

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALI

**SEZARYAN SKAR GEBELİĞİ OLAN HASTALARIN
PLAZMALARINDA SERBEST AMİNOASİT VE KARNİTİN
SEVİYELERİNİN ÖLÇÜLÜP SAĞLIKLI GEBELERDEKİ
DEĞERLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer TAMMO

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hacer UYANIKOĞLU

ŞANLIURFA

2019

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALİ

**SEZARYAN SKAR GEBELİĞİ OLAN HASTALARIN
PLAZMALARINDA SERBEST AMİNOASİT VE KARNİTİN
SEVİYELERİNİN ÖLÇÜLÜP SAĞLIKLI GEBELERDEKİ
DEĞERLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ömer TAMMO

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hacer UYANIKOĞLU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir/desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2019

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Araştırma Görevlisi Dr. Ömer TAMMO'nun hazırladığı "Sezaryan Skar Gebeliği Olan Hastaların Plazmalarında Serbest Aminoasit ve Karnitin Seviyelerinin Ölçülüp Sağlıklı Gebelerdeki Değerlerle Karşılaştırılması" başlıklı tezi 18./10/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Muhammet Erdal SAK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. M. Erdal SAK
Harran Univ. Tıp Fak.
Kadın Hast. ve Doğum A.B.D.
Dip. Tes. No:102927 - Uzm. Tes. No:68752

ÜYE

Doç. Dr. Mehmet Sıddık EVSEN
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÜYE

Doç. Dr. Hacer UYANIKOĞLU
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 24/10/2019 tarih ve 2019/45/104 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ONAY
18/10/2019

DEKAN

Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresi boyunca bilgi, beceri, hekimlik ve cerrahi hekimlik inceliklerini, tecrübelerini büyük bir özveri ile aktarıp; yardımlarını eksik etmeyen tez danışmanım sayın hocam Doç.Dr. Hacer Uyanıkoğlu ve hocalarım Doç. Dr. M. Erdal SAK, Doç. Dr. Neşe Gül HiLALİ Doç. Dr. Adnan İncebiyik, Doç.Dr. Sibel SAK ve Dr. Öğr. Üyesi Mert Ulaő BARUT'a teşekkür ederim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlığı boyunca her türlü zorlukları beraber atlattığımız çok değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Hastanemizde asistanlık dönemim boyunca beraber çalıştığım, acı, tatlı anılar paylaőtığımız tüm servis hemőirelerine ve çalışanlarına teőekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve en zor zamanlarımda beni destekleyen aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer TAMMO

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLARI DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
RESİMLER DİZİNİ	VII
GRAFİKLER DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR	X
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fertilizasyon Ve İmplantasyon	3
2.2. Zigot	4
2.3. Blastokist	5
2.3.1. Blastokist İmplantasyonu	6
2.4. Trofoblast	7
2.4.1. Trofoblast Farklılaşması	7
2.4.2. Erken Trofoblast İnvazyonu	10
2.5. Sinsitiyotrofoblast İçinde Lakün Oluşumu	11
2.6. Plasental Organizasyon	11
2.6.1. Koryon Villus	11
2.6.2. Villus Yapısı	12
2.7. Plasenta Ve Koryon Gelişimi	13
2.7.1. Koryon Ve Desidua Gelişimi	13
2.8. Endometriumun Trofoblast İnvazyonu	14
2.8.1. Spiral Arterlerin İnvazyonu	15
2.8.2. Maternal Kan Akışının Oluşması	16
2.8.3. Villus Dallanması	16
2.9. Plasental Büyüme Ve Olgunlaşma	17
2.9.1. Plasental Büyüme	17
2.9.2. Plasental Olgunlaşma	18

2.10. Sezaryen	19
2.10.1. Sezaryen Tanımı	19
2.10.2. Sezaryen Tarihçesi	20
2.10.3. Sezaryen Sıklığı	21
2.10.4. Sezaryen Endikasyonları	22
2.10.4.1. Maternal Endikasyonlar	22
2.10.4.2. Feto-Maternal Endikasyonlar	23
2.10.4.3. Fetal Endikasyonlar	23
2.10.5. Sezaryen Tekniği	24
2.10.5.1. Preoperatif Hazırlık	24
2.10.5.2. Cilt İnsizyonları	25
2.10.5.3. Histerotomi	26
2.11. Ektopik Gebelik	29
4.11.1. Etyoloji ve Risk Faktörleri	30
2.12. Sezaryen Skar Gebeliği	32
2.12.1. Sezaryen Skar Gebeliğe Genel Bakış	32
2.12.2. Ssg İnsiadansı Ve Sd'un Skar Gebelikteki Rolü	32
2.12.3. Sezaryen Skar Gebeliğin Tanı Ve Ayırıcı Tanısı	34
2.12.4. Sezaryen Skar Gebeliğin Doğal Seyri Ve Sonuçları	40
2.12.5. Tedavi Seçenekleri	43
2.12.6. Yönetim Protokol Ve Hasta Seçimi	46
2.12.7. Yolk Kesesi ve Kardiyak Aktivitesi Olan Bir Embriyo İçeren Ssg'ye Yaklaşım	46
2.12.8. Sekonder Tedaviler	48
2.12.9. Ssg Sonrası Gebelik Sonuçları	49
2.12.10. Biri Ssg Olan İkiz Gebelik	50
3. MATERİAL METOD	51
3.1. Lc-Ms/Ms İle Karnitin Ve Aminoasit Analizi	51
3.2. Analiz Koşulları	51
3.3. İstatistiksel Analiz	51
4. BULGULAR	52
4.1. Biyokimyasal verilerin değerlendirilmesi	52
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	70
6. KAYNAKLAR	72
7. EKLER	82

Ek-1: Etik Kurul Kararı

81

Ek-2: Turnitin Raporu

82



Tablo-1: Viabl bir SSG nin ayırıcı tanısı	36
Tablo-2: İlk Tedavide Gebeliğin Yaşının Bir Fonksiyonu Olarak SSG'li Hastaların Klinik Sonuçları.	41
Tablo-3: Canlı SSG Yönetiminde Tedavi Seçenekleri	44
Tablo-4: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasmada karnitin değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	52
Tablo-5: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasmada aminoasit değerlerinin Ortalamalarının karşılaştırılması	60
Tablo-6: Skar gebelik ve normal gebelik arasında yaş ve doğum özellikleri puan ortalamaları Karşılaştırılmıştır	64
Tablo-7: Aminoasit anlamlı çıkan verilerde ROC- curve analiz sonuçları	64
Tablo-8: Karnitin anlamlı çıkan verilerde ROC- curve analiz sonuçları	65
Tablo-9: Anlamlı çıkan amino asit ve karnitinlerin korelasyon değerlendirilmesi	68

Şekil-1: Zigotun yarıklanması ve blastokist oluşumu	5
Şekil-2: İmplantе blastokist kesitleri fertilizasyondan sonraki A: 10. günde B: 12. Günde	8
Şekil-3: Ekstravillous trofoblastlar, endovasküler ekstravillous trofoblastlar ve interstisyel ekstravillous trofoblastlar	9
Şekil-4: Embriyonik diskin yapısı ve gövde sapı	10
Şekil-5: Gebeliğin erken implantasyonu	11
Şekil-6: Term gebelikte insan plasenta villusunun elektron mikroskopisi	13
Şekil-7: Koryonik kesenin iç görüntüsü: embriyo ve yolk sac görüntüsü	14
Şekil-8: Ektopik gebeliğin implantasyon yerleri ve görülme sıklığı	29
Şekil-9: Tedaviler ve sonuçları ile 60 sezaryen skarı hamilelik ve alt grup c de dahil olmak üzere ana grupların akış şeması.	42
Şekil-10: Aminoasitlerin anlamlı çıkan verilerde ROC- curve analiz sonuçları grafik çizimi	66
Şekil-11: Karnitinin anlamlı çıkan verilerde ROC- curve analiz sonuçları grafik çizimi	66

Resim-1: Komplet hidatiform molünün makroskopik ve mikroskopik görüntüsü	12
Resim-2: Erken ve geç insan plasentasının elektron mikroskopisi	17
Resim-3: Term plasentanın maternal yüzeyi	18
Resim-4: Salin infüzyonu öncesi ve sonrası iki sezaryen doğumundan sonra uterusun uzun eksen görüntüsü.	33
Resim-5: SSG'ye karşı intrauterin gebelik-uterusun sagittal görüntüleri	35
Resim-6: Diagnostik USG kriterleri SSG tanısı	38
Resim-7: 5 5/7 haftada SSG. (A) Uterusun uzun eksen görünümü	38
Resim-8: SSG 8 gebelik haftasında. Gestatal kese	39
Resim-9: Üç boyutlu usg ve bir ssg'nin 3d rekonstrüksiyonu	39
Resim-10: SSG'nin üç boyutlu power doppler USG'si.	40
Resim-11: Temel doppler akım hızı ve direnç indeksi değerlerini gösteren tedaviden hemen sonra iki farklı hastanın color doppler değerlendirmesi	40

Grafik-1: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C2 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	53
Grafik-2: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C5 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	54
Grafik-3: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C5-OH değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	54
Grafik-4: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C5-DC değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	55
Grafik-5: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C8-1 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	55
Grafik-6: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C12 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	56
Grafik-7: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C14 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	56
Grafik-8: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C14-1 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	57
Grafik-9: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C14-2 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	57
Grafik-10: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C16 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	58
Grafik-11: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C16-1 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	58
Grafik-12: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C18 değerlerinin Ortalamalarının karşılaştırılması	59
Grafik-13: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C18-1 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	59
Grafik-14: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma MethylGlutary değerinin Ortalamalarının karşılaştırılması	61
Grafik-15: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma Leu değerinin ortalamalarının Karşılaştırılması	61
Grafik-16: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma Met değerinin ortalamalarının	

Karşılaştırılması	62
Grafik-17: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma Phe değerinin ortalamalarının Karşılaştırılması	62
Grafik-18: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma Arg değerinin ortalamalarının Karşılaştırılması	63
Grafik-19: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma Glu değerinin ortalamalarının Karşılaştırılması	63



SİMGELER ve KISALTMALAR

CAM	: Hücre adezyon môlekülleri
MMP	: Matriks metalloproteazları
3.VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HSV	: herpes simpleks virüsü
SSVD	: Sezaryen sonrası vajinal doğum
TV-USG	: Transvajinal ultrasonografi
HCG	: Human chorionic gonadotropin
SSG	: Sezaryen skar gebeliği
SD	: Sezaryen doğum
MAP	: Morbiditly adheran plasenta
D & C	: Dilatasyon küretaj
UAE	: Uterin arter embolizasyonu
Kcl	: Potasyum klorür
mtx	: Mtotreksat
im	: İnamüküler
OR	: Olasılık oranı
CI	: Güven Aralığı
Pik	: sistoloik velositi
WHO	: Dünya sağlık örgütü
TNSA	: Türkiye nüfus ve sağlık araştırma kurulu
OB	: OBSTETRIYEN
GYN	: JİNEKOLOG
LC-MS/MS	: likid kromatografisi –kütle spektrometresi
SPSS	: Statistical Packages for Social Sciences
Val	: valin
LEU	: lösin
Met	: Metiyonin
Phe	: Fenilalanin
ASA	: Astik salislik asit
Tyr	: Tirozin

Asp	: Aspartik asit
Ala	: Alanine
Arg	: Arjinin
Cit	: Citruline
Gly	: Glisin
Orn	: Ornidin
Glu	: Glutamik asit
OCTN2	: Carnitine/organic cation transporter 2
IUGR	: intrauterine gelişme geriliği



ÖZET

Sezaryan Skar Gebeliği Olan Hastaların Plazmalarında Serbest Aminoasit Ve Karnitin Seviyelerinin Ölçülüp Sağlıklı Gebelerdeki Değerlerle Karşılaştırılması

Dr. Ömer Tammo

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

AMAÇ: Sezaryen skar gebeliği (SSG) bir ektopik gebelik türüdür. Gerçek oranı bilinmemekle birlikte kabul edilmiş tahmini SSG oranı 1:1800 ile 1:2500 görülmektedir. Plasental yapışma bozukluklarının sürekliliği SSG'nin ortak bir başlangıç noktasıdır ve sonuçta erken ikinci trimesterdeki plasenta akreta'ya ilerler. Geç ikinci ve üçüncü trimesterde görülen morbid olarak yapışan plasentanın (MAP) iyi bilinen klinik tablosuna neden olur. Bu çalışmada 7-12 haftalık sezaryan skar gebeliği olan hastaların plazmalarında free aminoasit ve karnitin seviyelerinin ölçülüp sağlıklı gebelerdeki değerlerle karşılaştırılması amaçlandı

METERYAL VE METOD: Bu prospektif ve randomize kontrollü çalışma Ocak 2018 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Obstetri polikliniğine başvuran hastalar arasında gerçekleştirilmiştir. Obstetri polikliniğine başvuran toplam 60 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup 30 hasta grubu ve 30 kontrol grubu olarak toplam 2 gruba ayrılmıştır. 7-12 hafta arasındaki SSG li ve normal gebelerden 2 tıp kan örnekleri alınarak likid kromatografisi – kütle spektrometresi ile analiz edildi. Küçük spotlar halinde kesilen gutria kâğıtları 96'lık pletlere alındı. Üzerine 7 µl plazma örneği emdirilip kurutuldu. Kurutulan plazma örnekleri üzerine 300 µl ekstraksiyon buffer (3 mmol /L hidrazin hidrat: metanol (2:1) ve internal standart eklenerek 1 saat 37 C inkübe edildi. İnkübasyon sonrası elde edilen çözelti azot altında uçuruldürülüp sonra mobil faz ile çözüldükten elde edilen pikler internal standart pikleri ile kıyaslanarak tanımlandı. Standart konsantrasyonlar amino asitler için 500–2500 µmol / L hesaplandı. Çalışma sonucunda 26 karnitin ve esteri ile 20 aminoasit miktarı tek enjeksiyonda analiz edildi.

BULGULAR: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasmada karnitin değerlerinin ortalamaları karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında C0, C3, C4, C4-DC, C5-1, C6-DC, C8, C8-DC, C10 C10-1, C18-2 değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu (P>0.05). C2, C5, C5-OH, C5-DC, C6, C8-1, C12, C14, C14-1, C14-2, C16, C16-1, C18, C18-1 değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. Ayrıca her iki

grupta plasma free aminoasit değerleri de karşılaştırıldı. ASA, Tyr, Asp, Ala, Cit, Gly değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu. MethylGlutary, Leu, Met, Phe, Arg, Orn ve Glu değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (P>0.05). Anlamlı çıkan free aminoasit ve karnitin arasında pozitif korelasyon saptandı. Sonuçlar tablo-9) da değerleri belirtilmiştir.

SONUÇ: SSG, bir ektopik gebelik türüdür. Etiyopatogenezi kesin bilinmemesine rağmen, derin myometriyal invazyon bir sebeptir. Bu alışma sonucunda bazı karnitin ve free aminoasit değerlerinin skar gebelikte yüksek olması, myometriyal invazyon için artmış metabolik ihtiyacın olabileceğini düşündürmektedir. Aminoasit ve karnitin profilleri daha geniş hasta serileri ile yapılan çalışmalar bizim çalışmamızda elde edilen verileri doğrulayabilir ve SSG patogenezinin netleşmesine katkıda bulunabilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Skar gebelik, free aminoasit, karnitin, patogeneze, sezaryen

ABSTRACT

Free Amino Acid And Carnitine Levels Were Measured In The Plasma Of Patients With Cesarean Section Ectopic Pregnancies And Comparison With The Values In Healthy Pregnancies

Ömer Tammo.MD

Specialty Thesis, Department of gynecology and Obstetrics

OBJECTIVE: Cesarean scar pregnancy (CSP) is an ectopic pregnancy type. Although the actual prevalence is not known, the estimated CSP ratio is 1:1800 and 1:2500. The continuity of placental adhesion disorders is a common starting point of CSP and ultimately the placenta proceeds to accrete in the early second trimester. It causes a well-known clinical picture of morbidly adherent placenta (MAP) seen in the late second and third trimester. The aim of this study is to measure the plasma free amino acid and carnitine levels in pregnant women with cesarean scar pregnancy at 7-12 weeks of gestation and to compare these levels with those of healthy pregnant women.

MATERIAL AND METHOD: This prospective and randomized controlled study was conducted with patients admitted to Harran University Medical Faculty Hospital Obstetrics outpatient clinic between January 2018 and 2019. A total of 60 patients who were admitted to the Obstetrics outpatient clinic were included in the study and divided into two groups, patient group (n = 30) and control group (n = 30). Two tubes of blood samples were taken from CSP and normal pregnant women between 7-12 weeks and analyzed by liquid chromatography –mass spectrometry. Gutria paper cut into small spots were placed in 96-well plates. 7 µl of plasma sample was impregnated on the paper and dried. 300 µl of extraction buffer (3 mmol/L hydrazine hydrate: methanol (2:1) and internal standard were added to the dried plasma samples and incubated for 1 hour at 37 °C. The solution obtained after incubation was evaporated under nitrogen and then dissolved by mobile phase. The obtained peaks were compared with standard peaks and defined. Standard concentrations were determined as 500-2500 µmol/L for amino acids. As a result of the study, 26 carnitines and their esters and 20 amino acids were analyzed in a single injection.

RESULTS: Mean plasma carnitine levels were compared between scar pregnancy and normal pregnancy. Although C0, C3, C4, C4-DC, C5-1, C6-DC, C8, C8-DC, C10, C10-1, and C18-2 values were not statistically different between the two groups ($P > 0.05$), there were statistically significant differences between mean C2, C5, C5-OH, C5-DC, C6, C8-1, C12, C14, C14-1, C14-2, C16, C16-1, C18, and C18-1 values.

Additionally, plasma free amino acid values were compared between the groups. There was no statistically significant difference between mean ASA, Tyr, Asp, Ala, Cit, and Gly values ($P > 0.05$). However, statistically significant differences were found between mean MethylGlutary, Leu, Met, Phe, Arg, Orn, and Glu values between the groups. Pearson's correlation analysis showed that there were significantly positive correlations between free amino acid and carnitine values. The results of correlation analysis were shown in Table 9.

CONCLUSION: CSP is an ectopic pregnancy type. Although its etiopathogenesis is unknown, deep myometrial invasion is a cause. Based on the results of this study, some carnitine and free amino acid levels were found to be high in scar pregnancy, suggesting an increased metabolic need for myometrial invasion. Studies of amino acid and carnitine profiles with larger patient series can confirm the data obtained in our study and contribute to the clarification of CSP pathogenesis.

KEYWORDS: Scar pregnancy, free amino acid, carnitine, pathogenesis, cesarean

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal gebelikte blastokist Fertilizasyon ve fallop tüpünden geçtikten sonra uterus endometriumunda oluşan desiduaya implante olur. Ektopik gebelik, fertilize ovumun uterus dışında, sıklıkla da fallop tüplerine yerleşmesi olarak tanımlanır (1). Tüm gebeliklerin %0.25-1'i ektopik gebelikler oluşturur (2). Sezaryen skar gebeliği (SSG) bir ektopik gebelik türüdür ve ektopik gebeliklerin: \leq %1 azını oluşturmaktadır. SSG, yirminci yüzyılın yeni bir sağlık sorunudur. Sadece önceki sezaryenle doğum / doğumlar sonrası veya daha önce bir SSG 'den sonra ortaya çıkabilir (3,4). Esasen daha önceki bir sezaryen doğumunun (SD) iatrojenik ve geç bir sonucudur. SSG oranı 1:1800 ile 1:2500 arasında değişmektedir. SD komplikasyonları ilk veya tekrar cerrahi prosedürler sırasında maternal komplikasyonları içerir. Bir sonraki hamilelikte plasenta previadan kanama ve / veya anormal yapışık plasenta veya hatta uterus rüptürü gibi antenatal dönemlerde komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Gestasyonel yaştan bağımsız olarak bu komplikasyonların birçoğu hem anne hem de yeni doğan için kötü sonuçlar doğurabilir (5).

Plasental yapışma bozukluklarının sürekliliği SSG'nin ortak bir başlangıç noktasıdır ve sonuçta erken ikinci trimesterdeki plasenta akreta'ya ilerler sonuçta geç ikinci ve üçüncü trimesterde görülen morbid olarak yapışan plasentanın (MAP) iyi bilinen klinik tablosuna neden olur (6,7). SSG tanısı; kesenin sezaryen skarına göre konumu ile ultrasonografik (USG) olarak konulmaktadır.

SSG'nin komplikasyonları sınırlandırıcı olmamakla birlikte kanama, uterus dehisensi / rüptürü, üç trimesterde histerektomi nedeniyle fertlitenin kaybını içerir. Sonlandırılma kararına ulaşıldığı anda hamileliği sona erdirmek için genellikle aciliyet vardır. Bunun nedeni gebeliğin ileri haftalarında daha büyük ve daha fazla büyümesi nedeniyle tedavi sırasında daha fazla komplikasyona neden olabilmesidir. Ek olarak daha derin plasenta invazyonu ile plasenta skara progresif ve hatalı invazyonu bulunur, bu da anormal ve bazen plasenta akreta olarak adlandırılan derine invaze eden plasentasyon ile sonuçlanır.

SSG'nin takip ve tedavisindeki yöntemler aşağıdaki şekildedir:

- Büyük cerrahi prosedürler (genel veya rejyonel anestezi gerektiren)
- Laparotomi (histerektomi veya lokal eksizyon)
- Laparoskopi, histeroskopi veya vajinal cerrahi

- Serviksin dilatasyonu ve keskin veya künt küretaj
- Serviksin dilatasyonu olmadan aspirasyonu

Minimal invaziv cerrahi prosedürler (genel veya rejyonel anestezi gerektirmeyen)

- MTX veya KCl'nin local enjeksiyonu.
- Vasopressin (ayrıca kullanılmıştır)
- UAE
- Foley balon yerleştirme

Sistemik ilaç

- MTX tek veya çoklu doz

Kliniğimiz tersiyer bir merkez olduğundan dolayı. şanlıurfa yöresinde sağlık kuruluşlarına müracaat eden hastalardan SSG olanlar olası komplikasyonların önlenmesi açısından genellikle kliniğimize yönlendirilmektedir. Çalışmamızın amacı kliniğimizde SSG olan 7-12 hafta ve kontrol grubu (7-12 hafta) arasında free aminoasit ve karnitin oranlarına bakılarak SSG patogenezinde metabolik faktörlerin rolü olup olmadığı değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Sezaryen skar gebeliği (SSG) bir ektopik gebelik türüdür. SSG'den bahsetmeden önce gebeliğin oluşum evrelerinden bahsetmek gerekir. Gebelik oluşumu bir çok evreden geçerek tamamlanır. Bu evreler, erkek ve dişi genital sisteminden başlayarak gebeliğin oluşmasına kadarki süreçleri kapsar. İnsanlarda ve diğer memelilerde, germ hücrelerinin olgunlaşarak erkek ve dişi gametlere dönüşmesi olayına gametogenez denir. Bu süreçte erkek ve dişi germ hücrelerinin sitoplazma ve kromozomlarında bir seri değişiklik meydana gelir.

Bu değişikliklerin iki temel amacı vardır:

- Somatik hücrelerdeki (46,2n) diploid kromozom sayısının gametlerdeki (23,n)
- haploid sayıya indirgenmesi (Bu olay mayoz bölünme ile gerçekleştirilir)
- Fertilizasyona hazırlık olarak üreme hücrelerinin biçiminin değişmesi

Oluşan fetus; pulmoner, hepatik ve renal fonksiyonlar için plasentaya bağımlıdır. Bunu plasenta ve uterus arayüzünün eşsiz anatomik ilişkisi ile gerçekleştirir. Maternal kan, uteroplazental damarlardan plasenta intervillous boşluğuna yayılır ve dış sinsityotrofoblastı besler. Bu villöz çekirdekte olan fetal kapillerlerle gazlar, besinler ve diğer maddelerin değişimine izin verir. Böylece bu hemokoryal plasentada, fetal ve maternal kan normal olarak karışmaz. Ayrıca plasentada anne ve fetüsü maternal decidua parietalisin anatomik ve biyokimyasal yan yana ve fetal olan ekstraembriyonik koryon levesına bağlayan bir parakrin sistemi de vardır. Bu, fetus ve anne arasındaki iletişim için ve annenin immünolojik kabulü için olağanüstü derecede önemli bir düzenlemedir (8).

2.1. Fertilizasyon ve İmplantasyon

Fertilizasyon, yumurta ve sperm arasında gerçekleşen, birbirini takip eden birtakım kompleks etkileşimleri içeren oldukça karmaşık bir süreçtir. Bu olaylar folikülden olgunlaşmış yumurtanınatılması ile başlar, yumurtaya sperm girişinden sonra 2 pronukleusun oluşması ve 1. mitoz bölünmenin gerçekleşmesiyle sona erer.

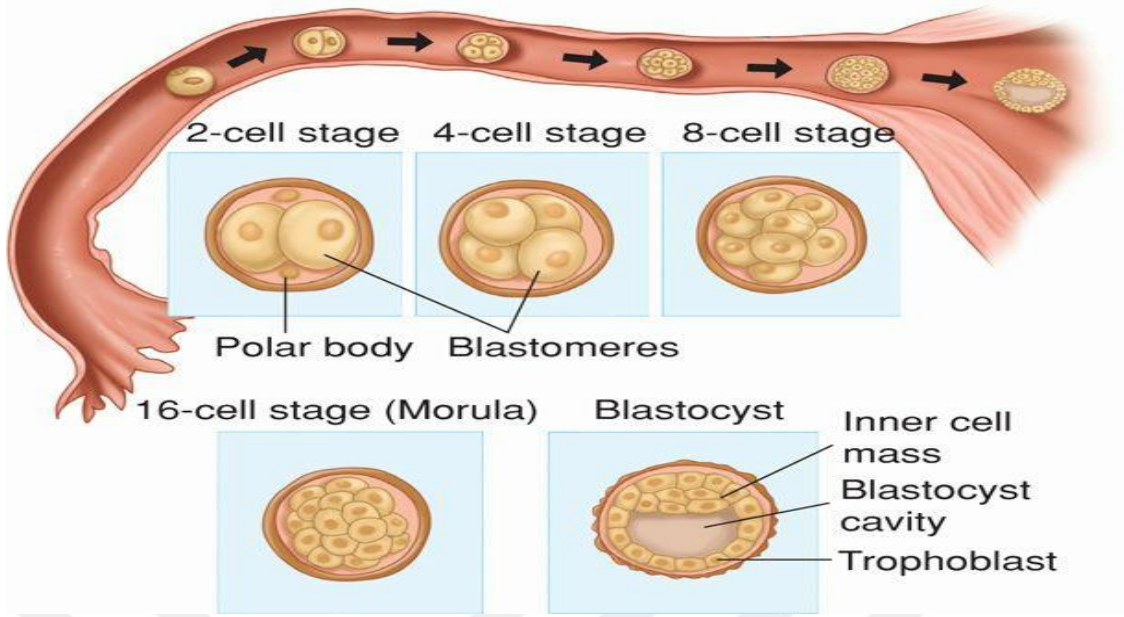
Ovülasyon, overden sekonder oosit ve kumulus-oosite tutunan hücrelerin serbest bırakılmasıdır. Teknik olarak bu hücre kümesi, periton boşluğuna bırakılsa da oosit hızla fallop

tüplerinin infundibulumu tarafından alınır. Oosit fallop tüpünden uterusu taşınır. Fallop tüpü boyunca taşınma tubal epiteliyel siliaların ve tubal peristaltizm hareketiyle gerçekleştirilir. Fertilizasyon, fallop tüpünde ovülasyondan birkaç saat sonra bir günü geçmeyen bir süreçte gerçekleşir. Bu kısa zaman nedeniyle, oosit fallop tüpüne ulaştığında fallop tüpünde spermatozoa bulunmalıdır.

Neredeyse tüm gebelikler, ovulasyondan önceki 2 gün veya ovülasyon gününde gerçekleşen cinsel ilişki sonucu oluşur. Bu nedenle ovülasyon ve fertilizasyonun gelişimsel yaşı benzerdir. Fertilizasyon adımları oldukça karmaşıktır. Moleküler mekanizmalar, spermatozoanın follüküler hücreler arasından ve oosit hücre membranını çevreleyen kalın glikoprotein tabaka zona pellucidanın içinden geçmesine izin verir. İki nükleusun birleşmesi ve maternal ve paternal kromozomların karışması zigotu oluşturur (9).

2.2. Zigot

Fertilizasyondan sonra, zigot (46 kromozumlu bir diploid hücre) bölünmeye uğrar ve bu bölünmeyle üretilen zigot hücreleri blastomerler olarak adlandırılır (Şekil 1). İki hücreli zigotta, blastomerler ve polar cisim zona pellucida tarafından çevrelenir. Zigot, hâlâ fallop tüpü içinde iken 3 gün boyunca bölünmeye uğrar. Blastomerler bölünmeye devam ederken dut benzeri hücre kümesi (morula) üretilir. Morula, döllenmeden yaklaşık 3 gün sonra uterus boşluğuna girer. Morula hücreleri arasında kademeli olarak sıvı birikmesi, erken blastokist oluşumuna yol açar.



Şekil-1: Zigotun yarıklanması ve blastokist oluşumu

2.3. Blastokist

Fertilizasyondan 4 ila 5 gün sonra 58 hücreli blastula, 5 hücre embriyoyu üreten hücelere (iç hücre kütlesi) ve trofoblast oluşturmak için 53 hücreye ayrılır (10). 58 hücreli bir blastokiste trofektoderm adı verilen dış hücreler, embriyoyu oluşturan iç hücre kütlesinden ayırt edilebilir (Şekil 1). Yapılan araştırmalarda, 107 hücreli blastokistin birikmiş sıvıya rağmen önceki bölünme aşamalarından daha büyük olmadığı tespit edilmiştir. Çapı yaklaşık 0.155 mm ölçülür ve fertilizasyondan sonraki zigotun büyüklüğü ile aynıdır. Bu aşamada embriyoyu üreten 8 hücre, 99 trofoblastik hücre tarafından çevrelenmiş durumdadır ve blastokist sekretuar fazdaki endometriyal bezlerden spesifik proteazların salgılanmasına sekonder zona pellucidadan serbestleşir (11).

Zona pellucida'dan serbestleşme, blastokistin ürettiği sitokinleri ve hormonları doğrudan endometriyal reseptiviteyi etkilemesine izin verir (5). IL-1 α ve IL-1 β , blastokist tarafından salgılanır ve bu sitokinler muhtemelen doğrudan endometriyumunu etkiler. Ayrıca embriyoların endometriyal reseptiviteyi etkileyebilen hCG salgıladığı gösterilmiştir (13,14). Endometriyumun, lösemi inhibitör faktör (LIF) ve koloni stimüle edici faktör-1 (CSF-1) üreterek yanıt verdiği düşünülmektedir. Bunlar trofoblastik proteaz üretimini arttırmaya hizmet eder. Bu enzimler endometriyal hücre dışı matriks proteinlerini bozar ve trofoblast invazyonuna izin verir.

Bu nedenle embriyonun, trofoblastların endometriyal epitelyal hücrelerle birleşmesine ve trofoblastla üretilen hormonların uterus kavitesine salınmasına izin vermesi başarılı bir hamilelik için kritik bir adımdır.

2.3.1. Blastokist İmplantasyonu

Fertilizasyondan 6 veya 7 gün sonra, embriyo uterus duvarını implante eder. Bu süreç üç aşamaya ayrılabilir:

- **Appozisyon:** Blastokistin uterus duvarına ilk tutunması.
- **Adezyon:** Blastokist ve uterus epitelyumu arasındaki fiziksel temas artışı olan aşamadır.
- **İnvazyon:** Endometriuma, myometriyumun üçte birlik iç kısmına ve uterin damarlara sinsityotroforoblast ve sitotrofoblastların invazyonu ve penetrasyonun olduğu aşamadır.

Başarılı implantasyon için korpus luteum tarafından östrojen ve progesteron ile uygun şekilde hazırlanmış bir endometrium dokusu gerekir. Bu endometrium dokusunun varlığı, döngünün 20 ila 24 günleri ile sınırlıdır. Adezyon blastokist reseptörleri ile etkileşime giren implantasyon bölgesinde hücre yüzeyi reseptörleri aracılık eder (12,15-17). Eğer blastokist siklusun 24.gününden sonra endometriuma yaklaşırsa tutunma potansiyeli azalır çünkü tutunmayı engelleyici glikoproteinlerin sentezi reseptör etkileşimlerini önler (18).

