeneden sonra dış genital organların muayenesi yapılır. Dış genital muayene; seksüel maturasyonun belirlenmesi için kasık kıllarının gelişimi, klitoral boyut ve hymenin değerlendirilmesini içermektedir. Ayrıca perineal travma, vulvar lezyonlar ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından da değerlendirmek önemlidir. Perineal travma varlığında adölesan çağıdaki kızlar cinsel saldırı ve istismar açısından özellikle sorgulanmalıdırlar. İstismar şüphesi varlığında; muayene ağız, memeler, genital organlar, uyluk içleri,perinesel bölge, kalça ve anüsü de içerecek şekilde yapılmalıdır (62).

Pelvik muayene; özellikle cinsel aktif olmayan adölesanlardasıkıntılı olabilmektedir. Kanama şiddetli değilse ve medikal tedavi gereksinimi varsa; pelvik ve rektal muayene ertelenebilir. Dijital muayene rahatsız edici ya da mümkün değilse; rektoabdominal muayene yardımcı olabilir.

Dijital ve/veya spekulum muayenesinin mümkün olmadığı durumlarda; abdominal yolla yapılan pelvik ultrasonografi klinisyene fayda sağlar.Abdomi-

nal pelvik ultrasonografi ile adölesanlarda pelvik anatomi, yapısal anomaliler, leiomyomlar, polipler, ovaryan kitleler ve overlerde periferik dizilimli çok sayıda folikül kisti varlığı (PCOS açısından) değerlendirilebilmektedir.

Vajinal septum, uterin septum, uterin duplikasyon ve vajinal ageneziden şüphelenildiği durumlardapelvik ultrasonografik inceleme anatomisinin netleşmesine yardımcı olamıyorsa; anatomik anormallikleri tanımlamada manyetik rezonans görüntüleme fayda sağlayabilir (55).

Laboratuvar Testleri

Anormal kanamayla gelen adölesanlarda öncelikle cinsel öyküden bağımsız olarak gebeliği dışlamak için gebelik testi istenmelidir. Gebelik durumunun olmadığı tespit edildikten sonra hasta değerlendirmeye alınır.

Ağır menstrüel kanaması olan hastalarda; bir kanama bozukluğu olabileceği şüphesi akla gelmelidir ve laboratuvar değerlendirmesi için; tam kan sayımı, periferik kan yayması, ferritin düzeyi, protrombin zamanı(PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı(aPTT), fibrinojen düzeyi, plazma von Willebrand faktör (vWF) antijeni, plazma vWF aktivitesi(ristosetin kofaktör aktivitesi), faktör 8 aktivitesi parametreleri istenmelidir. Faktör 8 ve VWF seviyelerinin ekzojen östrojen ile indüklenebileceği düşünülerek,eğer oral kontraseptif tedavi planı varsa; tedaviye başlamadan önce laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır (63-65)

Bu testlerin dışında tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için TSH düzeyi de bakılmalıdır (66).

Tedavi Yaklaşımları

Anormal kanamalar; normal menstruel siklusun dışında gelişen ya da aşırı olan kanamaları ifade eder. Anovulatuvar kanamalar, adölesanlarda anormal uterin kanamaların birincil nedenidir. Anovulatuvar kanamaların en sık nedeni; hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın immatüritesidir ve menarştan sonraki ilk 1-2 yıl içerisinde olması beklenir.Bu aksın olgunlaşmasıyla birlikte kanamalar da düzelmektedir (35).

Bu bölümde anovulatuvar kanamalara tedavi yaklaşımı anlatılacaktır. Anovulasyon nedenli kanamalar dışındaki kanamalara yaklaşım reproduktif çağdaki anormal kanamalar bölümünde anlatılacaktır.

Anovulatuvar kanamaların şiddeti hafif-orta-şiddetli olmak üzere sınıflandırılır ve tedavi yaklaşımları bu sınıflandırmalara göre farklılıklar göstermektedir.

- **Hafif:** Normal adetlerden daha uzun süren (>7 gün) veya en az iki ay boyunca daha sık (<24 gün) görülen siklusları ve menstruel kanamada hafif veya orta derecede artışı ifade eder. Hemoglobinin genellikle normaldir (≥ 12 g/dL) ya da hafif azalmış olabilir (10-12 g/dL).
- **Orta:** Orta derecede uzun süren (>7 gün) veya 1-3 haftada bir sık görülen siklusları ve menstruel kanamada orta veya ağır derecede artışı ifade eder. Hemoglobinin genellikle ≥ 10 g/dL seviyesindedir.
- **Şiddetli:** Hemoglobinin seviyesinde azalmaya (<10 g/dL) ve hemodinamik instabiliteye neden olabilen ya da olmayabilen ağır kanamaları ifade eder (39).