Endometrium ile etkileşimi sırasında blastokist 100 ila 250 hücreden oluşur. Blastokist, appozisyon ile endometrial epitelyuma gevşek bir şekilde yapışır. Bu en sık superior posterior uterin duvarında görülür. Blastokist trofektoderminin endometriyal yüzeye appozisyon ve adezyon ile bağlanması, bu iki doku arasındaki parakrin etkileşimleri ile yakından düzenlenmiş gibi görünmektedir. Başarılı endometrial blastokist adezyonu, hücresel adezyon moleküllerinin (CAM'ler) ekspresyonunda modifikasyon gerektirir. Dört CAM ailesinden biri olan integrinler, hücre dışı matriks proteinlerine hücre yapışmasına aracılık eden hücre yüzey reseptörleridir (16). Çeşitli hücre dışı matriks proteinlerine hücre bağlanmasının çok çeşitliliği, integrin reseptörlerinin diferansiyel regülasyonu ile mümkündür. Endometriyal integrinler hormonal olarak düzenlenir ve implantasyonda spesifik bir integrin kümesi açığa çıkar (20).

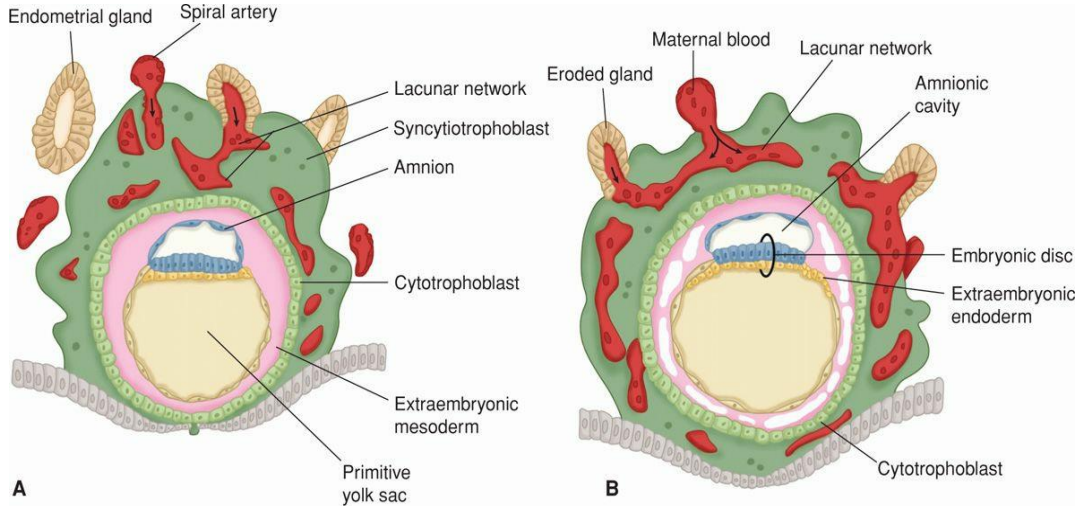
Spesifik olarak endometriyal epitelyum üzerinde eksprese edilen $\alpha V\beta 3$ ve $\alpha 4\beta 1$ integrinleri blastokist için bir tutunma ve reseptivite belirteci olarak kabul edilir. $\alpha V\beta 3$ 'ün anormal ekspresyonu infertilite ile ilişkilendirilmiştir (19). Fibronektin gibi hücre dışı matriks moleküllerine bağlanma için integrinler üzerinde tanıma alanı blokajı blastokist bağlanmasını engelleyecektir (21).

2.4. Trofoblast

İnsan plasenta formasyonu, morula aşamasında görünen trofektoderm ile başlar. Blastokisti çevreleyen bir trofoblast hücre tabakasına yol açar. Bu dönemden terme kadar trofoblast fetal-maternal arayüz de kritik bir rol oynar. Trofoblast, tüm plasental bileşenlerin en değişken yapısını, işlevini ve gelişim modelini sergiler. Onun invazivitesi implantasyona neden olur, konseptus için besinsel rolü adınayansımıştır ve endokrin organ fonksiyonu anne fizyolojik adaptasyonları ve hamilelik bakımı için gereklidir.

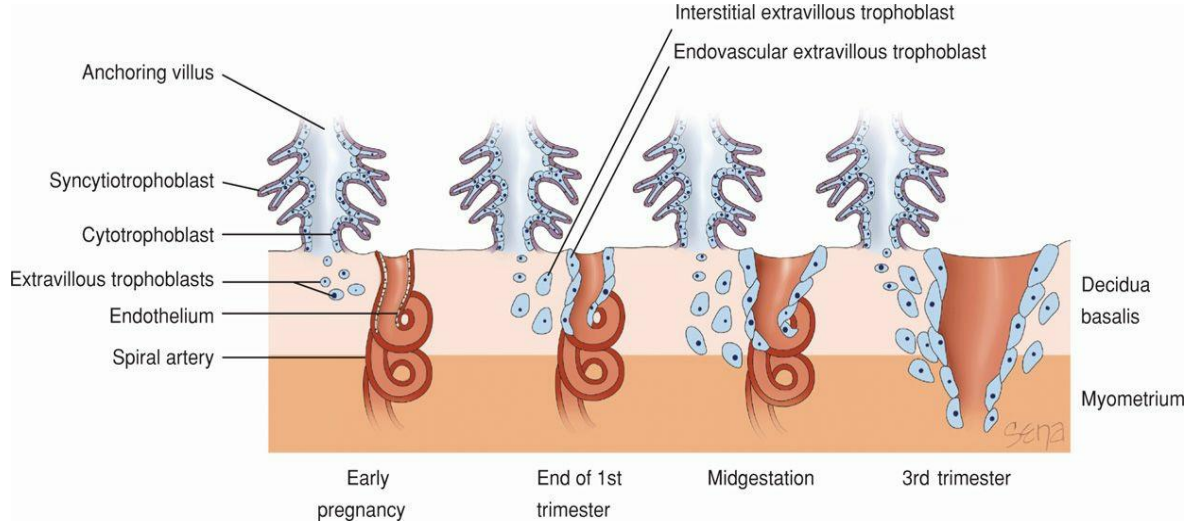
2.4.1. Trofoblast Farklılaşması

Fertilizasyondan sonraki 8. günde ilk implantasyon sonrası, dış multinükleer sinsityum (ilkel sinsitiyotrofoblast ve ilkel mononükleer hücrelerin bir iç tabakası-sitotrofoblastlar) şeklinde farklılaşmıştır (Şekil 2). Sitotrofoblastlar, sinsityum için germinal hücrelerdir. Her bir sitotrofoblast, iyi sınırlı bir hücre sınırına, tek bir çekirdeğe ve DNA sentezi ve mitozaya girme yeteneğine sahiptir (22). Bunlar sinsitiyotrofoblastta eksiktir. Bu, tek tek hücreler yerine, hücre sınırları olmayan boyut ve şekilleri çok ve çeşitli olan çekirdekler ile devamlılık gösteren bir sinsityal çizgi gösterirler. Bu konfigürasyon madde taşınmasını kolaylaştırır.



Şekil-2: İmplant blastokist kesitleri fertilizasyondan sonraki A: 10. günde B: 12. günde

İmplantasyon tamamlandıktan sonra trofoblast villöz ve ekstravillous trofoblast oluşumuna yol açan iki ana yol boyunca ayrışır. Şekil 3'te gösterildiği gibi her iki yol da farklı işlevleri olan trofoblast hücrelerinin popülasyonlarını oluşturmaktadır (23). Villous trofoblast; esas olarak oksijeni, besinleri ve fetus ile anne arasında diğer bileşikleri taşıyan koryon villusuna yol açar. Ekstravillous trofoblastlar ise desidua ve myometriuma göç eder ve maternal damarlara nüfuz eder, böylece çeşitli maternal hücre tipleri ile temasa geçer (24). Ekstravillous trofoblastlar ayrıca interstisyel trofoblastlar ve endovasküler trofoblastlar olarak sınıflandırılır. İnterstisyel trofoblastlar desiduyu istila eder ve sonunda plasental yatak dev hücreleri oluşturmak için myometriuma nüfuz eder. Bu trofoblastlar ayrıca spiral arterleri çevreler. Endovasküler trofoblastlar spiral arter lümenlerine nüfuz eder (25).

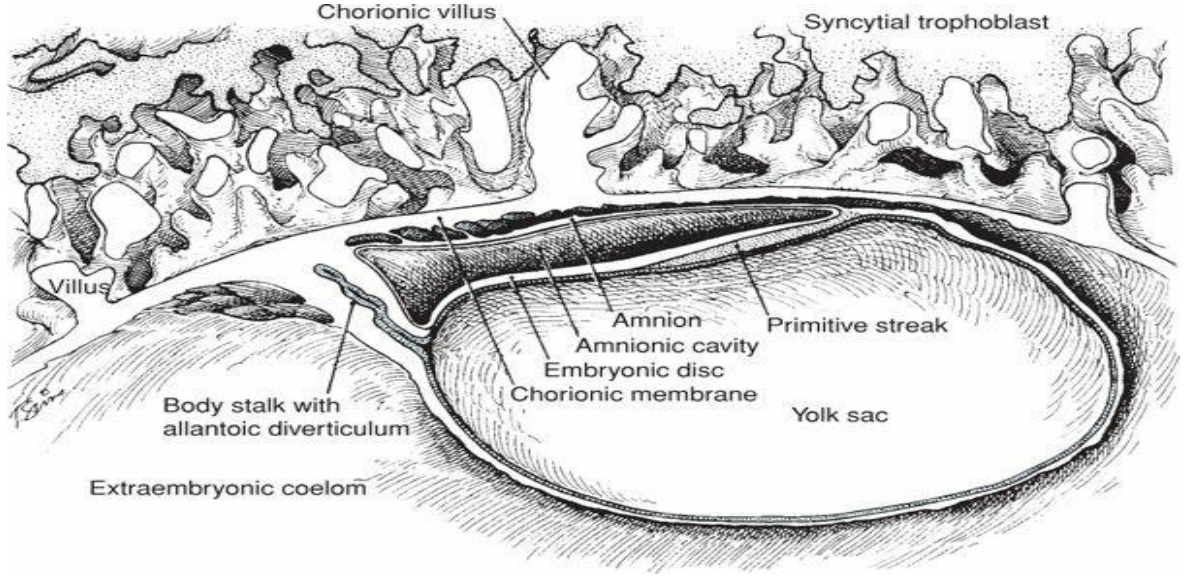


Şekil-3: Ekstravillous trofoblastlar, endovasküler ekstravillous trofoblastlar ve interstisyel ekstravillous trofoblastlar

2.4.2. Erken Trofoblast İnvazyonu

Yüzey endometrium epitel hücreleri arasında oluşan erozyondan sonra trofoblastlar daha derin endometrial bölgelere ulaşır. 10. gün blastokist tamamen endometrium içine girer. Trofoblast invazyonuna yol açan mekanizmalar, malign hücrelerin metastaz yapmalarına benzemektedir. Gelişmenin 9. gününde, uterus lümenine bakan blastokist duvarı tek katlı yassı hücrelerden meydana gelir (Şekil -2A). Karşı duvar daha kalın iki zondan oluşur: Trofoblastları ve embriyoyu oluşturan iç hücre kütle. Fertilizasyondan 7, 12 gün sonra, iç hücre kütle veya embriyonik disk, kalın bir ilkel ektoderm tabakasına ve altta yatan bir endoderm tabakasına ayrılır. Bazı küçük hücreler embriyonik disk ve trofoblast arasında görünür ve amnionik kavite haline gelecek bir alan kaplar.

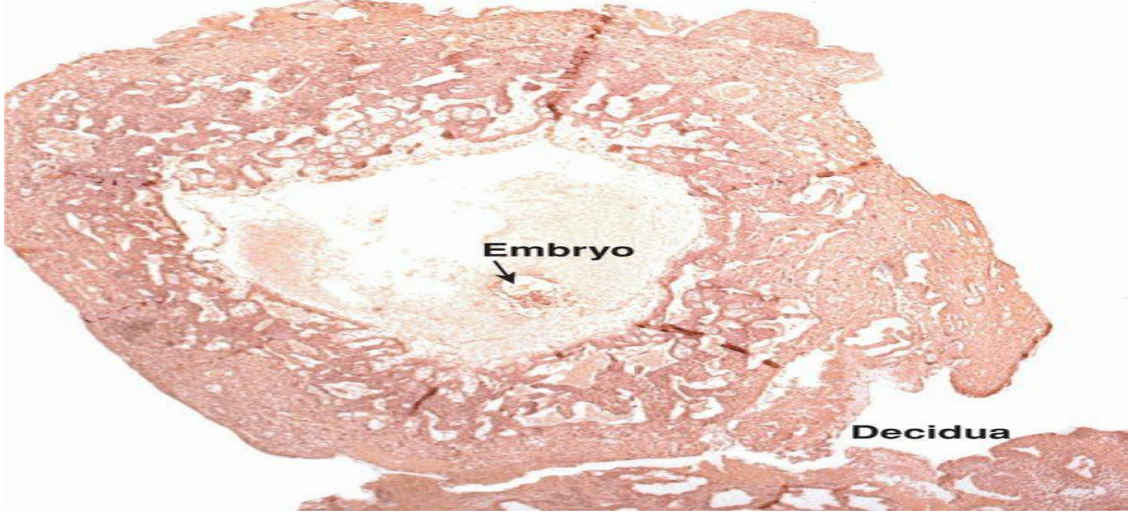
Embriyonik mezenşim önce blastokist boşluğu içinde izole edilmiş hücreler olarak ortaya çıkar. Boşluk bu mezoderm ile tamamen kaplandığında, koryon vesikülü olarak adlandırılır ve koryon olarak adlandırılan zar, trofoblast ve mezenşimden oluşur. Bazı mezenkimal hücreler sonunda gövde sapını (body stalk) oluşturmak için yoğunlaşacaktır. Bu sap embriyoyu beslemek için koryona birleştirir ve daha sonra umbilikal kordona doğru gelişir. Gövde sapı embriyonik diskin kaudal ucunda erken bir aşamada fark edilebilir (Şekil- 4).



Şekil-4: Embriyonik diskin yapısı ve gövde sapı

2.5. Sinsitiyotrofoblast İçinde Lakün Oluşumu

Embriyo büyürken daha fazla maternal desidua basalis sinsitiyotrofoblastlar ile istila edilir. Konsepsiyondan yaklaşık 12 gün sonra, sinsitiyotrofoblastlar trofoblastik lakün adı verilen ve bir biri ile iletişimde olan kanal sistemi oluşturur. Yüzeysel desidual kapiller duvarların invazyonu sonrasında, lakünlar maternal kanla doldurulur (Şekil-2, Şekil-5). Aynı zamanda, çevreleyen stromada desidual reaksiyon yoğunlaşır. Bu aşama desidual stromal hücre büyümesi ve glikojen depolanması ile karakterizedir.



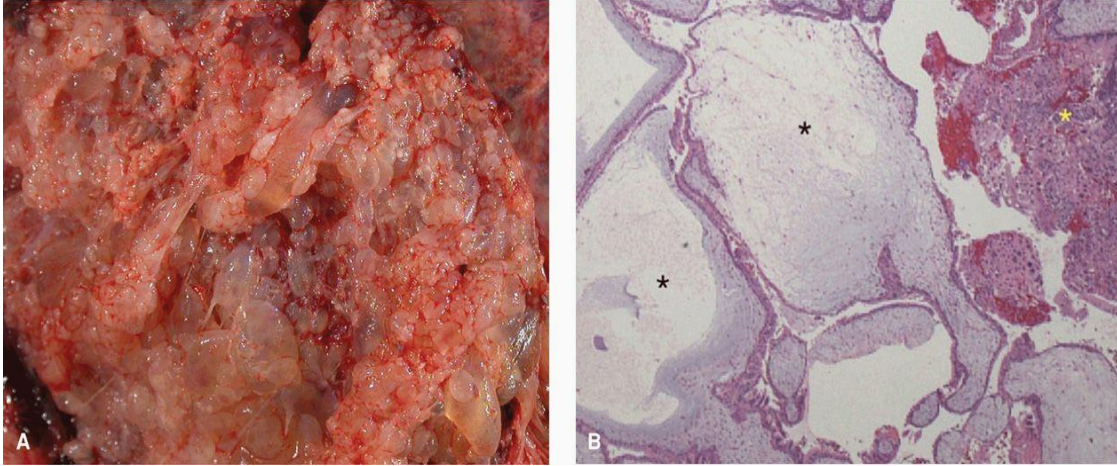
Şekil-5: Gebeliğin erken implantasyonu

2.6. Plasental Organizasyon

2.6.1. Koryon Villus

Deciduaya daha derin blastokist invazyonuyla ekstravillus sitotrofoblastlar, sinsityotrofoblast ile kaplanmış bir sitotrofoblast çekirdekten oluşan primer villus oluştururlar. Fertilizasyon sonrası 12.günde, ilkel sinsityum çıkıntı yaparak sitotrofoblast tomurcuklarını yapar. Lakünler birleştiğinde sitotrofoblastik kolonlarla bölünen karmaşık bir labirent oluşur. Trofoblastla kaplı labirent kanalları, intervillöz boşluğu oluşturur ve solid hücresel kolonlar primer villöz saplarını oluşturur. Başlangıçta villus tüm blastokist yüzeyinin üzerinde bulunur. Daha sonra plasentayı oluşturmak için en derine implante olan kısım dışında ortadan kaybolurlar.

Fertilizasyondan yaklaşık 12 gün sonra, ekstraembriyonik mezodermden elde edilen mezenkimal kordonlar, solid trofoblast kolonlarını invaze eder. Bunlar sekonder villusu oluştururlar. Mezenkimal nükleuslarda anjiyogenez başladıktan sonra tersiyer villus oluşur. Maternal venöz sinüsler implantasyonun erken döneminde kapalıdır, maternal arteriyel kan 15.güne kadar intervillöz boşluğa girmez. Yaklaşık 17.günde fetal kan damarları işlevseldir ve plasental bir dolaşım kurulur. Fetal-plasental dolaşım, embriyonun kan damarları koryonik damarlarla bağlandığında tamamlanır. Bazı villuslarda, dolaşım eksikliği nedeniyle anjiyogenez başarısız olur. Normal olarak görülebilirler ancak bu sürecin en çarpıcı abartılması hidatidiform molde görülür (**Resim-1**).



Resim-1: Komplet hidatiform molünün makroskopik ve mikroskopik görüntüsü

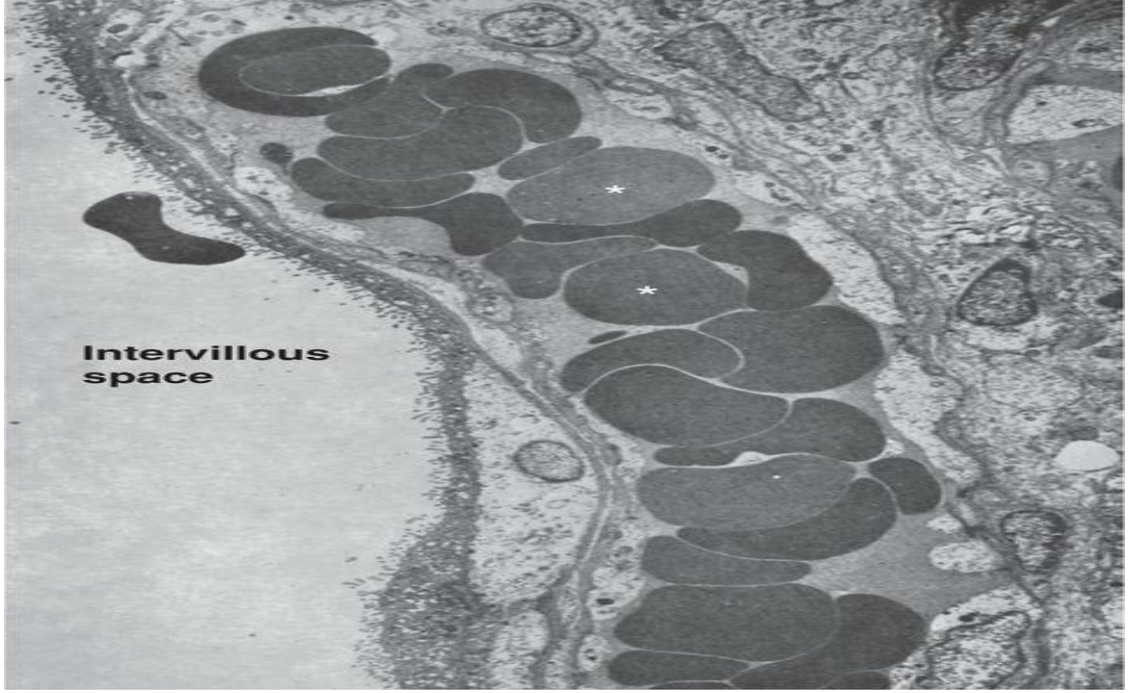
Villüsler sinsitiumun dış katmanı ve Langhans hücreleri olarak da bilinen bir iç sitotrofoblast tabakasıyla kaplıdır. Villous uçlarındaki sitotrofoblast proliferasyonu, çapa villus (anchoring villi) oluşturan trofoblastik hücre kolonlarını üretir. Bunlar fetal mezenşim tarafından invaze edilmezler ve bazal plakadaki desiduaaya tutunur. Bu nedenle, intervillöz boşluğun tabanı maternal yüze bakar ve trofoblastik hücre kolonlarından trofoblastik kabuğu çevreleyen sinsitiotrofoblast ve bazal tabakanın maternal desiduasından oluşur.

Koryonik plağın tabanı intervillöz boşluğun çatısını oluşturur. Dıştan iki trofoblast tabakası ve içte fibröz mezodermden oluşur. 8 -10 hafta içinde amniyonik ve primer koryonik plak mezenkimi tam olarak birleşir ve koryonik plak oluşur. Bu oluşum amniyonik kese genişlemesi ile yapılır, bu da aynı zamanda bağlayıcı sapı ve allantoisi çevreler ve bu yapıları umbilikal kordonu oluşturmak için birleştirir (26).

2.6.2.Villus Yapısı

Işık mikroskobu ile tanımlanan fırçamsı kenarda (sinsityal yüzeyde) belirgin mikrovillus vardır. İlişkili pinositotik vakuoller ve veziküller emici ve sekretuar plasental fonksiyonlarla ilgilidir. Mikrovilluslar, anne kanıyla doğrudan temas halinde olup yüzey alanını artırır. Trofoblast ve maternal kan arasındaki bu temas, bir hemokoryal plasentanın tanımlayıcı özelliğidir.

İnsan plasentası, hemodikoryal veya hemomonokoryal olarak ayrılabilir (27). Dikoryal türü, gestasyonun ilk üç ayında daha belirgindir. Sitotrofoblastların iç tabakası bir sinsitiyotrofoblast tabakasıyla kaplanmış ilgili bazal laminadan oluşur. Daha sonra gebelikte sitotrofoblastların iç tabakası artık sürekli değildir ve termde sadece dağınık hücreler vardır (Şekil 6). Bunlar fetüse besin ve oksijen taşınmasına yardımcı olan daha dar bir hemomonokoryal bariyer oluşturur.



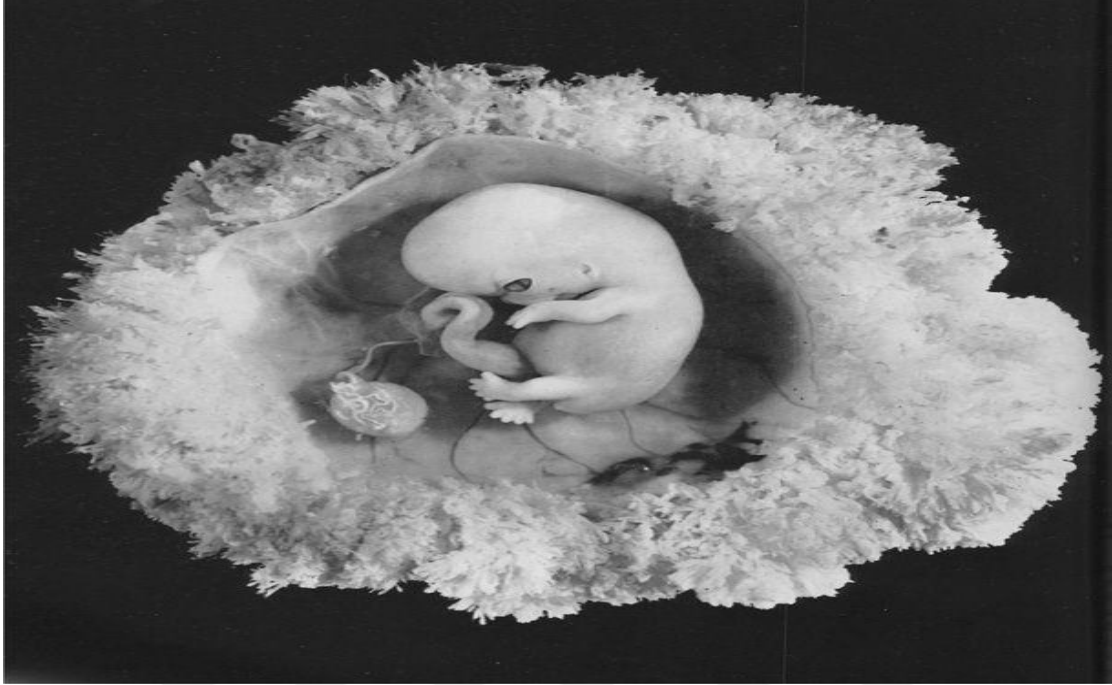
Şekil-6: Term gebelikte insan plasenta villusunun elektron mikroskopisi

2.7. Plasenta ve Koryon Gelişimi

2.7.1. Koryon ve Desidua Gelişimi

Erken gebelikte villus koryonik membranın tüm çevresine yayılır (Şekil-7). Çevresindeki trofoblastlar ile blastokist büyür ve desidua içine genişledikçe bir kutup endometriyal boşluğa bakar. Karşı kutup villöz trofoblastlardan ve bağlantılı sitotrofoblastlarından plasenta oluşturacaktır. Desidua bazalis ile temas halinde bulunan koryonik villus çoğalır. Koryon frondosum bu plasenta fetal bileşenidir. Embriyonik ve ekstraembriyonik dokuların büyümesi devam ederken endometriyal kaviteye bakan koryonun kan akımı kısıtlanır. Bu nedenle, desidua kapsularis ile temas halinde villus büyümmez ve daha sonra dejenere olur. Koryonun bu kısmı,

desidua parietalis yani koryon leve veya düz koryona dayanan avasküler fetal membrana dönüşür. Bu düz koryon, nispeten düşük oksijenli bir ortamda hayatta kalan sitotrofoblastlar ve fetal mezodermal mezenşimden oluşur (28).



Şekil-7: Koryonik kesenin iç görüntüsü: embriyo ve yolk sac görüntüsü

Üçüncü ayın sonuna kadar koryon leve, amniyondan ekzoçöломik kavite ile ayrılır (28). Koryon leva genellikle amniyondan daha şeffaftır ve nadiren 1 mm kalınlığından fazladır. Bu iki yapı, moleküler transfer ve metabolik aktivitenin önemli bölgeleridir. Dahası, fetal-maternal iletişim sisteminin önemli bir parakrin kolunu oluştururlar.

2.8. Endometriyumun Trofoblast İnvazyonu

Birinci trimester plasentanın ekstrasellüler trofoblastları yüksek oranda invaziftir. Endometriyumdan myometriyumun iç yüzünün üçte birine uzanan hücre kolonları oluştururlar. Hemokoryyal plasental gelişim endometriyum ve spiral arterlerin invazyonunu gerektirir. Bu süreç düşük oksijen koşulları altında olur ve hipoksik koşullar altında indüklenen düzenleyici faktörler kısmen invazif trofoblast aktivasyonunun katkıda bulunur (29). İnvaziv trofoblastlar, ekstrasellüler matriksi sindiren ve endometriyumda bulunan proteinazları aktive eden çok sayıda proteolitik enzimi salgırlar. Trofoblastlar, plazminojeni geniş etkili serin proteaz plazmine dönüştüren

ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü üretir. Bu plazmin hem matriks proteinlerini bozar ve matriks metaloproteazlarını (MMP) aktive eder. MMP ailesinin bir üyesi olan MMP-9, insan trofoblast invazyonu için kritik görünmektedir. Trofoblast invazyonunun zamanlaması ve kapsamı, pro- ve antiinvaziv faktörler arasındaki dengeli bir etkileşim ile düzenlenir.

Gebeliğin erken dönemlerinde trofoblastların maternal dokuyu invaze etme kabiliyeti, geç gebelikte sınırlı invazivlik ile karşılaştırıldığında otokrin ve parakrin trofoblastik ve endometrial faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Trofoblastlar, otokrin tarzında hareket eden insülin benzeri büyüme faktörü II'yi salgırlar. Bu endometrium içine invazyonu teşvik ederken, desidual hücreler bu otokrindöngüyü engelleyen insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 4'ü salgırlar. Böylece, trofoblast invazyon derecesi matriks yıkan ve trofoblast migrasyonuna neden olan faktörler tarafından kontrol edilir. İlk trimesterdeki düşük estradiol seviyeleri, trofoblast invazyonu ve spiral arterlerin yeniden modellenmesi için kritiktir. Yapılan son çalışmalar, ikinci trimester estradiol düzeylerindeki artışın VEGF ve spesifik integrin reseptörlerinin trofoblastlarda ekspresyonunu azaltarak damarın yeniden biçimlenmesini baskıladığını ve sınırlandırdığını göstermektedir (30).

Ekstravillous trofoblast farklılaştıkça hücre dışı matriks proteinlerini kolajen IV, laminin ve fibronektini tanıyan integrin reseptörlerinin yapımı artar. Bu hücre dışı matriks proteinlerinin spesifik integrin reseptörlerine bağlanması, trofoblast hücre göçünü ve farklılaşmasını destekleyen sinyalleri başlatır. Hamilelik ilerledikçe artan estradiol seviyeleri baskılanır hale gelir, VEGF ve integrin reseptör ekspresyonunun down-regülasyonu yoluyla uterin damar transformasyonunun kapsamını bastırır ve böylece kontrol eder.

2.8.1. Spiral Arterlerin İnvazyonu

İnsan plasental gelişiminin en dikkat çekici özelliklerinden biri, fetal orijinli olarak tanımlanan trofoblastlar tarafından maternal vasküler sistemde modifikasyondur. Bu olaylar gebeliğin ilk yarısında ortaya çıkar ve uteroplental kan akımına olan önemi nedeniyle ayrıntılı olarak ele alınır. Bunlar ayrıca preeklampsi, fetal büyüme kısıtlaması ve preterm doğum gibi bazı patolojik koşullarda da önemlidir. Spiral arter modifikasyonları, ekstravillous trofoblast popülasyonları (arterleri çevreleyen interstisyel trofoblastlar ve spiral arter lümenine giren endovasküler trofoblastlar) tarafından gerçekleştirilir (Şekil-3).

İnterstisyel hücreler plasental yatağın önemli bir bölümünü oluşturur ve desidua ile komşu myometriuma nüfuz eder. Spiral arterler etrafında toplanırlar ve işlevleri endovasküler trofoblast invazyonu için damar hazırlığını içerir. Endovasküler trofoblastlar önce spiral arter lümenlerine girerler ve başlangıçta hücrel tıkaçlar oluştururlar. Ardından, bir apoptoz mekanizması yoluyla vasküler endoteli yok ederler ve vasküler media tabakasını istila eder ve değiştirirler. Böylece fibrinoid madde damar medyasının düz kas ve bağ dokusunun yerini alır. Spiral arterler daha sonra endotelyumunu rejenere eder. İnvaziv endovasküler trofoblastlar damar lümeni boyunca birkaç santimetre uzanabilir ve arteriyel akıma karşı göç edebilir. Bu vasküler değişiklikler desidua parietalide, yani invaze eden sitotrofoblastlardan ayrılmış desidual bölgelerde gözlenmez. Trofoblastlar tarafından invazyon sadece desidual spiral arterleri içerir ve venleri içermez.