Anovulatuvar kanama yönetiminin amaçları; hemodinamik instabilitenin sağlanması, aneminin düzeltilmesi (akut veya kronik), normal menstruel siklus döngüsüne dönüş, kanamanın tekrarlanmasının önlenmesi ve anovulasyonun anemi, infertilite ve endometrial kanser gibi uzun dönem sonuçlarının önlenmesidir (67)

Anormal kanaması olan hastalar demir eksikliği anemisi riski altındadır ve bu hastalarda demir eksikliği tedavisi yaklaşımı önemli bir husustur. Hafif veya orta derecede anovulatuvar kanaması ve asemptomatik anemisi olan hastalarda (Hemoglobin 10-12 g/dl arası) günlük 60 mg elementer demir takviyesi önerilmektedir. Şiddetli anovulatuvar kanaması olan hastalarda ise; hasta stabil hale getirilip oral tedavi alabilecek duruma gelir gelmez, demir eksikliğinin ciddiyetine bağlı olarak günde bir veya iki kez 60 mg elementer demir takviyesi önerilmektedir (63)

Hafif Anovulatuvar Kanamaların Akut Yönetimi

Hafif anovulatuvar kanaması olan, hemoglobini normal olan, kontrasepsiyon isteği olmayan ve kanamadan dolayı yaşam kalitesinin etkilenmediğini belirten hastalara gözlem önerilmektedir.

Hafif anovulatuvar kanaması olup hemoglobini 10-12 g/dl olan hastalarda ise; gözlem veya endometriyum stabilizasyonu için hormonal tedavi önerilmektedir. Bu hormonal tedavi rejimleri; orta derece anovulatuvar kanaması olan hastalarda uygulananla aynıdır.

Ayrıca hemoglobinin seviyesi 10-12 g/dl olan hastalarda demir takviyesi de önerilmektedir (68)

Kanama daha şiddetli hale gelmezse ya da uzamazsa 3-6 ay arası hasta izlenmelidir (69).

Orta Seviyede Anovulatuvar Kanamaların Akut Yönetimi

Orta seviyede anovulatuvar kanaması olan hastalar genellikle ayaktan tedavi edilmektedirler. Tedavi genel olarak endometrial stabilizasyonu sağlamak için hormonal tedaviyi içermektedir. Hormonal tedavi rejimi şu an aktif kanama olup olmamasına göre değişkenlik göstermektedir (61).

Anovulatuvar kanaması olan adölesanların çoğu hormonal tedaviye yanıt vermektedirler. Tedaviye yanıtız hastalarda diğer olası tanılar (kanama bozuklukları, PCOS, enfeksiyonlar ve uterin patolojiler gibi) düşünülmelidir (70).

Orta seviyede anovulatuvar kanaması olan hastalarda genellikle hafif anemi vardır (Hemoglobin 10-12 g/dl arası) ve hastalara demir takviyesi yapılmalıdır (39).

- **Aktif kanaması olmayan hastalarda;** yalnızca oral progestin rejimleri (Noretindron asetat her adetın ilk 5-10 günü boyunca her gece oral 2,5-5 mg olarak ya da mikronize progesteron her adetın ilk 12 günü boyunca her gece oral 200 mg olarak) kullanılabilir. Noretindron asetat; endometriyumu stabilize etmeye yardımcı olup genellikle hızlı bir şekilde etki etmektedir. Oral mikronize progesteron ise endojen progesteron ile kimyasal olarak aynı olan bir biyoözdeştir (71). Hastalar tedavi başlangıcında düzensiz lekelenme şeklinde kanama olabileceği konusunda uyarılmalıdır. Kombine östrojen-progestin rejimleri ise; monofazik ve progestine ilave olarak oluşabilecek ani kanamayı önleyebilme açısından etinil estradiol de içermektedirler.
- **Aktif kanaması olan hastalarda;** östrojenin hemostaza da olan katkısı nedeniyle sadece progestin içeren tedavi yerine kombine östrojen-progestin oral kontraseptifler tercih edilmektedir. Sadece progestin içeren preparat önerilecekse; hastalara kanama durana kadar günlük 5-10 mg noretindron kullanımını önerilmektedir. Östrojen tedavisine kontrendike bir durum varlığında sadece progestin içeren preparatlar gündeme gelebilir (72). Aktif kanaması olan hastalarda bir çok farklı kombine oral kontraseptif tedavi rejimi önerilmektedir. Genel kullanım olarak; ilk 2-7 gün boyunca 8 saatte bir, sonrasında 2-7 gün boyunca 12 saatte bir ve sonrasında yine doz azaltılarak 21 günde en az günlük bir oral tablet alacak şekilde tedavi düzenlenir. Kanamalar genel olarak 24-48 saat içerisinde azalmaktadır. Bu tedavi rejimleri esnek ve farklı kliniklerde farklı kullanımları da mevcuttur (73-76). Bu tedavilere ek olarak traneksamik asit de orta seviyede

anovulatuvar kanaması olan ve aktif kanaması olan hastalarda bir diğer tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Güncel yaklaşımda; 8 saatte bir, 1000-1500 mg oral tedavi önerilmektedir (71)