Ramsey ve Donner Uteroplasental damar yapısı özetinde, uteroplasental damarların gelişimini iki dalga veya devre olarak tanımlamışlardır (31). İlk dalga fertilizasyondan sonra ve 12.haftadan önce meydana gelir ve desidua ile myometrium arasındaki spiral arterlerin invazyonu ve modifikasyonundan oluşur. İkinci dalga 12 ile 16.haftalar arasındadır ve spiral arterlerin intramyometriyal segmentlerinin bir miktar invazyonunu içerir. Remodeling, dar lümenli kas içindeki spiral arterler dilate düşük dirençli uteroplasental damarlara dönüştürür. Bu önemli olayların moleküler mekanizmaları preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlamasının patogeneğinde önemi araştırılmıştır (32) (33).

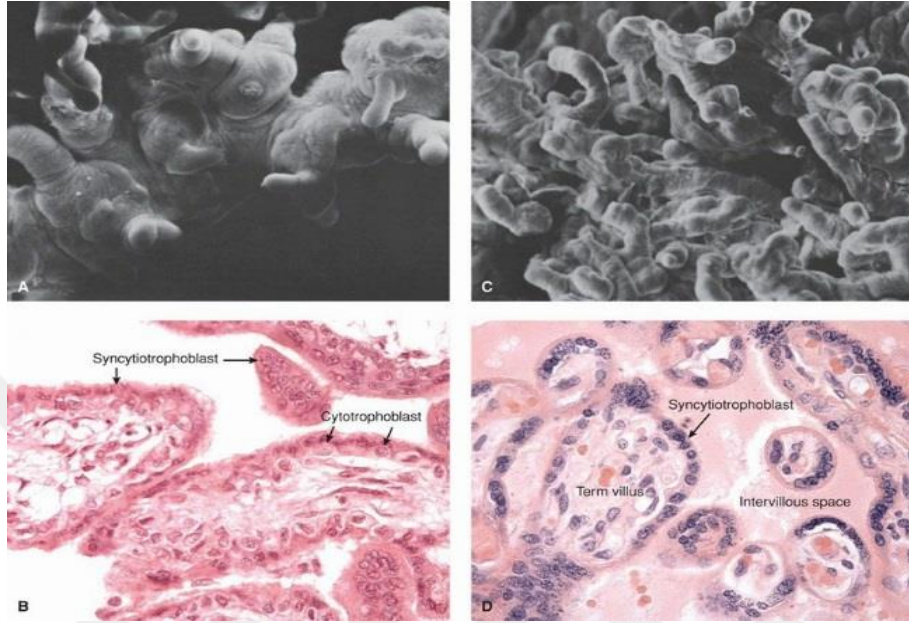
2.8.2. Maternal Kan Akışının Oluşması

Gebelikten yaklaşık 1 ay sonra maternal kan, spiral arterlerden gelen çeşme benzeri patlamalarda intervillöz boşluğa girer. Kan maternal damarların dışına itilir ve doğrudan sinsyiotrofoblastı yıkar. Sinsyiotrofoblast'ın apikal yüzeyi, hamilelik sırasında sürekli dökülme ve reformasyona uğrayan kompleks bir mikrovillöz yapıdan oluşur.

2.8.3.Villus Dallenması

Her ne kadar koryon frondosumun belirli villösü koryonik plaktan anchoring villösü olarak hizmet etmek üzere desidua'ya uzansa da, çoğu villus intervillöz boşluk içinde serbest olarak sonlanır. Gebelik ilerledikçe kısa, kalın, erken kök villös dalı ilerleyici olarak daha ince alt

bölümler ve giderek artan oranda daha küçük villösler oluşturur (**Resim-2**). Trunkal villöslerin her biri ve bunların dalları (rami) plasental bir lobül veya kotiledon oluşturur. Her lobül, koryonik arterin tek bir trunkal dalı ile kanlanır. Her lobülün tek bir veni vardır, böylece lobüller plasental mimarinin fonksiyonel birimlerini oluşturur.

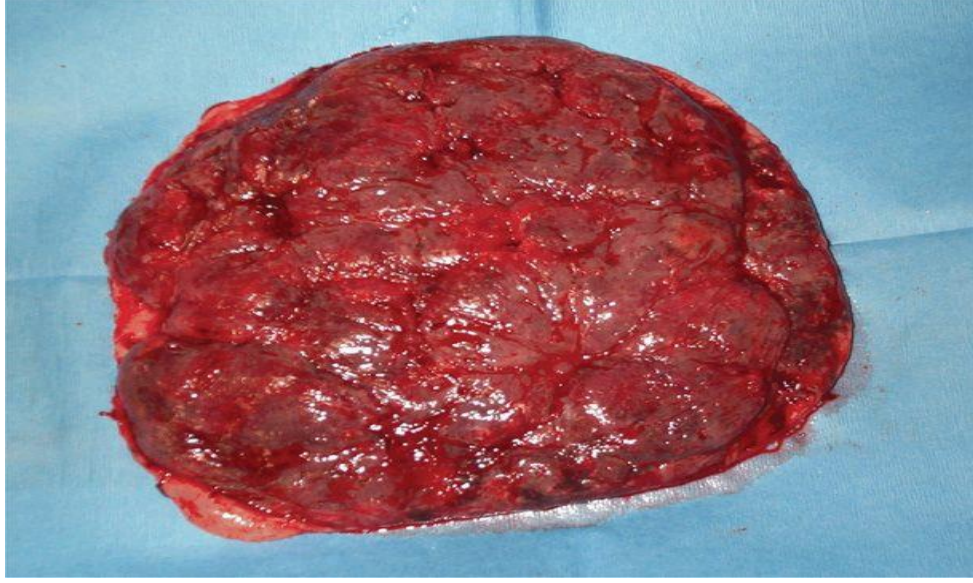


Resim-2: Erken ve geç insan plasentasının elektron mikroskopisi

2.9. Plasental Büyüme ve Olgunlaşma

2.9.1. Plasental Büyüme

İlk trimesterde plasenta büyümesi fetüsün büyümesinden daha hızlıdır. Fakat postmenstrüel 17.haftada plasenta ve fetal ağırlık yaklaşık olarak eşittir. Termde, plasental ağırlık, fetal ağırlığın yaklaşık altıda biridir. Maternal yüzeyden bakıldığında, nloblar olarak adlandırılan hafif yükselmiş konveks alanların sayısı 10'dan 38'e kadar değişmektedir (**Resim-3**). Loblar, bazal plakanın katlanmasından ortaya çıkan plasental septalarla birbirinden ayrılır. Toplam plasental lob sayısı gebelik boyunca aynı kalır ve her lob, son haftalarda daha az aktif olmasına rağmen, büyümeye devam eder (34). Çoğunlukla görünür loblar yaygın olarak kotiledonlar olarak adlandırılırsa da bu doğru değildir. Doğru kullanılan, lobüller veya kotiledonlar, her biri primer villös tarafından kanlanan fonksiyonel birimlerdir.



Resim-3: Term plasentanın maternal yüzeyi

2.9.2. Plasental Olgunlaşma

Villusler dallanmaya devam ettikçe ve terminal dallar daha fazla ve daha küçük hale geldikçe, sitotrofoblastların hacmi ve önemi azalır. Sinsitium incelendiğinde fetal damarlar daha belirgin hale gelir ve yüzeye daha yakın olurlar. Villus stroması da gebelik ilerledikçe değişiklikler gösterir. Erken gebelikte dallanan bağ dokusu hücreleri, bol miktarda gevşek hücreler arası matriksle ayrılır. Daha sonra, villöz stroma daha yoğun hale gelir ve hücreler daha zayıf ve daha sıkı bir şekilde olur.

Stromadaki bir başka değişiklik, fetal makrofajlar olan Hofbauer hücrelerinin infiltrasyonunu içerir. Bunlar yuvarlak vesiküler yapıdadır, genellikle eksantrik nükleuslar ve sitoplazmaları granüler veya vakuolludur. Hofbauer hücreleri, histopatolojik olarak intrasitoplazmik lipit ve makrofajlara özgü fenotipik belirteçlerle karakterize edilir. Hamilelik boyunca sayıları ve olgunlaşma durumlarında artış gösterirler ve maternal-fetal arayüzde önemli bir koruyucu medyatör olarak görülürler (35). Bu makrofajlar fagositiktir, immüno-supresif bir fenotipe sahiptir, çeşitli sitokinler üretebilir ve trofoblast fonksiyonlarının parakrin regülasyonunu yapabilirler (36,37).

Plasental büyümeye ve olgunlaşmaya eşlik eden histolojik değişikliklerin bazıları, artan fetal metabolik gereklilikleri karşılamak için taşıma ve değişim verimi sağlar. Bu değişiklikler

arasında sinsityotrofoblast kalınlığı azalması, sitotrofoblast sayısında belirgin azalma, stroma azalması ve sinsityal yüzeye yaklaşımla artan kapiller sayılar sayılabilir. 16.haftada sitotrofoblastların görünür devamlılığı kaybolur. Termde villuslar bölgesel olarak ince bir sinsityum tabaksı olarak görünür üzeri minimal bağ dokusu ile birlikte ve fetal kapillerler trofoblastlarla kaynaşır. Villuslar kapillerler ile dolar (Resim-2).

Plasental mimaride, plasental değişim etkinliğinin azalmasına neden olabilecek bazı değişiklikler vardır. Bunlar trofoblast veya kapillerlerin bazal membran kalınlaşmasını, bazı fetal damarların obliterasyonunu, artmış villöz stromayı ve villöz yüzey üzerinde fibrin birikmesini içerir.

2.10. Sezaryen

Gebeliğin fertilizasyon, implantasyon ve plasentasyonundan bahsettikten sonra SSG oluşumuna neden olan sezaryen operasyonuna değinmek gerekir.

2.10.1. Sezaryen Tanımı

Sezaryen doğum, bir fetusun doğumunu laparotomi ve daha sonra da histerotomi yoluyla tanımlar. İki genel sezaryen doğum şekli vardır: Primer, ilk kez bir histerotomi yapılması anlamına gelir. Sekonder ise bir veya daha fazla önceden yapılmış olan histerotomi insizyonunu sahip belirtir (38). İki tanım da fetusun abdominal rüptürde veya abdominal gebelikte abdominal kaviteden çıkarılmasını içermez. Nadiren postmortem ya da perimortem bir gebeye sezaryen yapılır (38).

Bazen inatçı kanama gibi acil komplikasyonlar nedeniyle doğum sonrası abdominal histerektomi gerekebilir. Sezaryen doğum sırasında yapıldığında operasyon sezaryen histerektomi olarak adlandırılır. Doğumdan kısa bir süre sonra yapılırsa postpartum histerektomi denir (39). Peripartum histerektomi, bu ikisini birleştiren daha geniş bir kavramdır. Çoğu durumda histerektomi totaldir ancak supraservikal histerektomi de bir operasyon seçeneğidir. Adneksler tipik olarak alınmaz.

2.10.2. Sezaryen Tarihçesi

Sezaryen seksiyon teriminin orijini belli değildir. Üç açıklama ileri sürülür (40)

- Julius Caesar bu şekilde doğmuş bu işleme “caesarean operation” denmiştir (41).
- Operasyonun gebeliğin son birkaç gününde vefat eden kadınlarda çocuğu kurtarmak için yapılmasını emreden Numa Pompilius tarafından yapılmış bir Roma kanunu olduğuna inanılır (40,42).
- Orta Çağda Latin dilinde “caedo” kesmek fiilinden türeyen kesi“caesus” sözcüğü caesar kaynağı olabilir. Caesarean deyiminin en mantıklısıdır. Fakat operasyonun ilk olarak ne zaman kullanıldığı belli değildir (40,42).

İlk başarılı sezaryen 1610'da Wittenberg' de Trautmann ve Seest tarafından yapılmıştır. Ondan sonra bu operasyon genelde ender yapılmışsa da ileriki zamanda anne ölümünün yüksek olmasına karşın uygulanmasında artış kaydedilmiştir. Sezaryene ait ilk kaydın milattan önce (M.Ö.) iki binli yıllarda Sümerlere ait olduğu tespit edilmiştir (43). Abdominal yoldan canlı bir çocuğun doğumuna ait en erken bulgu M.Ö. 508 de Sicilya'da bulunmuştur. 1769'da Lebas kesilen uterusu dikiş atması, sezaryendeki yüksek mortaliteyi düşürebilmiş önemli bir olaydır. Sezaryendeki esas dönüm noktası 1882'de henüz bir asistan olan Max Sanger tarafından Leipzig'de üniversite kliniğinde uterus duvarının dikilmesini önermesi ile gerçekleşmiştir (44).

Daha önceleri hasta kanama ya da sepsisten ölmekteyken uterusu sütür atılması ölüm oranını azalttı (44). Sanger operasyonu, günümüzde klasik sezaryen olarak tanınır (44). Uterus süturlerinin kullanılması, operasyonun hemorajiden dolayı olan mortalite oranını azaltmıştır ancak peritonit, ölüm nedeni olarak kalmıştır. Peritoniti önlemek için çeşitli operasyon tipleri ortaya çıkmıştır. En eskisi Sanger' den önce kullanımda olan subtotal sezaryen histerektomi ve servikal stumpfun marsupializasyon ile birleştiren Porro (1876) idi (40,42,43). 1876'da Porro, subtotal sezaryen histerektomiye servikal güdüğün marsupializasyonu ile entegre etti. Maternal mortalite dramatik olarak azaldı (44).

1908'de Pfannenstiel, uterin serozayı keserek mesaneyi uterustan uzaklaştırmıştır. 1907'de Frank tarafından peritonite bağlı ölümlerin önüne geçebilmek için ekstraperitoneal sezaryen tanımlamıştır. Bu teknikte abdominal boşluğa girmeden uterin kesi yapılmıştır. 1909'da Latzko, 1912'de Krönig, 1919'da Beck ve De Lee, 1922'de Cornell tarafından çeşitli modifikasyonlar uygulanmıştır (45,46,47).

1912'de Kroning alt uterin segmentteki serozayı histerektomideki gibi keserek mesaneyi indirmiş, uterusun alt kısmını vertikal bir insizyonla açmıştır. Bu insizyondan çocuğu forsepsle uterustan çıkarmıştır. Aynı yazar 1912'ye kadar sadece bir anne ölümü olan 33 olgu bildirdi (48). 1926 yılında Kerr tarafından longitudinal uterin insizyon yerine transvers insizyon ortaya çıkartmıştır. Kerr tekniği bugün en yaygın olarak kullanılan sezaryen seksiyon şeklidir (38).

2.10.3. Sezaryen Sıklığı

Sezaryen sıklığı ülkeler arası hatta hastaneler arası değişkenlik göstermektedir. 1970 ile 2010 arasında Birleşik Devletlerdeki sezaryen doğumun oranı %4.5 ten %32.8 e çıkmıştır (49).

Sezaryen oranındaki artışın nedeni tam olarak anlaşılmamıştır fakat açıklamalar şu şekildedir:

- Kadınlar daha az çocuk sahibi olmakta, bu neden ile doğumlarını sezaryen doğum ile tercih etmekte.
- Ortalama anne yaşı artmakta ve ileri yaş kadınlar, özellikle nulliparalar, sezaryen doğum oranını arttırmaktadır.
- Elektronik fetal izlemenin yaygın olarak kullanılması. Bu teknik, aralıklı fetal kalp hızı oskültasyonuna kıyasla artmış sezaryen doğum oranıyla ilişkilidir. Öncelikle “fetal distress” için yapılan sezaryen doğum, tüm bu prosedürlerin içinde azınlıktadır. Birçok vakada, anormal veya “güven vermeyen” fetal kalp hızı izlemi sezaryen doğumun eşliğini düşürmektedir.
- Makat geliş fetüslerin çoğu şimdi sezaryen ile doğurtulmaktadır. Fetal yaralanma endişesi ve bir makat geliş olgusunun eylem denemesi için gerekli kriterleri karşılaması nadirliği çoğu zaman sezaryen ile doğmasını garanti etmektedir.
- Forseps ve vakum kullanma sıklığının azalması.
- İndüksiyon ile doğum oranları özellikle nulliparalar arasında yükselmeye devam etmektedir ve indüksiyon sonucu sezaryen doğum oranı artmaktadır.
- Obezite prevalansı dramatik olarak artmıştır ve obezite sezaryen doğum riskini arttırmaktadır.
- Preeklampsili gebelerde sezaryen doğum oranları artarken bu gebelerde indüksiyon oranı azalmıştır.

- Sezaryen sonrası vajinal doğum-SSVD-1996'da %28'e çıkarken 2007 yılında %8'e düşmüştür.
- Vajinal doğumla ilişkili pelvik taban yaralanması, medical olarak preterm doğum, fetal yaralanma riskinin azaltılması ve anne isteği ile ilgili çeşitli endikasyonlar için elektif sezaryen doğumları giderek artmaktadır.
- Spontan veya operatif vajinal doğum sırasında fetal yaralanma ile ilişkili malpraktis davası, mevcut sezaryen doğum oranına önemli ölçüde katkıda bulunmaya devam etmektedir (38).
- Artışa neden olabilecek faktörlere karşın Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerisi sezaryen oranının % 15'den fazla olmaması gerektiğidir (50).

Türkiye'de 2003 Nüfus ve Sağlık Araştırması'na (TNSA) göre %21.2 olan sezaryen oranının 2008 TNSA'da % 36.7 olduğu görülmüştür (51). Günümüzde türkiye'de 2016'da %54'e çıkmış durumda. Dünya verilerine bakarsak 2006 ve 2008 yılları arasında yapılan bir çalışmada sezaryen oranı Afrika'da %3.5, Asya'da % 15.9, Avrupa'da % 19, Latin Amerika'da % 29.2, Avustralya-Yeni Zellanda'da % 21.6 olduğu görülmüştür (52).

2.10.4. Sezaryen Endikasyonları

Doğumun geciktirilmesinin anneyi, fetusu ya da her ikisini birden tehlikeye atacağı ve vajinal doğumun güvenli olarak mümkün olmadığını durumlar sezaryen için endikasyon oluşturur (50). Zaman içinde sezaryen endikasyonlarında da değişiklik olmuş, önceleri anne hayatını kurtarmak için yapılırken bugün fetal nedenler öne çıkmıştır.

2.10.4.1. Maternal Endikasyonlar

- Sezaryen doğum geçmişi
- Anormal plasentasyon
- Annenin isteği üzerine yapılması
- Önceki sezaryen klasik histerotomi öyküsü
- Bilinmeyen uterus skar tipi
- Uterin insizyon ayrılması
- Geçirilmiş myomektomi operasyonu

- Genital yol obstrüktif kitle
- İnvaziv servikal kanser
- Önceki trakelektomi
- Kalıcı serklaj
- Önceki pelvik rekonstrüktif cerrahi
- Pelvik deformite
- HSV veya HIV enfeksiyonu
- Kardiyak veya pulmoner hastalık varlığı
- Serebral anevrizma veya arteriovenöz malformasyon
- Eş zamanlı intraabdominal cerrahi gerektiren patoloji
- Perimortem sezaryen doğum

2.10.4.2. Feto-Maternal Endikasyonlar

- Baş-pelvik orantısızlığı
- Müdahaleli vajinal doğumun başarısız olması
- Plasenta previa veya plasental abruptio

2.10.4.3. Fetal Endikasyonlar

- Fetal distress
- Malprezentasyon
- Makrozomi
- Konjenital anomali
- Anormal umbilikal Doppler çalışması
- Trombositopeni
- Önceki yenidoğan doğum travması

2.10.5. Sezaryen Tekniği

2.10.5.1. Preoperatif Hazırlık

Sezaryen, elektif şartlarda yapılacak olursa önceden gebe ve eğiyle sezaryenin nedeni, yapılacak olan operasyonun özellikleri, verilecek anestezi şekli, operasyonda oluşabilecek komplikasyonlar, sterilizasyon işlemi gibi durumlar ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli, bilgilendirilmiş onam formu alınmalıdır. Bu durumda hastanın anestezi ile görüşerek onun istediği ek testleri de yaptırması uygun olacaktır. Acil sezaryende ise tüm bu hazırlıklar için zaman azdır. Ancak hasta ve eği ile mutlaka konuşularak bilgilendirilme yapılmalıdır (48).

Gebeliğin erken evresinde seri ultrason taraması yapılmamışsa operasyondan önce ultrason ile fetal sayı, anomali, biyometrik ölçümler, pozisyon ve kardiyak aktivite ve plasentanın lokalizasyonu saptamak uygun olacaktır (53). Tüm sezaryen operasyonlarında istenen alt segment insizyonu, doğumun erken evrelerinde alt uterus segmentinde meydana gelen değişiklikler oluşmuş ve mesane üzerindeki periton katlantısı yukarı doğru çekilmişse kolay yapılır. Bunun için elektif mükerrer sezaryenlerde eylemin başlaması beklenebilir. Bekleme bebeğin maksimum gelişiminin sağlanmasının da güvencesidir. Operasyon mümkün olduğunca tüm personel ve laboratuvar olanaklarının hazır olduğú çalışma saatleri içinde yapılmalıdır (53).

Plasenta previa aktif kanama, preeklampsi, koagulopati, oksitosin stimülasyonu ve uterusun aşırı gergin olduğú durumlarda en az iki ünite kan hazırlanmalıdır. Bu endikasyonlar dışında kan gereksinimi yok gibidir (53). Operasyondan 8 saat önceden oral alım kesilir. Operasyonda gastrik asit aspirasyonunu önlemek için rejyonel anestezi dahil tüm operasyonlarda antiasitler yapılmalıdır. Operasyon süresince laktatlı ringer solüsyonu veya % 5 dekstrozu benzer bir solüsyon I.V. uygulanmalıdır. Bir foley kateter takılmalıdır. Cerrahi hazırlıklar (Traş, antisepsi, lavman) diğer abdominal operasyonlardaki gibi cerrahın gerekli gördüğú tarzda yapılır. İşlem sırasında ve postoperatif dönemde kan basıncı ve idrar akımı takip edilmelidir (48,54). Chelmon ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada; profilaktik antibiyotik kullanımının düşük riskli popülasyonda bile postoperatif enfeksiyöz komplikasyonları azalttığını göstermişlerdir (55). Hastayı 25–30 derecelik Trendelenburg pozisyonuna getirmek mesane katlantısının diseksiyonunu ve başın doğurtulmasını kolaylaştırmaktadır. Eğer kafa derin bir şekilde angaje olmuşsa kafanın aşağıdan, bir asistan tarafından yukarı doğru itilmesi sezaryene yardımcı olacaktır (55). Abdomenin hazırlanması; gerektiği takdirde abdomen ve monspubisin

traşı, bu bölgenin bir antiseptik sabunla yıkanması ve cildin, povidon iyot gibi bir antiseptik madde ile boyanmasını içermektedir. Göbekte mons pubis arası açıkta kalacak şekilde üst abdomen steril örtülerle örtülür (53,42).

Anestezik teknik ve maddelerin seçimi, bazı faktörlere bağlıdır. Fetal distres, hemoraji veya şok varlığında; omurilik zedelenmesi veya cerrahisi geçirmişlerde; alt bel bölümünde cilt enfeksiyonu varlığında spinal veya epidural anestazi teknikleri kullanılmamaktadır. Pnömoni veya tüberküloz gibi aktif akciğer hastalığı olan kişiler, inhalasyon anestezisine aday değildir.

Ghelani ve arkadaşları yaptıkları çalışmada acil olmayan sezaryende kısa dönem neonatal outcome üzerine spinal ve epidural anestezinin etkilerini kıyaslamışlardır. Çalışma neticesinde spinal anestezide hipotansiyon ve efedrin gereksiniminin daha fazla bulunduğu, aynı zamanda epidural anestezide anne kanında anestezik madde absorpsiyonu daha fazla görüldüğü saptanmıştır (56).

2.10.5.2. Cilt İnsizyonları

Günümüzde en sık kullanılan cilt insizyonu tipi Pfannenstiel insizyonudur. Cilt insizyon tipi sezaryen nedenine ve cerrahın tercihinine göre belirlenir. Transvers insizyonlar daha az postoperatif ağrı, vertikal insizyon daha az kanama daha az disseksiyon gereksinimi ve batına daha kolay ve çabuk girilmesini sağlar (57).

A) Transvers İnsizyonlar: Pfannenstiel İnsizyon: Simfizis pubisin yaklaşık 2-3 cm üstünden transvers olarak lateral uçları yukarı bakan hafif bir eğim ile gerçekleştirilir. İnsizyon orta hatta rektus fasyasının ön yaprağına varana kadar ilerletilir. Ciltaltı dokusu rektus fasyasından küt disseksiyon ile ayrıştırılır. Rektus fasyası orta hattın her iki yanında rektus kasını ortaya çıkartılarak kesilir. Rektus fasyası yanlara doğru bisturi veya mayo makası ile genişletilir. İnsizyonu yanlara doğru genişletirken süperfisiyel epigastrik damarın hasarlanması söz konusu olabilir. Hematom oluşmaması için dikkatli olunmalıdır.

Transvers oblik kası kesmekten kaçınmak için fasya insizyonu yukarı doğru uzatılır. Fasyanın açılmasından sonra ön rektus fasyası altta yatan rectus kasından sefalik yönde ve gerekirse kaudal yönde küt ve keskin disseksiyonlarla ayrıştırılır. Bu disseksiyon sırasında rektus kası ve öndeki fasya arasında uzanan perforan damarlara dikkatli olunmalıdır. Gerekirse koterle koagüle edilebilir. Orta hattın peritonea giriş mesaneyi korumak için mümkün olduğu kadar üst

tarafından yapılır. Keskin veya küt disseksiyonla yapılır. Yapışıklık olması halinde periton iki hemostat ile kaldırılarak altında bir yapı olmadığına emin oluduktan sonra bistüri ile açılır. Peritoneal kaviteye girildikten sonra mevcut yapışıklıklar değerlendirilir. Açıklık küt veya makas kullanılarak uzatılır (58,59).

-Joel-Cohen insizyonu: Pfannenstiel insizyonunun biraz üzerinden düz bir çizgi şeklinde yapılmasıdır. Fasya seviyesine gelindikten sonra geri kalan insizyon küt olarak tamamlanır. Bu insizyonun avantajı daha hızlı olmasıdır fakat Pfannenstiele göre maternal veya fetal avantajı olduğu söylenmez (58,59).

Cherney İnsizyonu: Operasyon alanı yeteri kadar rahat değilse deri, kas ya da fasyanın ayrılması veya kesilmesi gerekebilir. Fazladan yer gerektiğinde Charney kesisi Maylard kesisine tercih edilir. Cherney insizyonunda alttaki fasya ayrıştırılır. Rektus kasının simfizis pubise yapıştığı yerden disseksiyonu yapılır, kas olabildiğince en alt yerden kesilir ve distal uçları sütüre edilir. Cherney kesisinde rektus kasının alt serbest kenarı rektus kılıfına suture edilir (58). Maylard insizyonu: Pfannenstielden farklıdır çünkü rektus abdominis kasının gövdesi, ameliyat alanını genişletmek için horizontal olarak kesilir. Bu kas lateralinde yer alan inferior epigastrik arterlerin izolasyonu ve ligasyonu nedeniyle teknik olarak daha zordur.

B) Vertikal İnsizyonlar: Infraumbilikal orta hat vertikal insizyon, simfizinin üst sınırının 2 ila 3 cm üzerinde başlar ve zorlanmadan fetal doğumun sağlanması için yeterli uzunlukta olmalıdır. Bu nedenle, uzunluk tahmini fetal büyüklüğe uygun olmalı ve 12 ila 15 cm olmalıdır. Keskin veya elektrocerrahi diseksiyon anterior rektus kılıf seviyesine yapılır. Linea alba'nın alt yarısında küçük bir açıklık bisturi ile yapılır. Yerleştirme, potansiyel sistotomi önler. İşaret ve orta parmaklar fasyaya yerleştirilir ve fasyal insizyon makasla veya bistur ile yukarı ve aşağı olarak uzatılır. Rektus ve piramidalis kaslarının orta hattın ayrılması ve peritoneal girişi Pfannenstiel insizyonu olanlara benzerdir.

2.10.5.3. Histerotomi

Çoğu zaman alt uterus segmenti Kerr tarafından 1926'de tarif edildiği gibi transvers şekilde yapılır. Bazen 1912'de Krönig tarafından tanımlandığı gibi alt segmentli vertikal bir kesi kullanılabilir. Klasik insizyon, uterusun alt uterin segmentinden fundusa kadar vertikal bir insizyon tipidir. Çoğu sezaryen doğumları için transvers insizyon tercih edilir. Klasik bir

insizyonla kıyaslandığında tamir edilmesi daha kolaydır, inaktif segmentte bulunur ve bu nedenle az rüptür olasılığı vardır. Sonraki bir gebelik, daha az insizyon bölgesi kanamasına neden olur ve myometrial insizyona daha az bağırsak veya omentum yapışmasına neden olur.

A.Alt Segment Transvers Kesi: Kerr ve arkadaşları tarafından 1926'da tarif edilmiştir (60). Tipik olarak peritonun uterovezikal katlantısının 2-3 cm üstünden transvers olarak yapılır. İnsizyon orta hatta 1 cm kadar fetal membran seviyesine ulaşana kadar yapılır. Sonra laterale doğru küt ve keskin disseksiyon ile genişletilir. Uterin insizyon tamamlanana kadar membranların intakt kalması fetusun zarar görmesini azaltır (61).

Myometriumu ayırmada hemostat kullanarak dikkatli küt bir giriş yararlı olur. İnsizyon laterale genişletilirken yukarı doğru eğim verilerek uzatılır. Yapılan çalışmalarda uterin insizyonun keskin yapılması küt olarak uzatılmasına kıyasla daha fazla kan kaybına sebep olduğu ve laterale uzama nedeniyle damar yaralanmasının daha sık olduğu görülmüştür (62). Uterusun lateralinden geçen arter ve venleri yırtmamak veya koparmamak için fetusun başı ve vücudunun geçebileceği büyüklükte uterus kesisi yapmak önemlidir. Eğer plasenta insizyon yerine denk gelirse ya ayırıp çıkartılmalı yada içinden geçilmelidir. Sonraki gebelikte rüptür olasılığının en az olduğu bölge alt segmenttir. Onarımı daha kolaydır ve daha az kan kaybına neden olur. Bu kesi barsak injuri olasılığını azaltır. Kalın barsak ve omentumun insizyone yapışma ihtimalini azaltır.

Bu kesinin dezavantajları kesinin vagene, mesaneye ve ligamantum latuma uzaması, üreter injurisi, kanama ve hematom olasılığıdır. Bununla birlikte görüntü alanı sınırlı olup damar yaralanmaları sık olur. Alt segmentin çok incelendiği durumlarda (tama yakın servikal dilatasyonu olan hastalar gibi) alt segmentten uterusu girilmesi sırasında insizyonun laterale uzaması, vajinaya girilmesi olabilir. Bu durumlarda insizyon 1-2 cm üstten yapılmalıdır. Alt transvers insizyonu genişletme %1-2 vakada gerekebilir (62).

Ortta hatta vertikal bir insizyon eklenerek (T insizyon) ya da tek/ çift taraflı lateral kenardan vertikle insizyon (J insizyon) yaparak olabilir. Malprezantasyon, derinde transvers duruş gibi durumlarda insizyonun bu şekilde uzatılması olasılığı fazladır. Bu şekilde uzatma durumunda; maternal kan kaybı, hematom ve uterin damar hasarı riski artar. Alt segment kesisi kullanılan bir vakada T kesi eklenmesi klasik sezaryen insizyonu ile kıyaslandığında herhangi bir morbidite artışı mevcut değildir (63).

B.Alt Segment Vertikal İnsizyon:1912 yılında Kröning tarafından tarif edilmiştir. Alt segment küçük ya da oluşmamış ise tercih edilen bir kesidir. İnsizyon gerektiği zaman uzatılır ve özellikle malprezantasyonda fetüsü çıkarmak daha kolaydır.

Vertikal insizyonu alt uterin segmentte yapabilmek için mesanenin geniş bir disseksiyonu gerekir. Eğer vertikal kesi aşağıya doğru uzatılırsa serviks üzerinden vaginaya doğru yırtılır ve mesaneyi de zedeler. Üst myometriuma kadar uzamış bir vertikal kesinin suturu zordur ve bir sonraki hamilelikte transvers insizyona göre çok daha fazla rüptüre olasılığı mevcuttur (64,65). Ancak insizyonun incelmış alt segmentte sınırlı kaldığında alt segment transvers insizyona göre uterus rüptür riski artmadığı saptanmıştır (66).

C. Vertikal İnsizyonlar: Uterusa iki tür vertikal insizyon yapılır. Kronig ve De Lee veya Cornell insizyonu alt segment vertikal insizyon ve klasik vertikal insizyondur. Bu iki insizyonu ayırt edecek kriter yoktur. Alt segmente yapılan vertikal insizyonun en büyük dezavantajı kesinin mesane, serviks ve vajinaya kadar uzayabilmesidir. Uterusun fundusa uzayan klasik insizyonun en büyük dezavantajı ise sonraki gebeliklerde %4-9 gibi yüksek uterin rüptür olasılığıdır.

Bu nedenle vertikal insizyon aşağıdaki spesifik durumlar dışında nadiren kullanılır:

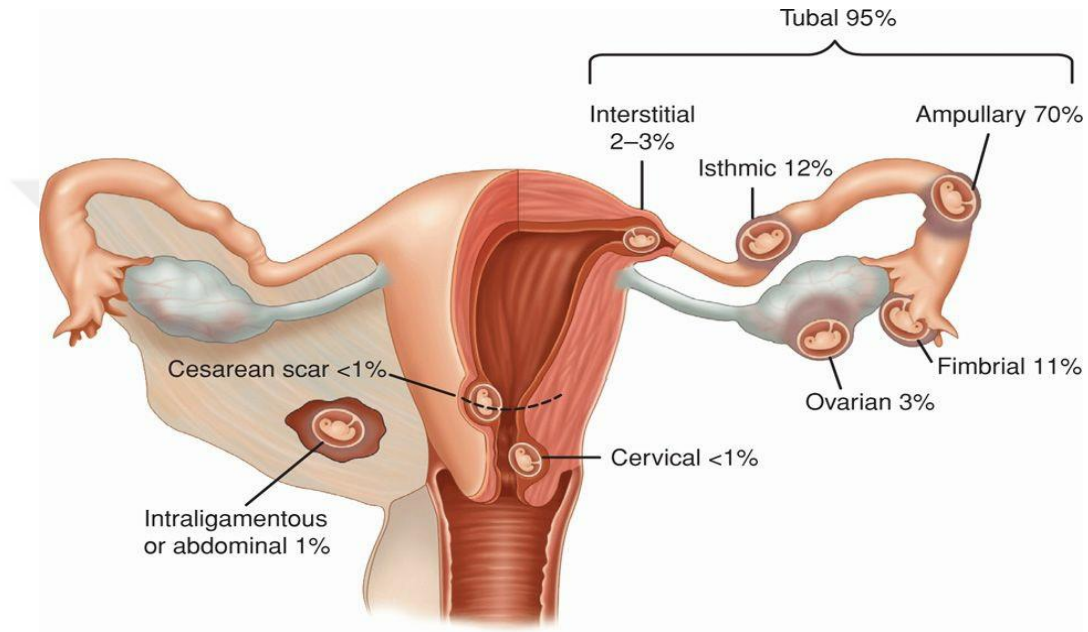
- Uterus alt segmenti ilgilendiren ciddi adezyonlar. myom veya serviks invazif kanseri gibi olayların varlığında
- Fetüsün sırtı dönük, iri transvers fetus duruşları, omuz doğum kanalına sıkışmış ise
- Plasenta previa veya perkretanın anterior duvar alt segmentte yerleşmesi durumunda
- Fetüsün prematür olup ve alt segmentin hiç incelmeye göstermediği durumlar
- Postmortem sezaryen olgularında
- Bazı ileri maternal obezite vakalarında sadece üst uterusa ulaşılabildiği durumlarda

Klasik sezaryende mesane flebi oluşturulduktan sonra myometriyuma alt segmente en yakın yerden fundusa doğru yeteri uzunlukta bir kesi yapılır ve kesinin alt ve uç köşeleri Allis klempleriyle tutularak kaldırılır. İnsizyon sürekli aspirasyon yapılarak derinleştirilir ve kaviteye girilir. İnsizyon tamamlanıncaya kadar mümkünse membranlar intakt bırakılmalıdır (67).

2.11. Ektopik Gebelik

Fertilizasyon ve fallop tüpünden geçiŐi takiben blastokist uterus endometriumunda oluşan desiduaya implante olur. Ektopik gebelik, fertilize ovumun uterus dışında, sıklıkla da fallop tüplerine yerleşmesi olarak tanmlanır (1). Tüm gebeliklerin %0.25–1’i ektopik gebelikler oluşturur (2).

Ektopik gebeliğin lokalizasyonları(Şekil-8):



Şekil-8: Ektopik gebeliğin implantasyon yerleri ve görülme sıklığı

Tubal: Dış gebeliklerin %95 fallop tüpünün farklı kısımlarında implante olur. En sık ampullada %70 olmakla birlikte bunu istmus % 12-fimbriya % 11 ve interstitial % 2 takip eder.

- Abdominal yada intraligamentoz: % 1
- Servikal: \leq % 1
- Ovarian: % 3
- Sezaryen skar gebelik: \leq % 1
- İnterstisyel
- Heterotopik multipl ektopik gebelikler gözlenebilir (Şekil-8) (1).

4.11.1. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Tubal Hasar:

- Enflamasyon geçirilmesi
- Enfeksiyon geçirilmesi

Cerrahi:

- İnkomplet tubal ligasyon
- Tubal infertilite cerrahisi yapılması
- Parsiyel salpenjektomi yapılması

Konjenital tuba anomalileri:

- Kıvrımlı ya da Hipoplazik tuba
- Divertikül
- Aksesuar ostium
- Geçirilmiş pelvik operasyon ve girişimler
- Endometriosis
- Anne yaşı (35-44 yaş)
- Maternal ırk
- Önceden geçirilmiş ektopik gebelik ameliyatı
- Hormonal nedenler
- Pelvik inflamatuvar hastalık (PID) öyküsü
- Kontraseptif yöntemler
- Rahim içi araç (RİA)
- Progesteron içeren intrauterin araçlar
- Progesteron içeren haplar
- Sigara
- Zigot anomalileri
- Zona pellusida anomalisi
- Sperm anomalisi

Endokrin bozukluklar:

- Luteal faz bozukluğu
- Geç ovulasyon
- İnfertilite
- Geçirilmiş abortuslar
- İntrauterin Diethylstilbestrol (DES) maruziyet

İnvitro fertilizasyon teknikleri sonrası oluşan gebeliklerde bu oran %2-11'lere yükselmiştir (68). Ektopik gebelik insidansı yaş ilerledikçe artmaktadır. Tüm yaş gruplarında beyaz ırka oranla siyah ırkta 1.4 kat daha fazla izlenmektedir. 35-44 yaş arası kadınlarda risk artışı fazla olmaktadır (69). Ektopik gebeliği mevcut olan hastalarda tekrar bir gebelik oluşması %50-85 arasındadır (70). İki ektopik gebelik sonrası tekrar ektopik gebelik geçirme oranı bir ektopik gebelik geçirenlere göre 10 kat yükselmiştir (71). Ektopik gebelik, tüm maternal mortalite nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır, %10'undan sorumludur (71,72). Transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ve Beta-human Chorionic Gonadotropin (B-hCG) ölçümünün yaygın olarak kullanılması ile erken tanı açısından ilerleme sağlanmıştır. Sonuç olarak daha fazla sayıda vakanın rüptüre olmadan tanısı konulmakta, erken dönemde tedavi edilmekte ve morbidite mortalite azalmakta ve fertilité kapasitesi korunmaktadır (73).

Ektopik gebeliğin tanısı; anamnez, fizik ve jinekolojik muayene, ultrasonografi (USG), serum B-HCG değerleri, kuldosentez, D&C ve laparoskopi ile konulmaktadır (74). Ektopik gebelik, medikal veya cerrahi olarak tedavi edilebilir ya da izlenebilir. Her iki yöntem de etkilidir. Tercih; hastanın klinik durumu, ektopik gebelik lokalizasyonuna ve mevcut olanaklara bağlıdır (75). Ektopik gebeliğin operatif tedavisi halen tüm dünyada ana tedavi yöntemi olsa da metotreksat tedavisi seçilmiş hasta gruplarında uygundur. Rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde uygulanacak medikal tedavinin birçok üstünlüğü vardır. Bunlar; daha az tubal hasar, düşük maliyet ve sonraki fertilité potansiyelindeki yüksekliktir (76).

2.12. Sezaryen Skar Gebeliği

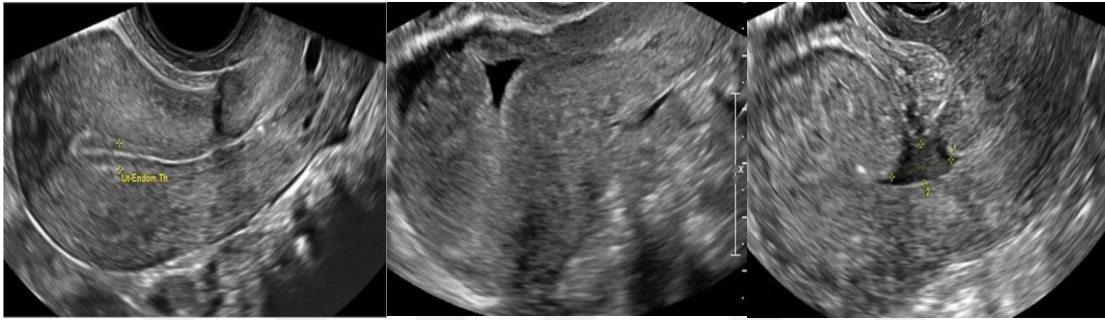
2.12.1. Sezaryan Skar Gebeliğe Genel Bakış

SSG, yirminci yüzyılın yeni bir sağlık sorunudur. Sadece önceki sezaryenle doğum veya doğumlar sonrası veya daha önce bir SSG 'den sonra ortaya çıkabilir (3,4). Esasen daha erken bir sezaryen doğumunun (SD) iatrojenik ve geç bir sonucudur. Yirminci yüzyılın ikinci bölümünde ve son birkaç on yıldır SD'ler dramatik olarak artmıştır. 1965 yılında, toplam SD oranı % 4,5 idi; 1985 yılına kadar oran % 22.7'ye yükseldi ve 2009'da % 32,9'luk bir zirveye ulaştı. Bununla birlikte son birkaç yılda bu oran yavaş yavaş azalmıştır ve 2014 için SD % 32.2'dir (77,78). SD komplikasyonları ilk veya tekrar cerrahi prosedürler sırasında maternal komplikasyonları içerir. Bir sonraki hamilelikte plasenta previadan kanama ve / veya anormal yapışık plasenta veya hatta uterus rüptürü gibi antenatal dönemlerde komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Gestasyonel yaştan bağımsız olarak bu komplikasyonların birçoğu hem anne hem de yeni doğan için kötü sonuçlar doğurabilir (5). Plasental yapışma bozukluklarının sürekliliği SSG'nin ortak bir başlangıç noktasıdır ve sonuçta erken ikinci trimesterdeki plasenta akreta'ya ilerler sonuçta geç ikinci ve üçüncü trimesterde görülen morbid olarak yapışan plasentanın (MAP) iyi bilinen klinik tablosuna neden olur (6,7).

2.12.2. Ssg İnsiadansı ve Sd'un Skar Gebelikteki Rolü

Gerçek oranı bilinmemekle birlikte kabul edilmiş tahmini SSG oranı 1:1800 ile 1:2500 arasında değişmekte olup 2004 yılında Seow ve ark. SSG oranının bir önceki doğumu SD ile sonuçlanan tüm gebeliklerin %0,15'i olduğu tahmin edilmektedir (4,79). Maymon ve ark. SSG oranlarının en az bir SD'u olan hastalarda 1:3000 ve 1:531 olduğunu bildirmiştir (83). Bununla birlikte gerçek oranlar farklı olabilir çünkü bir kısım SSG'ler servikal gebelikler olarak teşhis edilir. Ayrıca, SSG'in ektopik gebeliklerin %6'sını oluşturduğu tahmin edilmektedir (7,80). SSG ektopik gebelik midir? Birçok yazar SSG'in uterus kavitesi içinde yer aldığından gerçek bir ektopik gebelik olmadığını, ancak plasenta hala uterus boşluğunun bir parçası olan önceki SD skarı veya niş içinde implante olabileceğini iddia eder. Üst servikal kanalda da bulunabilir. Dahası eğer SSG devam ederse nihayetinde gebelik kesesi ve fetus rahim boşluğu içinde olduğu gibi gelişir ve büyür çoğu zaman canlı bir yeni doğan ile sonuçlanabilir (81).

Son olarak çoğu “klasik” ektopik gebelikler için tasarlanan tedaviler mutlaka SSG'te etki etmeyebilir ve katastrofik komplikasyonlara neden olabilir. Literatürdeki bu tartışmaya rağmen “sezaryen ektopik”, “sezaryen ektopik gebelik” ve diğerleri gibi terimleri bulabiliriz. Bir veya daha fazla SD'dan sonra tüm uterin insizyonların ultrasonla gösterilebilen ayrı bir skarı vardır. Skar bölgesinde zaman zaman değişken boyut ve şekilde bir niş veya bir dehisens görülebilir (**Resim-4**). Bir niş, önceki insizyon alanında anterior alt myometriyumda anekoik bir defekt olarak tanımlanır. Genellikle büyük ve total bir kusur olduğunda myometriumu kapatmadan dehisens olarak adlandırılır. Bu niş salin infüzyon sonohisterografi ile kolayca görülebilir (82). Nişin tipik sonografik görünümü myometriyal / mesane interfazına doğru işaret eden apekse sahip bir üçgenin görüntüsüdür.



Resim-4: Salin infüzyonu öncesi ve sonrası iki sezaryen doğumundan sonra uterusun uzun eksen görüntüsü. (a) SD skarının alanı, salin infüzyonundan önce açıkça görülmez (b) Salin infüzyonundan sonra skar ve ince örtü myometriyum açıkça görülür. (c) Yakınlaştırma, bu “geniş” nişin nispeten ince olan myometriyal çatısını açığa çıkarır.

Myometrial üst kısım, SD skarının hemen altında bulunan myometriyumdan daha incedir . Birçok durumda niş, salin aşılardan bile görülebileceği kadar belirgin olabilir (**Resim-4**). Bu niş tipik olarak uterusun longitudinal sagittal görünümünde görülür. Prob bir transvers düzleme döndüğünde veya uterusun bir 3D hacmi alındığında; nişin genişliği görülebilir ve genellikle beklenenden daha geniş görünecektir. Bu bulgu çoğu SD'de insizyonun transvers tarzda (Kerr insizyonu) yapıldığı gerçeği ile tutarlıdır (83). Sezaryen doğumdan 6–9 ay sonra transvaginal USG uygulanan 287 hastadan 162'sinde skar transvaginal USG ile tespit edilebilir. Bir SD'den sonra olguların %61'inde defekt (niş) görülürken, %14'ünde büyük bir defekt (büyük niş), %6'sında ise total defekt (dehisens) görülebilir. Bu oranlar önceden iki SD geçirmiş hastalarda sırasıyla %81, %23 ve %7 iken ve en az üç SD öyküsü olan hastalarda sırasıyla %100, %45 ve %18'tir. Hastanın

geçmiş daha önceki SD'leri gösterdiğinde kusurların (nişlerin) tespit edilme olasılığı daha yüksektir.

Büyük defektler (büyük nişler) ya da total dehisensler de çoklu SD'ler ile daha yaygın hale gelmektedir. Ek olarak retrovert uterusunda geniş nişler veya toplam skar defektleri (dehisens) antevortten daha sık görülür (Şekil 12 b). 124 skar defektli çalışmada önceki SD skarı boyunca herhangi bir yerde nişler oluşabilse de 110 (%89) USG tarafından merkezi olarak konumlandırılırken dengenin orta hatta sağa veya sola eşit olarak ayrıldığı gözlemlenmiştir (83).

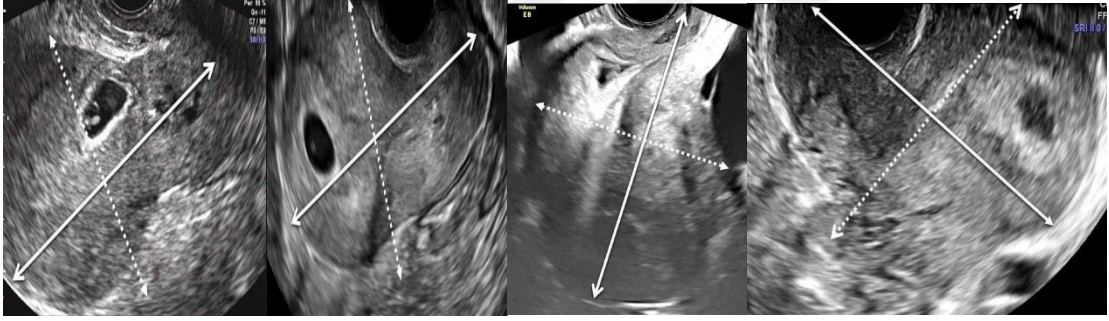
Bij De Vaate ve ark. prevalansın, gelişim için potansiyel risk faktörlerinin ve nişlerin mevcudiyeti ile ilgili semptomların sistematik bir incelemesini yapmıştır (84). Prevalansın %56 ila %84 arasında bulmuşlardır. Niş veya dehisens şekli üçgen, yuvarlak veya oval olabilir, zaman zaman geniş olabilir ve uterus çeperi ile idrar torbası arasındaki fistül bağlanma şeklinde mesanenin altındaki alana ulaşabilir. Ayrıca, niş derin ve son derece geniş olabilir. Nişin prevalansı nispeten yüksek olduğu için, niş içinde veya üzerinde bulunan blastokist olasılığının çok gerçekçi olduğu konusunda spekülasyon yapılabilir.

Yukarıdaki sistematik incelemede, neyin büyük bir niş olarak kabul edildiğinin hiçbir tanımı olmadığı ortaya çıkmıştır. Büyük nişler için “anterior myometriyumun en az %50'sinde veya % 80'inde derinliğe giren niş” ya da “transvajinal sonografi ile değerlendirildiğinde geriye kalan myometrial kalınlık $\leq 2,2$ mm” ve “salin infüzyonu sırasında değerlendirildiğinde $\leq 2,5$ mm gibi çeşitli tanımlar kullanılmıştır. Toplam defekt, defekti kapatan geri kalan myometriyum olarak tanımlandı; pratiğimizde tipik olarak bunu “dehisens” olarak adlandırırız. Dehisens büyükse ve myometriyum saptanmazsa “pencere” terimi de kullanılabilir. Yukarıdakilerin pratik önemi bir nişin doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için USG imajının sadece sagittalde değil aynı zamanda transvers düzlemde de elde edilmesi gerektiğini göstermektedir.

2.12.3. Sezaryan Skar Gebeliğın Tanı ve Ayırıcı Tanısı

SSG'nin doğru tanısı klinisyen için zor olabilir. Yaygın olarak SSG tanısı servikal gebelik olarak yanlış konulmuş veya spontan abortusun bir parçası olarak serviks içinden geçme sürecinde olan bir gebelik olarak teşhis edilmiştir. 751 SSG olgusunu içeren bir derlemede, SSG vakalarının en az %13.6'sının tanısının konmadığı tahmin edilmiştir. Timor-Tritsch ve ark. obstetrik uzmanları için intrauterin gebelik ve SSG'yi ayırt etmek için kolay bir yöntem önermişlerdir.

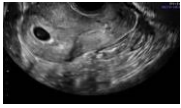


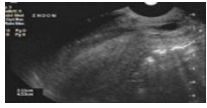
Önceden bir SD ve pozitif gebelik testi olan bir hastada uterusun uzun aksı, sagittal görünümü, uterus fundusu, gestasyonel kese ve serviks görülmektedir. Ektoserviksin (dış servikal os) ortasındaki bir açıklıktan rahim fundusun dış yüzeyine doğru bir çizgi çizilir. Uterusu ikiye bölmek için bir önceki çizginin orta noktasında 90 ° açıyla ikinci bir çizgi çizilir (**Resim-5**). Söz konusu gestasyonel kesenin merkezi, çizginin üzerinde (fundusa daha yakın) görülürse büyük olasılıkla normal bir implantasyondur. Ancak kesenin merkezi ortadaki çizginin altındaysa (servikse daha yakın), neredeyse bir SSG'tir. Serviks-to-sac-center için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %93, %98.9, % 96.4 ve % 97.9 bulunmuştur (85). Ancak bu yöntemin servikal bir gebelik için'de “işe yaradığını” belirtmek önemlidir, çünkü bu durumda kesenin de çizginin altında olacağı; bununla birlikte, servikal gebelikte genellikle önceden SD öyküsü yoktur. Bir servikal gebelikte, plasenta ve embriyo / fetus içeren tüm gestasyonel keseler, internal os seviyesinin altında endoservikal kanal içinde merkezi olarak bulunurlar. İnternal os, uterus arterlerinin servikse yaklaşma ve girme seviyesi ile tanımlanabilir ve bu, USG ile koronal bir kesitte color / power Doppler kullanılarak gözlemlenir.



Resim-5: SSG'ye karşı intrauterin gebelik-uterusun sagittal görüntüleri üzerindeki dış servikal os boyunca belirlenen uterusun orta noktası (noktalı çizgiler) ile ilgili olarak “x” ile işaretlenen kesenin merkezinin konumu (düz çizgiler). (a) SSG nin antevterte uterus. (b) İntrauterin gebelik antevterte uterus. (c) Retroflexed uterus içinde SSG. (d) Retroflexed uterusda intrauterin gebelik

Uterin kavite boşken servikal kanal ve serviks dilate edilir ve beşik şekillidir (86). Spontan abortusun bir parçası olarak servikal kanaldan “geçen” bir gebelik normal bir gebelikten, bir SSG'den ya da servikal gebelikten kardiyak atım yokluğu ve gestasyonel keseyi çevreleyen kan akışının olmaması bir color/ power Doppler kullanılarak ile ayırt edilebilir. Gerçek zamanlı USG'de, kese kendiliğinden veya anterior uterusda basınç uygulandığında kavitede hareket görülebilir (Tablo 1) (87).

Tablo-1: Viabl bir SSG nin ayırıcı tanısı

	IUG 	SSG 	SERVİKAL GEBELİK 	ABORTUS 
B-HCG	+	+	+	-
Önceki SD	+-	+	+-	+-
BOŞ UTERUS	-	+	+	+
Kardiyak aktivite	+	+	+	-
Serviks içinde GS	-	-	+	+
GS çevresinde kan akımı	+	+	+	-
GS anterior/mesaneyeye yakın	-	+	-	-
GS merkezi/uterin arterlerin altında	-	-	+	+
Uterus yarısının altında GS	-	+	+	+

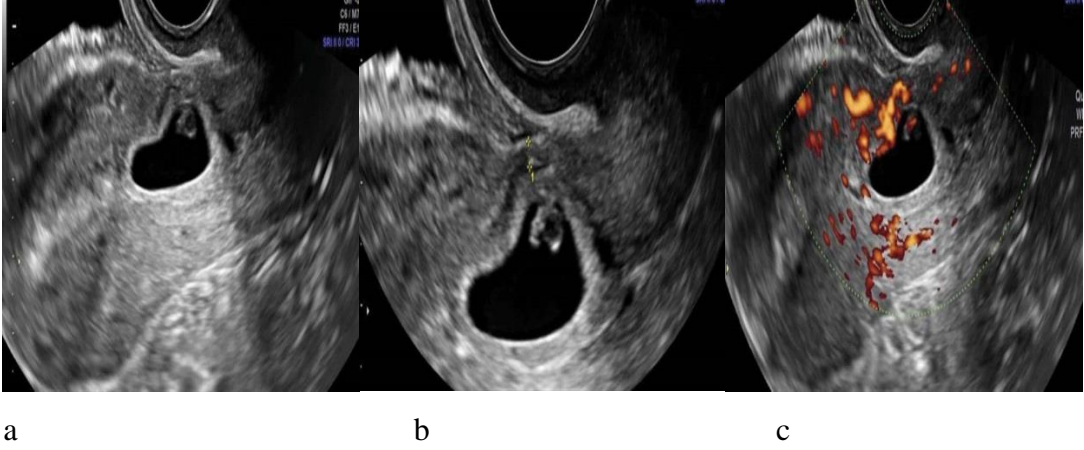
IUG: intrauterine gebelik-SSG: sezaryen skar gebelik-B-HCG: beta human koryonik gonadotropin-SD: sezaryen doğum-GS: gestasyonel kese

SSG'yi teşhis etmek için farklı kriterler önerilmiştir (88,89). Bununla birlikte hepsinde boş bir rahim ve servikal kanalda ve skar ya da niş içinde konumlandırılmış alt anteriorda bir gestasyonel sac vardır. Bir SSG tanısı konulduğunda ek klinik ve sonografik kriterler dikkate alınmalıdır (3,7).

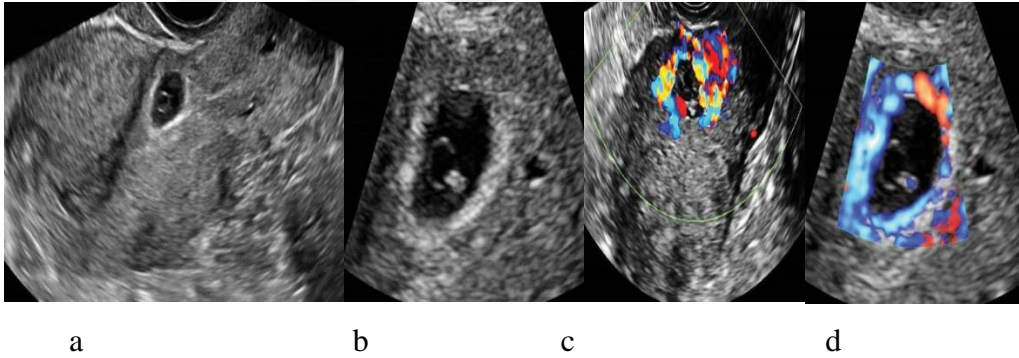
Klinik kriterler: Pozitif HCG testi ile en az bir önceki SD'nin geçmişi içerir.

Sonografik kriterler:

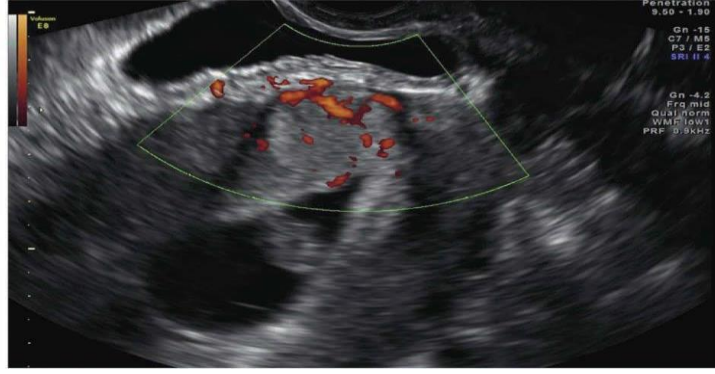
- Gestasyonel kesesi olmayan endometriyal ve endoservikal kanal
- Önceki sezaryen skar yerine implante olmuş canlı ya da cansız bir embriyoya sahip gestasyonel kese ve / veya plak
- Serviks-to-sac-center yöntemi kullanılarak uterusu yarıya bölen çizginin altında (servikse yakın) bir SSG saptanması
- < 8 postmenstrüel haftada olan gebeliklerde skar nişini dolduran üçgen şekilli bir gebelik kesesi (**Resim-6, Resim-7 , Resim-8**).
- >8 postmenstrüel haftalarda, kese şekli yuvarlak veya oval olabilir ve alt uterin segmentte “hareketli” olarak görülebilir (**Resim-8**).
- Önceki SD nişinin görünümüne ve boyutuna bağlı olarak, gestasyonel sac ve mesane arasındaki 1-5 mm'lik myometriyal tabaka belirgin olabilir. Bir dehisensi varsa kese ve mesane arasında myometrium görülmeyecektir.
- Color/ power Doppler kullanılarak çok küçük bir plasentanın implantasyon bölgesinde tespit edilebilen belirgin ve bazen de zengin vasküler kan akımı paterni görülür (**Resim-6, Resim-7**) (Tablo 1). 3 boyutlu ultrasonun tanısal süreçteki rolü tartışmalıdır. Bununla birlikte, gestasyonel kesenin kesin yeri, vaskülaritesi ve gestasyonel kesenin hacmi ile ilgili bilgi sağlayabilir. Placenta implantasyon bölgesinin vaskülarizasyonu kantitatif olarak ifade edilebilir (**Resim-10, Resim-11**).
- Bu nicel kan akış ölçümleri tedavi edilen vakaların iyileşme sürecini seri olarak izlemek için kullanılabilir. Ek olarak, tedavi edilen SSG'nin yerinde arteriyovenöz malformasyon (AVM) oluşumu vakalarında akım hızları için temel hız olarak kullanılabilirler (**Şekil 9**).



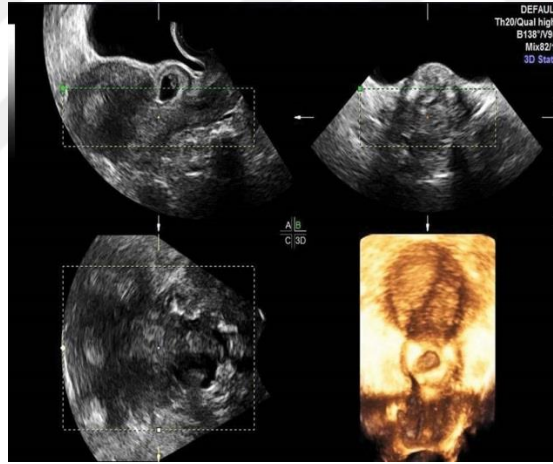
Resim-6: Diagnostik USG kriterleri SSG tanısı (a) Endometrial ve endoservikal kanalboş olması. 6 5/7 Haftada canlı embriyo ve yolk kesesi olan gestasyonel kese mesaneye yakın mesafede anteriorda görülür. (b) Gestasyonel kese, 2.1 mm'lik ince bir myometrial çati ile üçgen şeklinde şekillendirilmiştir. (c) Power doppler kullanarak, Plasentadaki kan damarları defektin myometriyal çatısını istila ederken görülür.



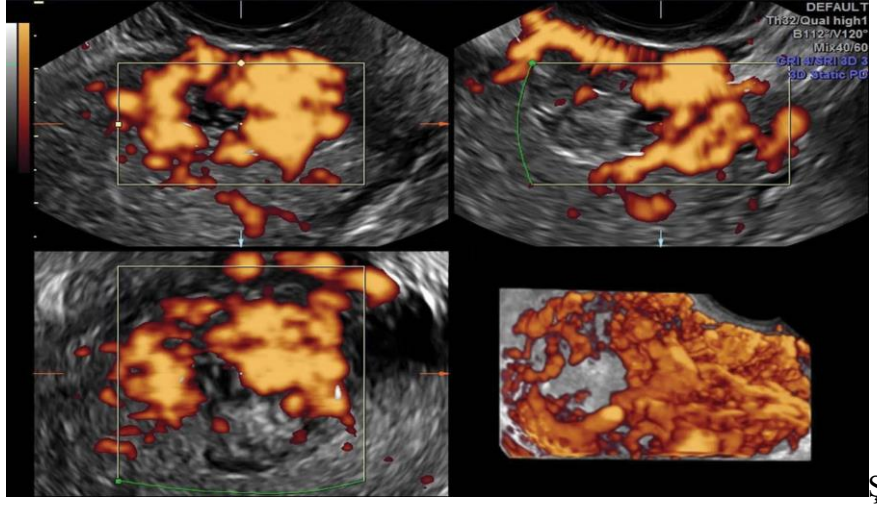
Resim-7: 5 5/7 haftada SSG. (A) Uterusun uzun ekseni görünümü boş fundus ve endoservikal kanalı gösterir. Gestasyonel ve yolk kesesi, niş içinde ve mesaneye Çok yakın mesafede “sıkışmış” olarak görülür. (b) SSG'ye yakınlaştırma, yolk kesesi ve fetal kutbu gözlemlenir. (c) Renkli doppler kullanıldığında, Plasentanın zengin vaskülaritesi vezikouterin kenara kadar uzanmaktadır. (d) Renkli doppler, gestasyonel keseyi ve kalp aktivitesini çevreleyen vaskülariteyi gösterir.