Ciddi Anovulatuvar Kanamaların Akut Yönetimi

Bu hastalar öncelikle hemodinamik açıdan değerlendirilirler. Hemodinamik instabilite bulguları varsa (taşikardi, hipotansiyon gibi), aktif ağır menstruel kanama ve kan transfüzyon ihtiyacı varsa (hemoglobin < 7 g/dl), yorgunluk gibi semptomatik anemi bulguları varsa, 24 saatlik kombine oral kontraseptif tedaviye rağmen devam eden ağır menstruel kanama varsa ya da cerrahi müdahale gereksinimi tespit edilirse bu hastalar hospitalize edilerek değerlendirilirler. Ayrıca bu hastalar pelvik patolojileri dışlama açısından pelvik ultrasonografi ile değerlendirilip, kanama bozuklukları açısından da laboratuvar testlerle araştırılmalıdır. Eğer hormonal bir tedavi planlanacaksa kanama bozukluğu olmadığı tespit edildikten sonra başlanmalıdır (63, 77)

Şiddetli anovulatuvar kanaması olan hastalar hastaneye de yatırılırsa, ayakta tedavi de planlansa ilk müdahale olarak hormonal tedavi planlanmalıdır. Eğer hormonal tedavi başlangıcından sonraki ilk 24-48 saatte kanama kontrol alınamazsa hemostatik ajanların da eklenmesi gündeme gelir. Yine kanama kontrol altına alınamazsa, son çare olarak cerrahi müdahaleler (dilatasyon ve küretaj, vakum aspirasyon vb.) gündeme gelir.

Kombine oral kontraseptif haplar, şiddetli anovulatuvar kanamaların tedavisinde birinci basamak tedavilerdir. Burada tedavi rejimi genel olarak, orta seviyede olan kanamalarda kullanılan dozları artırarak yapılmaktadır. Burada kanama azalana kadar (genelde ilk 24-48 saat) 4-6 saatte bir, daha sonra 3 gün boyunca 8 saatte bir, ardından da iki hafta kadar günde 1 sefer olarak uygulanabilir. Bu dozlar klinisyenlerin tercihlerine göre farklılıklar gösterebilmektedirler (73-76). Hastanın kanaması kontrol altına alınıp, anemisi düzeldikten sonra 3 gün hormonal tedavi kesilerek çekilme kanaması olmasına olanak sağlanmalıdır.

Oral kontraseptif kullanamayan hastalarda ise; sadece progestin tedavisi ve intravenöz konjuge östrojen tedavisi kullanılabilir. Oral progestin tedavisi için sık kullanılan iki azaltma rejimi göze çarpmaktadır: Bunlardan ilki; 7 gün, günde iki kez 5-10 mg noretindron, ardından idame tedavisi başlatılana kadar günde bir kez 5-10 mg noretindron verilmesi şeklindedir. Diğer bir rejimde ise noretindron; 3 gün, günde üç kez 5-10 mg, ardından 7 gün, günde iki kez

5-10 mg, ardından da idame tedavisi başlayana kadar günde bir kez verilmesi şeklindedir (78)

İntravenöz(iv) konjuge östrojen tedavisi ise; şiddetli anovulatuvar kanaması olan, stabil olmayan, oral ilaç alamayan ve 24 saatte kontrol altına alınamayan kanaması olan hastalarda kullanılabilir. İv konjuge östrojen tedavisi, 4-6 saatte bir 25 mg şeklinde uygulanır (77). Genel olarak kanama 4-24 saat içerisinde azalmaktadır. İv konjuge östrojen tedavisi potansiyel bir tromboembolizm komplikasyona sahiptir ve 6 dozdan fazla kullanılmamalıdır (79).

Şiddetli anovulatuvar kanama hormonal tedaviye rağmen 24 saatten fazla sürerse; hastada trombosit disfonksiyonu şüphesi ağır basar ve klasik olarak von Willebrand hastalığı tedavisinde kullanılan traneksamik asit, amino kaproik asit ve desmopressin gibi tedavi ajanları tedaviye eklenebilir. Hastada tromboemboli riskinde artış söz konusu olmadığı sürece traneksamik asit tedavisi yeterli olmaktadır. Traneksamik asitin 5 gün, günde üç kez 1000-1500 mg oral alımı uygundur (63, 80-82)

Dilatasyon ve küretaj (D&C); normal uterin kanaması olan adölesanlarda terapötik kullanımı daha nadirdir ve diğer tedavilere rağmen kanama devam ediyorsa son çare olarak yapılmaktadır (83).

Anovulatuvar Kanamaların Uzun Dönem Yönetimi

Akut kanama epizodunun kontrol altına alınmasından sonra idame tedavisinin yönetimi ; hastalara başlangıçta uygulanan hormonal rejime, hastaların kontrasepsiyon isteğine ve hastaların anemik kalıp kalmadıklarına bağlı olarak değişmektedir.

İdame tedavisi için oral rejimlerin dışında; 'Levonorgestrel salınımı yapan rahin içi araç(LNG-RİA)' ve 'depo medroksiprogesteron asetat', kontrasepsiyon isteyen ve oral ilaçları alamayan hastalar için ek seçeneklerdir (84, 85)

İdame tedavide oral rejim seçenekleri ise şu şekildedirler:

- **Kanama başlangıçta östrojen içeren bir rejimle (oral ya da iv) kontrol edilmişse;** idame tedavisinde hemoglobinin seviyesine göre farklı öneriler bulunmaktadır. Akut kanama kontrol altına alındıktan sonra hemoglobin <10 g/dl olan hastalar için en az üç ay günde bir kez 30- 50 mcg etinil estradiol kullanımı önerilmektedir (Hemoglobin \geq 10 g/dl olana kadar.) (61). Hastanın hemoglobini \geq 10 g/dl olana kadar aylık, ardından >12 g/dl olana kadar her 3-6 ayda bir izlenmelidir. Hastalar tedavinin ilk aylarında düzensiz kanamalar ve ara kanamalar açısından bilgilendirilmelidirler.

Hemoglobin ≥ 10 g/dL hastalara da günde bir kez en az 30 mcg etinil est-radiol kullanımı önerilir ve hemoglobin >12 g/dL olana kadar 3-6 ayda bir izlenirler. İdame tedavisi alan hastaların normal menstruel dengesinin kurulup kurulmadığını kontrol etmek için 3-6 ay sonra tedavi kesilip hasta gözlenebilir (86)

- **Kanama başlangıçta oral progestin ile kontrol edilmişse;** bu hastalara kanama sonrası en az 6 ay süreyle siklik oral progestin rejimine devam etmesi önerilmektedir. Kontrasepsiyon isteği olmayan hastalarda progestin rejimleri içerisinde 'noretindron, mikronize progesteron ve medroksiprogesteron asetat (intramuskuler)' seçenekleri yer alırken, sadece siklik oral progestin rejimleri tercih edilecekse ; 'her siklusun ilk 5-10 günü boyunca her gece 5 mg noretindron' veya 'her siklusun ilk 12 günü boyunca her gece 200 mg mikronize progesteron' seçeneklerinden biri tercih edilebilir. Hasta idame progesteronu alırken kanama meydana gelirse; progesteron kesilmeli veadet görmesine izin verilmelidir (75). Kontrasepsiyon isteği olan hastalarda ise; sadece progestin içeren rejimler arasında; depo medroksiprogesteron asetat, progestin implantlar ve LNG-RIA seçenekleri bulunmaktadır (87). Progestin içeren oral kontraseptifler de bir başka seçenek olabilir ancak adölesanlarda uyum kolaylığı açısından diğer seçenekler daha ön plana çıkmaktadırlar.

Uzun Dönem İzlem

Anovulatuvar kanama öyküsü olan hastalarda, oluşabilecek potansiyel sekel-ler(kronik anemi, infertilite, endometrial kanser vs.) açısından uzun dönemli takip esastır. Adölesanlarda en az üç ayda bir adet görülmesi beklenir. Hormonal tedavi sonra üç aydan daha uzun bir süre adet görülmediyse (gebelik durumu harici) hasta endokrin açıdan değerlendirilmeli ve çekilme kanamasını indüklemek amacıyla progesteron içeren tedavi verilmelidir (69).

Kronik anovulasyon 2-3 yıldan fazla sürmesi hastalarda endometrial hiperplazi ve artmış endometrial karsinom riski ile ilişkilidir. Bu hastalarda endometrial biyopsi alınması gerekliliği ortaya çıkmaktadır (88).

REPRODÜKTİF DÖNEM KANAMALARI

Normal menstruel siklus dışında görülen her kanama, yani; 24 günden daha kısa veya 38 günden daha uzun aralıklarla ya da 8 günden uzun süren adet kanamaları anormal kanama olarak adlandırılmaktadır (71).

Hastanın fiziksel, duygusal ya da sosyal yaşam kalitesini bozan, siklus başına 80 ml'den fazla olan kanamalar ise; '**ağır menstruel kanamalar**' olarak adlandırılırlar (89).

2018 yılında anormal uterin kanama terminolojisine menstruel siklusla ilgili anormalliklerin dışında bir de '**intermenstruel kanamalar**' eklendi. Bunlar düzenli başlangıcı olan sikluslar arasında görülen kanamaları tarif etmek için kullanılırlar. Bu tip kanamaların '**siklik olanlar**' ve '**siklik olmayanlar(öngörülemeyen)**' olmak üzere iki tipi vardır (40). Siklik intermenstruel kanamalar daha çok hormonal nedenlerle olurken, siklik olmayan intermenstruel kanamalar ise daha çok servisit, endometrit ve servikal veya endometrial polipler gibi daha malign olmayan lezyonlarla ilişkilidirler ve en sık görülen semptomları postkoital kanamadır (90, 91).