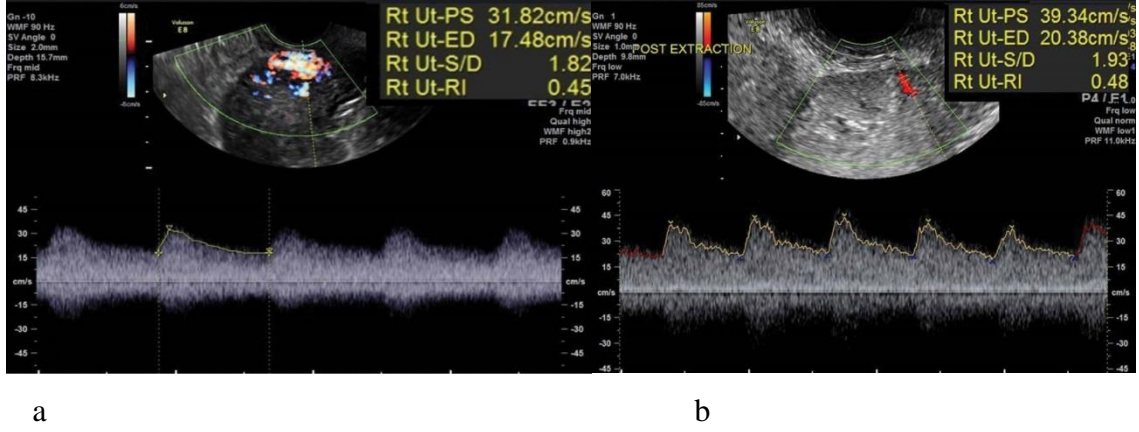
Resim-8: SSG 8 gebelik haftasında. Gestatal kese (GS) Uterus Boşluğuna Uzanım Gösterior. Plasenta belirgin bir şekilde görülür. Renk Akışını doppler kullanarak plasentanın vaskülaritesi, Mesaneye çok yakın olan önceki skar alanında görülür. Myometrial / mesane interfazını geçen kan damarlarına dikkat edin-bu tarama, Anormal şekilde yapışan plasenta (akreta) için neredeyse patognomoniktir.



Resim-9: Üç boyutlu usg ve bir ssg'nin 3d rekonstrüksiyonu.



Resim-10: SSG'nin üç boyutlu power doppler USG'si.



Resim-11: Temel doppler akım hızı ve direnç indeksi değerlerini gösteren tedaviden hemen sonra iki farklı hastanın color doppler değerlendirmesi. (A) Uterusun uzun eksenli görünümü, plasenta implantasyonu yerindeki bol vaskülariteyi gösterir. 31.82 Cm / S'lik temel PSV'ye Dikkat Edin. RI 0.45'te düşüktür. (B) Foley balonunun artırılması ve ekstrakt edilmesinden sonra skarın yakınlştırılmış görüntüsü. 39.34 Cm / S'lik PSV'ye dikkat edin. Direnç indeksi 0.48'de düşük.

2.12.4. Sezaryan Skar Gebeliğin Doğal Seyri ve Sonuçları

2012'den önce yenidoğanların ilk trimesterde bir SSG tanısı konduğunda başarılı doğumları bildiren sadece birkaç makale vardı (90). Sadece ikinci trimestere ulaşan hastada şiddetli kanama, şok, uterus rüptürü ve histerektomileri tartışan çok sayıda makale bulunuyordu

(90). Yukarıda belirtilen ciddi komplikasyonlara ve kötü sonuçlara dayanarak hastalar, özellikle de anormal implantasyondan kaynaklanan yaşamı tehdit eden komplikasyonları önlemek için sadece hamileliğin sonlandırılması için başvurular.

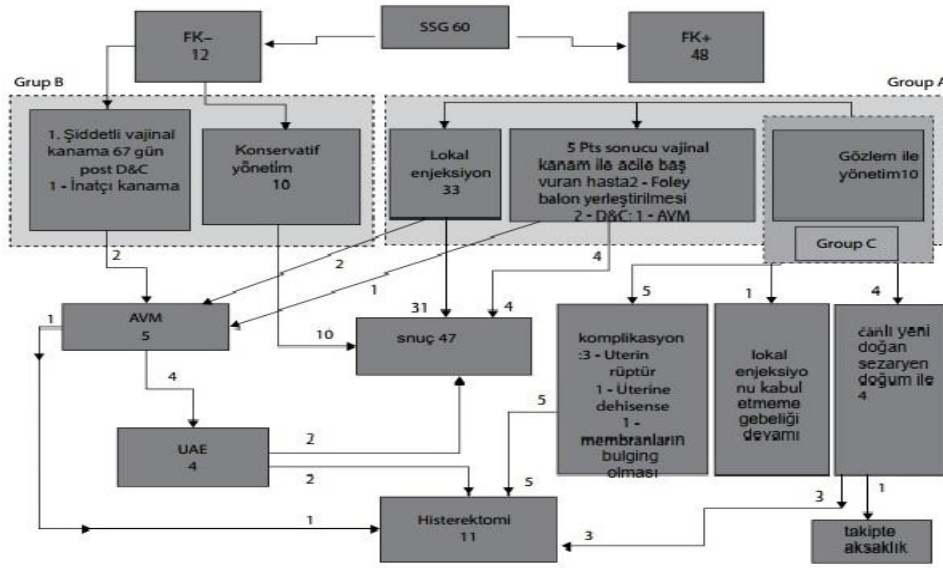
SSG'nin komplikasyonları sınırlandırıcı olmamakla birlikte kanama, uterus dehisensi / rüptürü, üç trimesterde histerektomi nedeniyle fertlitenin kaybını içerir. Sonlandırılma kararına ulaşıldığı anda hamileliği sona erdirmek için genellikle aciliyet vardır. Bunun nedeni gebeliğin ileri haftalarında daha büyük ve daha fazla büyümesi nedeniyle tedavi sırasında daha fazla komplikasyona neden olabilmesidir (Tablo 2). Ek olarak daha derin plasenta invazyonu ile plasenta skara progresif ve hatalı invazyonu bulunur, bu da anormal ve bazen plasenta akreta olarak adlandırılan derine invaze eden plasentasyon ile sonuçlanır. Bununla birlikte SSG'nin doğal hikayesi hakkında daha fazla bilgi ortaya çıktıkça kanıta dayalı danışmanlığımız değişmekte ya da hamileliğini sürdürme riskini anlayan seçilmiş bir hasta grubunu mümkün kılan daha bireysel hale gelmektedir.

Tablo-2: İlk Tedavide Gebeliğin Yaşının Bir Fonksiyonu Olarak SSG'li Hastaların Klinik Sonuçları.

sonuç	Gestasyonel hafta				
	5-6	7	8	9	10-15
komplikasyon olmayan	51	35	14	4	4
komplikasyonlar	12	16	26	6	16

60 SSG vakası içeren bir çalışmada 48'i canlı bir SSG ve 12'sinde nonviable SSG'e sahipmiş (**Resim-7**) (7). On iki nonviable gebelikten 10'u konservatif tedavi ile tedavi edilmiş ve hepsi ciddi ve uzun süreli komplikasyonlar olmaksızın çözülmüş. İnatçı olmayan kanama ile başvuran diğer iki hastaya en sonunda SSG alanında bir AVM teşhisi konulmuş, bir hastada uterin arter embolizasyonu (UAE) ve diğerinde histerektomi gerekli olmuş. Canlı SSG ile başvuran 48 hastadan 33'ü lokal enjeksiyonla SSG'nin sonlandırılmasını seçmiş, bunların 31'i komplikasyon olmaksızın düzelmiş ve 2'si de UAE'yi nihai çözümlenme gerektiren bir AVM mevcutmuş. Gebeliği devam ettirmek için seçilen 10 hasta, önemli ölçüde ikinci trimester komplikasyona sahipmiş, üçünde uterin rüptür, birinde uterin dehisens varmış ve beşinde de histerektomi gerekli olmuş. Bununla birlikte gebeliğe devam eden 10 hastanın 3'ü elektif sezaryen ile yaşayabilir bir bebek vermiştir, ancak her üçünde de histerektomi yapılmıştır.

SSG'li 60 olgunun 47'sinde (%78.3) sonlandırıldı, 11'inde (% 18.3) histerektomi, 5'inde (%8) AVM gelişirken 4'ünde (%7) UAE'ye ihtiyaç varmış. Transvajinal USG olarak yönlendirilen lokal intragestasyonel sac enjeksiyonu ile tedavi edilen 33 olgunun tamamı (%100) histerektomi yapılmasına gerek kalmadan düzelmiş. Gebeliğe devam etmeyi tercih eden 10 hastadan 4'ü (%40) canlı bir yenidoğan ve 5'inde (%50) histerektomi ile sonuçlanan ikinci trimester komplikasyonları varmış. Sonuç olarak 60 hastanın %78.3'ünde olumlu sonuç alınırken % 18.3'ünde histerektomi gerektirir (% 3.4'ü takipten kayboldu) (81).



Şekil-9: Tedaviler ve sonuçları ile 60 sezaryen skarı hamilelik ve alt grup c de dahil olmak üzere ana grupların akış şeması.

Michaels ve ark. Harvard Tıp Fakültesi Brigham ve Kadınlar Hastanesinde 34 SSG vakasını incelemiş, sonuçları daha önceki çalışma sonuçları ile karşılaştırılmış. Minimal invaziv tedavi edilen pozitif kardiyak aktivitesi olan 24 SSG'nin 14'ünde histerektomi yapılmamış (91). Bu olgular arasında gebeliğe devam eden sekiz hasta (%62.5) üçüncü trimesterde canlı yenidoğan (% 37.5) ile histerektomi geçirmiş, diğer üçü de UAE gereken iki hamilelik kaybına sahipmiş fakat hiç birinde histerektomi yokmuş. Timor-Tritsch ve ark. 10 haftalık bir hastadan oluşan ve SSG tanısı konan bir olgu serisini de bildirildi (6). Kapsamlı bir danışmanlıktan sonra tüm hastalar gebeliği devam ettirmek için seçilmiş. İkinci trimesterde tüm hastalar morbiditeye bağlı adezyon plasenta (MAP)'nin tipik sonografik özelliklerini göstermiş; 10 (%90) hastanın 9'u 32-37 hafta arasında canlı doğum yenidoğanlara sahip olmuş. Bir hastada ikinci trimester komplikasyonlarına (servikal kısılma ve şiddetli kanama) bağlı histerektomi olmuş. Bu hastada patoloji doğrulanmış plasenta perkreataymış.

Dokuz hastanın hepsine, anormal yapışık plasenta için histerektomi yapılmış ve patoloji dokuz olgunun tamamında plasenta perkreatasını doğrulamış. Özet olarak literatür, kardiyak aktivitesi olan SSG'nin ponksiyon enjeksiyonunu kullanarak erken tedavi olan hastaların tipik olarak histerektomi gerekmediğini kanıtlamaktadır. Bununla birlikte kapsamlı danışmanlıktan sonra hastalar hamileliğe devam etmeye karar verdikten sonra belli şartlar ve önlemler altında bunun mümkün olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. İkinci trimesterde ve bazen daha erken dönemde önemli sayıda vakada, bir MAP'ı düşündüren tipik sonografik özellikler zaten mevcuttur (6,87,92). Ancak bu vakaların çoğunda hamilelik, histerektomi pahasına olsa da doğumla sonuçlanabilir. Yukarıdaki vakaların neredeyse tamamında uterusun histolojisi yapışık plasentanın varlığını doğruladı. Dahası hamileliği devam eden bazı SSG hastalarının ikinci trimesterde ciddi obstetrik komplikasyonlar riski altında olduğu, zaman zaman histerektomi ve fetal ölümlerle sonuçlanabileceği yönünde kanıtlar artmaktadır.

2.12.5. Tedavi Seçenekleri

SSG'li hastaların yönetimi, klinik senaryoya ve doğurganlığın korunması isteğine bağlıdır. Literatürde bazıları önemli komplikasyon oranları ile ilişkili çok sayıda tedavi seçeneği vardır (Tablo 3). Literatüre dayanarak SSG için toplam 31 primer tedavi yöntemi belirlenmiştir (7). Komplikasyonlar için her şeyden önce acil veya ikincil bir tedaviye ihtiyaç vardır. İkincil tedaviler için diğer en yaygın endikasyonlar; birincil tedavi ile kalp atış hızını durdurmak için başarısızlık, 200 ml'den fazla transfüzyon gerektiren kan kaybı, şok ve hemoperitoniumdur.

İkincil tedaviler; histeroskopi, laparotomy, histerektomi veya uterus arterlerinin embolizasyonunu gerektiren prosedürler gibi cerrahi müdahaleleri içeriyor. Tüm tedavi yöntemleri arasında en büyük komplikasyonlara sahip olmak üzere üçü saptanmıştır. Tek başına veya başka herhangi bir tedavi ile kombinasyon halinde dilatasyon ve küretaj (D&C), %61,9'luk bir komplikasyon oranına sahipti. Tek başına sistemik intramusküler (IM) metotreksat (MTX) (genellikle 1 mg/kg veya 100 mg'lık tek bir enjeksiyonla) çoğunlukla %62,1 komplikasyon oranına sahipti. UAE tek başına veya diğer tedavilerle kombinasyon halinde %46,9'luk bir komplikasyon oranı taşıdı.

Tablo-3: Canlı SSG Yönetiminde Tedavi Seçenekleri

1. Büyük cerrahi prosedürler (genel veya rejyonel anestezi gerektiren) Laparotomi (histerektomi veya lokal eksizyon) Laparoskopi, histeroskopi veya vajinal cerrahi Serviksin dilatasyonu ve keskin veya künt küretaj Serviksin dilatasyonu olmadan aspirasyonu
2. Minimal invaziv cerrahi prosedürler (genel veya rejyonel anestezi gerektirmeyen) MTX veya KCl'nin local enjeksiyonu. Vasopressin (ayrıca kullanılmıştır) UAE Foley balon yerleştirme
3.Sistemik ilaç MTX tek veya çoklu doz Etoposide (ABD'de değil)

MTX:metotrexat KCL:potasyum klorid UAE:Uterin arter embolizasyonu

Yukarıdaki Tedavilerin Kombinasyonu: Obstetrik komplikasyonları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bu üç tedavinin, SSG'ye uygulandığında yüksek bir komplikasyon oranına sahip olduğunu belirtmek ilginçtir. Yüksek komplikasyon / başarısızlık oranlarının nedenleri gebelik yaşı, operatörün uzmanlığı, uygulanan özel tedavi ve diğer faktörler gibi birçok değişkene bağlı olarak çoklu ve karmaşık olabilir. Dilatasyon ve küretaj yüksek komplikasyon oranlarına sahiptir. Çünkü SSG'nin implante olduğu skar dokusu, uterus gövdesinden farklı olarak küretajdan sonra kontraksiyon yoluyla kanamayı durduran myometriyal tabaka içermez. Bu nedenle skar içinde implantasyon bölgesinde çok kanama olur. IM. MTX genellikle klinisyenler tarafından uygulanan ilk ilaçtır.

Yüksek komplikasyon oranı, ilacın etkili olması için birkaç gün gerekmesinden kaynaklanabilir. Bu nedenle ilacın etkisini göstermesi beklenirken, SSG büyümeye devam eder ve plasenta daha fazla skar ve uterus invazyonuna neden olur. Kalp aktivitesini durdurmazsa hasta daha yüksek komplikasyon oranları taşıyan başka veya ikincil tedavi ile tedavi edilmelidir. Multidoz MTX rejimleri de kullanılmıştır. Tek doz tedaviden biraz daha etkili olsa da başarısız olabilirler.

Unutulan tubal ektopik gebeliğin tedavisinde kardiyak aktivitenin varlığının nispeten yüksek başarısızlık oranı nedeniyle MTX kullanımı için göreceli bir kontraendikasyon olduğu kabul edilen bir gerçektir (93). Metahart ve ark. tubal ektopik gebeliklerin tedavisi için MTX'in tek doz ve çoklu doz rejimini karşılaştırdıkları bir çalışmada USG tarafından belgelenen embriyonik kardiyak aktivitenin varlığının tedavi başarısızlığı ile ilişkili olarak 9.09'luk bir olasılık oranı (OR) ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuşlardır (95 % güven aralığı [CI]: 3.76- 21.95) (94).

UAE etkili tek bir birinci basamak tedavi değildir. Kanamaları en aza indirmek için diğer tedavilerden önce veya diğer prosedürlerden sonra kanama olduğunda kurtarma prosedürü olarak kullanıldığında etkilidir. Birçok tedavi modalitesi kabul edilebilir komplikasyon oranlarına sahiptir. Bunlar arasında %18,4'lük bir komplikasyon oranına SSG'nin histeroskopik olarak çıkarılması. Bununla birlikte en düşük komplikasyon oranlarına sahip tedavi modaliteleri, KCl veya MTX'in doğrudan gestasyonel saca enjekte edildiği eşzamanlı transabdominal veya tranvajinal USG kullanılarak intrafetal olarak uygulandığı tedavi modaliteleridir.

Bu şekilde tedavi edilen olguların sadece %9.6'inde komplikasyonlar izlenmiştir. 2012 ve 2015yıllarını kapsayan literatürün daha sonraki bir incelemesinde gerçek zamanlı USG rehberliği altında lokal intragestasyonel enjeksiyonla tedavi edilen 63 SSG olgusu daha tespit edilmiştir (95 ,96). KCl ve MTX'e ek olarak, bazı vakalara intragestasyonel / intrafetal etanol enjekte edilmiş ve bu olguların toplam komplikasyon oranları %0 ila %5,8 arasında bulunmuştur. Bu tedavi modalitesinin etkinliğinin en olası nedeni, kardiyak aktivitenin ve gebeliğin büyümesinin tam ve anında kesilmesidir.

MTX veya KCl'nin intragestasyonel / intra-kardiyak enjeksiyonu ile birlikte verilen MTX'in sistemik enjeksiyonu muhtemelen en yüksek başarı oranına sahiptir. Ancak sayıları hala kullanımını savunmak için çok düşüktür. MTX lokal gestasyonel sac enjeksiyonundan sonra tek bir balon Foley kateterinin yerleştirilmesi ve şişirilmesi, tedavi sonrası kanamayı önlemek ve / veya durdurmak için başarılı olmuştur (97). SSG'nin en az invaziv tedavisi, bir servikal çift olgunlaşma balonunun yerleştirilmesi gibi görünmektedir. Koryonik sac ve embriyonun kardiyak aktivitesini durduran ve aynı zamanda kanamayı önleyen kateterdir (98).

2.12.6. Yönetim Protokol ve Hasta Seçimi

İlk USG bulgularına dayanarak, hasta en uygun tedavi protokolüne yönlendirilebilir. Yolk sac, embriyo veya kalp aktivitesi olmayan SSG'nin olduğu bir durumda, herhangi bir tedavi uygulanmadan önce hasta 2-3 günde bir yeniden taranmalıdır. 7-10 gün sonra kalp atımları ile görünür bir embriyo yoksa veya embriyonun baş-popo uzunluğu kalp atışı olmadan > 7 mm olarak ölçülürse gebelik başarısız bir SSG ile uyumludur. Bu noktada, serum HCG testi negatif olana kadar haftalık USG ve HCG planlanmalıdır. Bu vakaların sistemik MTX tedavisine ihtiyacı tartışılır. Bazı yönetim protokolleri, gebeliklerin nonviable olsa bile MTX'in sistemik yönetimini gerektirmektedir. Herhangi bir kontraendikasyon yokluğunda verilen sistemik MTX miktarı, 50 mg /m² ektopik gebelikler için standart tek doz rejim kullanılarak hesaplanmalıdır (93).

Hastalar seri olarak takip edilmelidir, HCG seviyesine ve SSG'nin sonografik görünümüne bağlı olarak HCG 7 gün sonra en az %15 oranında azalmalıdır. Eğer postop sonrası dönemde hCG seviyesi artarsa ya da plato çizerse ikinci bir sistemik MTX dozu göz önünde bulundurulmalıdır. Tipik olarak bu hastaları HCG negatif olana ve SSG'nin USG görüntüsü rezorbe olana kadar izlenir. Dilatasyon ve küretaj endike değildir çünkü kan transfüzyonu, UAE ve hatta bazen histerektomi gibi ciddi kanamalara neden olabilir. Bu vakaların çoğunluğu kendiliğinden rezorbe olur (79). SSG bölgesinde color / power Doppler ile artmış vaskülarite saptanırsa, vasküler bölgenin pik sistolik velositi (PSV) ölçümü bir AVM yi ekarte eder. Bir AVM'de damarların PSV'si tipik olarak 30-40 cm/s'den daha yüksektir ve damarlar haftalar boyunca durmaktadır.

2.12.7. Yolk Kesesi ve Kardiyak Aktivitesi Olan Bir Embriyo İçeren Ssg' Ye Yaklaşım

Yolk sac ve kardiyak aktiviteye sahip embriyonun olduğu SSG'nin görüldüğü bir durumda çok farklı sonuçlara sahip iki olası seçenek olduğundan detaylı bir danışmanlık gerekmektedir. İlk seçenek gebeliği devam ettirmek ve ikincisi gebeliğin daha çok ilerlemesinden önce SSG'yi sonlandırmaktır. Tipik olarak gebelik devam etmeyi seçen hastalar daha fazla çocuk isteyenler ve / veya sonraki plasental patolojiye bağlı olarak sezaryen histerektomisi geçirmeleri gerektiğini anlayanlardır (6,79).

Anormal plasentasyon için bir risk faktörüdür, bu hastaları yakından takip etmenin ve anormal yapışık plasenta derecesinin mümkün olduğunca erken tanısını koyabilmesi önemlidir. Bu hastalara ayrıntılı kanama önlemleri verilmeli ve bunların yönetimi anormal şekilde yapışan plasentaya benzer olmalıdır. Anormal olarak yapışan plasentayı taşıyan hastaları tedavi etme ve doğumu gerçekleştirme deneyimi olan multidisipliner bir ekip ile olmalıdır. USG ameliyatta kan kaybını tahmin edemediği için kan ürünleri mevcut olmalıdır. Bazı müdahaleci önleyici şişirilebilir balonlar, girişimsel radyolog tarafından gerektiğinde şişirmek için hipogastrik arterlere yerleştirilmelidir.

Canlı bir SSG'ye sahip bir hasta için ikinci seçenek gebeliği sonlandırmaktır. Bu herhangi bir gecikmeden hemen yapılmalıdır. SSG'leri tedavi etmek için intragestasyonel ve/veya intrafetal MTX enjeksiyonu tercih edilen yöntemdir. Bu seçimin birçok nedeni vardır: Enjeksiyonun ağrısız olması ve çoğu hastanın sadece kramplanması olduğunu bildirmesi nedeniyle anestezi yapmaya gerek yoktur, hastaların hastaneye yatırılmasına gerek yoktur ve hastaların çoğu ayaktan takip edilebilmektedir ve son olarak literatürde giderek artan en düşük komplikasyon oranları ve yüksek başarı oranıyla ilişkilidir (7). Tedavi yöntemlerinin birçoğu hem major hem de minor cerrahi kombinasyonlar ve minimal invazif yöntemleri kullanmaktadır. SSG'nin yanı sıra sistemik MTX'in intragestasyonel enjeksiyonu önceden tanımlanmış ve gözden geçirilmiştir (Tablo 3).

Hasta minimal invaziv tedaviye devam etme kararını verdikten sonra bu prosedür aynı günde gerçekleştirilir. Yazılı bilgilendirilmiş onam alınır. Prosedür gerçekleştirilmeden önce bir bazal HCG, hemoglobin ve hematokrit bakılır. Prosedür sırasında veya hemen sonrasında kanama durumunda Foley balon kateteri (5-30 mL) bulundurulmalıdır. Bazen kateter, lokal enjeksiyonun kompansementasyonunda elektif profilaktik ölçüm olarak yerleştirilir (97). SSG'yi sonlandırmak için en iyi yaklaşımı planlamak üzere bir transvajinal USG yapılır. USG muayenesi sırasında, SSG'yi çevreleyen plasenta lokasyonu ve vaskülaritesi planlanan iğne yolu boyunca belirlenir. Planlanan iğne yolu boyunca belirgin vaskülarite görülürse alternatif bir yol seçilir. Doğrudan transvajinal USG kılavuzluğunda iğne embriyoya mümkün olduğunca yakın gestasyonel saca yerleştirilir ve 1-2 mL MTX doğrudan keseye veya intrafetal olarak enjekte edilir. Eğimli iğne ucunun mekanik yıkıcı etkisinden faydalanmak için iğne genellikle eksenini etrafında birkaç kez çevirilir. Kalp aktivitesi durduktan sonra iğne yavaşça çekilir ve iğne yolu boyunca ek olarak 1-2 mL enjekte edilir.

USG probu ile fetal ölümün varlığı doğrulanmakta ve ayrıca kese içine veya etrafına aktif kanama olup olmadığını değerlendirilir. Bazı uygulayıcılar, MTX yerine 1-2 mL 2 mEq / L KCl solüsyonu kullanırlar (91). Sistemik MTX verilirse, her zamanki kabul edilen doz 50 mg / m² vücut yüzeyidir. İşlemden sonra hasta 2 saat gözlenir, vital bulgular ve kanama izlenir ve USG ile enjeksiyon alanını tekrar değerlendirmek için tekrarlanır. Hastaya profilaktik oral antibiyotik verilir ve kanama önlemleri ile taburcu edilir. Hasta 48 saat sonra ve 7-10 gün sonra yeniden muayene edilir. Tekrar serum HCG istenir. HCG seviyesinde bir artış işlemden 2-3 gün sonra izlenebilir, sonra HCG değerinin azaldığı görülebilir. HCG'deki bu ilk artış, mutlaka başarısız bir tedavi anlamına gelmez veya ikinci bir sistemik MTX dozu gereklidir; Bunun nedeni, etkilenmiş plasentadan HCG'nin daha fazla salınması olabilir.

Bunu takiben HCG 7 günden sonra en az %15 hızla düşmeye başlamalıdır. HCG'nin gebe olmayan seviyelere ulaşması birkaç hafta sürebilir. Tubal ektopik gebelikte HCG'nin 2 IU / L'nin altına düşmesine kadar geçen ortalama gün sayısı 20-31 gündür ve tıbbi tedavi alan vakalarda ortalama sayı 30 gündür (27-33 gün arası) (99). Timor-Tritsch ve ark. intrafetal MTX enjeksiyonu ile tedavi edilen 5 ve 8 haftalık gebelik arasında beş servikal gebelik serisiyle ilgili bir makale yayımlamışlardır (86). Bu beş vakada HCG'nin normale dönmesi için ortalama gün sayısı 47.2 gün olmuştur (17-112 gün arası) (86).

Yamaguchi ve ark. SSG'nin intragestasyonel MTX enjeksiyonu kullanılarak tedavi edildiği sekiz vaka bildirilmiştir (96). HCG'nin normale döndüğü ortalama gün sayısı 78.5 gün olmuştur (42-166 gün arası). Nguyen-Xuan ve ark. altı SSG vakasında yayınlanmış olup bunlarda HCG'nin rezolüsyonu için ortalama gün sayısı 96 gün imiş (69-148 gün arası) (100). Güncel veriler, SSG için iyileşme periyodunun ya da HCG'nin gebelik öncesi seviyelerine dönmesi, tubal ektopik gebelikler için bildirilenden daha uzun olduğunu göstermektedir: 15 ila 148 gün arasında değişmektedir. Ameliyat sonrası dönemde HCG seviyesinin plato çizmesi ya da artması ikinci bir MTX dozunu düşündürür. Kanama yokluğunda HCG gebe olmayan seviyelere ulaşınca ve SSG'nin vaskülaritesinin rezorbe olana kadar hasta iki haftada bir izlenir.

2.12.8. Sekonder Tedaviler

Daha önce de belirtildiği gibi, prosedür sonrası kanama durumunda veya hatta bazen profilaktik olarak 8-30 french bir silikon Foley kateteri hacmi 5-30 mL yerleştirilebilir (97).

Serviks spekulum ve forceps ile açığa çıkarılır ve kateter transvajinal USG kılavuzluğunda ilerletilir. Basınç keseyi sıkıştırıncaya kadar balon USG altında şişirilir. Bu genellikle kanamayı durdurur veya elektif olarak yerleştirilirse kanamayı önler. Hastalar, 1-6 gün boyunca yerinde bırakılan Foley ile taburcu edilebilirler. Duş alabilirler ve yatak istirahati gerekmez. Tek balon Foley kateter, kanama hala devam ederse yeniden takılabilir. Hastalar SSG'nin rezulasyonu sırasında lekelenme tarzında kanama tarifleyebilir. Bununla birlikte herhangi bir ikincil tedavi gerekmemektedir. Ciddi kanama meydana gelmesi ve hematokritte bir düşüş olması ya da hasta semptomatik hale gelirse ikincil tedavi gerekli olabilir. UAE bu durumlarda en iyi tedavi olabilir.

2.12.9. Ssg Sonrası Gebelik Sonuçları

Tekrarlayan bir SSG riski tüm SSG'nin %1'i olarak tahmin edilmiştir. Bir SSG öyküsü olan sekiz hastanın yakın tarihli bir çalışmasında ikisi (%25) tekrarlayan bir SSG'ye sahipti (79). Gupta ve ark. dört kez rekürren canlı SSG'i olan ve MTX'in intragestasyonel kese enjeksiyonu ile tedavi edilen bir hasta rapor etmişler (4). Daha sonra bu hasta beşinci bir SSG ile geri dönmüştür. Ancak bu sefer hasta hamileliğe devam etmeye karar vermiştir. Bu hamilelik plasenta previa ve MAP ile komplike hale gelmiştir. Hasta sezaryen histerektomi ile canlı bir bebek doğurdu ve histoloji plasenta perkreato varlığını doğrulandı.

Qian ve ark. tekrarlayan SSG için risk faktörlerini nasıl belirleyebileceklerini bildirmişlerdir (101). Çin'de yapılan araştırmalarında kırsal toplum hastanelerinde doğum geçmişi olması durumunda 4.75 OR değerinin, ≤ 5 mm'lik daha ince bir uterus segmentinin ise 7.10 OR değerine sahip olduğunu bulmuşlardır. Uterovezikal Alana bulging yapan gestasyonel sac 6.25 OR değeri, daha erken bir SSG'de düzensiz vajinal kanama veya alt karın ağrısının öyküsü 3.52'lik bir OR'ye sahipti ve ilk SSG'nin erken terminasyonu ≤ 56 gün 5.85'lik OR sahipti. Hepsi tekrarlayan SSG için risk faktörleriydi. Tanımladıkları tüm bu risk faktörleri diğer ülkelerde geçerli olmayabilir ancak ince alt uterin segmenti, uterovezikal kıvrımın içine bulging yapan gestasyonel sac ve daha önce bir SSG'nin hepsinin dikkatli olunması ve gebeliğinin yakın takibi ile sonuçlanması gerekir.

2.12.10. Biri Ssg Olan İkiz Gebelik

Bir ikizin uterusunda ve diğzerinin sezaryen skarında olduğu ikizler tarif edilmiştir. Birçoğu bu tip gebeliklere heterotopik skar gebeliği olarak atıfta bulunmaktadır. Bu gebelikler çok nadirdir ve yardımcı üreme tekniklerinden sonra görülmüştür. Literatürde bu gebelikleri açıklayan sadece vaka raporları bulunmaktadır. Çoğunlukla KCL'nin lokal intragestasyonel enjeksiyonu veya SSG'nin laparoskopik veya histeroskopik eksizyonu ile SSG'nin seçici olarak enjekte edilmesi ile yönetilmiştir (102,103). İntrauterin gebelik tedaviden sonra korunabilir ve preterm ya da term yenidoğan elde edilebilir. Ek olarak tek SSG'si olan bir hastaya, bir SSG ile ikiz gebeliğin konservatif tedavisi verildiğinde kapsamlı risk / fayda danışmanlığı sonrası hastaya sunulabilir. Kim ve ark. bir SSG tanısı konulduktan ve intrauterin gebelik 5 haftada iken ikiz gebeliğin başarılı bir şekilde doğumunu bildirmişlerdir (104). Gebelik low-line plasenta previa ile 37 haftalık gestasyona ilerlemiş. Olguda elektif sezaryen ile doğum sırasında mesanenin alt uterin segmente ciddi şekilde yapışık olduğu ve plasentanın vesikoperitoneal refleksiyona doğru gittiği tespit edilmiş. İkizlerin doğumundan sonra bilateral uterin arterler ligasyonu ile birlikte anterior alt uterin segmentin tam eksizyonu ile idare edilen kanamalar mevcutmuş. Patoloji bir plasenta akreata tanısını ortaya çıkarmış (104).