Reproduktif Dönemde Anormal Kanama Nedenleri

Servikal Kanama Nedenleri

- **Servisit:** Spesifik olmayan inflamatuvar değişiklikler ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar nedeniyle servisit sık görülebilir ve postkoital kanamalar olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Servikse temasla kanama ve çilek görünümü (kolpitis makularis) **trichomonas vaginalis enfeksiyonu** için patognomiktir (92).
- **Servikal polipler:** Genellikle asemptomatik olmalarına rağmen nadiren postkoital lekelenmeye ve sporadik kanamalara neden olabilirler. Polipler semptomatikse, büyükse (≥ 3 cm) ve atipik görünüyorsa çıkarılmalıdırlar. Nadir de olsa malignite potansiyelleri vardır (93).
- **Ektropion:**Ekzoservikste servikal kolumnar epitelin varlığı olarak tanımlanmaktadır.. Bu doku daha frajildir ve örneğin cinsel ilişki sırasında veya spekulum muayenesi sırasında kanama izlenebilir (94)
- **Pelvik organ prolapsusu:** Serviksin tamamen dışarı prolabe olması sonucu; ülserasyon, travmalar ya da enfeksiyon gibi sekonder nedenlere bağlı olarak kanamalar meydana gelebilir.
- **Travma:**Hem rızayla olan hem de cinsel saldırıdan sonra servikal yırtılmanın sonucu olarak kanama meydana gelebilir (95)
- **Endometriozis:** Konizasyon gibi servikal bir prosedür öyküsü olan hastalarda servikste ektopik endometriozis olabilir.Bu duruma bağlı akut, postkoital veya intermenstruel kanama görülebilmektedir (96).

- **Servikal kanser:** Semptomatik olan hastalarda başvuru sırasında en yaygın olan semptomlar; irregüler veya ağır menstruel kanama ve postkoital kanamadır (97)
- Vajinal Kanama Nedenleri
- **Vajinal atrofi:** Postmenapozal ve postpartum hastalarda östrojen eksikliğinden kaynaklanıp cinsel ilişkiyle kanama veya lekelenme görülebilmektedir (98).
- **Vajinit ve vajinal ülserler:** Daha çok prepubertal çağda üzere; başta A grubu beta hemolitik streptokok ve Shigella'nın sebep olduğu vajinal enfeksiyonlar ve vajinal tutulumu olan ülseratif hastalıklar (Herpes, sifiliz ve şankroid gibi) kanamaya sebep olabilirler (9, 10, 99)
- **Benign kitleler:** Bunlar; gartner kanalı kistleri, vajinal polipler ve vajinal adenozisi içerir. Sürtünme ve travma olmazsa kanama çok nadir görülmektedir.
- **Vajinal travma:** Vajinal travma sonucu olan kanamaların çoğu penetran bir travma ile meydana gelmektedir. Zorla cinsel ilişki, yabancı bir cisimle penetrasyon, bisiklet kazaları, jetski ve su kaydıraklarındaki basınçlı su gibi hidrolik ve pnömotik kuvvet nedenli olabilmektedir (95)
- **Toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu:** Özellikle antibiyotikler olmak üzere çeşitli ilaçların neden olduğu bu durumlar, vulvar ve vajinal dokularda destrüksiyone sebep olmaktadır (100)
- **Radyasyon tedavisi:** Radyasyon tedavinin geç dönemde görülen toksik etkilerine bağlı nadir görülen vajinal ülserasyon ve nekroz durumlarında kanama olabilmektedir (101).
- **Vajinal kanser:** Vajinal kanserlerin primeri nadir olup, çoğunlukla metastatiklerdir. Daha çok yaşlılarda ve postmenapozal kadınlarda görülen bu hastalıkta genellikle en sık klinik prezentasyon; ağrısız vajinal kanamadır (102).

Vulvar Kanama Nedenleri

- **Enfeksiyon:** Cinsel yola bulaşan hastalıklar vulvada kolayca kanayabilen frajil lezyonlara sebep olabilirler (Örneğin; sifilitik şankr, herpes simplex virüs, haemophilus ducreyi-şankroid, granüloma inguinale-donovanyozis, lenfgranüloma venerum vb.).
- **Benign lezyonlar:** Epidermal sebace kistler, kondilomlar ve anjiyokeratom gibi benign lezyonlar; kaşıma ya da giysilerin sürtünmesine bağlı kanaya-

- bilirler. Ayrıca vulvar liken skleroz olgularında da muayene veya cinsel ilişki sırasında lezyonlardan kaynaklı yarılma ve kanama da görülebilir (103).
- **Ülseratif ve kabarcıklı lezyonlar:** Büllöz pemfigoid ve sktrisyel pemfigoid gibi vulvada gelişebilen otoimmün dermatolojik lezyonlarda; lezyonların frajilitesi ve sürtünmeden dolayı nadiren kanama görülebilir.
 - **Vulvar travma:** Şiddetli cinsel aktivite, cinsel saldırı veya kazalar nedeniyle olabilmektedirler (104).
 - **Vulvar kanser:** Diğer jinekolojik malignitelere göre çok nadir görülmektedir ve nadiren oluşabilecek vulvar lezyonun ülserleşmesiyle kanama görülebilir (105).

Uterin Kanama Nedenleri

Uterus, genital sistem kanamalarının en olası kaynağıdır. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Derneği (FİGO) tarafından 2011 yılında gebe olmayan reproduktif çağıdaki hastalarda görülen anormal uterin kanamalar (AUK) için revize edilmiş bir terminoloji sistemi ortaya koyulmuştur. **PALM COEİN Sistemi** olarak tanıtılan bu sisteme göre anormal uterin kanamanın olası nedenleri; **yapısal nedenler** (Polip Adenomyozis, Leiomyom, Malignite ve hiperplazi) ve **yapısal olmayan nedenler** (Koagülopati, Ovulatuvar disfonksiyon, Endometriyal, İyatrojenik, Henüz sınıflandırılmamış nedenler) olmak üzere dokuz temel kategoride sınıflandırılmışlardır (42).

- **Polipler (AUK-P):** Endometrial polipler anormal uterin kanamanın yaygın bir nedenidir. Polip varlığında yaklaşık %68 oranında anormal uterin kanama izlenmektedir.Çoğu benigndir. En sık semptom; intermenstruel kanama ve ıkınma veya ağır kaldırmayla görülebilen ağrıdır.Daha nadir olarak da ağır menstruel kanama, postkoital kanama veya postmenapozal kanama da görülebilmektedir. Prevalans yaşla birlikte artar (90).
- **Adenomyozis (AUK-A):** Adenomyozis; endometriyal bez ve stromanın myometriyumun içinde bulunduğu bir bozukluktur.Adenomyozisin başlıca semptomları ağır menstruel kanama ve dismenoredir. AUK'lardaki rolü tam anlaşılamamıştır. Genel olarak adenomyozis; global olarak büyümüş bir uterusla karşımıza çıkmakta ve genellikle uterin leiomyom ve endometriozisi olan hastalarda görülmektedir (106).
- **Leiomyomlar (AUK-L):** Leiomyomlar kadınlarda en sık görülen pelvik neoplazmlardır. Kadınların hayatları boyunca yaklaşık %70'inde tespit edilebilirler. %70' asemptomatik olmasına rağmen, semptomatik olanlarda

ise ; en sık ağır ve/veya uzun süren uterin kanamayla karşımıza çıkmaktadırlar. Kanamalar en sık submukozal miyomlarda görülmektedir (107). İntramural miyomlar da ağır veya uzun süreli adet kanamaları ile ilişkilidirler; ancak subserozal miyomlar ağır adet kanaması için bir risk teşkil etmezler.

- **Malignite ve hiperplazi (AUB-M) :** Endometriyal hiperplaziler, özellikle de atipili olanlar endometriyal kansere ilerleme riski fazlalığı nedeniyle klinik öneme sahiptirler. Endometriyum kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Endometriyum kanseri daha çok ileri yaşta görülmesine rağmen 50 yaşın altında %7, 40 yaşın altında ise %2-5 görülmektedir. Endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseri tipik olarak kendilerinin anormal uterin kanama ile gösterirler. 45 yaş üzeri her türlü anormal kanamada endometriyal hiperplazi (atipili) ve kanseri dışlamak için endometriyal örnekleme almak gerekmektedir (108). Vajinal kanama şikayeti, postmenapozal kadınlarda endometriyal kanserin en yaygın klinik prezentasyonudur. Özellikle endometriyal hiperplazi veya kanser için risk faktörleri mevcutsa; tüm postmenapozal kadınlar araştırılmalıdır. Unutulmamalıdır ki endometriyal kanserin %20'lik kısmı premenapozal kadınlarda görülmekte ve anormal uterin kanaması olan premenapozal kadınlarda bu olasılık da akla getirilerek değerlendirme yapılmalıdır (109).
- **Koagülopati (AUB-C):** Koagülopatiler genellikle ağır menstruel kanamaya sebep olurlar. Reprodüktif çağıdaki ağır menstruel kanaması olanların yaklaşık %10-17'sinde kanama bozukluklarına rastlanmaktadır ve bu hastalarında yaklaşık %12'sinde ağır kanamaya sekonder gelişen anemi nedeniyle hospitalizasyon gereksinimi olmaktadır. **Von Willebrand hastalığı** en yaygın görülen kanama bozukluğu olarak karşımıza çıkar. Ağır menstruel kanaması olan kanama bozukluklarının yaklaşık %36'sında von Willebrand hastalığına rastlanmaktadır (38).
- **Ovulatuvar disfonksiyon (AUK-O):** Bu hastalardaki kanamanın patofizyolojisi; seks steroidlerinin üretiminin sıklık olmamasıdır. Bu bağlamda anovulatuvar hastalarda ; üretilen östrojeni karşılayan yeterli progesteron üretiminin olmaması , karşılanmayan östrojenin sürekli olarak endometriyum proliferasyonunu uyarmasına neden olur. Sonuç olarak mevcut doku kanlanması kalınlaşmış endometriyumun beslenmesine yetmez ve fokal nekroz ve dökülmeler olur. Bu kanamalar genelde düzensizdirler. Genel olarak ovulatuvar disfonksiyona neden olan etiyojiler şunlardır: Daha

sık olarak; üreme çağıının uç noktaları (menarş sonrası ve menapoz geçişi) ve polikistik over sendromu, daha nadir olarak ise; tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, over ve adrenal bez tümörleri, karaciğer ve böbrek hastalıkları, ilaç kullanımı, stres ve yetersiz beslenmedir (110).

- **Endometriyal (AUK-E):** Endometriyal nedenli anormal uterin kanamaların aslında bir ekartasyon tanısıdır. Yani ovulasyonun normal olduğunu düşündüren, önceden tahmin edilebilir sıklık adetler ve ağır menstruel kanama veya intermenstruel kanama görülür; ancak ortada anormal uterin kanama içi açıklanabilir bir neden yoktur (91). AUK-E esas olarak menstruasyonda kanamanın durdurulmasındaki lokal endometriyal hemostaz bozukluklarından (tromboliz ve prostoglandinler kaynaklı) kaynaklanmaktadır (111). Endometrit ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi endometriyumun inflamatuvar hastalıkları da AUK-E'ye sebep olmaktadır (112, 113).
- **İyatrojenik (AUK-I):** Kontrasepsiyon amacıyla kullanılan kombine oral kontraseptifler, sadece progestin içeren kontraseptifler ve rahim içi araçlar ile menapoz sonrası hormon replasman tedavileri, antikoagülanlar ve antidepresanlar AUK-I'ya sebep olabilmektedirler (42).
- **Henüz sınıflandırılmamış (AUK-N): Sezaryen skar yeri defektleri (ist-mosel);** postmenstruel lekelenme olarak karşımıza çıkar (114). AUK'nın nadir bir nedeni olan **uterusun arteriyo-venöz malformasyonu** ise; artmış myometrial vaskülarite ile karakterizedir (115). Ayrıca "**sarkoidoz**" kadın genital sistemde en sık uterusu etkiler ve bu hastalar da AUK ile başvuruabilirler (116).

Fallopian Tüp Kaynaklı Kanama Nedenleri

PID ile ilişkili salpenjit ve fallop tüpü kanserleri çok nadir vaginal kanama kliniğiyle karşımıza çıkabilirler.

Ovaryan Kaynaklı Kanama Nedenleri

Over kanserleri nedeni çok nadir vaginal kanama izlenebilir.

Hastaların Değerlendirilmesi

Reprodüktif çağıdaki hastaların değerlendirilmesi; adolesan çağıdaki hastaların değerlendirilmesiyle benzer yaklaşımlar içerirler. Yine ilk olarak hastaların hemodinamik açıdan stabil olup olmadığı değerlendirilir. Hastanın durumuna

göre hospitalize edilerek ya da ayaktan takip planlaması yapılır. Ardından tüm hastalarda öncelikle gebelik varlığı için test istenir.

İlk Değerlendirme

Anamnez: Hastadan kapsamlı bir anamnez alınır. Yine benzer şekilde; hastanın menstruel siklus düzeni, geçmişte sezaryen veya myomektomi gibi geçirilmiş ameliyatlarının olup olmadığı, herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanıp kullanılmadığı, endometriyal kanser için risk faktörü olup olmadığı, kanama bozukluğu varlığı, endokrin hastalık varlığı ve kullanılan ilaçlar sorgulanır.

Fizik muayene: Genel fizik muayenenin amacı; ateş, ekimoz ve büyümüş tiroid bezi gibi sistemik hastalık bulgularını incelemenin yanı sıra hirsütizm, akne ve kliteromegali gibi hiperandrojenizm bulgularını değerlendirmektir. Örneğin; reproduktif çağda en sık görülen iki endokrin hastalıktan biri olan PCOS'lu hastalarda akantozis nigrikans görülebilmekte iken, bir diğer hastalık olan hiperprolaktinemi ise galaktore görülebilmektedir (117, 118). Genel muayenenin ardından tam bir pelvik muayene yapılmalıdır. Bu muayenede; vulva, vajina, serviks, üretra, anüs veya perineden olası kanama bölgeleri dikkatle değerlendirilir. Uterusun boyutu ve konturları değerlendirilir. Örneğin normalden büyük bir uterus; gebelik, leiomyom, adenomyozis ya da uterin maligniteler için ön fikir verebilmektedir. Son olarak da adneksiyel kitle ve hassasiyet varlığı da araştırılmalıdır.

İkincil Değerlendirme

İkincil değerlendirme; alınmış olan anamnez ve fizik muayeneden elde edilen bilgiler doğrultusunda şekillenir. Burada hastalar değerlendirilirken; "**kanama paterni**" ve "**endometriyal kanser için risk faktörlerine yatkınlık**" açısından değerlendirilmektedirler.

Kanama Paternine Göre Değerlendirme

Ağır Menstruel Kanama

- **Görüntüleme Yöntemleri:** Ağır menstruel kanama izlenen hastada öncelikle olası nedenlere yönelik görüntüleme yöntemleri kullanılır. Pelvik ultrasonografi anormal uterin kanaması olan hastalarda ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Vajinal muayene yapılmaması için herhangi bir neden olmadıkça öncelikle vajinal ultrasonografi yapılır. Transvajinal de-

ğerlendirme uterusun veya adnekslerin değerlendirilmesine yeterince izin vermiyorsa ya da büyük bir pelvik kitle mevcutsa abdominal ultrasonografi yapılır. Ultrasonografi anatomik ve vasküler uterin patolojiler ile adneksiyel lezyonları karakterize etmede etkilidir (119). Uterin leiomyomlar, adenomyozis ve endometrial polipler gibi daha yaygın görülen nedenler ve uterin arteriyovenöz malformasyon gibi daha nadir nedenlerin saptanmasında ultrasonografi oldukça etkilidir (120). Yapılan ultrasonografiye dayanarak intrakaviter patolojiden (endometriyal polipler, submukozal miyomlar ve intrakaviter komponenti olan intramural miyomlar gibi) şüphelenilen durumlarda; hasta salin infüzyon sonohisterografi (SİS) veya histeroskopi ile değerlendirilir (121, 122). Manyetik rezonans görüntüleme ise; yalnızca ultrasonografide net değerlendirilemeyen lezyonlar ve olan lezyonları daha da karakterize edebilmek için kullanılabilir. Ancak anormal uterin kanamaların pelvik değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografinin yeri yoktur.

- **Laboratuvar Testleri:** Ağır menstruel kanaması olan hastalarda öncelikle aneminin değerlendirilmesi adına tam kan sayımı ve serum ferritin düzeyi ölçümleri değerlendirilmelidir. Ardından bir kanama bozukluğu olabileceği akla gelmeli ve hastadan ilave olarak periferik kan yayması, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen düzeyi, plazma von Willebrand faktör (vWF) antijeni, plazma vWF aktivitesi (ristosetin kofaktör aktivitesi), faktör 8 aktivitesi parametreleri istenmelidir (63-65). Bu testlerin dışında herhangi bir tiroid fonksiyon bozukluğunun olup olmadığını değerlendirmek için TSH seviyesine de bakılmalıdır (66).
- **Endometriyal Örneklem:** Uterin malignite şüphesi veya risk faktörü olan ağır menstruel kanamalı hastalarda endometriyal örneklem yapılmalıdır (123).

İntermenstrüel Kanama

- **Görüntüleme Yöntemleri:** Olası intermenstrüel kanama nedenleri olan servikal anormallikleri (servikal polipler, servisit, ektropion, servikal kanser vb.), uterin anormallikleri (kronik endometrit ve endometriyal polip vb.) ve istmoseli değerlendirmek için kullanılacak görüntüleme yöntemleri yine ağır uterin kanamaların değerlendirilmesindeki gibidir.
- **Laboratuvar Testleri:** İntermenstrüel kanaması olan hastalarda genellikle herhangi bir laboratuvar testine gereksinim yoktur.

- **Endometriyal Örneklem:** Yine uterin malignite riski veya şüphesi olan ve kronik endometrit şüphesi olan intermenstrüel kanamalı hastalarda endometriyal biyopsi endikasyonu vardır (123).

İrregüler Kanama

- **Görüntüleme Yöntemleri:** Düzensiz kanamaların en sık sebebi olan ovulatuvar disfonksiyon nedenli kanamalardan sadece polikistik over sendromu nedenli olanlar ultrasonografiyle değerlendirilebilirken, diğer sebepler için herhangi bir görüntüleme yöntemi gereksinimi yoktur.
- **Laboratuvar Testleri:** Anovulatuvar kanamaya neden olabilecek durumlar için ayrı ayrı parametreler istenir.
 - Tiroid hastalığını dışlamak için; TSH düzeyi ölçülmelidir.
 - Anovulatuvar kanama, amenore veya galaktore şikayeti olan hastalarda hiperprolaktinemiye değerlendirmek için; prolaktin düzeyi ölçülmelidir.
 - Düzensiz kanaması ile hirsütizm ve akne gibi androjen fazlalığı olan hastalarda; androjen düzeyleri ölçülmelidir.
 - Prematür ovaryan yetmezlikten şüpheleniliyorsa; FSH düzeyi ölçülmelidir. Eğer hipotalamik disfonksiyondan şüpheleniliyorsa; FSH, LH ve östradiol düzeyleri ölçülmelidir.
 - Nadir bir anormal uterin kanama nedeni olarak östrojen salgılayan over tümörlerini dışlamak için de östradiol düzeyleri ölçülebilir.
- **Endometriyal Örneklem:** Tipik olarak altı ay veya daha uzun süredir olan düzensiz adet kanamaları varlığında artmış olan endometriyal hiperplazi/neoplazi riski nedeniyle endometriyal örneklem yapılmaktadır (123).

Tedavi Seçimi

Bilinen Bir Primer Etiyolojisi Olan Hastalar

Bu hasta grubuna bilinen yapısal lezyonları, endokrin patolojileri, enfeksiyonları veya kanama bozuklukları olan hastalar dahildir. Burdaki temel tedavi prensibi; altta yatan etkenin tedavi edilmesidir.

Yapısal Lezyonlar

- **Submukozal fibroidler;** Uterus leiomyomlarının çoğu asemptomatik seyreder ve tedavi gerektirmezler. Yaklaşık olarak %20-50'si semptomatik olup; normal uterin kanama, demir eksikliği anemisi ve infertilite gibi problem-