Sonuçta SSG'ler sayı olarak artmaktadır. Bu artış, artan sayıda SD ile paralellik göstermektedir. SSG ile ilgili en önemli konu, hastanın yeterince danışmanlık alması ve SSG'nin uygun yönetimini üstlenmesi için teşhisi erken koymaktır. Gebeliği devam etmek isteyen SSG hastalarının birçok durumda başarılı olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Ancak, daha önce de belirtildiği gibi, SSG, MAP'ın bir öncüsü olduğundan bu hastaların çoğu MAP ile ilişkili komplikasyonlarla yüzleşecek ve histerektomi geçirebilecektir. Rutin SD skarının değerlendirilmesi her hasta için yapılmaz. Bununla birlikte SD skarı ve küçük nişlerin yanı sıra büyük nişler veya dehisenslerin göreceli yüksek prevalansı ile ilgili bilgiler göz önüne alındığında, SD izlerini bir sonraki planlanmış gebeliğin öncesinde ve daha sonraki bir hamilelikte çok erken bir zamanda değerlendirmek zorunluluk haline gelebilir. Obstetrisyenlerin bir SD'den sonra hastalar taburcu edecekleri zaman, bir sonraki gebelik başlangıcında (5-6-7 hafta), gebeliğin yerini değerlendirmek için bir transvajinal USG ile tarama yapması konusunda uyarılmaları gerekir. Kuşkusuz bu gebeliklerin çoğu intrauterin olacaktır. Bununla birlikte eğer bir SSG erken teşhis edilirse hamileliği devam ettirmek veya sona erdirmek için bilinçli ve kanıta dayalı bir karar verilmelidir.

3. MATERIAL METOD

3.1. Lc-Ms/Ms ile Karnitin ve Aminoasit Analizi

Antikoagülanlı tüplere alınan kan örnekleri 3500 rpm 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen plazma örneklerindeki karnitin düzeyleri analizleri için örenkleme la Marca et al. ve saglik protokolüne göre hazırlanarak LC-MS/MS ile analiz edildi (105) (106). Küçük spotlar halinde kesilen gutria kağıtları 96'lık pletlere alındı.

Üzerine 7 µl plazma örneği emdirilip kurutuldu. Kurutulan plazma örnekleri üzerine 300 µl ekstraksiyon buffer (3 mmol /L hidrazin hidrat: metanol (2:1) ve internal standart eklenerek 1 saat 37 C inkübe edildi. İnkübasyon sonrası elde edilen çözelti azot altında uçurulduktan sonra mobil faz ile çözüldükten sonra LC-MS/MS (Shimadzu-8040) cihazına enjekte Ölçüm sırasında her analit için elde edilen pikler internal standart pikleri ile kıyaslanarak tanımlandı. Standart konsantrasyonlar amino asitler için 500–2500 µmol / L hesaplandı.

3.2. Analiz Koşulları

Her bir numuneden 40 µl örnek 0.007 ml/2.2 dk akış hızında mobil faz ile (A: water 0.05% of formic acid, B: acetonitrile, A/B: 30%/70%) içerisinde belirtilen koşullarda column oven 30 C, desolvation line 300 C, heat 500 C, nebu-lizing gas 3 L/min, drying gas 20 L/min). cihaza enjekte edildi. Elde edilen datalar internal standartlara göre hesaplandı. Elde edilen datalar Shimadzu Neonatal Software kullanılarak hesaplandı. Çalışma sonucunda 26 karnitin ve esteri ile 20 asit miktarı tek enjeksiyonda analiz edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm değerler SPSS programı kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Sayısal verilerin dağılımını değerlendirme amacıyla One-Sample Kolmogorov-Smirov testi kullanıldı. Dağılım normal olarak tespit edilen verilerde gruplar arası değerlendirme için Independent Samples T test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan veriler için Mann-Whitney U test kullanıldı. İstatiksel olarak anlamlı verilerin Skar gebeliğini tespit etmede sensitivite ve spesifite değerlerin saptamak amacıyla ROC-curve analizi yapıldı. P değeri <0,05 olan veriler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

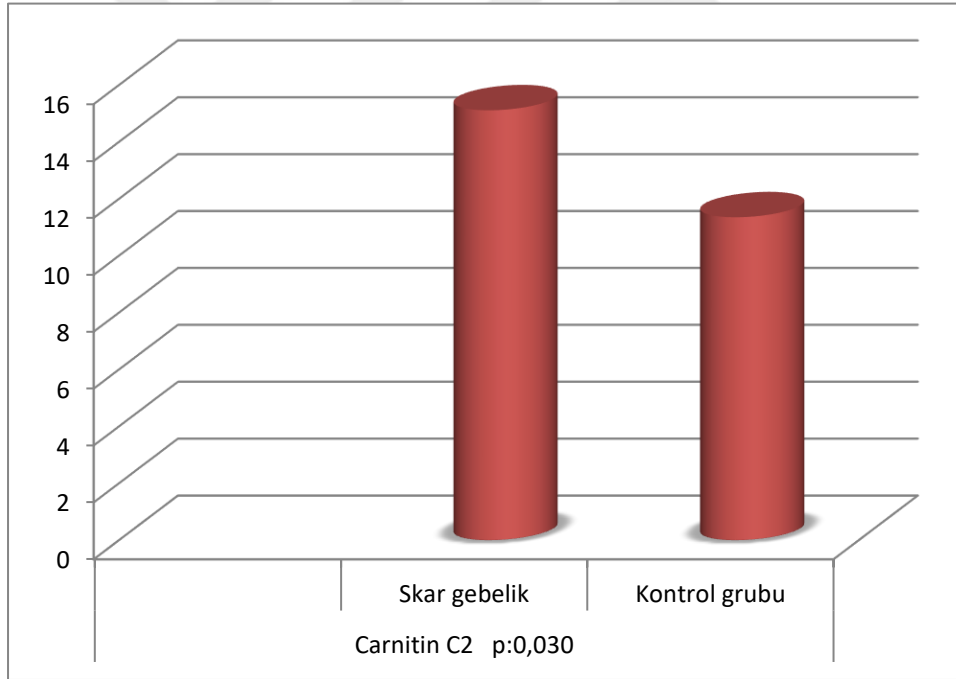
4.1. Biyokimyasal verilerin değerlendirilmesi

Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasmada karnitin değerlerinin ortalamaları karşılaştırılmıştır Tablo (4) ve grafik (1-14). Her iki grup arasında C0, C3, C4, C4-DC, C5-1, C6-DC, C8, C8-DC, C10 C10-1, C18-2 değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu ($P>0.05$) Tablo (4). C2, C5, C5-OH, C5-DC, C6, C8-1, C12, C14, C14-1, C14-2, C16, C16-1, C18, C18-1 değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı Tablo (4) ve Grafik (1-14).

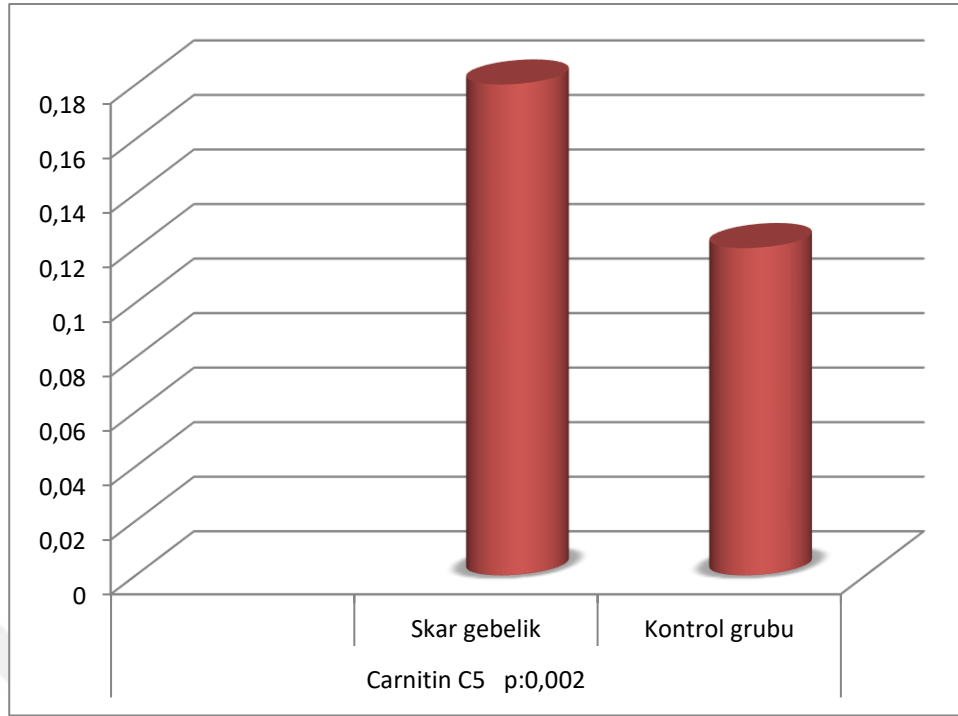
Tablo-4: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasmada karnitin değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Karnitinler	Skar Gebelik Grubu (n=30) ortalama±Standart sapma	Kontrol Grubu (n=30) ortalama ± Standart sapma	p
C0	37,81±14,85	32,33± 9,53	0,095
C2	15,11±7,62	11,35± 5,17	0,030
C3	0,69± 0,41	0,65± 0,24	0,621
C4	0,31± 0,21	0,26± 0,18	0,291
C4-DC	0,01± 0,01	0,01± 0,01	0,561
C5	0,18± 0,08	0,12± 0,05	0,002
C5-1	0,13± 0,07	0,11± 0,03	0,246
C5-OH	0,03± 0,01	0,02± 0,01	0,004
C5-DC	0,22± 0,13	0,15± 0,07	0,027
C6	0,08± 0,06	0,05± 0,03	0,048
C6-DC	0,03± 0,02	0,03± 0,02	0,324
C8	0,15± 0,07	0,12± 0,09	0,156
C8-1	0,43± 0,25	0,22± 0,11	0,000
C8-DC	0,03± 0,08	0,01± 0,02	0,259
C10	0,22± 0,10	0,19± 0,09	0,166
C10-1	0,16± 0,11	0,17± 0,10	0,922
C10-DC	0,01± 0,01	0,01± 0,01	<0,01

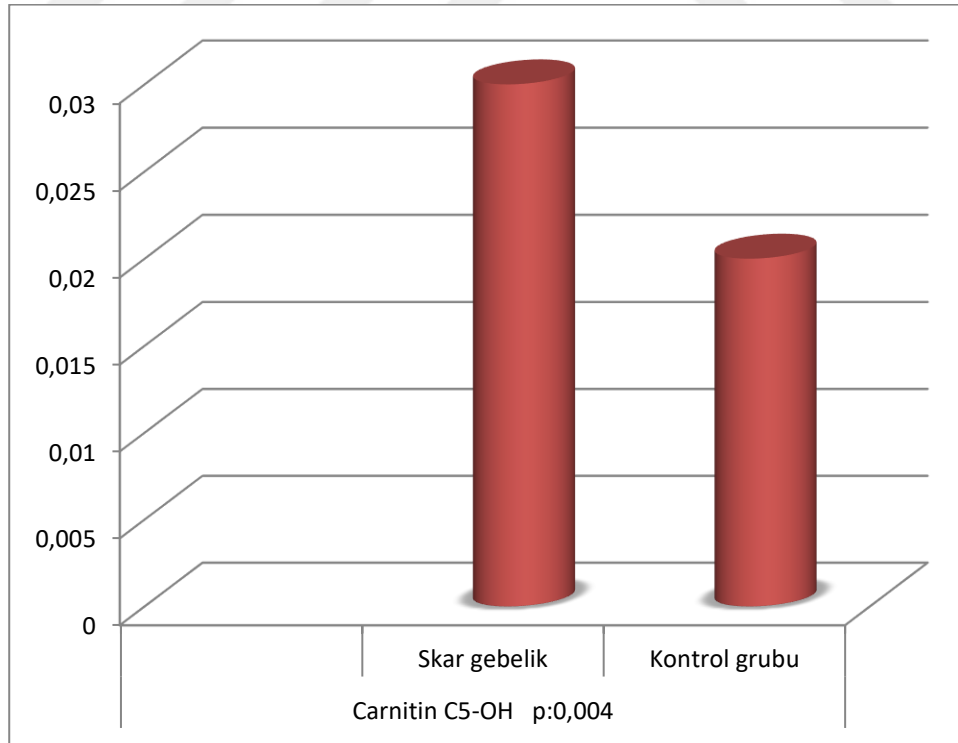
C12	0,15± 0,11	0,09± 0,06	0,026
C14	0,08± 0,05	0,05± 0,02	0,002
C14-1	0,01± 0,01	0,01± 0,01	0,010
C14-2	0,03± 0,02	0,02± 0,014	0,003
C16	0,16± 0,06	0,13± 0,0590	0,022
C16-1	0,05± 0,03	0,03± 0,02	0,004
C18	0,06± 0,02	0,04± 0,0193	0,003
C18-1	0,20± 0,10	0,15± 0,08	0,027
C18-2	0,05± 0,03	0,05± 0,0285	0,671
C18-1-OH	0,01± 0,01	0,01± 0,01	<0,01



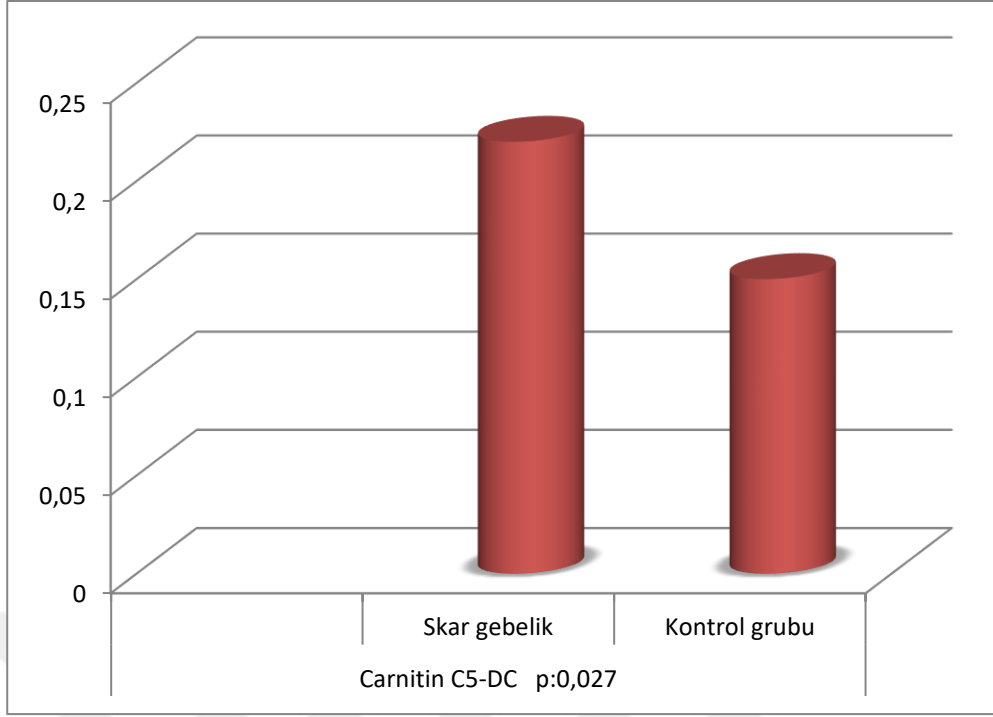
Grafik-1: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C2 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması



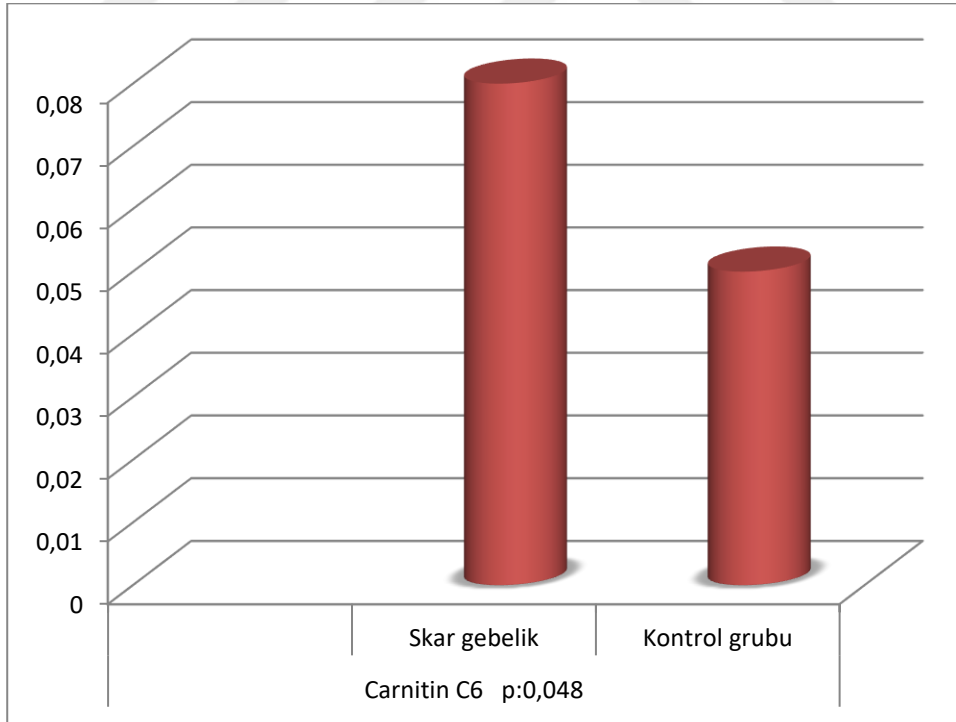
Grafik-2: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C5 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması



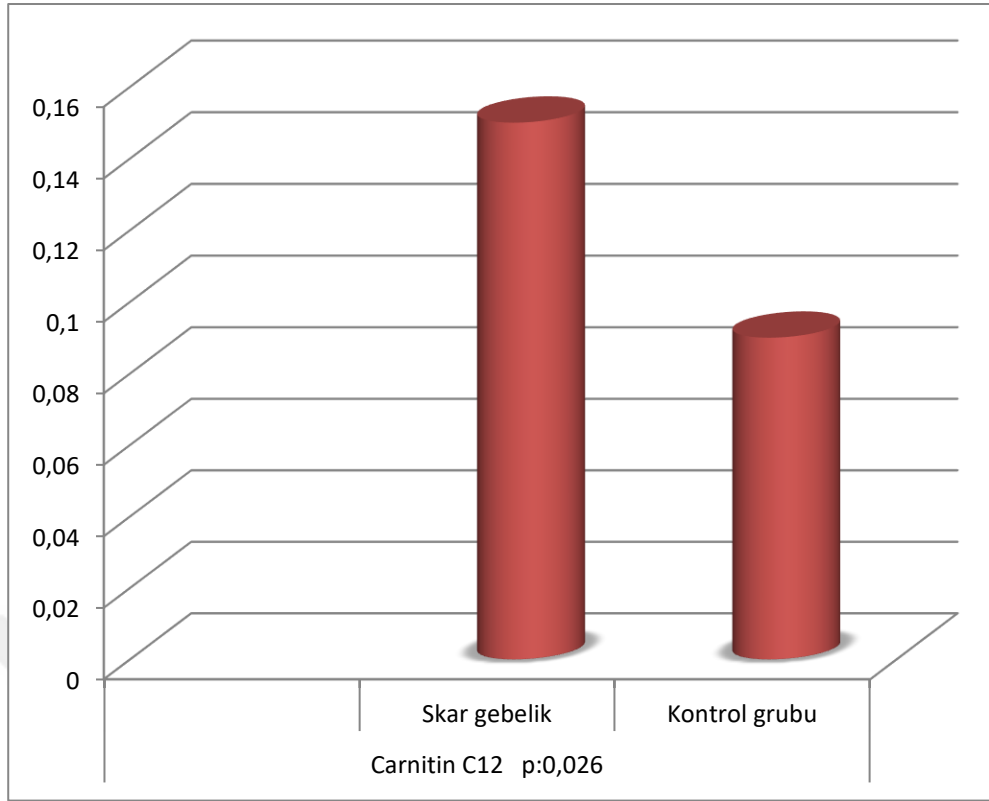
Grafik-3: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C5-OH değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması



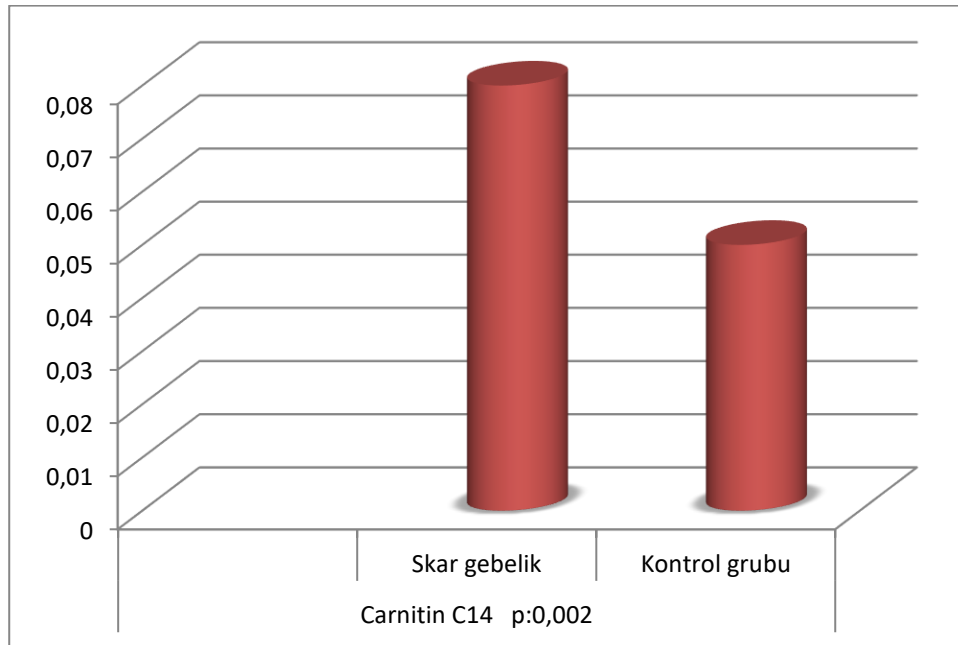
Grafik-4: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C5-DC değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması



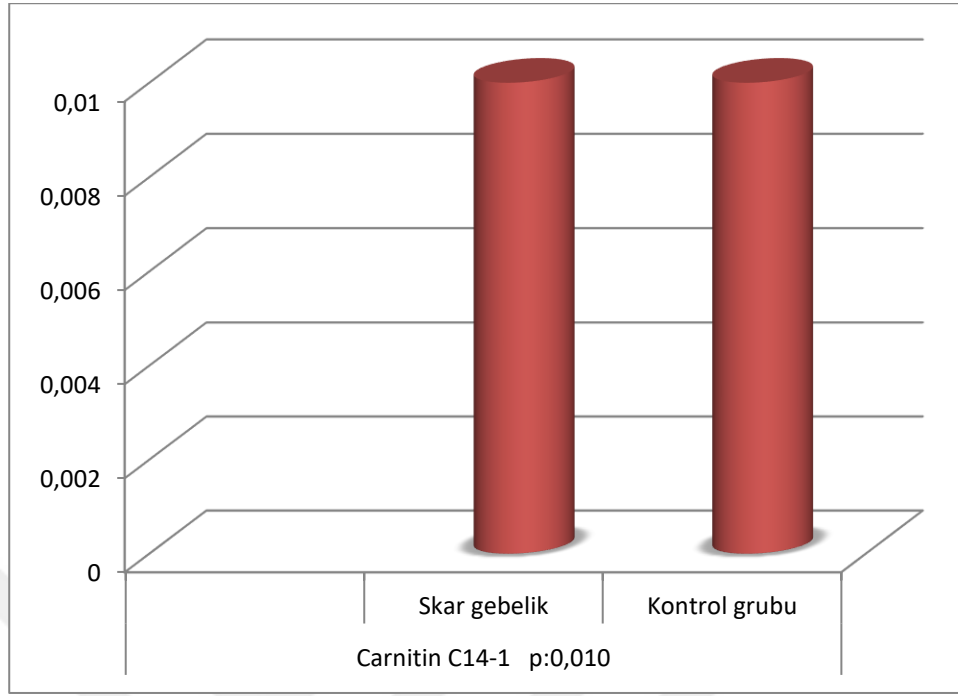
Grafik-5: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C8-1 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması



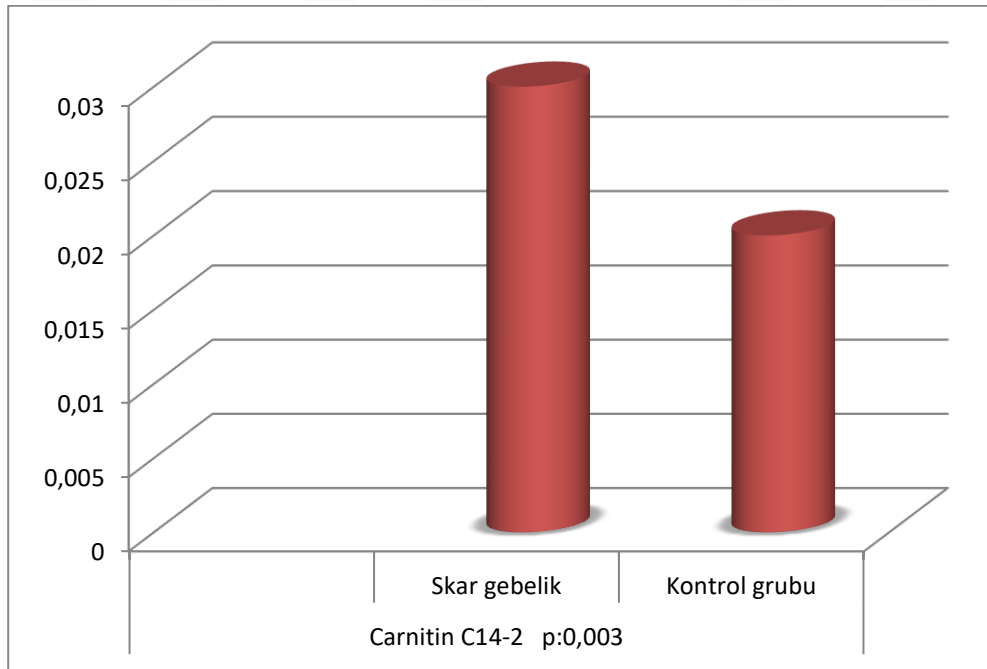
Grafik-6: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C12 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması



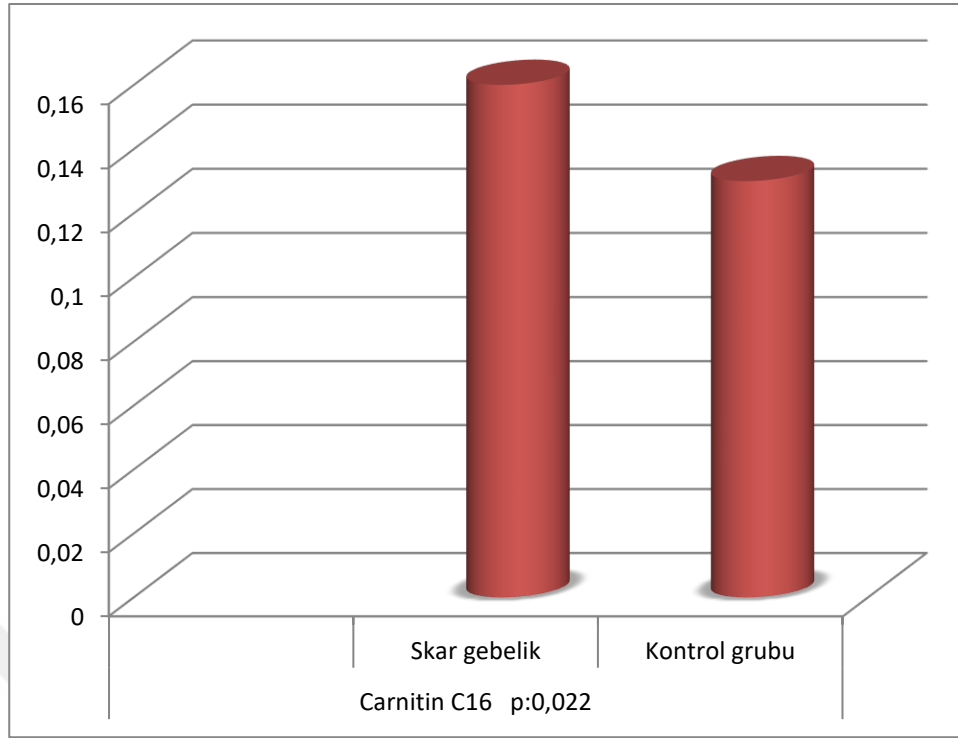
Grafik-7: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C14 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması



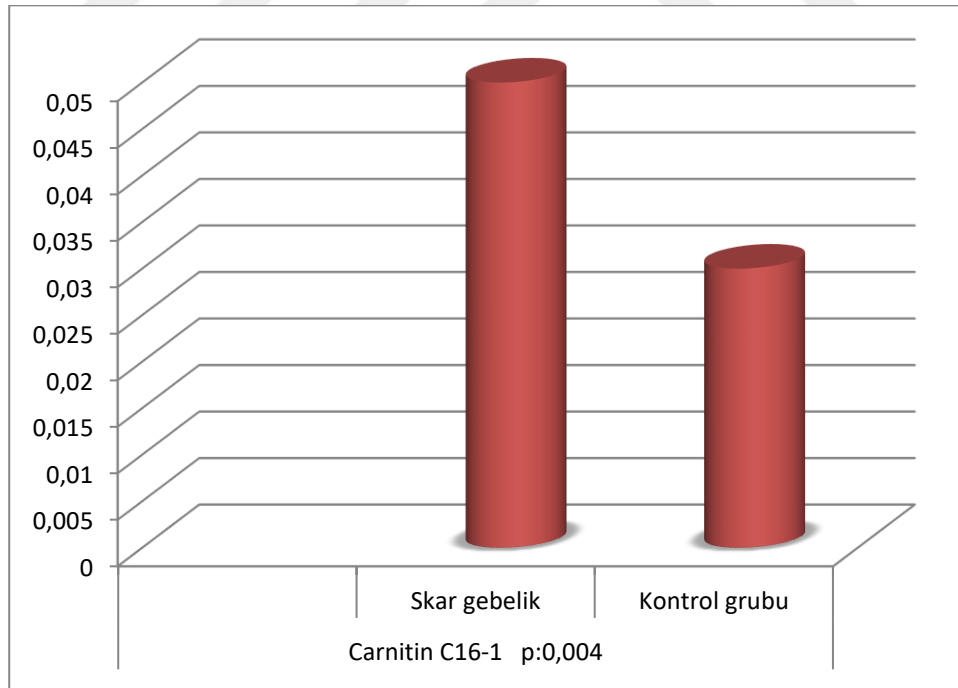
Grafik-8: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C14-1 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması



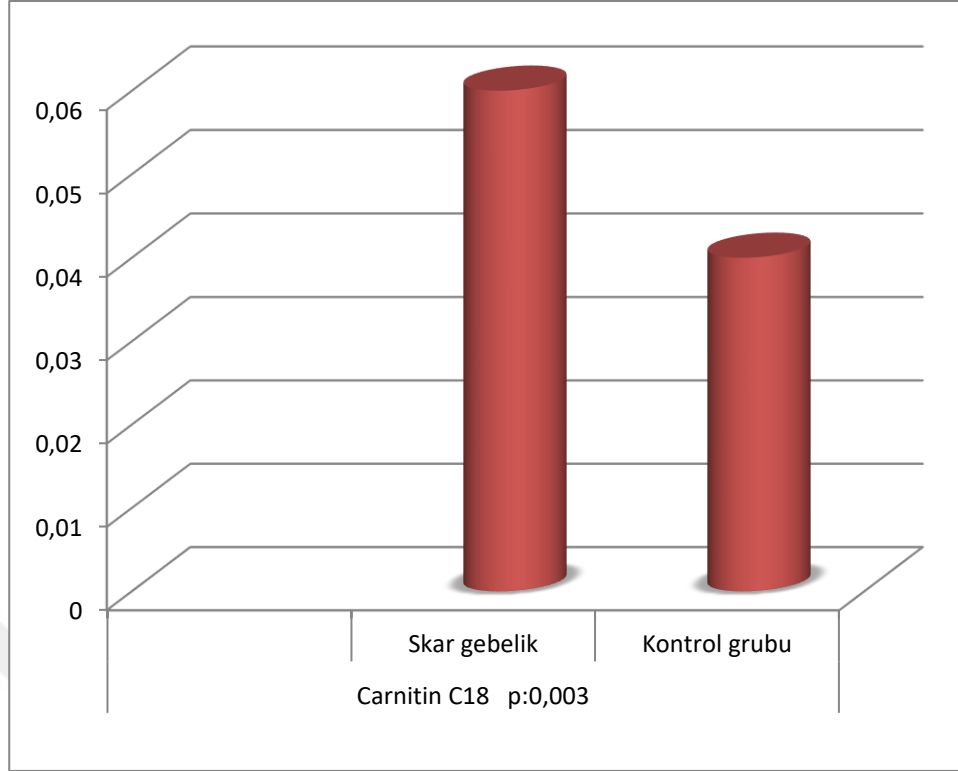
Grafik-9: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C14-2 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması



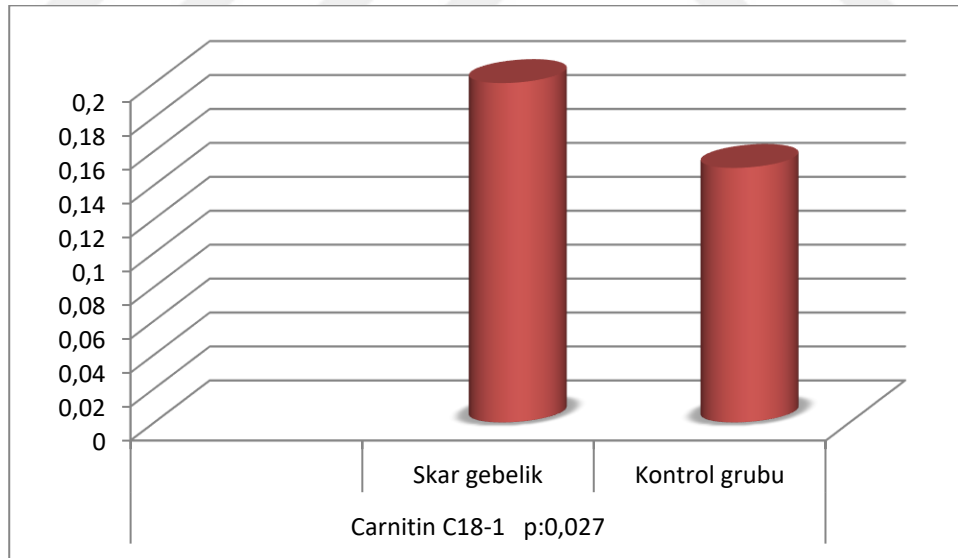
Grafik-10: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C16 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik-11: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C16-1 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik-12: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C18 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması



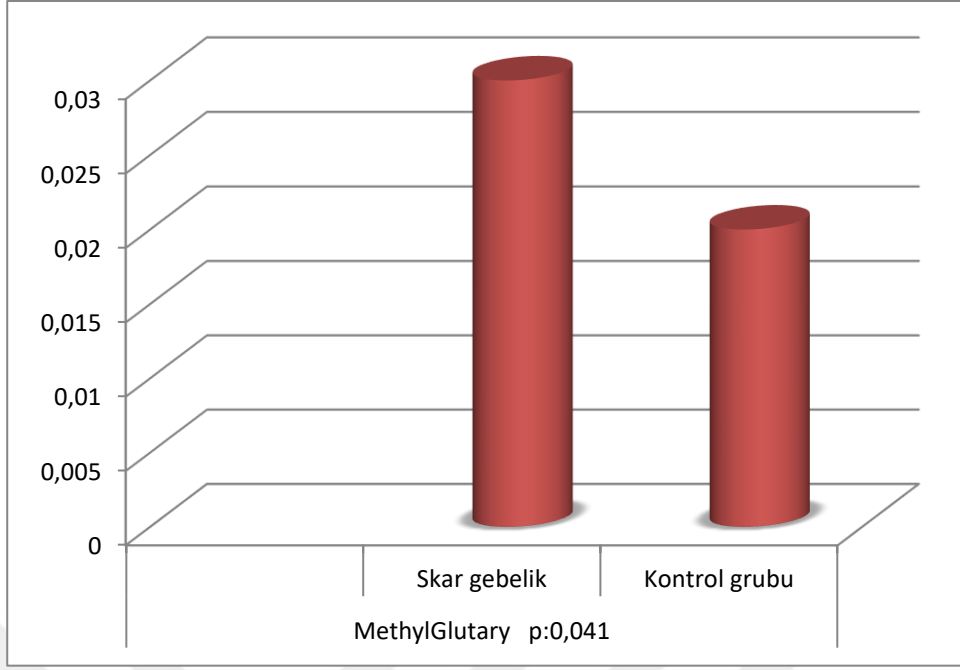
Grafik-13: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma karnitin C18-1 değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Her iki grupta plasma free aminoasit değerleri karşılaştırılmış, ortalama değerleri ve P değerleri Tablo -5) te sunulmuştur. ASA, Tyr, Asp, Ala, Cit, Gly değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu ($P>0.05$). MethylGlutary, Leu, Met, Phe, Arg,

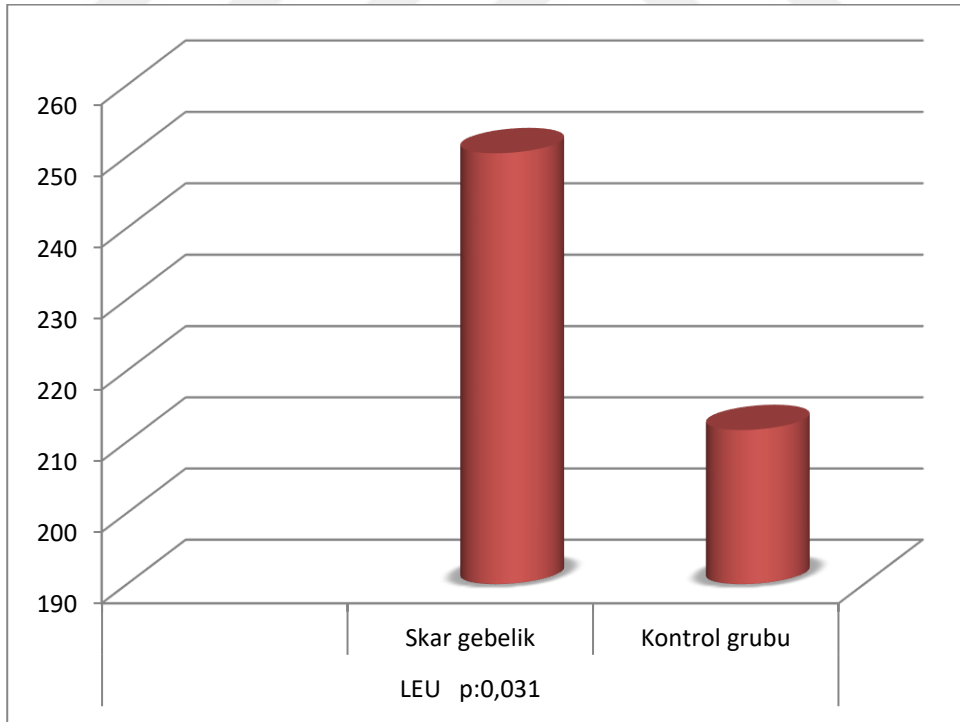
Orn ve Glu değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı Tablo-5) Grafik (15-20).

Tablo-5: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasmada aminoasit değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

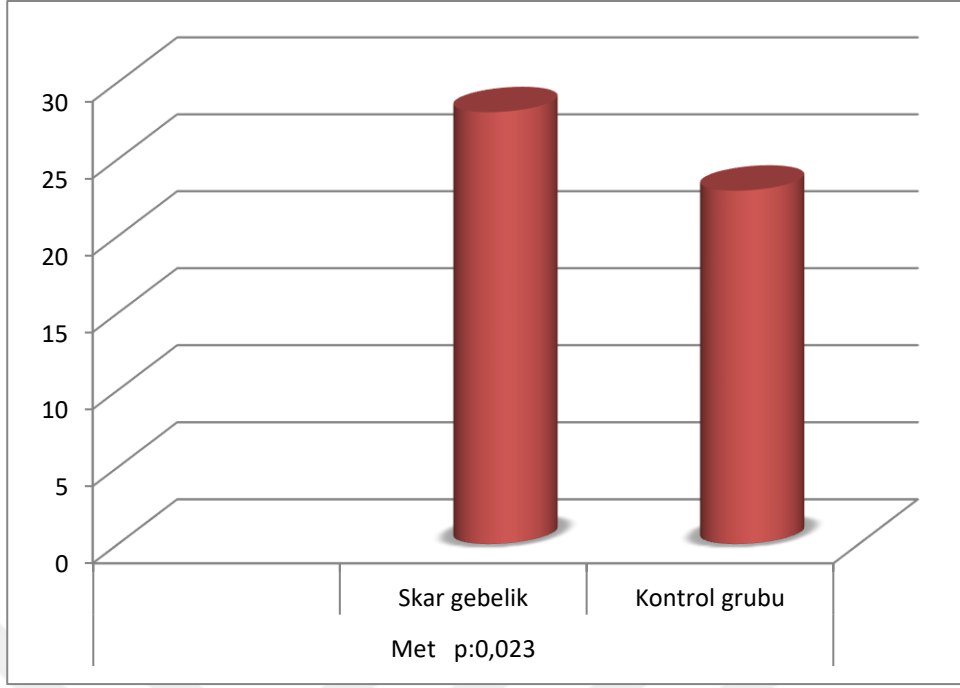
Free Aminoasit	Skar Gebelik Grubu (n=30) ortalama± standart sapma	Kontrol Grubu (n=30) ortalama± standart sapma	p
MethylGlutary	0,03± 0,04	0,02± 0,01	0,041
Val	270,98± 83,77	256,03± 65,77	0,445
Leu	250,45± 75,34	211,65± 59,29	0,031
Met	28,04± 9,73	22,94± 6,91	0,023
Phe	126,98± 52,13	84,96± 21,10	0,000
ASA	0,02± 0,03	0,02± 0,04	0,585
Tyr	148,36± 49,45	126,17± 41,11	0,064
Asp	35,08± 11,96	33,17± 15,22	0,592
Ala	315,62± 104,55	314,28± 83,38	0,956
Arg	148,43± 57,59	50,41± 26,37	0,000
Cit	29,76± 11,61	31,18± 13,84	0,667
Gly	502,79± 232,59	429,78± 190,82	0,189
Orn	337,39± 149,11	260,43± 93,06	0,020
Glu	316,62± 100,85	259,48± 83,41	0,020



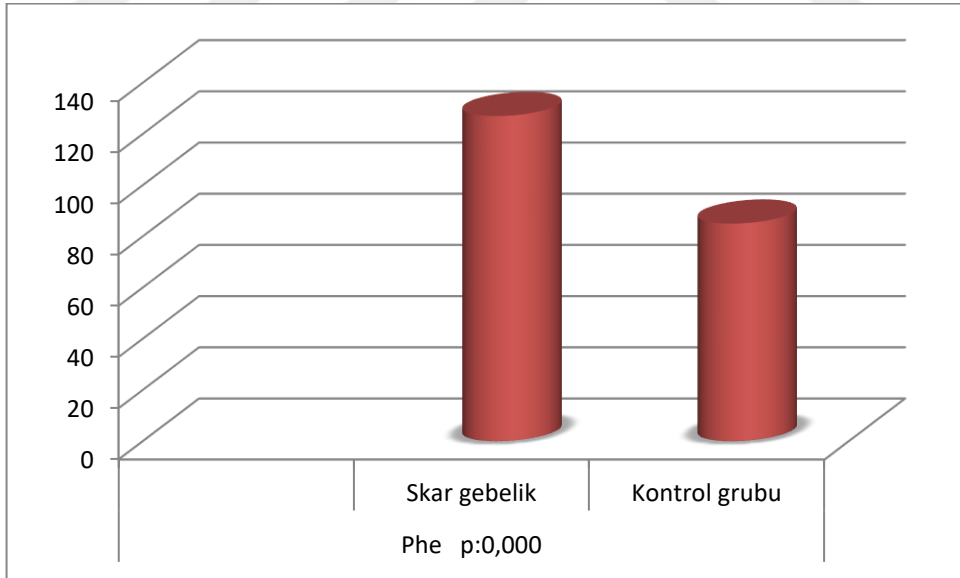
Grafik-14: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma MethylGlutary değerinin ortalamalarının karşılaştırılması



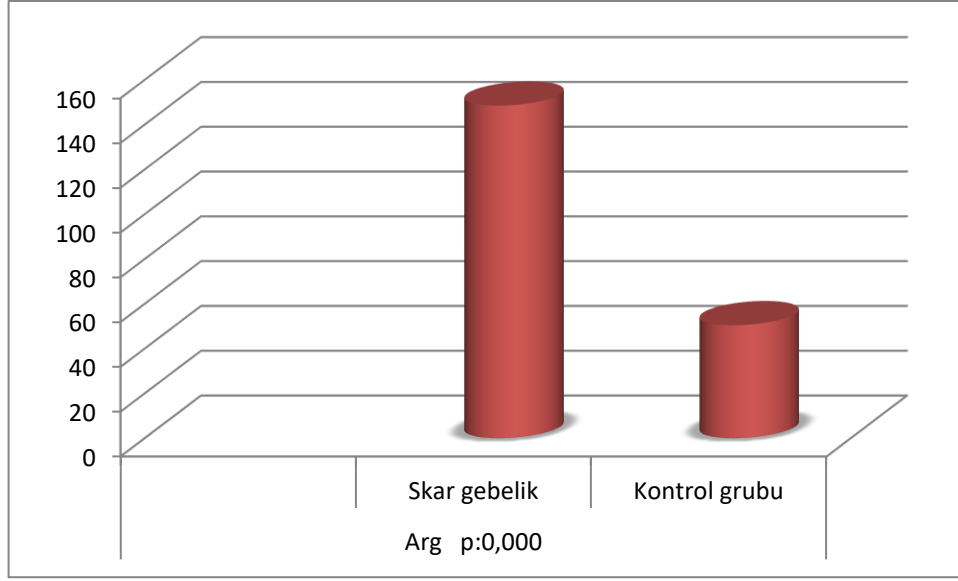
Grafik-15: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma Leu değerinin ortalamalarının karşılaştırılması



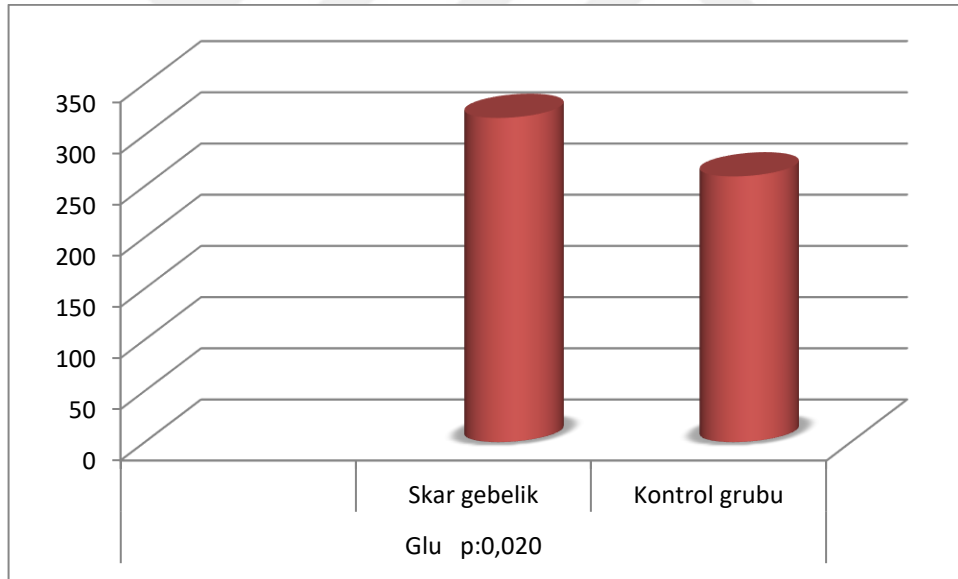
Grafik-16: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma Met değerinin ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik-17: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma Phe değerinin ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik-18: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma Arg değerinin ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik-19: Skar gebelik ve normal gebelik arasında plasma Glu değerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Skar gebelik grubu ve normal gebelik grubu arasında demografik özellikler Tablo (6) verilmiştir. Her iki grup arasında yaş, parite, gravide, gebelik haftası, SD sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı bulundu. Skar gebelik grubundaki hastaların kliniğe baş vuru şikâyetleri %30'unda(9 hasta) kanama %70'nde rutin kontrol olduğu görüldü.

Tablo-6: Skar gebelik ve normal gebelik arasında yaş ve doğum özellikleri puan ortalamaları karşılaştırılmıştır

Özellikler	Skar Gebelik Grubu(n=30) ortalama±standart sapma	Kontrol Grubu (n=30) ortalama±standart sapma	p
Yaş	29,03± 5,80	28,80± 5,86	0,08
Gravide	5,17± 2,36	4,10± 2,16	0,07
Parite	2,27± 1,55	2,40± 1,57	0,07
Gebelik haftası	7,80± 89	8,23± 1,10	0,099
SD sayısı	2,53± 1,25	1,90± 1,37	0,07
Şikayet→Kanama Var Yok	30 17,2	<0,01	

Plasmada Karnitin ve aminoasit Skar gebelik için anlamlı çıkan verilerde ROC -Curve analizi yapılarak sonuçlar Tablo (7-8) ve grafik (21-22) sunuldu.

Tablo-7: Aminoasit anlamlı çıkan verilerde ROC- curve analiz sonuçları

Aminiasit	Değer(umol/l)	Auc	P	Sensitivite %	Spesifite %
MethylGlutary	0,015	0,647	0,050	66,7	56,7
LEU\Ile	205,281	0,663	0,030	66,7	53,3
Met	23,822	0,679	0,017	70	63,3
Phe	86,263	0,740	0,010	71	56,7
Arg	98,270	0,929	<0,001	86,7	93,3
Orn	268,530	0,654	0,020	63,3	53,3
Glu	268,173	0,682	0,015	66,7	66,7

Auc: Area of under curve

Tablo-8: Karnitin anlamlı çıkan verilerde ROC- curve analiz sonuçları

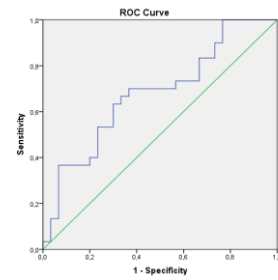
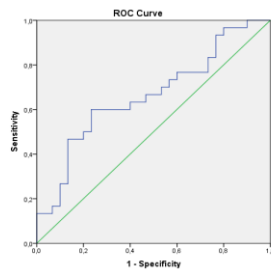
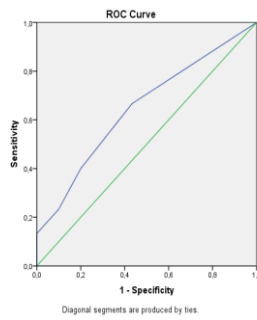
Karnitin	Değer(umol/l)	Auc	P	Sensitivite %	Spesifite %
C2	10,681	0,654	0,041	63,3	53,3
C5	0,112	0,705	0,060	73,3	63,3
C5-OH	0,250	0,703	0,007	50	83,3
C5-DC	0,143	0,636	0,071	63,3	50
C6	0,451	0,639	0,065	80	60
C8-1	0,233	0,777	<0,001	80	76,7
C12	0,085	0,685	0,014	73,3	56,7
C14	0,055	0,725	0,003	76,7	56,7
C14-1	0,005	0,661	0,033	63,3	63
C14-2	0,015	0,719	0,004	73,3	56,7
C16	0,125	0,697	0,009	73,3	66,7
C16-1	0,035	0,713	0,005	73,3	60
C18	0,035	0,739	0,001	83,3	53,3
C18-1	0,150	0,696	0,009	73,3	60

Auc: Area of under curve

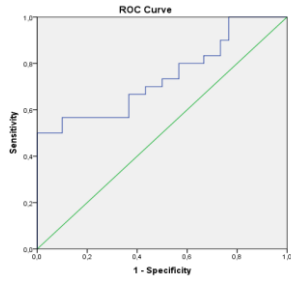
MethylGlutaryl

LEU\Ile

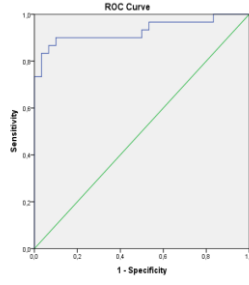
Met



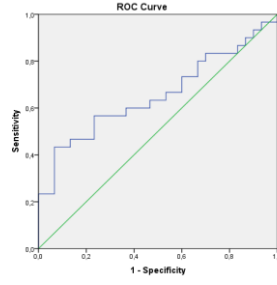
Phe



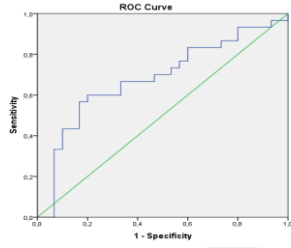
Arg



Orn

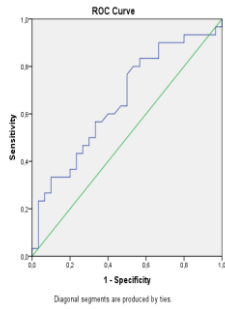


Glu

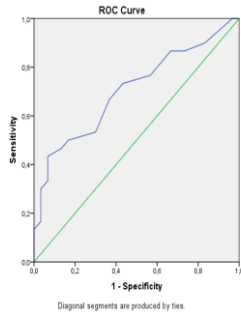


Şekil-10: Aminoasitlerin anlamlı çıkan verilerde ROC- curve analiz sonuçları grafik çizimi Area of under curve sırası ile (0,647-0,663-0,679-0,740-0,929-0,6540,682

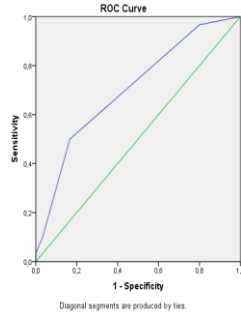
C2



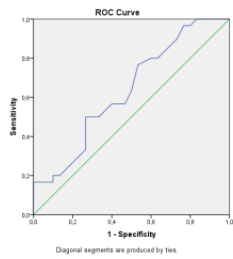
C 5



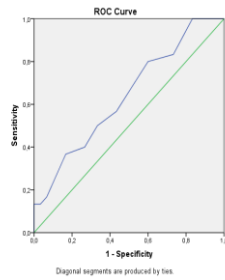
C 5 OH



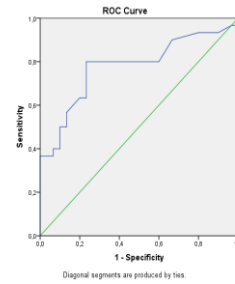
C 5 DC



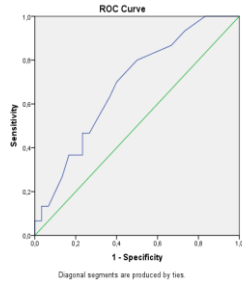
C 6



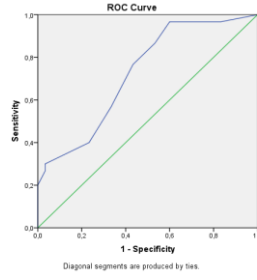
C 8- 1



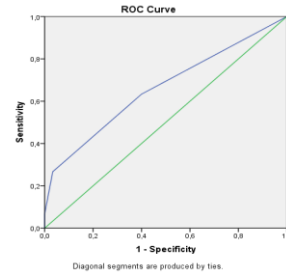
C12



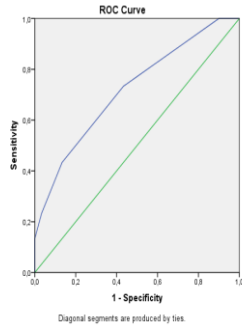
C 14



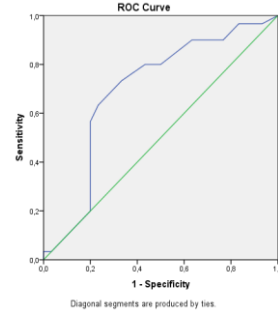
C 14-1



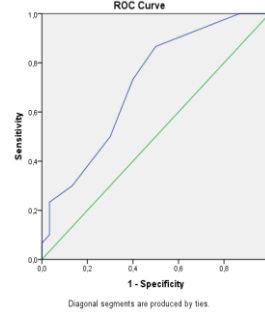
C 14-2



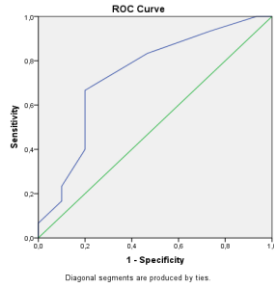
C 16



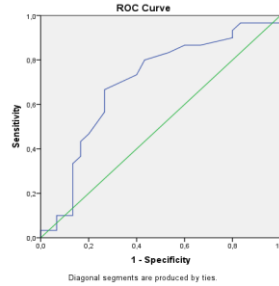
C 16-1



C 18



C 18-1



Şekil-11: Karnitinin anlamlı çıkan verilerde ROC- curve analiz sonuçları grafik çizimi Area of under curve sırsı ile (0,654-0,705-0,703-0,636-0,639-0,777-0,685, 0,725-0,661-0,719-0,697-0,713-0,739-0,696)

Skar gebelik ve normal gebliğin plasmasında bakılan ve değeri anlamlı olan free aminoasit ve karnitinler arasındaki korelasyon tablo-9) sonulmuştur.

Tablo-9: Anlamalı çıkan amino asit ve karnitinlerin korelasyon değerlendirilmesi

	r	p
C2 ile Leu/II	0.345	0.007
C2 ile Phe	0.314	0.015
C2 ile Arg	0.394	0.002
C2 ile Orn	0.312	0.015
C2 ile Glu	0.426	0.001
C5 ile Lue/II	0.705	<0.001
C5 ile Met	0.467	<0.001
C5 ile Phe	0.639	<0.001
C5 ile Arg	0.568	<0.001
C5 ile Orn	0.547	<0.001
C5 ile Glu	0.583	<0.001
C5-DC ile Methylglutaryl	0.637	<0.001
C5-DC ile Met	0.341	<0.001
C5-DC ile Arg	0.345	0.007
C5-OH ile Leu/II	0.561	<0.001
C5-OH ile Met	0.410	0.001
C5-OH ile Phe	0.510	<0.001
C5-OH ile Arg	0.480	<0.001
C5-OH ile Orn	0.550	<0.001
C5-OH ile Glu	0.636	<0.001
C6 ile MethylGlutaryl	0.466	<0.001
C6 ile Leu/II	0.302	0.019
C6 ile Met	0.325	0.011
C6 ile Phe	0.298	0.021
C6 ile Arg	0.367	0.004
C6 ile Orn	0.300	0.020
C6 ile Glu	0.347	0.007
C8-1 ile MethylGlutaryl	0.404	0.001
C8-1 ile Arg	0.379	0.003
C12 ile MethylGlutaryl	0.437	<0.001
C12 ile Phe	0.359	0.005

C14 ile MethylGlutaryl	0.306	0.017
C14 ile Arg	0.411	0.001
C14 ile Orn	0.298	0.021
C14 ile Glu	0.357	0.005
C14-1 ile MethylGlutaryl	0.304	0.018
C14-1 ile Arg	0.349	0.006
C14-2 ile MethylGlutaryl	0.364	0.004
C14-2 ile Arg	0.319	0.013
C16 ile Leu/II	0.342	0.007
C16 ile Glu	0.520	<0.001
C16-1 ile MethylGlutaryl	0.374	0.003
C16-1 ile Arg	0.290	0.025
C16 -1 ile Glu	0.269	0.038
C18 ile Leu/II	0.277	0.032
C18 ile Arg	0.265	0.041
C18 ile Orn	0.277	0.032
C18 ile Glu	0.512	<0.001
C18-1 ile MethylGlutaryl	0.281	0.030
C18-1 ile Glu	0.407	0.001

r: korelasyon kat sayısı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu klinik çalışmamızda skar gebeliği olanlarda ve normal gebelerde serum free aminoasit ve karnitin değerlerini karşılaştırdık. Bakılan 25 karnitinden 15 tanesi (C2, C5, C5-OH, C5-DC, C6, C8-1, C12, C14, C14-1, C14-2, C16, C16-1, C18, C18-1) skar gebelik grubunda anlamlı olarak daha yüksek çıktı. Aminoasitlerden ise Methyl-Glutary, Leu, Met, Phe, Arg, Orn ve Glu skar gebelik grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu çalışmamızın orijinal özelliği daha önce skar gebeliği olanlarla olmayanlar arasında aminoasit ve karnitin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmanın bulunmamasıdır. Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen veriler, aminoasit ve karnitin metabolizması açısından skar gebeliklerinde elde edilen ilk verilerdir.

Gebe olmayan kadınlarda ortalama plazma total karnitin konsantrasyonu yaklaşık 40 µmol/L civarındadır (106,107). Cho ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada gebelikte plazma karnitin konsantrasyonlarında bir düşme olduğunu saptamışlardır. Bunun artmış üriner atılım nedeniyle olduğunu belirtmişlerdir (108). Karnitin düzeylerindeki bu düşmenin en fazla gebeliğin ilk yarısında olduğu belirtilmiştir. Sebep henüz bilinmemekle birlikte, bazı araştırmacılar bu düşüşün gebe kadınlarda azalmış karnitin üretimi nedeniyle olduğunu ileri sürmüşlerdir (109). Bazı araştırmacılar ise sinsityotrofoblastlar üzerinde bulunan carnitine/organic cation transporter 2 (OCTN2) proteinin maternal kandaki karnitini plasenta yoluyla fetuse aktardığını, bu nedenle gebelerde karnitin düzeyinin düşük olduğunu savunmuşlardır (110,111).

Biz bu çalışmada OCTN2 proteinini değerlendirmedik fakat bazı karnitin türlerinin skar gebeliği olan kadınlarda normal gebeliği olanlara göre daha yüksek çıkmasının skar gebeliklerde plasentasyonun defektif myometriyal doku üzerinde gerçekleşmesinden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Normal gebeliklerde implantasyon ve plasentasyon bazı inflamasyon sürecinden geçmektedir (5,6,7). Metiyonin aminoasitinin hücrede reversibel oksidasyon / redüksiyon reaksiyonlarında rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızda skar gebeliği olan kadınlarda metiyonin aminoasitinin anlamlı olarak daha yüksek çıkması bu görüşümüzü destekleyebilmektedir.

Literatüre baktığımızda skar gebeliklerle ilgili çalışmalar olgu sunumu veya tedavi-takip yöntemlerini içeren retrospektif çalışmalardır (112,113,114). Çalışmamızla kıyas yapabileceğimiz skar gebeliklerde metabolik ajanları çalışın herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Free

aminoasitlerin değerlendirildiği gestasyonel diyabetes mellituslu gebeleri içeren bir çalışmada, arginin, glisin ve metiyoninin plazma seviyeleri en ysek gözlenirken, Tip-2 diyabetli gebe kadınlarda ise asparagin, tirozin, valin, fenilalanin, glutamik asit ve izolsinin en ysek plazma seviyelerine sahip oldukları grlmştir (115). Bizim çalışmada ise skar gebeliği olan kadınlarda MethylGlutary, Leu, Met, Phe, Arg, Orn ve Glu anlamlı olarak ysek bulundu.

Sağlık ve arkadaşlarının yapmış olduğu Pterygium dokusundaki aminoasit analiz çalışmasında, tüm aminoasit seviyelerinde bir artış tespit edilmekle beraber bu artışın metiyonin, tirozin, arginin ve glisin aminoasitlerinde anlamlı olduğu saptanmıştır (116). Araştırmacılar bunun pterygium dokusundaki artmış fibromusküler proliferasyon nedeniyle olduğunu düşünmektedirler. nceki alışmalar zaman zaman spontan abortus, diyabet veya intrauterin büyüme geriliği (IUGR) gibi patolojik gebeliklerde maternal amino asit konsantrasyonlarında farklılıklar olduğunu bildirmiştir (117-121). Bentley-Lewis ve ark. GDM’li kadınlara ve tip 2 diyabetes mellitus’liler arasında bir vaka kontrol çalışması yaparak, antranilik asit, alanin, glutamat, allantoin ve serinin belirgin şekilde daha ysek olduğunu belirtmişler (122).

etin ve ark. Yapmış olduğu normal ve intrauterine gelişme geriliği olan gebelerdeki plazma aminoasit değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, IUGR’lı gebelerde maternal free aminoasit sonuçlarının ysek olduğu bulunmuştur (123). Bunun IUGR’de fetomaternal geçişteki farklılıktan kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Bizim alışmamızda ysek free aminoasit sonuçlarının bozulmuş fetal-plasental-maternal bariyer nedeni ile olduğu düşünmekteyiz.

Mevcut çalışmanın sonuçları, SSG de normal gebelikle karşılaştırıldığında bazı aminoasit ve karnitin seviyelerinin daha ysek olduğunu gösterdiğinden, bu durum, SSG’de metabolizmanın proliferatif hücreler ve enflamasyonun etkisiyle hızlandığını göstermektedir. Bu çalışmadan çıkan sonuçlarla, free aminoasit profili ve karnitin SSG patogeneğinde metabolik faktörlerin rolü yeni bir pencere açabilir. Bu anlamda SSG için yapılan çalışmalar yeterli sayıda değildir ve yorum yapabilmek için bu konuda daha geniş çaplı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Ory SJ. New options for diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *JAMA* 1999; 94: 583-7.
2. Stabile I, Grudzinskas J.G. Ectopic pregnancy: What's new I Prog. *Obstet Gynecol.* 1994; 11: 281- 310.
3. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Santos R, et al. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012; 207: 441–13.
4. Gupta S, Pineda G, Rubin S, Timor-Tritsch IE. Four consecutive recurrent cesarean scar pregnancies in a single patient. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2013; 32: 1878–80.
5. Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, et al. Preventing the first cesarean delivery: Summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. *Obstetrics and Gynecology* 2012; 120: 1181–93.
6. Timor-Tritsch IE, Khatib N, Monteagudo A, et al. Cesarean scar pregnancies: Experience of 60 cases. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2015; 34: 601–10.
7. Seow KM, Huang LW, Lin YH, et al. Cesarean scar pregnancy: Issues in management. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2004; 23: 247–53.
8. Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Taylor HS: The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions. *Semin Reprod Med* 2009; 27(1): 62-3.
9. Primakoff P, Myles DG: Penetration, adhesion, and fusion in mammalian sperm-egg interaction. *Science* 2002; 296:2183-4.
10. Hertig AT: The placenta: some new knowledge about an old organ. *Obstet Gynecol* 1962; 20:859-60.
11. O'Sullivan CM, Liu SY, Karpinka JB, et al: Embryonic hatching enzyme strypsin/ISP1 is expressed with ISP2 in endometrial glands during implantation. *Mol Reprod Dev* 2002; 62: 328-9.
12. Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, et al: Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril* 2002; 78:221-2.

13. Licht P, Russu V, Wildt L: On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin Reprod Med* 2001; 19:37-8.
14. Lobo SC, Srisuparp S, Peng X, et al: Uterine receptivity in the baboon: Modulation by chorionic gonadotropin. *Semin Reprod Med* 2001; 19:69-70.
15. Carson DD: The glycobiology of implantation. *Front Biosci* 2002; 7: 1535-6.
16. Lessey BA, Castelbaum AJ: Integrins and implantation in the human. *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3:107-8.
17. Paria BC, Reese J, Das SK, et al: Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges. *Science* 2002-296:2185-6.
18. Navot D, Bergh P: Preparation of the human endometrium for implantation.
19. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, et al: Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. *Fertil Steril* 1995; 63:535-6.
20. Lessey BA, Ilesanmi AO, Lessey MA, et al: Luminal and glandular endometrial epithelium express integrins differentially throughout the menstrual cycle: implications for implantation, contraception, and infertility. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35:195-6.
21. Kaneko Y, Murphy CR, Day ML: Extracellular matrix proteins secreted from both the endometrium and the embryo are required for attachment: a study using a co-culture model of rat blastocysts and Ishikawa cells. *J Morphol* 2013; 2741(1): 63-4.
22. Arnholdt H, Meisel F, Fandrey K, et al: Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991; 60: 365-6.
23. Loke YM, King A: Human Implantation. *Cell Biology and Immunology*. Cambridge, Cambridge University Press, 1995; 65:25-8
24. Pijnenborg R: Trophoblast invasion. *Reprod Med Rev* 1994; 3:53-4.
25. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, et al: Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983; 4: 397-8.
26. Kaufmann P, Scheffen I: Placental development. In Polin R, Fox W (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, Saunders, 1992; 6:86-8
27. Enders AC: A comparative study of the fine structure in several hemochorial placentas. *Am J Anat* 1965; 116: 29-30.
28. Williams Obstetrics 24 th edition: F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, Catharine Y. Spong, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brain M. Casey, Jeanne S. Sheffield 2014; 5: 93-4.

29. Soares MJ, Chakraborty D, Renaud SJ, et al: Regulatory pathways controlling the endovascular invasive trophoblast cell linear. *J Reprod Dev* 2012; 58(3): 283-4.
30. Bonagura TW, Babischkin JS, Aberdeen GC, et al: Prematurely elevating estradiol in early baboon pregnancy suppresses uterine artery remodeling and expression of extravillous placental vascular endothelial growth factor and $\alpha 1\beta 1$ integrins. *Endocrinology* 2012; 153(6): 2897-8.
31. Ramsey EM, Donner MW: *Placental Vasculature and Circulation*. Philadelphia, Saunders, 1980; 98:36-7
32. Kaufmann P, Black S, Huppertz B: Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-2.
33. Red-Horse K, Rivera J, Schanz A, et al: Cytotrophoblast induction of arterial apoptosis and lymphangiogenesis in an in vivo model of human placentation. *J Clin Invest* 2006; 116: 2643-4.
34. Crawford J: A study of human placental growth with observations on the placenta in erythroblastosis foetalis. *Br J Obstet Gynaecol* 1959; 66:855-6.
35. Johnson EL, Chakraborty R: Placental Hofbauer cells limit HIV-1 replication and potentially offset mother to child transmission (MTCT) by induction of immunoregulatory cytokines. *Retrovirology* 2012; 9:101-2.
36. Cervar M, Blaschitz A, Dohr G, et al: Paracrine regulation of distinct trophoblast functions in vitro by placental macrophages. *Cell Tissue Res* 1999; 295:297-8.
37. Vince GS, Johnson PM: Immunobiology of human uteroplacental macrophages—friend and foe? *Placenta* 1996; 17:191-2.
38. Williams Obstetrics 24 th edition: F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, Catharine Y. Spong, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brain M. Casey, Jeanne S. Sheffield 2014; 30:587-93.
39. Horley JMG, Saunders Company: Cesarean section. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 7: 529-30.
40. Williams Obstetrics eighteenth editions 2005; 1081-1105
41. Picrell K: Aninjury in tothehistory of caesarean section. *BullSoc Med His*, 1935; 4:414.
42. O'Grady JP, Gimovsky ML: "Operative Obstetrics" 1995; 65:239-237.
43. Durfee R Cesareansectionin; Nichols, mosby-yearbook Inc,1993;1075-1122
44. Cunnigham FG, Gant NF, Leveno KJ: Cesarean Section and Postpartum Hysterectomy In: Williams Obstetrics 2001; 21: 537–65.

45. Frank F: Suprasymphysial delivery and its relation to other operations in the presence of contracted pelvis. Arch Gynaecol 1907; 81: 46-7.
46. Beck AC: Observations on a series of cesarean sections done at the Long Island College Hospital during the past six years. Am J Obstet Gynecol 1919; 79: 197-8.
47. DeLee JB, Cornell EL: Low cervical cesarean section laparotracheotomy. JAMA 1922; 79: 109.-10.
48. Fetal tıp & perinataloji çalışma grubu, Beksac; 2001;1322-3.
49. Clark SL, Tattfel SM: Cesarean rates decreasing. Ob Gyn News 1996; 31: 10-1.
50. World Health Organization. Appropriate technology for birth. Lancet 1985;436-7
51. Doğum ve Sezaryen Eğitimi Yönetim Rehberi; T.C. Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü
52. OECD Health Data 2010- Version June 2010;
53. Cagdaş "Obstetrik ve jinekolojik teşhis ve tedavi" baskı yılı Cilt 1:694-710.
54. Danforth "Obstetrik ve Jinekoloji" 1997; 7: 563-76.
55. Am. J. Obstetric and Gynecology March 2001; 184: 656-61
56. Williams Obstetrics 24 th edition: F.Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, Catharine Y. Spong, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brain M. Casey, Jeanne S. Sheffield 2014; 25:513-4.
57. Greenmall MJ, Evans M, Pollack AV: Midline or transverse laparotomy? A random controlled clinical trial period Br J Surg 1980; 67:188-9.
58. Franchi M, Ghezzi F, Raio L et al: Joel-Cohen or Pfannenstiel incision at cesarean delivery: does it make a difference? Acta Obstet Gynecol 2002; 81:1040-6.
59. Hohlagschwandtner M, Ruecklinger E, Husslein P et al: Is the formation of a bladder flap at cesarean necessary? A randomized trial Obstet Gynecol 2001; 98:1089-92.
60. Story L Paterson-Brown S: Cesarean deliveries: indications, techniques and complications. Chapter 10: Best practise in labor and delivery, ed. R. Warren and S. Arukumaran. Published by Cambridge University Press 2009; 53:986-3
61. Kerr JJM. The technique of Cesarean section with special reference to the lower uterine segment incision. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1926; 12: 729-34.
62. Boyle JG, Gabbe SG: T and J Vertical Extensions in low transverse cesarean births. Obstet and Gynecol 1996; 87:238-9.
63. Am. J. Obstetrics and Gynecology April 2002; 585:8-9.
64. Cunningham G, Macdonald PC, Gant NF, Lenovo KJ, Gilstrap LC; Williams Obstetrics, 2009 23th edition ;236:65-8

65. Shipp TD, Zelop CM, Rpkv B, Kohen B, Caughey AB, Rman EL: intrapartum uterine ruptur and dehiscense in patients with prior lower uterine segment vertical and transverse incisions. *Obstet and Gynecol* 1999; 94: 735-40
66. Martin JN Jr, Perry KG Jr, Roberts WE et al: The case of trial of labour in the patient with prior low segment vertical cesarean incisions. *Am J obstet Gynecol* 1997; 177: 144-5.
67. Hofmeyr JG, Novikova N, Mathai M, Shah A. Techniques for cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Nov; 201(5): 431-44.
68. Steptoe P, Edwards R. Reimplantation of a human embryo witsubsequent tubal pregnancy. *Lancet*. 1976;1: 830-2.
69. Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK. Surveillance for ectopic pregnancy-United States.1970-1989. *MMWR CDC Suneill Summ*.1993;42:73-4.
70. Skjeldestad FE, Hadgu A, Eriksson N. Epidemiology of repeat ectopic pregnancy: A population-based prospective cohort study. *Obstet Gynecol*. 1998; 91: 129-35.
71. Center for Disease Control and Prevention. Ectopic pregnancy-United States. 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995; 44: 46-7.
72. Ory S.J. New options for diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *JAMA*. 1992; 267:534 -7.
73. Pansky M, Bukowsky J, Golan A, Avrech O, Langer R. Reproductive outcome after laparoscopic local methotrexate injection for tubal pregnancy. *Fertil Steril*. 1993; 60: 85-7.
74. Sadvovsky Y, Pineda J, Collins JL. Serum CA 125 levels in women with ectopic and intrauterine pregnancies. *J Reprod Med* 1991; 36: 875-8.
75. Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, Barnharts K. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertil Steril*. 2003;80:1340-1.
76. Schoen JA, Nowak RJ. Repeat ectopic pregnancy: a 16-year clinical survey *Obstet Gynecol*. 1975; 45: 542-3.
77. Hamilton BE PhD, Martin JA, Osterman M MHS, Curtain S MA. Births: Preliminary data for 2014. *National Vital Statistics Reports: From the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System* 2015; 64: 1-19.
78. Taffel SM, Placek PJ, Liss T. Trends in the United States cesarean section rate and reasons for the 1980-1985 rise. *American Journal of Public Health* 1987; 77: 955-9.
79. Maymon R, Svirsky R, Smorgick N, et al. Fertility performance and obstetric outcomes among women with previous cesarean scar pregnancy. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2011; 30: 1179-84.

80. Rheinboldt M, Osborn D, Delproposto Z. Cesarean section scar ectopic pregnancy: A clinical case series. *Journal of Ultrasound* 2015; 18: 191–5.
81. Timor-Tritsch IE, Khatib N, Monteagudo A, et al. Cesarean scar pregnancies: Experience of 60 cases. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2015; 34: 601–10.
82. Monteagudo A, Carreno C, Timor-Tritsch IE. Saline infusion sonohysterography in nonpregnant women with previous cesarean delivery: The “niche” in the scar. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2001; 20: 1105–15.
83. Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; 34: 90–7.
84. Bij de Vaate AJ, van der Voet LF, Naji O, et al. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following cesarean section: Systematic review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2014; 43: 372–82.
85. Timor-Tritsch I, Arslan A, Monteagudo A, Cali G, Refaey HE. How to avoid misdiagnosis of cesarean scar pregnancy: An easy method for sonographic differentiation of the 5–10 completed weeks intrauterine and cesarean scar pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; 215: 225–6.
86. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Mandeville EO, et al. Successful management of viable cervical pregnancy by local injection of methotrexate guided by transvaginal ultrasonography. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994; 170: 737–9.
87. Comstock CH, Bronsteen RA. The antenatal diagnosis of placenta accreta. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2014; 121: 171–81; 81–82.
88. Godin PA, Bassil S, Donnez J. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar. *Fertility and Sterility* 1997; 67: 398–400.
89. Seow KM, Hwang JL, Tsai YL. Ultrasound diagnosis of a pregnancy in a Cesarean section scar. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2001; 18: 547–9.
90. Hacer Uyanıkoğlu, Neşe Gül Hilali, Adnan İncebıyık, Aysun Camuzcuoğlu, Hakan Camuzcuoğlu. The Management of Cesarean Scar Pregnancies Those Referred to Harran

University Obstetrics and Gynecology Clinic at a year *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2015; 25(4):245-9

91. Michaels AY, Washburn EE, Pocius KD, et al. Outcome of cesarean scar pregnancies diagnosed sonographically in the first trimester. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2015; 34: 595–9.
92. Ballas J, Pretorius D, Hull AD, et al. Identifying sonographic markers for placenta accreta in the first trimester. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2012; 31: 1835–41.
93. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2008; 111: 1479–85.
94. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: A meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstetrics and Gynecology*. 2003; 101: 778–84.
95. Yin XH, Yang SZ, Wang ZQ, et al. Injection of MTX for the treatment of cesarean scar pregnancy: Comparison between different methods. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014; 7: 1867–72.
96. Yamaguchi M, Honda R, Uchino K, et al. Transvaginal methotrexate injection for the treatment of cesarean scar pregnancy: Efficacy and subsequent fecundity. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2014; 21: 877–83.
97. Timor-Tritsch IE, Cali G, Monteagudo A, et al. Foley balloon catheter to prevent or manage bleeding during treatment for cervical and Cesarean scar pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2015; 46: 118–23.
98. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Bennett TA, et al. A new minimally invasive treatment for cesarean scar pregnancy and cervical pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 351.
99. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: New answers to some old questions. *Fertility and Sterility* 2014; 101: 615–20.
100. Nguyen-Xuan HT, Lousquy R, Barranger E. [Diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy]. *Gynecologie, Obstetrique and Fertilité* 2014; 42: 483–9.
101. Qian ZD, Guo QY, Huang LL. Identifying risk factors for recurrent cesarean scar pregnancy: A case-control study. *Fertility and Sterility* 2014; 102:129–34.
102. Ugurlucan FG, Bastu E, Dogan M, et al. Management of cesarean heterotopic pregnancy with transvaginal ultrasound-guided potassium chloride injection and gestational sac

- aspiration, and review of the literature. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2012; 19: 671–3.
- 103.** OuYang Z, Yin Q, Xu Y, et al. Heterotopic cesarean scar pregnancy: Diagnosis, treatment, and prognosis. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2014; 33: 1533–7.
- 104.** Kim ML, Jun HS, Kim JY, et al. Successful full-term twin deliveries in heterotopic cesarean scar pregnancy in a spontaneous cycle with expectant management. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2014; 40: 1415–9.
- 105.** La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA, Zammarchi E The inclusion of succinylacetone as marker for tyrosinemia type I in expanded newborn screening programs. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008; 22: 812–8.
- 106.** Cederblad G, Fåhræus L, Lindgren K. Plasma carnitine and renal-carnitine clearance during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1986; 44: 379–83.
- 107.** Cederblad G, Niklasson A, Rydgren B, Albertsson-Wikland A, Olegård R. Carnitine in maternal and neonatal plasma. *Acta Paediatr Scand*. 1985; 74: 500–4.
- 108.** Cho SW, Cha YS. Pregnancy increases urinary loss of carnitine and reduces plasma carnitine in Korean women. *Br J Nutr* 2005; 93: 685–91.
- 109.** Ringseis R, Hanisch N, Seliger G, Eder K. Low availability of carnitine precursors as a possible reason for the diminished plasma carnitine concentrations in pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010 Apr 25; 10: 17–8.
- 110.** Grube M, Meyer Zu Schwabedissen H, Draber K, Präger D, Möritz KU, Linnemann K, Fusch C, Jedlitschky G, Kroemer HK. Expression, localization, and function of the carnitine transporter octn2 (slc22a5) in human placenta. *Drug Metab Dispos*. 2005 Jan;33(1):31–7.
- 111.** Bai M, Zeng Q, Chen Y, Chen M, Li P, Ma Z, Sun D, Zhou H, Zheng C, Zeng S, Jiang H Jr. Maternal plasma L-carnitine reduction during pregnancy is mainly attributed to OCTN2 mediated placental uptake and does not result in maternal hepatic fatty acid β -oxidation decline. *Drug Metab Dispos*. 2019 Mar 27; 47 (6) 582–591
- 112.** Brancazio S, Saramago I, Goodnight W, McGinty K. Cesarean scar ectopic pregnancy: Case report. *Radiol Case Rep*. 2019 Feb 2;14(3):354–9.
- 113.** Kitami K, Koike W, Nakamura H, Takeda A. Conservative endovascular and hysteroscopic management of a cesarean scar pregnancy in a woman with previous history of uterine artery embolization for intractable hemorrhage after cesarean section for placenta previa. *Clin Case Rep*. 2019 Feb 6;7(3): 524–8.

114. Xiao Z, Cheng D, Chen J, Yang J, Xu W, Xie Q. The effects of methotrexate and uterine arterial embolization in patients with cesarean scar pregnancy: A retrospective case-control study *Medicine (Baltimore)* 2019 Mar; 98(11): e14913.doi: 10.1097/MD.00000000000014913.
115. Najmeh Rahimi Farideh Razi, Ensieh Nasli-Esfahani, Mostafa Qorbani, Nooshin Shirzad and Bagher Larijani Amino acid profiling in the gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2017; 235:359-68
116. Saglik, A., Koyuncu, I., Gonel, A. et al. Metabolomics analysis in pterygium tissue *Int Ophthalmol* 2019; sayfa no
117. Schoengold DM, Defiore RH, Parlett RG. Free amino acids in plasma throughout pregnancy *Am J OBSTET GYNECOL.*1987;131:490-9.
118. Kalkhoff HI, Kandaraki E, Morrow PG, Mitchell TH, Kelber S, Borkowf HI. Relationship between neonatal birth weight and maternal plasma amino acid profiles in lean and obese nondiabetic women and in type I diabetic pregnant women. *Metabolism* 1988;37: 234-9.
119. Cockburn F, Blagden A, Michie EA, Forfar JO. The influence of pre-eclampsia and diabetes mellitus on plasma free amino acids in maternal, umbilical vein and infant blood. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971;78: 215-31.
120. Moghiss ES, Churchill JA, Kurrie D. Relationship of maternal amino acids and proteins to fetal growth and maternal development. *AM JOBSTET GYNECOL.*1975;123:398-407
121. Economides DL, Nicolaides KH, Gahl WA, Bernardini I, Evans MI. Plasma amino acids in appropriate and small-for gestational-age fetuses. *AM J OBSTET GYNECOL.*1989;161:1219-27.
122. Bentley-Lewis R, Huynh J, Xiong G, Lee H, Wenger J, Clish C, et al. Metabolomic profiling in the prediction of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2015;58(6):1329–32.
123. Cetin I, S. Ronzoni, A.M. Marconi, et al. Maternal concentrations and fetal–maternal concentration differences of plasma amino acids in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174: 1575-83.

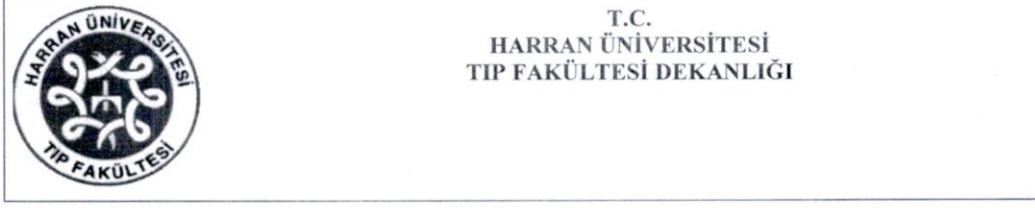
7. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 02.08.2018
OTURUM	: 08
SAAT	: 13:00

18/08/28	<p>Karar: Üniversitemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Hacer UYANIKOĞLU'nun yürütücüsü olduğu "Sezeryan Skar Gebeliği Olan Hastaların Plasmalarında Serbest Aminoasit ve Carnitin Seviyelerinin Ölçülüp Sağlıklı Gebelerdeki Değerlerle Karşılaştırılması" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;">ASLI GİBİDİR Dr. Öğr. Üyesi Hacer ÇELİK Etik Kurul Başkan V.</p>
----------	--

Ek-2: Turnittin Raporu



TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. :12351143268

Adı, Soyadı :Ömer Tammo

Anabilim Dalı:Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

Tez adı :Sezaryan skar gebeliği olan hastaların plazmalarında serbest aminoasit ve karnitin seviyelerinin ölçülüp sağlıklı gebelerdeki değerlerle karşılaştırılması

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen SEZARYAN SKAR GEBELİĞİ OLAN HASTALARIN PLAZMALARINDA SERBEST AMİNOASİT VE KARNİTİN SEVİYELERİNİN ÖLÇÜLÜP SAĞLIKLI GEBELERDEKİ DEĞERLERLE KARŞILAŞTIRILMASI çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam sayfalık kısmına ilişkin, 7.05/2019. tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %9.'tir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim./.../201.....

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı:Ömer Tammo

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım 7.05/2019...

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı:Doç.Dr.Hacer Uyanıkoğlu

İmzası:

Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.

Doç.Dr.Hacer UYANIKOĞLU
H.R.Ü. Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı
Dip.Tesc.No:113261 /1426



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Ömer Tammo
Ödev başlığı: SEZARYAN SKAR GEBELİĞİ OLAN...
Gönderi Başlığı: SEZARYAN SKAR GEBELİĞİ OLAN...
Dosya adı: N_N_L_L_P_SA_LIKLI_GEBELERDE..
Dosya boyutu: 3.4M
Sayfa sayısı: 66
Kelime sayısı: 13,777
Karakter sayısı: 91,867
Gönderim Tarihi: 07-May-2019 11:57 AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1126337290

SEZARYAN SKAR GEBELİĞİ OLAN HASTALARIN PLAZMALARINDA
SERBEST AMİNOASİT VE KARNİTİN SEVİYELERİNİN ÖLÇÜLEP
SAĞLIKLI GEBELERDEKİ DEĞERLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

1. GİRİŞ VE AMAC

Normal gebelikler başta olmak üzere Fertilizasyon ve fallop tüpünden geçişten sonra uterus endometriumunda oluşan desidua implantasi obae (Ektopik gebelik, fertilite olmayan uterus dışında, sıklıkla da fallop tüplerine yerleşimi olarak tanımlanır) (1). Tüm gebeliklerin %0.25-1'i ektopik gebeliklerdir (2). Sezaryan skar gebeliği (SSG) bir ektopik gebelik türüdür ve ektopik gebeliklerin %5-1 arası olmaktadır (SSG), yenidoğan için en büyük sebeptir. Sağlıkta önemli acaryeni doğum / doğumun sonrası veya daha önce bir SSG'ün uterus uterus çıkabilir (3,4). Kanama daha önceki bir sezaryen doğumunun (SD) sonuçları ve geç bir kanamada SSG oranı 1:1000 ile 1:2500 arasında değişmektedir. SD komplikasyonları ilk veya tekrar cerrahi prosedürler sırasında maternal komplikasyonları içerir. Bir sonraki hamilelikte plasenta previa'dan kanama ve / veya anormale yavaş plasenta veya hasta uterus ripresi gibi anormal doğumlarla komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Gestasyonel) yapmış olduğumuz olarak bir komplikasyonları birçok kez aynı hem de yeni doğum için klinik sonuçlar değerlendirir (% Plasental yavaş bir komplikasyon türüdür) SSG'ün en büyük sebeptir, sonuçları ve sonuçları önceki doğum / travmatik plasenta sirtin'ya diğer sonuçları geçi, önceki ve önceki travmatik gebelikler mevcut olan ve yavaş plasentanın (MAP) ni bilinen klinik tablolarına neden olur (6,7).

SSG oranı, kanama sezaryen skarına göre kanama ile ultrasonografik (USG) olarak kontrol edilir.

SSG'ün komplikasyonları sonuçlarıdır - olumsuzlukları başta olmak üzere kanama, uterus çıkması / ripresi ve sonuçları hamilelikleri sonucu ile sonuçları kaybetme için sonuçlarıdır kanama olmayabilir, aynı hamilelikleri aynı sonuçları için sonuçlarıdır sonuçlarıdır. Bunun nedeni gebelikleri (SD) hastalarında daha büyük ve daha fazla doğumun sonucu ile sonuçlarıdır daha fazla komplikasyonun nedeni olabilirler. Ek olarak daha önceki plasenta uterusu ile plasenta skarına propensiyon ve hatalı uterusu olabilir.

SEZARYAN SKAR GEBELİĞİ OLAN HASTALARIN PLAZMALARINDA SERBEST AMİNOASİT VE KARNİTİN SEVİYELERİNİN ÖLÇÜLÜP SAĞLIKLI GEBELERDEKİ DEĞERLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Gönderim Tarihi: 07-May-2019 11:57 AM (UTC+0250) *Yazar: Ömer Tammo*

Gönderim Numarası: 1126337290

Dosya adı: N_N_L_L_P_SA_LIKLI_GEBELERDEK_DE_ERLERLE_KAR_ILA_TIRILMASI.docx (3.4M)

Kelime sayısı: 13777

Karakter sayısı: 91867

SEZARYAN SKAR GEBELİĞİ OLAN HASTALARIN PLAZMALARINDA SERBEST AMİNOASİT VE KARNİTİN SEVİYELERİNİN ÖLÇÜLÜP SAĞLIKLI GEBELERDEKİ DEĞERLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

%**9**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**8**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**5**

2

www.istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

3

vantipdergisi.yyu.edu.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

4

Submitted to Erciyes Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%**1**

5

Submitted to TechKnowledge

Öğrenci Ödevi

<%**1**

6

hwmain.fasebj.org

İnternet Kaynağı

<%**1**

Ayhan Saglik, Ismail Koyuncu, Ataman Gonen,
Hamza Yalcin, Fatih Mehmet Adibelli, Muslum
Toptan. "Metabolomics analysis in pterygium

<%**1**

tissue", International Ophthalmology, 2019

Yayın

-
- | | | |
|----------|--|------|
| 8 | www.ttb.org.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|----------|--|------|
-
- | | | |
|----------|--|------|
| 9 | Submitted to Eastern Mediterranean University
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
|----------|--|------|
-
- | | | |
|-----------|---|------|
| 10 | Selim, Laila A., Sawsan Abdel-Hady Hassan, Fadia Salem, Azza Orabi, Fayza A. Hassan, Fatma El-Mougy, Iman Gamal-Eldin Mahmoud, Amira El-Badawy, Marian Y. Girgis, Mohamed A. Elmonem, and Dina Mehaney. "Selective screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Egyptian children: A 5year report", Clinical Biochemistry, 2014.
Yayın | <% 1 |
|-----------|---|------|
-
- | | | |
|-----------|--|------|
| 11 | www.shimadzu.eu
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|--|------|
-
- | | | |
|-----------|--|------|
| 12 | earsiv.atauni.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|--|------|
-
- | | | |
|-----------|---|------|
| 13 | BALIKCI, Adem, ERDEM, Murat, KESKIN, Uğur, ZINCIR BOZKURT, Selma, GÜLSÜN, Murat, ÖZÇELİK, Fatih, AKGÜL, Emin Özgür, AKARSU, Süleyman, ÖZTOSUN, Muzaffer and ERGÜN, Ali. "Depression, anxiety, and anger in patients with polycystic ovary syndrome", Türk | <% 1 |
|-----------|---|------|
-

Nöropsikiyatri Derneği/Turkish
Neuropsychiatric Society, 2014.

Yayın

-
- | | | |
|----|---|------|
| 14 | acikerisim.deu.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|----|---|------|
-
- | | | |
|----|---|------|
| 15 | KOCA, Süleyman Serdar and ÖZKAN, Yusuf.
"Hiperlipidemik hastalarda folik asit ve
atorvastatin tedavisinin homosistein ve lipit
düzeylerine etkisi", Fırat Üniversitesi, 2006.
Yayın | <% 1 |
|----|---|------|
-
- | | | |
|----|--|------|
| 16 | Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
|----|--|------|
-
- | | | |
|----|------------------------------------|------|
| 17 | bekircakir.com
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|----|------------------------------------|------|
-
- | | | |
|----|--|------|
| 18 | Kelli K. Ryckman, John M. Dagle, Oleg A.
Shchelochkov, Noah Ehinger et al. "Editor's
Focus", Pediatric Research, 2013
Yayın | <% 1 |
|----|--|------|
-
- | | | |
|----|---|------|
| 19 | YILDIZ, Cennet, YILDIZ, Abdülmelik and
TEKİNER, Fatih. "Premenopozal ve
postmenopozal kadınlarda lipit profili ve
plazma aterojenik indeksinin karşılaştırılması",
Dicle Üniversitesi, 2015.
Yayın | <% 1 |
|----|---|------|
-
- | | | |
|----|--|------|
| 20 | HAKAN, Nilay, OKUMUŞ, Nurullah, AYDIN,
Mustafa, KÜÇÜKÖZKAN, Tuncay, TUYGUN, | <% 1 |
|----|--|------|
-

Nilden and ZENCİROĞLU, Ayşegül. "Temassız kızılötesi termometre aracılığıyla temporal sıcaklık ", Logos Yayıncılık, 2017.

Yayın

21

www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

22

ÖZER, Serap and ERBAY, Pınar. "Manisa'da Kent ve Gecekondu Bölgelerinde Kadınların Doğum Tercihleri ve Etkili Faktörler", Türk Tabipleri Birliği, 2017.

Yayın

<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat