

Haziran, 2026

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ALANINDA TEORİ VE UYGULAMALAR

EDITÖR
PROF. DR. SALİM GÜNGÖR

DOI:10.5281/zenodo.21048257

Kadın Hastalıkları ve Doğum Alanında Teori ve Uygulamalar

Editör

Prof. Dr. Salim Güngör

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. Salim Güngör

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Haziran, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-8513-94-3

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

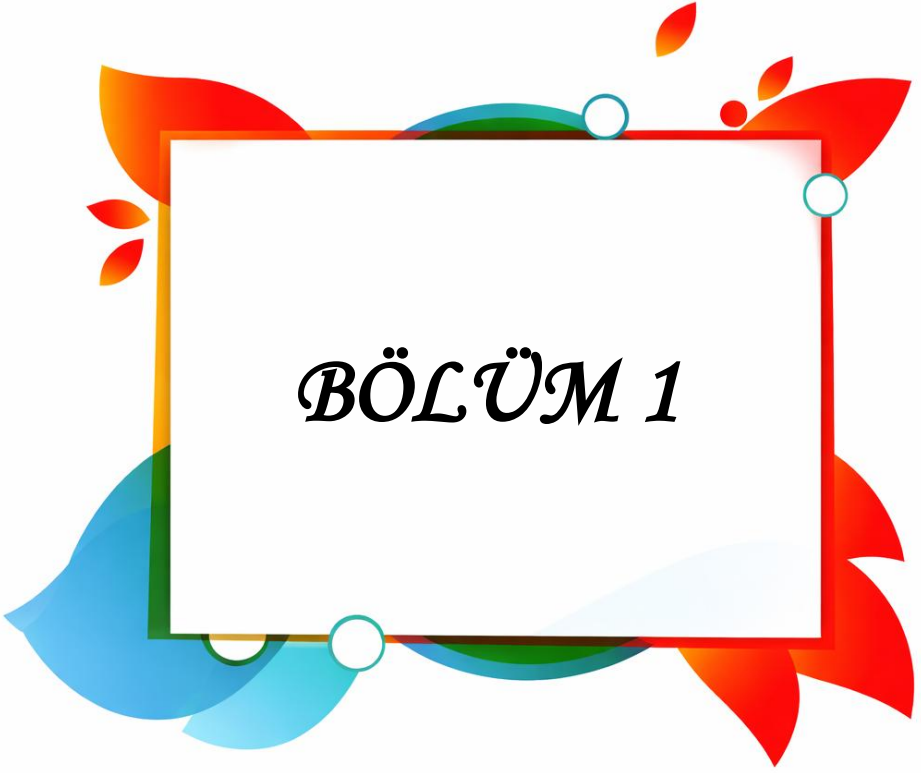
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Servikal Serklaj Uygulamalarına Güncel Yaklaşım	
Mehmet Demir	
BÖLÜM 2.....	21
Fetal Büyüme Kısıtlılığı (FGR)	
Can Bilginer	
BÖLÜM 3.....	45
Doğal Fertilite ve Yaşam Tarzı Etkileri	
Ersin Çintesun	
BÖLÜM 4.....	61
Thromboembolic Complications in Preeclampsia: Pathophysiology, Risk, and Management	
Kubra Cakar Yilmaz	



BÖLÜM 1

Servikal Serklaj Uygulamalarına Güncel Yaklaşım

Mehmet Demir¹

1. Giriş

Preterm doğum, neonatal mortalite ve uzun dönem nörolojik sorunların en önemli belirleyicilerinden biridir. Prematür doğumların önemli bir bölümü spontan süreçler sonucunda ortaya çıkmakta, bu alt grubun içinde de servikal biyolojinin bozulduğu olgular dikkat çekmektedir. Servikal yetmezlik kavramı tarihsel olarak ikinci trimester kayıplar ile ilişkilendirilmiş olsa da günümüzde bu tablo, kısa serviks, erken servikal olgunlaşma ve preterm doğumun süreklilik gösteren spektrumu içinde değerlendirilmektedir.

Servikal serklaj, serviksi sütür materyali ile çevreleyerek mekanik dayanıklılığı artırmayı hedefleyen cerrahi bir yöntemdir. Bununla birlikte işlem yalnızca teknik bir uygulama olarak değil, doğru hasta seçimi, zamanlama, enfeksiyonun dışlanması ve eşlik eden risklerin bütüncül değerlendirilmesi ile anlam kazanır. Güncel yaklaşım, herkese uygulanabilecek tek tip bir müdahale yerine, kanıta dayalı şekilde seçilmiş hasta gruplarında serklajın yararının en yüksek olduğu alanları tanımlamaya yönelmiştir.

Bu bölümde amaç; servikal serklajın tarihçesinden güncel endikasyonlarına, transvajinal ve abdominal tekniklerden postoperatif izleme kadar uzanan çerçevede, klinisyenin günlük pratiğine aktarılabilir bir metin oluşturmaktır. Bölüm aynı zamanda konu bütünlüğünü sağlamak maksadı ile tanım, kanıt düzeyi, teknik ayrıntı ve klinik karar basamakları arasında dengeli bir yapı sunacak şekilde düzenlenmiştir.

2. Servikal yetmezlik: tanım ve kavramsal çerçeve

Servikal yetmezlik klasik olarak uterin kontraksiyonlar, kanama veya enfeksiyon bulguları olmaksızın serviksin ağrısız dilatasyonu ile karakterize ve çoğunlukla ikinci trimester kaybı ile sonuçlanan klinik durum olarak tanımlanır. Ancak bu tanımın günlük pratikte sınırlılıkları vardır; çünkü birçok hastada tablo tamamen sessiz ilerlemez ve biyolojik süreç mekanik servikal zayıflığın ötesinde inflamasyon, desidual aktivasyon ve membran biyolojisini de içerir.

Çağdaş literatürde servikal yetmezlik ile kısa serviks arasında katı bir ayrım yapmak yerine, preterm doğuma giden servikal değişimlerin klinik görünimleri olarak değerlendirme eğilimi artmıştır. Bu nedenle tanı tek bir test veya

¹ Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ORCID: 0009-0005-2737-9588

görüntüleme bulgusuna değil, obstetrik öykü, mevcut gebelikteki servikal ölçümler ve eşlik eden bulguların sentezine dayanır.

Pratik açıdan bakıldığında tekrarlayan ikinci trimester kaybı, önceki ağrısız servikal açıklık öyküsü, ileri servikal cerrahi ve erken haftalarda belirgin servikal kısalma bir arada olduğunda servikal yetmezlik olasılığı artar. Buna karşın yalnızca tek ölçümde kısa serviks saptanması her zaman klasik servikal yetmezlik anlamına gelmez. Bu ayrım, hangi hastanın progesteronla, hangisinin serklaj ile yönetileceğinin belirlenmesinde önem taşır.

3. Epidemiyoloji

Servikal yetmezliğin gerçek insidansını belirlemek güçtür; çünkü tanım çalışmadan çalışmaya değişmekte ve olguların bir kısmı preterm doğum başlığı altında değerlendirilmektedir. Genel obstetrik popülasyonda servikal yetmezlik sıklığı yaklaşık %0,5–1 olarak bildirilse de yüksek riskli merkezlerde oran daha yüksektir.

İkinci trimester gebelik kayıplarının anlamlı bir bölümünde servikal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Önceki spontan preterm doğum öyküsü olan, servikal eksizyon geçirmiş veya konjenital uterin-servikal anomalisi bulunan kadınlarda servikal yetmezlik ve kısa serviks daha sık görülür.

Epidemiyolojik veriler, tarama stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Genel popülasyonda evrensel transvajinal servikal uzunluk taramasının yararı ile seçilmiş risk gruplarının hedefli değerlendirilmesi konusu tartışmalı olmakla birlikte, riskli gruplarda kısa serviks saptanmasının klinik sonuçlar üzerindeki etkisi daha nettir.

4. Etiyoloji ve patofizyoloji

Serviks temel olarak kollajen, elastin, düz kas, ekstrasellüler matriks bileşenleri ve su içeriğinin belirlediği karmaşık bir yapıdır. Gebeliğin son döneminde fizyolojik olarak yumuşama, kısalma ve dilatasyona hazırlık meydana gelir. Servikal yetmezlikte ise bu yeniden yapılanma süreci beklenenden erken başlar veya servikal stromanın yapısal dayanıklılığı doğuştan ya da edinsel nedenlerle yetersizdir.

Patofizyolojide kollajen çapraz bağlarında azalma, matriks metalloproteinaz aktivitesinde artış, inflamatuvar sitokinlerin yükselmesi ve servikal stromada mekanik direncin bozulması rol oynayabilir. Özellikle servikal cerrahi sonrası doku kaybı olan olgularda internal os bölgesinin yük taşıma kapasitesinin azalması klinik açıdan önemlidir.

Membranların servikal kanala doğru yer değiştirmesi yalnızca mekanik bir olay değildir; lokal inflamasyon, vajinal mikrobiyota değişiklikleri ve subklinik enfeksiyon bu süreci hızlandırabilir. Bu nedenle serklaj planlanan hastada

enfeksiyon dışlanması ve işlem zamanlaması patofizyolojik zeminin anlaşılması ile doğrudan ilişkilidir.

Preterm doğum spektrumu içinde servikal biyolojinin yeri, son yıllarda biyobelirteçler ve görüntüleme teknikleri ile daha ayrıntılı araştırılmaktadır. Bununla birlikte güncel klinik uygulamada patofizyolojik bilgi en çok risk sınıflaması ve tedavinin kişiselleştirilmesi için kullanılmaktadır.

5. Risk faktörleri

En güçlü klinik risk faktörlerinden biri, daha önce ağrısız servikal dilatasyon ile sonuçlanan ikinci trimester kayıp öyküsüdür. Özellikle tekrarlayan kayıplar ve önceki gebelikte serklaj gerektirmiş olması, sonraki gebelikte profilaktik yaklaşımı gündeme getirir.

Servikal konizasyon, geniş LEEP işlemleri, trakelektomi sonrası durum ve travmatik dilatasyon-küretaj öyküsü de servikal dayanıklılığı azaltabilir. Yapılan doku eksizyonunun derinliği ve iç os bölgesine yakınlığı arttıkça risk yükselir.

Müllerian anomaliler, uterin distansiyonun arttığı çoğul gebelikler, bağ dokusu hastalıkları ve konjenital servikal hipoplazi de diğer risk etmenleri arasındadır. Buna karşın her risk faktörünün serklaj endikasyonu oluşturmadığı, klinik bağlam içinde değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Tablo 1. Servikal yetmezlik için başlıca risk faktörleri

Risk Faktörü	Klinik Önemi
Önceki ikinci trimester kayıpları	Servikal yetmezlik için en güçlü klinik göstergelerden biridir
Önceki spontan preterm doğum	Sonraki gebeliklerde servikal kısalma riskini artırır
Servikal konizasyon veya LEEP	Servikal dokuda yapısal zayıflamaya yol açabilir
Müllerian anomaliler	Serviks ve uterin yapı anomalileri risk oluşturur
Çoğul gebelik	Artmış uterin distansiyon servikal yükü artırır

Kaynak: Berghella, 2020; Roman ve Rochelson, 2017.

6. Tanısal yaklaşım

Servikal yetmezliğin değerlendirilmesinde ilk basamak ayrıntılı obstetrik öyküdür. Önceki gebelik haftası, kaybın klinik seyri, membran protrüzyonu varlığı, uterin aktivite olup olmadığı ve önceki müdahaleler dikkatle sorgulanmalıdır. Birçok olguda tanıyı yönlendiren bilgi, mevcut gebelikteki görüntülemelerden çok geçmiş obstetrik olayların niteliğidir.

Fizik muayene özellikle semptomatik olgularda önem taşır. Spekulum muayenesinde servikal açıklık, akıntı, kanama ve membranların görünümü

değerlendirilir. Bimanuel muayene ise enfeksiyon ve erken eylem şüphesi olan hastalarda dikkatle yapılmalıdır.

Laboratuvar incelemeleri seçilmiş hastalarda yol gösterici olabilir. Lökositoz, C-reaktif protein yüksekliği veya amniyotik enfeksiyon şüphesi olan durumlarda serklajın ertelenmesi veya uygulanmaması gündeme gelebilir. Ancak tek başına laboratuvar testleri ile karar vermek uygun değildir; klinik tablo ile birleştirilmelidir.

7. Transvajinal ultrasonografi ve servikal uzunluk ölçümü

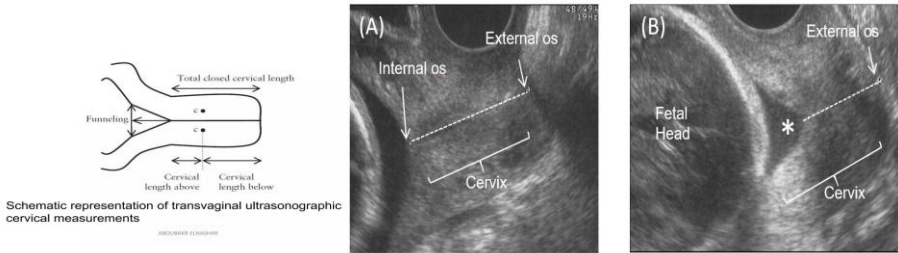
Transvajinal ultrasonografi servikal uzunluğun değerlendirilmesinde altın standarttır. Ölçüm sırasında mesanenin boş olması, servikal kanalın tüm uzunluğunun görülmesi ve internal-external os arasındaki mesafenin doğru belirlenmesi gerekir. Basınç uygulanması veya probun serviksi deformasyona uğratması hatalı ölçüme neden olabilir.

Servikal uzunluk dinamik bir parametredir; uterin irritabilite, maternal pozisyon ve ölçümü yapan kişinin deneyimi sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle riskli olgularda tekrarlayan ölçümler ve standart teknik büyük önem taşır. Birçok kılavuz, 16–24. haftalar arasında seri değerlendirmeyi önermektedir.

Genel kabul gören eşik 25 mm olmakla birlikte klinik karar yalnızca bu değere dayanmaz. Önceki spontan preterm doğum öyküsü olan tekil gebelikte 25 mm'nin altındaki servikal uzunluk serklaj açısından anlamlıdır. Buna karşılık obstetrik öyküsü olmayan olgularda ilk yaklaşım çoğu zaman vajinal progesterondur.

Funneling, sludge varlığı ve servikal gland alanının görünümü gibi ek sonografik özellikler prognostik bilgi sağlayabilir; ancak bunların serklaj kararındaki rolü servikal uzunluk ve obstetrik öykü kadar güçlü değildir.

Şekil 1. Transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümü



Kaynak: Iams ve ark., 1996.

Tablo 3. Servikal uzunluk ölçümünde teknik noktalar

Teknik Nokta	Açıklama
Mesanenin boş olması	Servikal uzunluk ölçümünde hatayı azaltır
Sagittal planda görüntüleme	İnternal ve external os aynı düzlemde görülmelidir
Tekrarlayan ölçümler	Serviksin dinamik değişimi değerlendirilir

Kaynak: Iams ve ark., 1996.

8. Servikal serklajın tarihçesi ve temel ilkeleri

Servikal serklajın modern tarihi 1950’li yıllarda Shirodkar ve McDonald tekniklerinin tanımlanması ile şekillenmiştir. Shirodkar daha proksimal yerleşimli ve disseksiyon gerektiren bir yöntem tarif etmiş, McDonald ise daha basit ve uygulanabilir bir sütün tekniği ile geniş kabul görmüştür.

Teknik farklılıklara rağmen tüm serklaj uygulamalarının ortak amacı internal os çevresinde mekanik destek sağlamaktır. Bununla birlikte müdahalenin yararı yalnızca sütün yerinden değil, işlemin doğru endikasyonda uygulanmasından kaynaklanır.

Günümüzde serklaj; öykü endikasyonlu, ultrason endikasyonlu ve fizik muayene endikasyonlu/acil serklaj olarak sınıflandırılır. Ayrıca transvajinal yaklaşımın başarısız olduğu veya anatomik nedenlerle uygun olmadığı hastalarda transabdominal serklaj ayrı bir seçenek oluşturur.

Tablo 2. Servikal serklaj endikasyonlarının sınıflandırılması

Serklaj Türü	Klinik Özellik	Tipik Uygulama Zamanı
Öykü endikasyonlu serklaj	Önceki gebeliklerde ağrısız servikal dilatasyon ile kayıp öyküsü	12–14 hf
Ultrason endikasyonlu serklaj	Önceki preterm doğum + servikal uzunluk <25 mm	16–24 hf
Fizik muayene endikasyonlu serklaj	Servikal dilatasyon ve membran protrüzyonu	Acil

Kaynak: ACOG, 2014; SMFM, 2024.

9. Öykü endikasyonlu serklaj

Öykü endikasyonlu serklaj, klasik servikal yetmezlik öyküsü olan kadınlarda en iyi tanımlanmış uygulama alanlarından biridir. Genellikle bir veya daha fazla ikinci trimester kayıp ya da erken preterm doğumun ağrısız servikal dilatasyon ile ilişkili olduğu hastalarda düşünülür.

İşlemin zamanlaması çoğunlukla 12–14. gebelik haftalarıdır. Bu dönemde fetal canlılık ve büyük yapısal anomalilerin dışlanması mümkün olmakta, servikte henüz ileri değişiklik gelişmeden profilaktik destek sağlanabilmektedir.

Öykü endikasyonlu serklajda hasta seçimi, başarıyı belirleyen temel unsurdur. Önceki kaybın enfeksiyon, abruptio plasenta veya belirgin uterin aktivite ile ilişkili olması durumunda serklajın yararı azalabilir. Bu nedenle obstetrik öykünün ayrıntılı çözümlemesi şarttır.

10. Ultrason endikasyonlu serklaj

Ultrason endikasyonlu serklaj en güçlü kanıtını, önceki spontan preterm doğum öyküsü bulunan ve mevcut tekil gebeliğinde servikal uzunluğu 25 mm'nin altında saptanan hastalarda bulur. Bu grupta serklajın gebelik süresini uzatabileceği ve erken doğum oranını azaltabileceği gösterilmiştir.

Burada en önemli nokta, kısa serviks ile serklaj arasındaki ilişkinin her hasta grubu için aynı olmamasıdır. Obstetrik öyküsü olmayan, yalnızca tarama sırasında kısa serviks saptanan çoğu tekil gebelikte ilk seçenek vajinal progesterondur. Serklaj bu grupta seçilmiş ve ileri düzey kısalma saptanan olgular dışında rutin yaklaşım değildir.

Takip stratejisinde seri servikal uzunluk ölçümleri ve progesteron tedavisi ile birlikte bütüncül değerlendirme yapılmalıdır. Serklajın gerekliliği yalnızca sayı temelli değil, kısalmanın progresyonu ve hastanın öyküsü bağlamında ele alınmalıdır.

11. Fizik muayene endikasyonlu (acil) serklaj

Acil serklaj, serviksin belirgin açıldığı ve sıklıkla membranların dışarı doğru bombeleştiği, ancak doğum eylemi veya klinik koryoamniyonit bulgularının eşlik etmediği olgularda gündeme gelir. Bu hasta grubunda müdahale kararı güçtür; çünkü potansiyel yarar yüksek olmakla birlikte komplikasyon riski de belirgindir.

Karar öncesinde uterin kontraksiyonların dışlanması, membran bütünlüğünün doğrulanması ve enfeksiyon göstergelerinin dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Bazı merkezlerde amniyosentez ile subklinik enfeksiyonun araştırılması seçilmiş olgularda düşünülse de bu yaklaşım evrensel değildir.

Acil serklajın amacı gebeliği yaşayabilirlik sınırının ötesine taşımaktır. Sonuçlar heterojen olmakla birlikte uygun seçilmiş olgularda işlemten yarar görülebilir. Bununla beraber hasta ve ailesi ile başarı olasılığı, prematürite riski ve olası komplikasyonlar açık biçimde konuşulmalıdır.

12. Cerrahi teknikler: McDonald ve Shirodkar

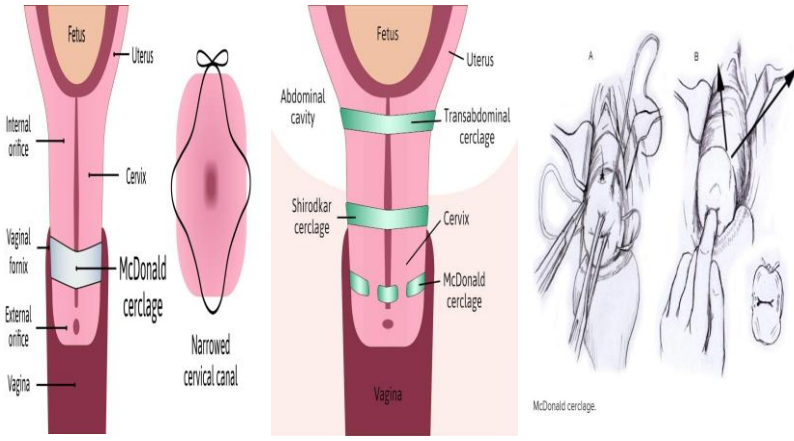
McDonald serklajı en yaygın uygulanan tekniktir. Genellikle nonabsorbe sütür materyali kullanılarak serviks çevresine purse-string biçiminde dikiş atılır ve düğüm anterior ya da posterior yerleştirilebilir. Teknik olarak daha kolay, hızlı

ve çoğu operatör tarafından uygulanabilir olması nedeniyle günlük pratikte ilk seçenektir.

Shirodkar tekniğinde sütür daha proksimalden, internal osa daha yakın düzeyden geçirilir. Mesanenin anterior diseksiyonu ve bazı olgularda posterior dokuların mobilizasyonu gerekebilir. Daha teknik bir işlem olmasına rağmen yüksek yerleşim avantajı nedeniyle seçilmiş olgularda tercih edilir.

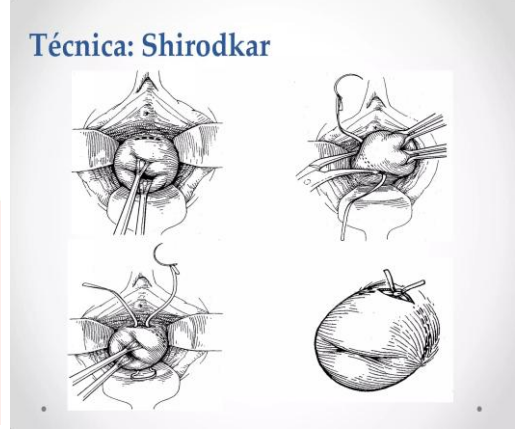
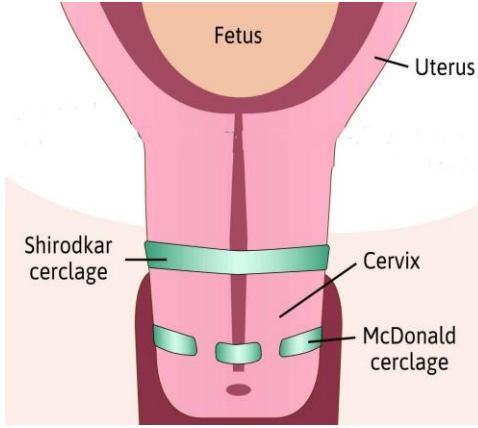
Bugüne kadar yapılan çalışmalar iki teknik arasında açık ve tutarlı bir üstünlük göstermemiştir. Bu nedenle tercih çoğu zaman cerrahın deneyimi, servikal anatomi ve olgunun özelliklerine göre şekillenir.

Şekil 2. McDonald serklaj tekniğinin şematik gösterimi



Kaynak: Berghella, 2020.

Şekil 3. Shirodkar serklaj tekniğinin cerrahi yerleşimi



Kaynak: Shirodkar, 1955.

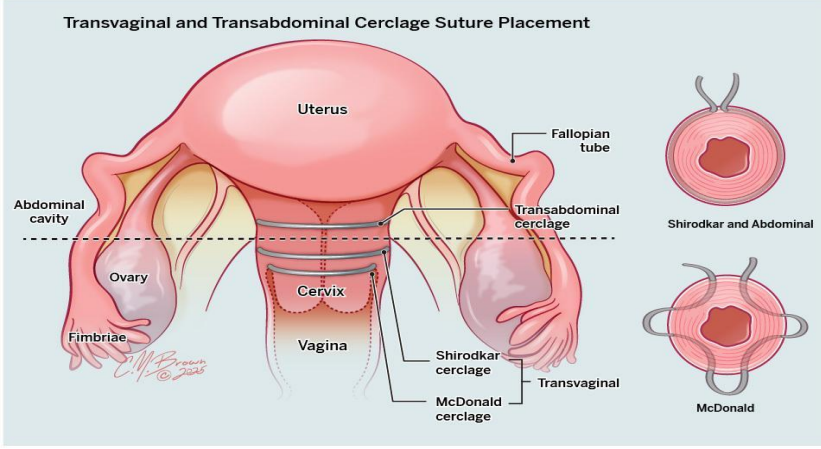
13. Transabdominal serklaj

Transabdominal serklaj, transvajinal serklajın anatomik olarak mümkün olmadığı veya daha önce başarısız olduğu hastalarda düşünülür. Serviksin ileri derecede kısaldığı, büyük eksizyon defekti bulunduğu ya da önceki transvajinal serklaja rağmen çok erken kayıp yaşandığı olgular en tipik adaylardır.

İşlem laparotomi veya laparoskopik/robotik yaklaşımla uygulanabilir. Sütür uteroservikal bileşke düzeyinde internal osa yakın yerleştirilir ve gebelik boyunca yerinde bırakılabilir. Bu yöntem gebeliğin daha erken döneminde, hatta konsepsiyon öncesinde uygulanabildiği gibi erken gebelikte de yapılabilir.

Transabdominal serklajın en önemli sonucu, doğumun sezaryen ile gerçekleştirilmesini zorunlu kılmasıdır. Buna karşın uygun endikasyonda canlı doğum oranları açısından güçlü bir seçenek olabilir. Cerrahi morbidite, uzmanlık gereksinimi ve hasta beklentileri karar sürecinde ayrıntılı biçimde ele alınmalıdır.

Şekil 4. Transabdominal serklaj



Kaynak: Berghella, 2020.

14. Operasyon öncesi değerlendirme ve hazırlık

Serklaj öncesinde fetal canlılığın doğrulanması, büyük anomalilerin dışlanması ve gebelik haftasının belirlenmesi temel basamaklardır. Semptomatik hastada kontraksiyon, vajinal kanama ve membran rüptürü dikkatle değerlendirilmelidir.

Enfeksiyon varlığı mutlak ya da göreceli kontrendikasyonlar arasında sayılır. Ateş, uterin hassasiyet, kötü kokulu akıntı, lökositoz veya belirgin inflamatuvar belirteç yüksekliği olan hastalarda dikkatli yaklaşım gerekir. Vajinal kültürlerin rutinde karar değiştirici değeri sınırlı olsa da klinik şüphe olan olgularda yardımcı olabilir.

Anestezi planı, profilaktik antibiyotik kullanımı, tokoliz gereksinimi ve Rh immün profilaksisi gibi perioperatif konular merkez uygulamalarına göre değişebilir. Ancak temel ilke, gereksiz müdahale yerine seçilmiş ve standartlaştırılmış bir hazırlık protokolü izlemektir.

15. Operatif ayrıntılar ve teknik nüanslar

Transvajinal serklaj çoğunlukla bölgesel anestezi altında litotomi pozisyonunda uygulanır. Serviks spekulum ve yardımcı penslerle uygun şekilde ortaya konur. Membranların aşağıya bombelediği olgularda pozisyon değişikliği, mesane dolumu veya nazik manipülasyon ile membranların yukarı alınması gerekebilir.

Sütür materyali olarak bant ya da kalın nonabsorbe iplikler tercih edilir. Dikişin servikse yeterli derinlikte yerleştirilmesi, ancak mesane ya da rektuma zarar vermemesi gerekir. Düğümün konumu çıkarma kolaylığı ve operatör alışkanlığına göre değişir.

İşlem sırasında kanama genellikle sınırlıdır. Buna rağmen servikal vaskülarite artmış olduğundan travmadan kaçınılmalı, dokuya gereksiz çekiş uygulanmamalıdır. Acil serklajda başarı çoğu zaman cerrahi beceri kadar doğru olgu seçiminden kaynaklanır.

16. Postoperatif takip

Serklaj sonrası gözlem süresi işlem endikasyonu ve hastanın klinik durumuna göre değişir. Profilaktik olgularda kısa süreli izlem yeterli olabilirken acil serklaj sonrası daha yakın takip tercih edilir. Uterin aktivite, vajinal kanama ve membran rüptürü açısından değerlendirme yapılmalıdır.

Rutin yatak istirahatinin yararını destekleyen güçlü kanıt yoktur. Hastaya semptom geliştiğinde başvurması gerektiği açık biçimde anlatılmalı; ateş, kötü kokulu akıntı, düzenli kasılma ve su gelmesi durumlarında acil başvuru önerilmelidir.

Seri servikal uzunluk izleminin serklaj sonrası tüm hastalarda zorunlu olduğu söylenemez. Bununla birlikte seçilmiş olgularda servikal görünüm, membran ilişkisi ve eşlik eden değişiklikler bakımından ultrasonografik takip klinik karar vermeyi kolaylaştırabilir.

17. Serklajın çıkarılması ve doğum yönetimi

Transvajinal serklaj genellikle 36–37. gebelik haftalarında, vajinal doğum planlanan olgularda poliklinik veya kısa süreli işlem koşullarında çıkarılır. Erken doğum eylemi, preterm membran rüptürü veya intrauterin fetal ölüm gibi durumlarda daha erken çıkarılması gerekebilir.

Serklaj yerinde iken aktif doğum eyleminin ilerlemesi servikal laserasyon ve doku hasarı riskini artırır. Bu nedenle uterin kontraksiyonlarla başvuran serklajlı gebelerde hızlı değerlendirme önem taşır.

Transabdominal serklajda sütür genellikle yerinde bırakılır ve doğum sezaryen ile gerçekleştirilir. Gelecek gebelik planı olan hastalarda sütürün korunması sonraki gebelikler için avantaj sağlayabilir.

18. Komplikasyonlar

Serklaj genel olarak güvenli bir işlem kabul edilmekle birlikte enfeksiyon, prematür membran rüptürü, kanama, servikal laserasyon ve anesteziye bağlı sorunlar görülebilir. Komplikasyon riski acil serklajda profilaktik uygulamaya göre daha yüksektir.

Subklinik enfeksiyonun varlığında serklajın yarardan çok zarar getirebileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle işlem sonrası ateş, hassasiyet ve akıntı değişiklikleri ciddiye alınmalıdır.

Uzun vadede servikal stenoz veya çıkarma güçlüğü nadir görülür. Deneyimli ellerde ve uygun seçilmiş hastada ciddi cerrahi komplikasyon oranı düşüktür; yine de girişim öncesi ayrıntılı aydınlatılmış onam alınmalıdır.

Tablo 4. Servikal serklaj ile ilişkili olası komplikasyonlar

Komplikasyon	Açıklama
Prematür membran rüptürü	Serklaj sonrası erken membran rüptürü gelişebilir
Enfeksiyon	Koryoamniyonit veya lokal enfeksiyon
Servikal laserasyon	Doğum eylemi sırasında görülebilir
Kanama	Servikal vaskülerite nedeniyle intraoperatif kanama

Kaynak: Berghella, 2020.

19. Progesteron, pessar ve diğer yaklaşımlar

Preterm doğumun önlenmesinde progesteron tedavisi servikal serklaj ile en sık karşılaştırılan ya da birlikte kullanılan yöntemdir. Tekil gebelikte kısa serviks saptanan ve önceki spontan preterm doğum öyküsü olmayan kadınlarda vajinal progesteron birinci basamak yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Önceki spontan preterm doğum öyküsü olan ve kısa serviks saptanan hastada progesteron ile serklajın birlikte kullanımı klinik bağlama göre değişebilir. Bazı olgularda progesteron serklaj öncesi veya sonrası destek olarak sürdürülmektedir; ancak hangi kombinasyonun en iyi olduğu konusunda veriler heterojendir.

Servikal pessar daha az invaziv bir seçenek olarak araştırılmıştır. Bununla birlikte mevcut kanıtlar tüm risk gruplarında rutin kullanımını destekleyecek düzeyde değildir. Bu nedenle pessar çoğu merkezde standart bakımın değil, seçilmiş uygulamaların parçası olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 5. Kısa serviks yönetim seçenekleri

Tedavi	Endikasyon	Temel Etki
Vajinal progesteron	Obstetrik öyküsü olmayan kısa serviks	Preterm doğum riskini azaltır
Servikal serklaj	Önceki preterm doğum + kısa serviks	Servikal mekanik destek sağlar
Servikal pessar	Seçilmiş olgular	Servikal açığı ve yük dağılımını değiştirir

Kaynak: Berghella ve ark., 2017.

20. Çoğul gebeliklerde serklaj

Çoğul gebeliklerde servikal kısılma daha sık görülmesine rağmen serklajın bu gruptaki yararı tekil gebelik kadar net değildir. Hatta bazı çalışmalarda rutin

serklajın sonuçları iyileştirmede, bazı alt gruplarda zararlı olabileceği bildirilmiştir.

Bununla birlikte ileri servikal dilatasyon gibi seçilmiş yüksek riskli durumlarda bireyselleştirilmiş kararlar gerekebilir. Bu hasta grubunda tek bir kural yerine merkez deneyimi, gebelik haftası ve ek riskler temelinde yaklaşım uygun olur.

Güncel kılavuzlar çoğul gebeliklerde yalnızca kısa serviks varlığı nedeniyle rutin serklajı genel olarak önermemektedir. Bu nokta özellikle açık bir şekilde vurgulanmalıdır; çünkü klinik uygulamada en sık yanlış genelleme yapılan alanlardan biridir.

21. IVF gebelikleri ve özel durumlar

Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde preterm doğum riski artmış olabilir; ancak bunun tek başına servikal serklaj endikasyonu oluşturduğu söylenemez. IVF gebeliklerinde de karar aynı temel ilkelerle; obstetrik öykü, servikal uzunluk ve mevcut klinik bulgular üzerinden verilir.

Konjenital servikal anomaliler, trakelektomi sonrası gebelikler ve uterus malformasyonları özel değerlendirme gerektiren diğer gruplardır. Bu olgularda abdominal serklaj veya gebelik öncesi danışmanlık gündeme gelebilir.

Daha önce başarısız transvajinal serklaj öyküsü bulunan ve çok erken kayıp yaşayan hastalarda sonraki gebelik için transabdominal yaklaşım güçlü bir seçenek oluşturur. Bu karar ideal olarak konsepsiyon öncesi dönemde tartışılmalıdır.

22. Güncel kılavuzlar ve kanıt özeti

ACOG, SMFM, RCOG ve benzeri otoritelerin önerileri büyük ölçüde ortak bir çerçeve sunmaktadır. Buna göre, klasik servikal yetmezlik öyküsü olan kadınlarda öykü endikasyonlu serklaj; önceki spontan preterm doğum öyküsü olup kısa serviks saptanan tekil gebelikte ultrason endikasyonlu serklaj önerilmektedir.

Obstetrik öyküsü olmayan, yalnızca kısa serviksi bulunan tekil gebelerde ilk basamak genellikle vajinal progesterondur. Çoğul gebelikte rutin serklaj önerilmez. Acil serklaj ise enfeksiyon ve aktif eylem dışlandığında seçilmiş olgularda değerlendirilir.

Kanıtların yorumlanmasında çalışmalaradaki heterojenlik dikkate alınmalıdır. Serklajdan beklenen yarar, temel risk düzeyi yükseldikçe artar. Bu nedenle kılavuz önerileri sayısal eşiklerden çok klinik bağlam içinde okunmalıdır.

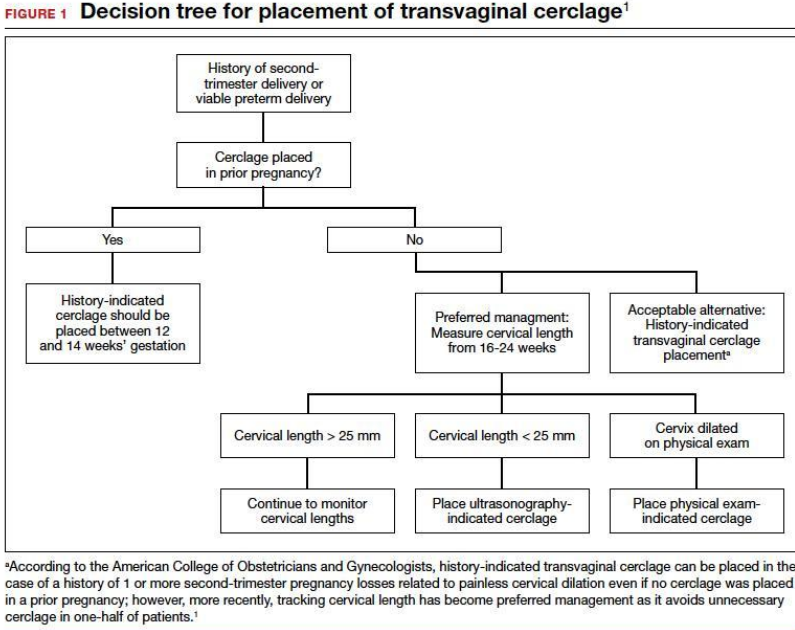
23. Klinik karar algoritması

Klinik uygulamada ilk soru, hastanın geçmiş obstetrik öyküsünün klasik servikal yetmezlik ile uyumlu olup olmadığıdır. Yanıt evet ise, çoğu durumda 12–14. haftada öykü endikasyonlu serklaj planlanır.

Önceki spontan preterm doğum öyküsü olan fakat klasik yetmezlik öyküsü bulunmayan hastada 16–24. haftalar arasında seri servikal uzunluk takibi yapılır. Servikal uzunluk 25 mm altına düşerse serklaj düşünülür; aksi halde izlem sürer.

Öyküsü olmayan tekil gebede kısa serviks saptanırsa ilk seçenek vajinal progesterondur. Fizik muayenede servikal dilatasyon saptanan olguda ise enfeksiyon ve aktif eylem dışlandıktan sonra acil serklaj değerlendirilir. Bu basit algoritma, gereksiz girişimi azaltırken doğru hastaya müdahale edilmesini sağlar.

Şekil 5. Servikal serklaj klinik karar algoritması



Kaynak: SMFM, 2024.

24. Gelecek araştırma alanları

Gelecekte servikal biyomekaniği daha iyi ölçen görüntüleme yöntemleri ve biyobelirteçlerin geliştirilmesi, serklajdan en çok yarar görecektir alt grupların daha iyi tanımlanmasına katkı sağlayacaktır. Özellikle elastografi, üç boyutlu sonografi ve doku bazlı risk modelleri dikkat çekmektedir.

Vajinal mikrobiyota ile servikal inflamasyon arasındaki ilişki de araştırmanın aktif alanlarından biridir. Subklinik enfeksiyonun daha hassas saptanması, acil serklaj için hasta seçimini güçlendirebilir.

Cerrahi teknikler açısından laparoskopik abdominal serklaj ve minimal invaziv yaklaşımların sonuçları giderek daha fazla yayınlanmaktadır. Önümüzdeki dönemde hasta merkezli sonuçlar, maliyet etkinlik ve kombinasyon tedavileri hakkında daha kaliteli verilere ihtiyaç vardır.

25. Sonuç

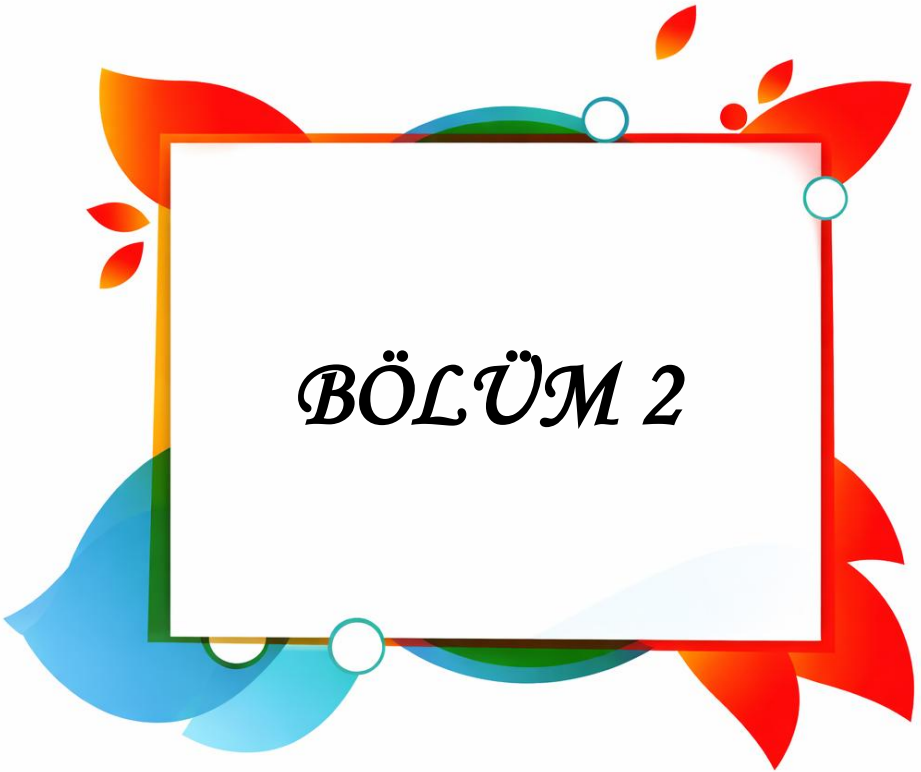
Servikal serklaj, doğru hasta seçildiğinde preterm doğumun önlenmesinde güçlü bir araçtır; ancak başarısı yalnızca cerrahi tekniğe değil, risk sınıflamasına ve zamanlamaya bağlıdır. En iyi kanıt, klasik servikal yetmezlik öyküsü olan veya önceki spontan preterm doğumla birlikte kısa serviksi bulunan tekil gebelerde elde edilmiştir.

Obstetrik öyküsü olmayan kısa servikste progesteron çoğu zaman ilk basamaktır; çoğul gebelikte rutin serklajdan kaçınılmalıdır. Acil ve abdominal serklaj ise özel uzmanlık ve dikkatli danışmanlık gerektirir.

Sonuç olarak servikal serklaj, kişiselleştirilmiş obstetrik bakımın önemli bir bileşenidir. Kitap bölümü düzeyinde sunulan dengeli, algoritmik ve kanıta dayalı yaklaşım hem eğitim hem klinik uygulama açısından en yararlı formattır.

Kaynaklar

- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2014). Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstetrics & Gynecology*, 123(2), 372–379.
- Berghella, V. (Ed.). (2020). *Obstetric evidence based guidelines* (3rd ed.). CRC Press.
- Berghella, V., Ciardulli, A., Rust, O., To, M., Otsuki, K., Althuisius, S., ... & Saccone, G. (2017). Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(2), 161–167.
- Berghella, V., Rafael, T. J., Szychowski, J. M., Rust, O. A., & Owen, J. (2011). Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 204(2), 124.e1–124.e6.
- Brown, R., Gagnon, R., Delisle, M. F., Bujold, E., Cormier, B., Mundle, W., ... & Wilson, R. D. (2013). Cervical insufficiency and cervical cerclage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 35(12), 1115–1127.
- Drakeley, A. J., Roberts, D., & Alfirevic, Z. (2003). Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD003253.
- Iams, J. D., Goldenberg, R. L., Meis, P. J., Mercer, B. M., Moawad, A., Das, A., ... & McNellis, D. (1996). The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *New England Journal of Medicine*, 334(9), 567–572.
- Owen, J., Hankins, G., Iams, J. D., Berghella, V., Sheffield, J. S., Perez-Delboy, A., ... & NICHD MFMU Network. (2009). Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 201(4), 375.e1–375.e8.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2022). *Cervical cerclage (Green-top Guideline)*. London: RCOG.
- Society for Maternal-Fetal Medicine. (2024). *Management of short cervix in individuals at risk for preterm birth*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology / SMFM Consult Series*.
- Roman, A. S., & Rochelson, B. (2017). Cervical cerclage: indications and patient selection. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 60(2), 338–347.
- Shirodkar, V. N. (1955). A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic*, 52, 299–300.



BÖLÜM 2

Fetal Büyüme Kısıtlılığı (FGR)

Can Bilginer¹

1. GİRİŞ

Fetal Büyüme Kısıtlılığı (FGR), perinatal morbidite ve mortalitenin önlenebilir en önemli nedenlerinden biridir. Plasental yetmezlik başta olmak üzere maternal, fetal ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu gelişen bu sendrom, yenidoğan yoğun bakım yatışlarının, hipoksik-iskemik ensefalopati vakalarının ve intrauterin fetal ölümlerin (IUFD) önemli bir kısmından sorumludur.

FGR'nin doğru tanısı ve yönetimi, konstitüsyonel olarak küçük ancak sağlıklı olan Small for Gestational Age (SGA) fetüslerden ayırt edilmesini gerektirir. Bu ayırım, gereksiz müdahalelerin önlenmesi ve gerçek patolojik vakaların zamanında tespit edilmesi açısından kritik önem taşır.

2. TANIMLAR VE TERMİNOLOJİ

Tablo 1. FGR ve İlgili Terminoloji

Terim	Tanım	Klinik Önemi
FGR	Fetusun genetik potansiyeline ulaşamaması; patolojik süreç	Yüksek perinatal risk; yoğun izlem ve müdahale gerektirir
SGA	EFW veya AC <10. persentil	İstatistiksel tanım; patolojiyi otomatik olarak ifade etmez
LGA	EFW >90. persentil	Makrozomi riski; diyabetik fetopati
AGF	EFW 10-90. persentil arası	Normal büyüme
Asimetrik FGR	Baş çevresi korunur, abdomen küçülür	Geç başlangıçlı; plasental yetmezlik
Simetrik FGR	Tüm parametreler orantılı küçük	Erken başlangıçlı; kromozomal/enfeksiyöz

Not. EFW = Estimated Fetal Weight (Tahmini Fetal Ağırlık); AC = Abdominal Circumference (Abdominal Çevre); BPD = Biparietal Çap; HC = Head Circumference (Baş Çevresi); FL = Femur Length (Femur Uzunluğu).

3. EPİDEMİYOLOJİ

FGR prevalansı, kullanılan tanı kriterlerine, popülasyon özelliklerine ve coğrafi faktörlere göre değişiklik gösterir. Perinatoloji pratiğinde karşılaşılan yüksek prevalanslı durumlar içinde FGR, gestasyonel diyabet mellitus (GDM), gestasyonel hipertansif bozukluklar (HDP) ve preterm doğum (PTD) sonrası dördüncü sırada yer almaktadır.

¹ MD., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Perinatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Tablo 2. Perinatolojide Prevalansa Göre En Sık Görülen Durumlar ve FGR'nin Konumu

Sıra	Durum	Küresel/Yüksek Gelirli Prevalans	Temel Kılavuzlar
1	Gestasyonel Diyabet Mellitus (GDM)	%10–15 (IADPSG/ACOG kriterleri)	ACOG PB-201, SMFM #63
2	Gestasyonel Hipertansif Bozukluklar (HDP)	%8–10 (preeklampsî %3–5)	ACOG PB-222, FMF, ISUOG
3	Preterm Doğum (PTD) / Preterm Eylem	%7–10 ($\geq 22+0$ <37+0 hafta)	SMFM #60, RCOG NG-25
4	Fetal Büyüme Kısıtlılığı (FGR)	%3–5 (gerçek FGR), SGA %10	ISUOG FGR Guideline, FMF
5	Çoklu Gebelikler	%3–4 (spontan), ART ile %15–25	ACOG PB-231, ISUOG Multi
6	Amniotik Sıvı Bozuklukları (Oligo/Poli)	%1–2	ISUOG AF Guidelines
7	Plasenta Previa ve Akreta Spektrumu (PAS)	Previa %0.3–0.5, PAS %0.2–0.3	RCOG GTG-63, SMFM PAS
8	Gebelik İçi Kolestaz (ICP)	%0.5–1.5 (etnik kökene göre değişken)	RCOG GTG-69, SMFM ICP

Not. FGR vakalarının %85-90'ı SGA kriterini karşılar. SGA havuzunun %30-40'ı patolojik FGR'dir; geri kalan %60-70'i konstitüsyonel olarak küçük ancak sağlıklı fetüslerdir. Prevalans değerleri tarama kriterlerine (IADPSG vs. Carpenter-Coustan), coğrafyaya, anne yaşına ve Assisted Reproductive Technology (ART) kullanım oranlarına göre değişiklik gösterebilir.

FGR-Spesifik Prevalans Verileri:

- Gerçek FGR: %3-5
- SGA (<10. persentil): ~%10
- Ağır FGR (<3. persentil): %1-2
- Erken başlangıçlı FGR (<32 hafta): %0.5-1 (daha yüksek morbidite)
- Geç başlangıçlı FGR (≥ 32 hafta): %5-8 (daha sık görülen form)

4. ETİYOLOJİ

FGR etiyolojisi multifaktöriyeldir ve maternal, plasental, fetal ve çevresel faktörleri içerir.

Tablo 3. FGR Etiyolojik Sınıflandırması

Kategori	Alt Gruplar	Spesifik Nedenler
Maternal	Vasküler hastalıklar	Kronik hipertansiyon, preeklampsi, renal hastalık, SLE, antiphospholipid sendromu
	Metabolik bozukluklar	İleri diyabet (vasküler komplikasyonlu), fenilketonüri, tiroid hastalıkları
	Beslenme ve yaşam tarzı	Malnütrisyon, düşük pregravid ağırlık, sigara (RR: 2-3), alkol, kokain
	Demografik faktörler	İleri maternal yaş (>35), genç yaş (<18), düşük sosyoekonomik düzey, yüksek rakım
Plasental	İnvazyon defektleri	Anormal trofoblast invazyonu, spiral arter remodeling yetersizliği
	Yapısal anomaliler	Plasenta sirkumvallata, koryoanjiyoma, velamentöz kord insersiyonu
	Fonksiyonel bozukluklar	Plasental infarkt, tromboz, kalsifikasyon, kronik abrupsiyo
Fetal	Kromozomal anomaliler	Trizomi 13, 18, 21; triploidi; mikrodelesyon sendromları
	Konjenital enfeksiyonlar	CMV (%10-15 FGR'ye neden olur), toksoplazma, rubella, sifiliz, parvovirus B19, Zika
	Yapısal anomaliler	Konjenital kalp hastalığı, renal agenezi/hipoplazi, iskelet displazileri
Çoklu Gebelik	Genetik sendromlar	Silver-Russell, Noonan, Cornelia de Lange
	Monokoryonik komplikasyonlar	Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), selektif FGR (sIUGR)
	Dikoryonik komplikasyonlar	Diskordant büyüme, plasental paylaşım eşitsizliği
İatrojenik	İlaçlar	ACE inhibitörleri, beta-blokerler (atenolol), warfarin, antiepileptikler, kemoterapi

5. PATOFİZYOLOJİ

FGR patofizyolojisi, plasental-fetal ünite disfonksiyonunun kademeli hemodinamik ve metabolik yansımalarını içerir.

5.1. Plasental Yetmezlik Mekanizması

Aşama 1: Anormal Trofoblast İnvazyonu

- Normal gebelikte ekstrasellüler trofoblastlar, spiral arterlere invaze olur ve bu damarları geniş, düşük rezistanslı kanallara dönüştürür
- FGR'de bu invazyon yüzeysel kalır; spiral arterler dar ve yüksek rezistanslı kalır
- Sonuç: Plasental perfüzyon azalır, iskemi/hipoksi gelişir

Aşama 2: Oksijen ve Nutrient Transferinde Azalma

- İskemi, oksijen, glukoz, amino asit ve lipid transferini kısıtlar
- Fetus, kısıtlı kaynakları hayati organlara (beyin, kalp, adrenal bezler) yönlendirir

Aşama 3: Fetal Adaptif Yanıt (Brain-Sparing)

- Periferik vazokonstriksiyon (böbrek, karaciğer, bağırsak, kas)
- Serebral, koroner ve adrenal vazodilatasyon
- Klinik yansıma: Asimetrik FGR (BPD/HC korunur, AC küçülür)

Aşama 4: Dekompansasyon

- Kronik hipoksi → metabolik asidoz → miyokard disfonksiyonu
- Duktus venozus a-dalgası kaybolur veya tersine döner (reversal)
- Fetal kalp yetmezliği, oligohidramnios, IUFD riski keskin artar

5.2 Biyokimyasal ve Moleküler Mekanizmalar

Angiogenik Dengesizlik:

- **sFlt-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase-1):** Artar; VEGF ve PlGF'yi nötralize eder
- **PlGF (Placental Growth Factor):** Azalır; angiogenez baskılanır
- **sEng (soluble Endoglin):** Artar; TGF- β sinyalini inhibe eder, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur

Oksidatif Stres:

- İskemi-reperfüzyon hasarı → serbest radikal üretimi → lipid peroksidasyonu → plasental hücre apoptozu

Epigenetik Değişiklikler:

DNA metilasyonu, histon modifikasyonları → fetal programlama → erişkin dönemde metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık riski artışı (Barker hipotezi)

6. KLİNİK BULGULAR

6.1 Maternal Bulgular

Semptomlar:

- Genellikle asemptomatik
- Azalmış fetal hareketler (hasta tarafından bildirilir)

- Preeklampsi semptomları: Baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı, ani ödem

Fizik Muayene:

- **Fundus yüksekliği:** Gebelik haftasından ≥ 3 cm gerilik (sensitivite %30-60)
- **Maternal ağırlık artışı:** Yetersiz kilo alımı (<0.5 kg/hafta 2. ve 3. trimesterde)
- **Kan basıncı:** Hipertansiyon varlığı ($\geq 140/90$ mmHg)

6.2 Fetal Bulgular (Ultrasonografi)

Biyometrik Parametreler:

- **AC (Abdominal Circumference):** İlk etkilenen parametre; karaciğer glikojen depoları ve subkutanöz yağ azalır
- **EFW (Estimated Fetal Weight):** Hadlock formülü ile hesaplanır; <10 . persentil SGA, <3 . persentil ağır FGR
- **HC/AC oranı:** Artar (normalde gestasyonel yaşla azalır); asimetrik FGR'yi gösterir
- **FL/AC oranı:** Artar; karın çevresindeki azalmayı vurgular

Amniotik Sıvı:

Oligohidramnios: AFI ≤ 5 cm veya MVP <2 cm; fetal renal perfüzyon azalması sonucu idrar çıkışında azalma

Biyofizik Profil (BPP):

Fetal hareket, fetal tonus, solunum hareketleri, amniotik sıvı, NST'den oluşur
Skor ≤ 6 : Şüpheli; ≤ 4 : Anormal; acil değerlendirme gerekir

7. TANI

7.1. Tanısal Yaklaşım

Fetal Büyüme Kısıtlılığı (FGR) tanısı, risk stratifikasyonu, gestasyonel yaş doğrulaması ve hemodinamik değerlendirmeye dayalı aşamalı bir protokolle konulur:

- **İlk Tarama & Şüpheli:** Fundus yüksekliğinde gebelik haftasından ≥ 3 cm gerilik veya maternal risk faktörleri (kronik hipertansiyon, preeklampsi öyküsü, sigara kullanımı, önceki FGR öyküsü, çoklu gebelik) ultrasonografik değerlendirmeyi gerektirir. Estimated fetal weight (EFW, Tahmini Fetal Ağırlık), abdominal circumference (AC, Abdominal Çevre), head circumference (HC, Baş Çevresi), femur

length (FL, Femur Uzunluğu) ve amniotic fluid index (AFI, Amniotik Sıvı İndeksi) ölçülür. EFW veya AC ≥ 10 . percentil ise rutin prenatal izleme devam edilir.

- **Gestasyonel Yaş Doğrulaması:** EFW veya AC < 10 . percentil saptandığında, ilk ve en kritik adım 1. trimester crown-rump length (CRL, Tepe-Popo Mesafesi) verisi ile gebelik yaşının doğrulanmasıdır. Yanlış hesaplanmış gebelik yaşı, konstitüsyonel olarak küçük sağlıklı fetusların patolojik olarak sınıflandırılmasına yol açar.
- **Hemodinamik & Fonksiyonel Değerlendirme:** Gestasyonel yaş doğrulandıktan sonra çoklu arter Doppler ve fetal refah testleri uygulanır: uterine artery (UtA, Uterin Arter), umbilical artery (UA, Umbilikal Arter), middle cerebral artery (MCA, Orta Serebral Arter) ve ductus venosus (DV, Duktus Venozus) pulsatility index (PI, Pulzatilite İndeksi) ve dalga formu morfolojisi; ayrıca biyofizik profil (BPP) ve amniotik sıvı miktarı değerlendirilir.
- **Ayırıcı Tanı & Klinik Aksiyon:** *Konstitüsyonel SGA:* Normal Doppler, BPP $\geq 8/10$ ve normal amniotik sıvı. **Yönetim:** 3–4 haftada bir biyometrik USG; doğum zamanlaması 38+0–39+0 hafta. *Gerçek FGR:* EFW/AC < 3 . percentil VEYA < 10 . percentil ile birlikte anormal bulgulardan herhangi biri (UtA PI > 95 . percentil/çentikleme, UA PI > 95 . percentil, MCA PI < 5 . percentil/brain-sparing, veya oligohidramnios: AFI ≤ 5 cm/maximum vertical pocket [MVP, Maksimum Dikey Cep] < 2 cm). **Yönetim:** Gestasyonel yaşa özgü sıkı Doppler/BPP izlem protokolü; doğum zamanlaması Doppler progresyonu ve maternal/fetal stabiliteye göre bireyselleştirilir.
- **Klinik Rasyonel:** Bu aşamalı yaklaşım, yanlış pozitif tarama ve gereksiz obstetrik müdahaleleri minimize ederken, gerçek plasental yetmezlikli fetusların zamanında tespitini ve risk-stratifiye perinatal yönetimini standart hale getirir.

7.2. ISUOG 2021 FGR Tanı Kriterleri

FGR tanısı için aşağıdakilerden EN AZ BİRİ gereklidir:

1. EFW veya AC < 3 . percentil (ciddi FGR; Doppler normal olsa bile)
2. EFW veya AC < 10 . percentil VE aşağıdakilerden biri:
 - ✓ UtA PI > 95 . percentil (veya çentikleme/notching)
 - ✓ UA PI > 95 . percentil
 - ✓ MCA PI < 5 . percentil (brain-sparing)

✓ **Oligohidramnios** (AFI ≤ 5 cm veya MVP < 2 cm)

3. **EFW veya AC’de 2 hafta içinde ≥ 2 persentil dilim gerileme** (crossing percentiles)

7.3. Doppler Ultrasonografi

Tablo 4. FGR’de Doppler Parametreleri ve Yorum

Arter	Parametre	Normal Değer	Anormal Değer	Klinik Anlam
UtA	PI, RI, çentikleme	PI $< 95.$ persentil	PI $> 95.$ persentil veya çentikleme	Anormal plasental implantasyon; preeklampsi/FGR riski
UA	PI, RI, S/D, AREDF	PI $< 95.$ persentil; pozitif diyastolik akım	PI $> 95.$ persentil; AREDF	Plasental vasküler direnç artışı; fetal hipoksi
MCA	PI, PSV	PI $> 5.$ persentil	PI $< 5.$ persentil	Brain-sparing; serebral vazodilatasyon
DV	a-dalgası, PIV	Pozitif a-dalgası	a-dalgası kaybolması veya tersine dönmesi	Fetal kardiyak dekompanseasyon; asidoz; acil doğum endikasyonu
CPR	MCA PI / UA PI	> 1	< 1 (veya $< 5.$ persentil)	Kombine plasental yetmezlik ve brain-sparing; perinatal risk artışı

Not. UtA = uterin arter; UA = umbilikal arter; MCA = orta serebral arter; DV = duktus venozus; CPR = cerebroplacental ratio; PI = pulsatility index; RI = resistance index; S/D = sistolik/diyastolik oran; AREDF = absent/reverse end-diastolic flow; PSV = peak systolic velocity; PIV = pulsatility index for veins.

Doppler Ölçüm Teknik Standartları (ISUOG):

- ✓ **UtA:** Serviks seviyesinde, eksternal iliak arterin kesiştiği yerde, renkli Doppler ile tanımla; 3-5 konsekütif dalga formu ortalaması alın
- ✓ **UA:** Serbest kord loop’tan ölçün; fetal solunum ve hareket yokken ölçüm yapın
- ✓ **MCA:** Orta serebral arterin proksimal 1/3’ünden, kafatasına paralel ölçün
- ✓ **DV:** Umbilikal venin intrahepatik kısmından, sağ atriuma girişte, daralmış segmentte ölçün

7.4. Ayırıcı Tanı

Tablo 5. FGR Ayırıcı Tanısı

Durum	Ayırt Edici Özellikler
Konstitüsyonel SGA	Normal Doppler; normal BPP; ailevi küçük ebeveyn boyu; 1. trimester CRL normal; doğum sonrası normal büyüme
Yanlış gebelik yaşı	1. trimester CRL ile GA uyumsuzluğu; LMP belirsiz; düzensiz menstrüel siklus
Kromozomal anomali	Erken başlangıçlı simetrik FGR; yapısal anomaliler; yumuşak belirteçler; aneuploidi tarama pozitifliği
Konjenital enfeksiyon	Simetrik FGR; serebral kalsifikasyonlar (CMV); hepatosplenomegali; polihidramnios/oligohidramnios; maternal enfeksiyon öyküsü
İskelet displazisi	Kısa ekstremit (FL <5. persentil); gövde/ekstremit orantısızlığı; kemik mineralizasyon defektleri

7.5. Laboratuvar ve İleri Tanı Testleri

Endikasyonlar: Erken başlangıçlı FGR (<26 hafta), simetrik FGR, yapısal anomali varlığı, aile öyküsü

Testler:

- ✓ **Kromozomal analiz:** Amniyosentez veya koryon villus örnekleme (karyotip + kromozomal mikrodizi)
- ✓ **Enfeksiyon taraması:** CMV IgM/IgG (avidite), toksoplazma, rubella, sifiliz (RPR/VDRL), parvovirus B19, Zika (endemiğe göre)
- ✓ **Trombofili paneli:** Antifosfolipid antikorları (lupus antikoagülan, antikardiyolipin IgG/IgM, anti-β2 glikoprotein I), protein C/S, antitrombin III, faktör V Leiden, protrombin mutasyonu (sadece kişisel/ailesel tromboz öyküsü varsa)
- ✓ **Maternal hastalık değerlendirmesi:** Açlık glukozu/HbA1c, TSH, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tahlili (proteinüri)

8. YÖNETİM

8.1. Prenatal İzlem Protokolleri

Tablo 6. Gestasyonel Yaşa Göre FGR İzlem Protokolleri

Gestasyonel Yaş	USG Sıklığı	Doppler Protokolü	BPP/NST	Ek Önlemler
<26 hafta	Haftada 1-2	UA, MCA, UtA, DV haftalık	BPP haftada 2; NST haftada 2-3	Kortikosteroid (<34 hafta); MgSO4 nöroproteksiyon (<32 hafta); multidisipliner izlem
26-31+6 hafta	Haftada 1	UA haftada 2; MCA, DV haftalık	BPP haftada 1-2; NST haftada 2	Kortikosteroid; tokolitik (sadece steroid penceresi 48 saat); hastane yatışı düşünülmeli
32-36+6 hafta	Haftada 1	UA, MCA haftalık; DV haftada 1-2 veya endike	BPP/NST haftada 1-2	Doğum planlaması; kortikosteroid (<34 hafta); servikal olgunlaşma değerlendirme
≥37 hafta	Klinik karar	Doğum öncesi son değerlendirme	NST/BPP doğum öncesi	Doğum indüksiyonu veya sezaryen planı

Not. USG = ultrasonografi; BPP = biyofizik profil; NST = non-stress test; UA = umbilikal arter; MCA = orta serebral arter; UtA = uterin arter; DV = duktus venozus.

İzlem Parametreleri:

- ✓ **Biyometri:** EFW, AC, HC, FL; aynı cihaz ve mümkünse aynı operatör ile ölçüm
- ✓ **Amniotik sıvı:** AFI veya MVP (MVP tercih edilir; daha az yanlış pozitif)
- ✓ **Fetal aktivite:** Hasta eğitimi; günlük fetal hareket sayımı (10 hareket <2 saatte normal)

8.2. Farmakolojik Yönetim

Kortikosteroid (Fetal Akciğer Matürasyonu):

- ✓ **Endikasyon:** <34+0 hafta ve önümüzdeki 7 gün içinde doğum riski
- ✓ **Rejim:** Betametazon 12 mg IM, 24 saat arayla 2 doz (veya deksametazon 6 mg IM, 12 saat arayla 4 doz)
- ✓ **Etkinlik:** RDS %40 azalır; IVH %50 azalır; NEC %30 azalır; neonatal mortalite %30-40 azalır

- ✓ **Tekrar doz:** İlk dozdan $\geq 7-14$ gün sonra ve hala $< 34+0$ hafta ise “rescue” doz düşünülebilir (tek kür 12 mg betametazon); ancak rutin tekrar önerilmez

Magnezyum Sülfat (Nöroproteksiyon):

- ✓ **Endikasyon:** $< 32+0$ hafta ve önümüzdeki 24 saat içinde doğum riski
- ✓ **Rejim:** 4 g IV yükleme (20-30 dakikada) + 1 g/saat infüzyon (doğuma kadar, maksimum 24 saat)
- ✓ **Etkinlik:** Serebral palsi riski %30-35 azalır
- ✓ **Yan etkiler:** Maternal flushing, bulantı, hiporefleksi; toksisite (solunum depresyonu, kardiyak arrest) nadir; antidot: kalsiyum glukonat 1 g IV

Tokolitik Tedavi:

- ✓ **Endikasyon:** Sadece kortikosteroid penceresi (48 saat) için; rutin uzun süreli tokoliz önerilmez
- ✓ **Ajanlar:** Nifedipin (20-30 mg oral yükleme, sonra 10-20 mg her 4-6 saatte; ilk tercih); Atosiban (6.75 mg IV bolus, sonra 300 µg/dk 3 saat, sonra 100 µg/dk; maksimum 48 saat); İndometasin (< 32 hafta ve oligohidramnios yoksa; 50-100 mg yükleme, sonra 25-50 mg her 6 saatte; maksimum 48 saat)
- ✓ **Kontrendikasyonlar:** Koryoamnionit, fetal distres, plasental abrupsiyo, ağır preeklampsi, DV reversal

Aspirin Profilaksisi:

- ✓ **FGR tedavisinde etkin değildir** (mevcut FGR’yi geriletmez)
- ✓ **Preeklampsi/FGR önlenmesi:** Yüksek riskli kadınlarda (önceki preeklampsi, kronik HT, renal hastalık, otoimmün hastalık, diyabet, çoklu gebelik, FMF 1. trimester tarama yüksek risk) 12-16. haftada başlanır, 36+0’a kadar devam edilir
- ✓ **Doz:** 150 mg/gün (akşam yatmadan önce); 81-100 mg de kullanılabilir ancak 150 mg daha etkili (FMF verileri)

Antikoagülan Tedavi:

- ✓ **Düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH):** Rutin FGR’de önerilmez
- ✓ **Endikasyon:** Antifosfolipid sendromu (APS) tanısı olanlarda; aspirin + LMWH kombinasyonu (enoksaparin 40-60 mg SC/gün)

- ✓ **Trombofili:** Kalıtsal trombofili (faktör V Leiden, protrombin mutasyonu) tek başına LMWH endikasyonu değildir; kişisel/ailesel tromboz öyküsü varsa düşünülmeli

8.3. Doğum Zamanlaması

Doğum zamanlaması, prematürite morbiditesi ile IUFD riskinin dengelenmesini gerektirir. Karar, gestasyonel yaş, Doppler bulguları, BPP/NST sonuçları ve maternal duruma göre verilir.

Tablo 7. FGR'de Doğum Zamanlaması (ISUOG/SMFM/ACOG/RCOG Konsensüsü)

Klinik/Doppler Durumu	Önerilen Doğum Zamanı	Kanıt Düzeyi	Rasyonel
DV a-dalgası reversal	≥28+0 hafta: Hemen	Güçlü	Fetal kardiyak dekompanseasyon; IUFD riski %20-50
UA AREFD	30+0 - 32+0 hafta	Güçlü	IUFD riski %20-30; kortikosteroid sonrası doğum
UA PI >95. persentil	37+0 hafta	Orta	Plasental yetmezlik; 37+0 sonrası risk artışı
MCA PI <5. persentil + EFW <3. persentil	37+0 hafta	Orta	Kompense evre; 37+0 sonrası dekompanseasyon riski
CPR <5. persentil	37+0 hafta	Orta	Kombine plasental yetmezlik ve brain-sparing
Oligohidramnios + FGR	36+0 - 37+0 hafta	Sınırlı	Kord kompresyonu riski; fetal distres
İzole SGA	38+0 - 39+0 hafta	Güçlü	Konstitüsyonel risk düşük; post-term önlenir
Preeklampsi + FGR (şiddetli olmayan)	≥37+0 hafta	Güçlü	Maternal-fetal denge
Preeklampsi + FGR (şiddetli)	≥34+0 hafta (steroid sonrası)	Güçlü	Maternal güvenlik öncelikli
BPP ≤4/10 veya NST tekrarlayan non-reaktif	Acil değerlendirme	Güçlü	Fetal distres; acil doğum

Not. DV = duktus venozus; UA = umbilikal arter; MCA = orta serebral arter; CPR = cerebroplacental ratio; EFW = estimated fetal weight; BPP = biyofizik profil; NST = non-stress test.

Özel Durumlar:

- ✓ **Monokoryonik çoklu gebelik + sIUGR:** Tip I (UA diyastolik akım pozitif): 34-36+0; Tip II (UA AREFD persistan): 32-34+0; Tip III (UA AREFD intermitan): 32-34+0; kararlaştırılmış merkezde
- ✓ **Konjenital anomali + FGR:** Anomali tipine göre bireyselleştirilmiş yaklaşım; neonatal cerrahi/yoğun bakım hazırlığı

8.4. Doğum Şekli ve İntrapartum Yönetim

Doğum Şekli:

- ✓ **Vajinal doğum tercih edilir:** Çoğu FGR vakasında; sürekli fetal kalp atımı izlemi (CTG) ile
- ✓ **Sezaryen endikasyonları:** DV reversal (fetal tolerans düşük); UA AREDF + non-reaktif NST/abnormal BPP; Fetal distres (tekrarlayan geç deselerasyonlar, bradikardi); Makat prezantasyon (özellikle <34 hafta veya EFW <1500 g); Plasenta previa, vasa previa, transvers lie; Önceki klasik sezaryen veya uterin cerrahi

İntrapartum Yönetim:

- ✓ **Sürekli CTG izlemi:** Tüm FGR vakalarında; intermitan auskültasyon yeterli değil
- ✓ **Amniyoskopi (fetal scalp pH/laktat):** Şüpheli CTG'de; pH <7.20 veya laktat >4.8 mmol/L → acil doğum
- ✓ **Oksijen uygulaması:** Rutin önerilmez; sadece maternal hipoksehide
- ✓ **IV hidrasyon:** Maternal hipotansiyon veya oligohidramniste; aşırı hidrasyon pulmoner ödem riski (özellikle preeklampside)
- ✓ **Amnioinfüzyon:** Değişken deselerasyonlar ve oligohidramniste; kord kompresyonunu azaltır
- ✓ **Epidural anestezi:** Tercih edilir; hipotansiyon önlenmeli (preload kristalloid)
- ✓ **İkinci evre:** Uzatılmamalı; fetal distres riski; vakum/forceps düşünülmeli

Yenidoğan Hazırlığı:

- ✓ **Neonatoloji ekibi:** Tüm FGR doğumlarında hazır bulunmalı
- ✓ **Termal destek:** FGR yenidoğanlar hipotermiye yatkın; radyant ısıtıcı, plastik örtü (preterm)
- ✓ **Hipoglisemi taraması:** İlk 1-2 saatte kan glukozu; sık besleme veya IV glukoz
- ✓ **Polisitemi:** Hct >65%; hiperviskozite semptomları (letarji, hipoglisemi, hipokalsiemi)
- ✓ **Nekrotizan enterokolit (NEC) riski:** Erken başlangıçlı FGR ve preterm doğumlarda; dikkatli enteral besleme

8.5. Postpartum İzlem

Maternal:

- **Kan basıncı:** Doğum sonrası 72 saat ve 7-10. günlerde; geç başlangıçlı preeklampsi riski
- **VTE profilaksisi:** FGR + preeklampsi/sezaryen/obezite → LMWH 7-10 gün
- **Uzun dönem kardiyovasküler risk:** FGR öyküsü olan kadınlarda HT, IHD, inme riski 2-3 kat artar; yaşam boyu kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmeli; yıllık BP, lipid, glukoz taraması

Fetal/Yenidoğan:

- **Büyüme izlemi:** FGR yenidoğanlar ilk 6-12 ayda catch-up growth gösterir; %10-15'i küçük kalır
- **Nörogelişimsel izlem:** 6, 12, 18, 24 aylarda gelişimsel tarama (Denver II, Bayley III); erken başlangıçlı FGR ve preterm doğumlarda nöroloji konsültasyonu
- **Metabolik programlama:** FGR çocuklarda obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon riski artar; sağlıklı beslenme ve egzersiz eğitimi

9. PROGNOZ

9.1. Perinatal Sonuçlar

Tablo .8. FGR'de Perinatal Morbidite ve Mortalite

Komplikasyon			Risk (FGR'de)		Risk (AGF'ye göre kat artış)
Intrauterin fetal ölüm (IUFD)			%2-5 (ağır FGR'de)		5-10 kat
Preterm doğum (<37 hafta)			%30-50		3-5 kat
Sezaryen			%40-60		2-3 kat
Düşük Apgar (<7, 5. dk)			%15-25		3-4 kat
Hipoksik-isquemik ensefalopati			%5-10		4-6 kat
NEC (Nekrotizan enterokolit)			%5-8		3-5 kat
Yenidoğan yoğun bakım yatışı			%40-60		4-5 kat

Not. AGF = appropriate for gestational age; IUFD = intrauterine fetal death; NEC = necrotizing enterocolitis.

9.2. Uzun Dönem Sonuçlar

Nörogelişimsel:

- **Serebral palsy:** %3-5 (preterm FGR'de %10-15)
- **Bilişsel gerilik:** IQ ortalaması 5-10 puan düşük; öğrenme güçlüğü %20-30
- **Davranışsal bozukluklar:** DEHB, otizm spektrum bozukluğu riski artışı
- **Görme/işitme:** Retinopati, strabismus, sensörinöral işitme kaybı riski

Metabolik ve Kardiyovasküler (Barker Hipotezi - Fetal Kökenli Erişkin Hastalıklar):

- **Hipertansiyon:** 2-3 kat artmış risk
- **Tip 2 diyabet:** 2-4 kat artmış risk
- **Metabolik sendrom:** İnsülin direnci, dislipidemi, santral obezite
- **Koroner arter hastalığı:** 1.5-2 kat artmış risk
- **İnme:** 1.5-2 kat artmış risk

Mekanizma:

- Fetal programlama: Nutrient kısıtlamasına adaptasyon → insülin direnci, β -hücre disfonksiyonu, endotel disfonksiyonu
- Epigenetik değişiklikler: DNA metilasyonu, histon modifikasyonları → gen ekspresyonu değişiklikleri
- Catch-up growth: Hızlı postnatal büyüme → obezite, metabolik sendrom riski artışı (özellikle ilk 2 yılda)

10. ÖNLEME

10.1 Primer Önleme (Gebelik Öncesi)

- **Pregravid optimizasyon:** Kilo optimizasyonu (BMI 18.5-24.9 kg/m²); kronik hastalık kontrolü (HT, diyabet, renal hastalık, otoimmün hastalık); ilaç düzenlemesi (ACE inhibitörleri, ARB'ler, warfarin kesilmesi); sigara/alkol/madde bırakma; folik asit 0.4-0.8 mg/gün; aşılama (rubella, suçiçeği)

10.2. Sekonder Önleme (Gebelik Sırasında)

Risk Stratifikasyonu (1. Trimester) - FMF Algoritması:

- **Maternal faktörler:** Yaş, ırk, BMI, parite, sigara, aile öyküsü, obstetrik öykü
- **MAP (Mean Arterial Pressure):** ≥ 85 mmHg risk artışı
- **UtA PI:** >95 . persentil risk artışı

- **Biyokimyasal markerlar:** PAPP-A <0.4 MoM, PlGF <0.4 MoM
- **Sonuç:** Preeklampsi/FGR riski hesaplanır

Farmakolojik Profilaksi - Aspirin:

- **Yüksek risk** (FMF algoritması ile %10 üzeri preeklampsi riski veya aşağıdakilerden biri): Önceki preeklampsi, kronik HT, renal hastalık, otoimmün hastalık (SLE, APS), tip 1/2 diyabet, çoklu gebelik. Doz: 150 mg/gün. Başlangıç: 12-16. hafta. Bitiş: 36+0 hafta. Etkinlik: Preeklampsi %60 azalır; FGR %20-30 azalır; preterm doğum %15 azalır.
- **Orta risk** (Aşağıdakilerden ≥ 2): Nulliparite, obezite (BMI ≥ 30), aile öyküsü, ≥ 35 yaş, düşük sosyoekonomik düzey, ≥ 10 yıldan uzun gebelik aralığı. Doz: 81-150 mg/gün. Başlangıç: 12-16. hafta. Bitiş: 36+0 hafta.

Yaşam Tarzı Müdahaleleri:

- **Beslenme:** Dengeli diyet; protein 75-100 g/gün; kalori 2000-2500 kcal/gün; kalsiyum 1-1.5 g/gün
- **Egzersiz:** Orta düzey aerobik egzersiz (haftada 150 dakika)
- **Kilo alımı (IOM):** BMI <18.5: 12.5-18 kg; BMI 18.5-24.9: 11.5-16 kg; BMI 25-29.9: 7-11.5 kg; BMI ≥ 30 : 5-9 kg

İzlem:

- Yüksek riskli gebelerde 24-26. haftada UtA Doppler; anormal ise yoğun izlem
- 28, 32, 36. haftalarda fundus yüksekliği ölçümü; gerilik varsa USG

11. ÖZEL DURUMLAR

11.1. Erken Başlangıçlı FGR (<26 Hafta)

Tanım: 26. haftadan önce tanı konan FGR

Etiyoloji: %40-50 kromozomal/kromozomal mikrodizi anomalileri; %20-30 konjenital enfeksiyonlar (CMV en sık); %10-20 ciddi plasental yetmezlik (erken preeklampsi); %10 yapısal fetal anomaliler

Yönetim:

- **Kapsamlı değerlendirme:** Karyotip + mikrodizi, TORCH paneli, fetal ekokardiyografi, fetal MRI (beyin anomalileri için)
- **Prognoz danışmanlığı:** Ciddi morbidite (%50-70 nörogelişimsel bozukluk); IUFD riski yüksek
- **İzlem:** Haftada 2-3 USG + Doppler; hastane yatışı sıklıkla gerekli

- **Doğum zamanlaması:** DV reversal → $\geq 28+0$ hafta acil; UA AREDF → 30-32+0; stabil → 32-34+0
- **Etik danışmanlık:** Viabilite sınırı (22-24 hafta); aile tercihleri; palliatif bakım seçenekleri

11.2. Geç Başlangıçlı FGR (≥ 32 Hafta)

Tanım: 32. haftadan sonra tanı konan FGR

Etiyoloji: %70-80 plasental yetmezlik (geç preeklampsi, maternal vasküler hastalık); %10-20 konstitüsyonel SGA; %5-10 diğer nedenler

Yönetim:

- **Tanı:** EFW/AC <10. persentil + anormal Doppler (MCA brain-sparing, UA PI artışı, CPR düşüklüğü)
- **İzlem:** Haftalık USG + Doppler + BPP/NST
- **Doğum zamanlaması:** Anormal Doppler → 37+0; izole SGA → 38-39+0
- **Prognoz:** Nispeten iyi; nörogelişimsel sonuçlar erken başlangıçlıya göre daha iyi

11.3. Çoklu Gebeliklerde FGR

Dikoryonik-Diamniyotik (DCDA) İkizler:

- **Diskordant büyüme:** EFW farkı $\geq 20-25\%$
- **Yönetim:** Haftalık USG + Doppler; her fetus ayrı değerlendirilir
- **Doğum zamanlaması:** 36-37+0 hafta

Monokoryonik-Diamniyotik (MCDA) İkizler:

- **Selektif FGR (sIUGR):** Bir fetus EFW <10. persentil
- **Sınıflama** (Gratacos): Tip I (UA diyastolik akım pozitif; prognoz iyi; 34-36+0 doğum); Tip II (UA AREDF persistan; yüksek IUFD riski %15-20; 32-34+0 doğum; fetoskopik laser düşünülmeli); Tip III (UA AREDF intermitan; yüksek nöromorbidite riski; 32-34+0 doğum; laser düşünülmeli)
- **TTTS** (Twin-to-Twin Transfusion Syndrome): Donör fetus FGR; Quintero evreleme; fetoskopik laser ablasyon (16-26 hafta)

11.4. FGR + Preeklampsi

Klinik Özellikler:

- Birlikte görülme sıklığı: %30-50
- Erken başlangıçlı preeklampsi (<34 hafta) vakalarının %70'inde FGR eşlik eder

- Daha ağır maternal-fetal morbidite

Yönetim:

- **Maternal:** Sıkı BP kontrolü (labetalol, nifedipin, metildopa); MgSO₄ nöbet profilaksisi (şiddetli preeklampside); sıvı dengesi (pulmoner ödem riski)
- **Fetal:** Yoğun izlem (haftada 2-3 USG + Doppler + BPP/NST)
 - **Doğum zamanlaması:** Şiddetli preeklampsisi → $\geq 34+0$ (steroid sonrası); < 34 hafta maternal/fetal stabilizasyona göre; şiddetli olmayan → $\geq 37+0$
 - **Doğum şekli:** Sezaryen eşiği düşük; fetal tolerans düşük

12. KLİNİK VAKA ÖRNEKLERİ

Vaka 1: Erken Başlangıçlı FGR

Öykü: 28 yaşında, G2P1, 24+3 haftalık gebe, fundus yüksekliği 20 cm (4 cm gerilik)

USG Bulguları:

- EFW: 480 g (< 3 . persentil)
- AC: 178 mm (< 3 . persentil)
- AFI: 4.2 cm (oligohidramnios)
- UA: AREDF (reverse end-diastolic flow)
- MCA: PI 1.1 (< 5 . persentil; brain-sparing)
- DV: a-dalgası absent
- Yapısal anomali: Yok

Yönetim:

- Hastane yatırıldı
- Betametazon 12 mg IM x 2 doz (24 saat arayla)
- MgSO₄ nöroproteksiyon (4 g yükleme + 1 g/saat) hazır
- Haftada 3 USG + Doppler + günlük NST/BPP
- 26+5 haftada DV a-dalgası reversal gelişti → acil sezaryen
- Yenidoğan: 620 g, Apgar 3/6 (1./5. dk), NICU yatışı
- 3 aylıkken nörogelişimsel izlem devam ediyor

Öğrenme Noktaları:

- Erken başlangıçlı FGR'de IUFD riski yüksek

- DV reversal acil doğum endikasyonu
- Multidisipliner yaklaşım (MFM, neonatoloji, anestezi) kritik

Vaka 2: Geç Başlangıçlı FGR

Öykü: 34 yaşında, G1P0, 35+2 haftalık gebe, rutin kontrolde fundus geriliği

USG Bulguları:

- EFW: 2180 g (8. persentil)
- AC: 298 mm (7. persentil)
- AFI: 7.5 cm (normal)
- UA: PI 1.15 (>95. persentil)
- MCA: PI 1.45 (<5. persentil)
- CPR: 1.26 (<5. persentil)
- BPP: 8/8

Yönetim:

- FGR tanısı kondu
- Haftalık USG + Doppler + NST
- 37+0 haftada doğum indüksiyonu
- Vajinal doğum: 2450 g, Apgar 8/9 (1./5. dk)
- Hipoglisemi taraması: Normal
- 6 haftalık izlem: Catch-up growth başladı

Öğrenme Noktaları:

- Geç başlangıçlı FGR’de prognoz iyi
- 37+0 doğum zamanlaması optimal
- Vajinal doğum çoğu vakada mümkün

13. KLİNİK ÖNERİLER VE PRATİK İPUÇLARI

Tanı:

1. trimester CRL ile GA doğrulaması yapın (yanlış GA, yanlış FGR tanısına yol açar)

- AC, EFW’den daha sensitiftir; AC <3. persentil ciddi FGR’dir

- Doppler olmadan FGR tanısı koymayın; SGA/FGR ayrımı için şart
- INTERGROWTH-21st veya yerel nomogramlar kullanın; Hadlock popülasyona uygun değilse yanlış persentil hesaplanır

İzlem:

- Aynı cihaz ve operatör ile ölçüm yapın; interobserver varyasyon %10-15 olabilir
- DV ölçümü teknik olarak zordur; deneyimli operatör gerekir; yanlış ölçüm yanlış karar verir
- BPP + Doppler kombine edin; tek başına yeterli değil
- Hastaya fetal hareket sayımı öğretin; azalma varsa hemen başvursun

Yönetim:

- Kortikosteroid zamanlaması kritik; <34 hafta ve 7 gün içinde doğum riski varsa verin
- MgSO₄ nöroproteksiyonunu unutmayın; <32 hafta ve doğum planlanıyorsa
- DV reversal gördüğünüz anda harekete geçin; saatler bile kritik
- Vajinal doğum tercih edin; ancak fetal distres varsa sezaryen eşiğiniz düşük olsun
- Neonatoloji ekibini doğumda hazır bulundurun; FGR yenidoğanlar stabil olmayabilir

Danışmanlık:

- Aileye gerçekçi prognoz verin; erken başlangıçlı FGR'de nörogelişimsel risk yüksek
- Uzun dönem takip önemini vurgulayın; metabolik/kardiyovasküler risk artışı var
- Sonraki gebelikte riski açıklayın; FGR rekürrens riski %20-30; aspirin profilaksisi önerin

14. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLER

Fetal Büyüme Kısıtlılığı, perinatolojinin en karmaşık ve zorlu klinik sendromlarından biridir. Plasental yetmezlik temelinde gelişen bu durum, doğru tanı, titiz izlem ve zamanlı müdahale ile yönetildiğinde perinatal mortalite ve morbidite önemli ölçüde azaltılabilir.

Güncel Gelişmeler:

- **Biyobelirteçler:** PlGF, sFlt-1, PP13, PAPP-A gibi markerlar erken tanı ve risk stratifikasyonunda kullanılıyor
- **3D/4D Doppler:** Plasental volüm ve vaskülarite değerlendirmesi
- **Fetal MRI:** Beyin gelişimi ve metabolizma değerlendirmesi (NAA/kolin oranları)
- **Yapay zeka:** Otomatik biyometri, Doppler analizi, risk tahmin modelleri
- **Tedavi yaklaşımları:** Sildenafil sitrat, L-arginin, oksijen tedavisi çalışmaları devam ediyor; ancak henüz rutin kullanım önerilmiyor

Gelecek Hedefler:

1. **Erken tanı:** 1. trimesterde yüksek riskli gebelerin belirlenmesi ve profilaksi başlanması
2. **Hedefe yönelik tedavi:** Plasental fonksiyonu iyileştiren farmakolojik ajanlar
3. **Kişiselleştirilmiş izlem:** Genetik, epigenetik ve biyobelirteç temelli risk modelleri
4. **Uzun dönem izlem:** FGR çocukların erişkinliğe kadar takibi ve müdahale programları

Klinik Mesaj:

FGR yönetimi, “bekle-gör” yaklaşımı değil, **aktif hemodinamik izlem ve protokole dayalı müdahale** gerektirir. Her FGR vakası multidisipliner yaklaşım (maternal-fetal tıp, neonatoloji, anestezi, genetik danışmanlık) ile yönetilmeli; aileye şeffaf danışmanlık verilmelidir.

ÖZET (KEY POINTS)

1. **FGR, SGA’dan farklıdır:** FGR patolojik büyüme kısıtlılığıdır; SGA istatistiksel bir tanımdır. Tüm FGR’ler SGA’dır ancak tüm SGA’ler FGR değildir.
2. **Tanı kriterleri:** ISUOG 2021’e göre EFW/AC <3. persentil VEYA EFW/AC <10. persentil + anormal Doppler (UtA, UA, MCA) veya oligohidramnios.
3. **Doppler progresyonu:** UtA anormalliği → UA PI artışı → MCA brain-sparing → UA AREDF → DV a-dalgası kaybı/reversal. DV reversal acil doğum endikasyonudur.

4. **Doğum zamanlaması:** DV reversal $\rightarrow \geq 28+0$ acil; UA AREDF $\rightarrow 30-32+0$; anormal MCA/UA $\rightarrow 37+0$; izole SGA $\rightarrow 38-39+0$.

5. **Farmakolojik yönetim:** <34 hafta kortikosteroid; <32 hafta MgSO₄ nöroproteksiyon; tokolitik sadece 48 saat steroid penceresi için.

6. **Önleme:** Yüksek riskli gebelerde 12-16. haftada başlanan 150 mg/gün aspirin, preeklampsi/FGR riskini %30-60 azaltır.

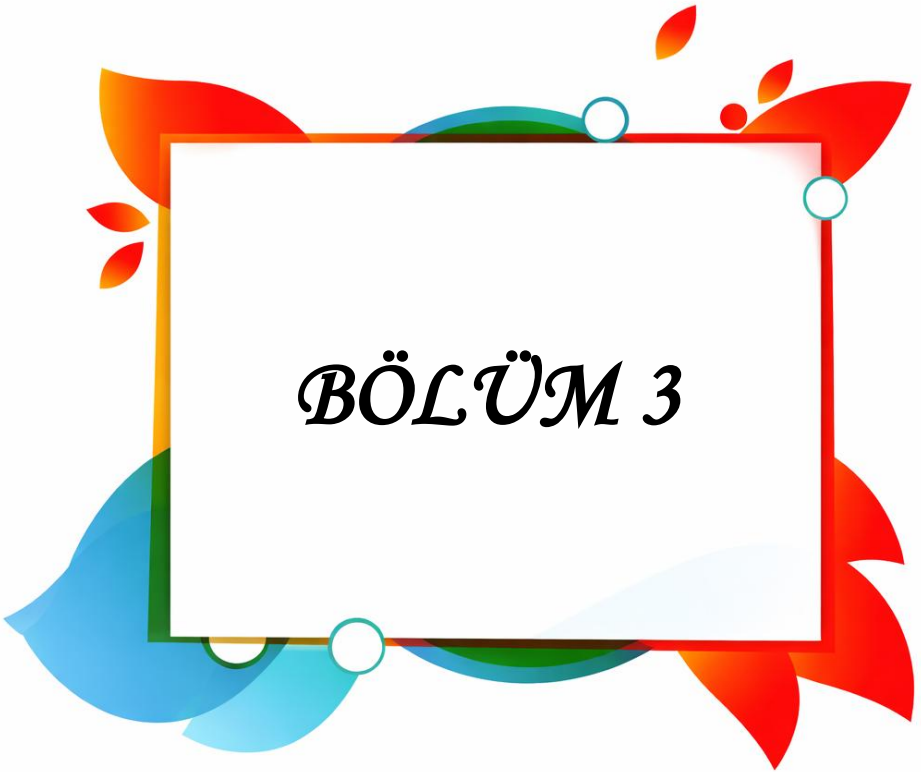
7. **Uzun dönem sonuçlar:** FGR çocuklarda nörogelişimsel bozukluk, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık riski artar; yaşam boyu izlem gerekir.

8. **Multidisipliner yaklaşım:** MFM, neonatoloji, anestezi, genetik danışmanlık işbirliği kritik önem taşır.

KAYNAKLAR

- Alfirevic, Z., Stampalija, T., & Medley, N. (2019). Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(10), CD004659. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004659.pub3>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2014). Antepartum fetal surveillance (Practice Bulletin No. 145). *Obstetrics & Gynecology*, 124(1), 186–191. <https://doi.org/10.1097/00006250-201407000-00046>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2019). Fetal growth restriction (Practice Bulletin No. 204). *Obstetrics & Gynecology*, 133(1), e1–e15. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003020>
- Barker, D. J. P. (2004). The developmental origins of adult disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(6 Suppl.), 588S–595S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719428>
- Baschat, A. A., & Hecher, K. (2023). Fetal growth restriction. *The Lancet*, 401(10386), 1245–1258. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00256-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00256-8)
- Figueras, F., & Gratacos, E. (2014). Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 36(2), 86–98. <https://doi.org/10.1159/000357592>
- Fetal Medicine Foundation. (2020). First-trimester screening for preeclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 55(3), 295–304. <https://doi.org/10.1002/uog.15823>
- Gordijn, S. J., Beune, I. M., Thilaganathan, B., Papageorgiou, A., Baschat, A. A., Baker, P. N., Silver, R. M., Wynia, K., & Ganzevoort, W. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction: A Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 48(3), 333–339. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. (2021). Practice guidelines for fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 57(3), 367–378. <https://doi.org/10.1002/uog.22100>
- Kingdom, J. C., Audette, M. C., Hobson, S. R., Windrim, R. C., & Morgen, E. (2022). Placental insufficiency and fetal growth restriction: Pathophysiology and clinical implications. *Placenta*, 120, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.01.012>
- Lees, C. C., Stampalija, T., Baschat, A., da Silva Costa, F., Ferrazzi, E., Figueras, F., Hecher, K., Kingdom, J., Poon, L. C., Salomon, L. J., Unterscheider, J., & Valsky, D. V. (2022). The TRUFFLE study: Fetal monitoring and timing of delivery in early fetal growth restriction. *The Lancet*, 399(10325), 563–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02346-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02346-3)

- Papageorgiou, A. T., Ohuma, E. O., Altman, D. G., Todros, T., Ismail, L. C., Lambert, A., Jaffer, Y. A., Bertino, E., Gravett, M. G., Purwar, M., Frederick, I. O., Noble, A. J., Pang, R., Victora, C. G., Barros, F. C., Carvalho, M., Salomon, L. J., Bhutta, Z. A., Kennedy, S. H., & Villar, J. (2014). International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: The INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*, 384(9946), 869–879. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60952-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60952-3)
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2022). The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus (Green-top Guideline No. 31). *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 129(5), e78–e92. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16015>
- Society for Maternal-Fetal Medicine. (2021). Evaluation and management of fetal growth restriction (Consult Series #52). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(2), B1–B12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.045>
- Society for Maternal-Fetal Medicine. (2023). Use of antenatal corticosteroids for individuals at risk for preterm delivery (Statement #7). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 228(5), B2–B8.



BÖLÜM 3

Doğal Fertilite ve Yaşam Tarzı Etkileri

Ersin Çintesun

Üreme tıbbı ile ilgilenen hekimlere, bireylerin üreme potansiyeli ve davranışların ya da çevresel maruziyetlerin fertilite (doğurganlık) üzerindeki etkileri konusunda sıkça danışılmaktadır. Hastaların en çok merak ettiği konular; bazal doğurganlık kapasitesi, gebelik için uygun cinsel ilişki zamanlaması ve sıklığı ile doğurganlığı artırmak için benimsenmesi veya kaçınılması gereken davranışlardır. Bu bölümde, doğal fertilite kavramı ve yaşam tarzı faktörlerinin fertilite üzerindeki etkileri sistematik biçimde incelenecektir.

Kavramlar

Üreme sağlığı alanında kullanılan kavramlar, fertilite ve infertiliteye ilişkin klinik değerlendirmelerin ortak bir dil üzerinden yürütülmesinde gereklidir (“Definition of Infertility: A Committee Opinion,” 2023; “Definitions of Infertility and Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion,” 2020; Gnath et al., 2005). Bu kavramların doğru anlaşılması hem tanısal süreçlerin hem de tedavi yaklaşımlarının bilimsel tutarlılıkla uygulanması açısından önemlidir. Sık kullanılan kavramlar:

- **İnfertilite:** Düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 12 ay içinde klinik gebelik elde edilememesi veya bireyin üreme kapasitesindeki bozukluk nedeniyle gebelik oluşmaması durumu. Çoğunlukla “infertilite” ve “subfertilite” kavramları eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (“Definitions of Infertility and Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion,” 2020).
- **Fekundite:** Klinik olarak canlı doğum gerçekleştirme kapasitesi. Yani bir kadının veya çiftin üreme sürecinin nihai sonucu olan canlı doğuma ulaşabilme yetisi.
- **Fekundabilite:** Bir adet (menstrüel) döngü içerisinde, yeterli sperm maruziyeti ve kontrasepsiyon olmaksızın gebelik elde etme olasılığı
- **Fertilite:** Klinik gebelik elde etme yetisi.
- **Sterilite:** Kalıcı infertilite durumu.
- **Doğurganlık penceresi:** Menstrüel döngüde gebelik için en yüksek olasılığın bulunduğu dönem.

- **Gebeliğe kadar geçen süre:** Bir çiftin konsepsiyon sağlaması için geçen süre (genellikle aylarla ölçülür); epidemiyolojik çalışmalarda subfekundite göstergesi olarak kullanılır (“Definition of Infertility: A Committee Opinion,” 2023) (Zegers-Hochschild et al., 2017).

Normal Doğal Fertilite

Doğal fertilite, herhangi bir tıbbi müdahale olmaksızın gebelik elde etme kapasitesini ifade eder. Çoğu gebelik, deneme sürecinin ilk altı menstrüel döngüsü içerisinde gerçekleşmektedir. İlk iki döngüde döngü başına yaklaşık %30'luk en yüksek fertilite oranları bildirilmiştir; ancak gebelik elde edilemeyen aylar arttıkça fekundabilite giderek azalmaktadır (Zinaman, Clegg, Brown, O'Connor, & Selevan, 2019). İlk altı ayda çiftlerin yaklaşık %80'i gebelik elde eder. Bir yılın sonunda bu oran %85'e ulaşır. Gebelik elde edemeyen çiftlerin yaklaşık yarısı, sonraki üç yıl içinde kendiliğinden gebelik yaşayabilir. Dört yıl sonunda hâlâ gebelik elde edemeyen çiftlerin yalnızca %5–7'si nadiren spontan gebelik elde edebilir (Gnoth, Godehardt, Godehardt, Frank-Herrmann, & Freundl, 2003; Zegers-Hochschild et al., 2017). Bu veriler, doğal fertilitenin zamanla azaldığını ve infertilite değerlendirmelerinde zaman faktörünün kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca fertilite değerlendirmelerinde infertilite süreleri de dikkate alınmalıdır. Dolayısıyla infertilite tanı ve tedavi süreçlerinde çiftlerin gebelik deneme süresi, yaş ve üreme öyküsü gibi parametrelerle beraber dikkate alınmalıdır.

Menstrüel Döngüde Fertil Dönem

Her menstrüel döngüde fertil dönem yaklaşık altı gün sürer. Bu dönem, ovulasyondan önceki beş gün ile ovulasyon gününü kapsar (Masarotto & Romualdi, 1997). Bu döneme doğurganlık penceresi de denmektedir. Fertil dönemin süresi yaşla değişmez, ancak kadınlar arasında bireysel farklılıklar gösterebilir (Keulers, Hamilton, Franx, Evers, & Bots, 2007). Konsepsiyon olasılığı en yüksek dönem, cinsel ilişkinin ovulasyondan bir ila iki gün önce veya ovulasyon günü gerçekleştiği zamandır; bu zaman aralığı fertil pencereyi temsil eder (Llen et al., 1995). Bu zaman aralığında gebelik elde etme olasılığı en yüksektir (D. B. Dunson, Baird, Wilcox, & Weinberg, 1999). Dolayısıyla infertilite değerlendirmelerinde ve gebelik planlamasında doğurganlık penceresinin doğru belirlenmesi kritik öneme sahiptir. Bu pencerenin tahmin edilmesi fertilitenin istenmediği durumlarda da kullanılabilir (Kovács et al., 2024).

Fertil Dönemin Belirlenmesi

Bir kadının fertil dönemini anlamak için menstrüel döngü ve buna eşlik eden fizyolojik değişiklikleri takip etmeye yönelik çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

Bu yöntemler gebelik elde etme olasılığını artırmak amacıyla kullanılabileceği gibi, bazı bireyler tarafından gebelikten korunmak için de tercih edilmektedir (Kovács et al., 2024).

Düşük maliyetli yöntemler:

- **Menstrüel takvim:** Menstrüel takvim yöntemi, kadınların adet günlerini düzenli olarak kaydederek olası ovulasyon zamanını tahmin etmeye dayanır. Yöntemin mantığı ise ortalama menstrüel döngü süresi 28 gün ve ovulasyon genellikle döngünün 14. günü civarında gerçekleştiği şeklindedir. Fertil pencere ovulasyondan önceki beş gün ve ovulasyon günü olarak kabul edilir. Yöntemin avantajı düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir olmasıdır. Kadının kendi döngüsünü tanımasına da yardımcı olur. Dezavantajı ise düzensiz döngüsü olan kadınlarda güvenilirliğinin düşük olmasıdır. Ovulasyonun kesin günü belirlenmez, sadece tahmini aralık verir. Tek başına kullanıldığında başarısızlık oranı yüksektir. Bu yöntem daha çok doğal aile planlaması ve fertilité takibi için kullanılır.

- **Servikal mukus takibi,** kadınların menstrüel döngüleri boyunca servikal mukus özelliklerini gözlemleyerek fertil dönemi belirlemeye dayalı bir yöntemdir. Ovulasyon öncesinde östrojen hormonunun etkisiyle servikal mukus miktarı artar, daha berrak, kaygan ve uzayabilir hale gelir. Bu özellikler sperm hareketini kolaylaştırır ve fertil dönemin en yüksek olduğu zamanı gösterir. Kadın günlük olarak vajinal bölgedeki mukus özelliklerini değerlendirir. Ovulasyon öncesinde mukus daha yoğun ve yapışkan iken, ovulasyona yaklaştıkça su gibi berrak, ipliksi ve kaygan bir hal alır. Bu dönemde mukus parmaklar arasında uzayabilir. Ovulasyon sonrası progesteron etkisiyle mukus tekrar kalınlaşır, miktarı azalır ve geçirgenliği düşer. Yöntemin avantajı, kadının kendi vücudunu tanımasına yardımcı olması ve fertil pencereyi daha doğru şekilde belirleyebilmesidir. Ayrıca maliyetsizdir ve herhangi bir cihaz gerektirmez. Dezavantajı ise düzenli gözlem ve deneyim gerektirmesi, bazı kadınlarda mukus değişikliklerinin belirgin olmaması ve enfeksiyon gibi durumlarda mukus özelliklerinin yanıltıcı olabilmesidir (Ayoola, Slager, Feenstra, & Zandee, 2015).

- **Bazal vücut ısı ölçümü:** Bazal vücut ısı ölçümü, kadınların her sabah uyanır uyanmaz ve herhangi bir aktiviteye başlamadan önce vücut ısını ölçerek ovulasyon zamanını takip etmelerine dayalı bir yöntemdir. Ovulasyon sonrası progesteron hormonunun etkisiyle bazal vücut ısısında hafif bir artış meydana gelir. Progesteron termojenik bir hormondur. Bu artış genellikle 0,2–0,5 °C civarındadır ve birkaç gün boyunca devam eder. Kadın günlük olarak aynı saatte, aynı termometre ile ölçüm yapar ve değerleri kaydeder. Ovulasyon öncesinde ısı

daha düşük ve stabil seyrederken, ovulasyon gerçekleştikten sonra ani bir yükselme gözlenir. Bu yükselme, ovulasyonun gerçekleştiğini ve fertil pencerenin sona erdiğini gösterir. Yöntemin avantajı, düşük maliyetli olması ve ovulasyonun gerçekleştiğini doğrulamada yardımcı olmasıdır. Dezavantajı ise ısı artışının ovulasyondan sonra ortaya çıkmasıdır; yani fertil dönemin en yüksek olduğu günler geriye dönük olarak saptanabilir. Ayrıca uyku düzeni, ateş yükselmesine sebep olabilecek hastalıklar, alkol kullanımı veya stres gibi faktörler ölçüm sonuçlarını etkileyebilir. Bu yöntem tek başına kontraseptif olarak güvenilir değildir, ancak diğer doğal yöntemlerle birlikte kullanıldığında fertilité takibinde daha doğru sonuçlar verebilir (Rose & Jones, 1996; Y. Wang et al., 2025).

Ticari yöntemler:

- **LH test kitleri:** LH kitleri, ovulasyon zamanını tahmin etmek için kullanılan evde uygulanabilir testlerdir. Bu kitler idrarda luteinize edici hormon (LH) düzeyini ölçer. LH, ovulasyondan yaklaşık 24–36 saat önce ani bir yükseliş gösterir ve bu artış “LH surge” olarak adlandırılır. Kadın, döngüsünün ortasına yaklaştığında günlük olarak idrar testi yapar. Testte LH artışı saptandığında, ovulasyonun kısa süre içinde gerçekleşeceği anlaşılır. Bu bilgi, fertil pencerenin en yüksek olduğu dönemi belirlemede kullanılır. Yöntemin avantajı, ovulasyonun yaklaşmakta olduğunu daha objektif şekilde göstermesidir. Özellikle düzensiz döngüsü olan kadınlarda veya cinsel ilişki sıklığı düşük çiftlerde gebelik şansını artırabilir. Dezavantajı ise kitlerin maliyetli olması ve bazen yanlış pozitif sonuçlar verebilmesidir. Örneğin polikistik over sendromu gibi durumlarda LH düzeyleri kronik olarak yüksek olabilir ve bu da testin güvenilirliğini azaltır. Özellikle düzensiz döngüsü olan kadınlarda veya seyrek cinsel ilişki yaşayan çiftlerde konsepsiyon süresini kısaltabilir (“Optimizing Natural Fertility: A Committee Opinion,” 2013a; Tiplady, Jones, Campbell, Johnson, & Ledger, 2013).

- **Mobil uygulamalar:** Telefon veya bilgisayar tabanlı uygulamalar, kadınların menstrüel döngü verilerini düzenli olarak kaydedip analiz ederek periovulatuvar dönemde gebelik olasılığını tahmin etmeye yardımcı olur. Bu uygulamalar genellikle adet başlangıç tarihlerini, döngü uzunluklarını, bazal vücut ısı ölçümlerini ve servikal mukus gözlemlerini kullanıcıdan alır. Ardından olası ovulasyon günlerini ve fertil pencereyi belirler. Üreme zamanlamasıyla ilgili günümüzde en sık kullanılan mobil uygulamalardır. Bir özel uygulama üzerinde yapılan çalışmada 200.000’den fazla menstrüel döngü ve yaklaşık 100.000 kadına ait veriler analiz edilerek periovulatuvar dönemde gebelik olasılığı hesaplanmıştır (Kovács et al., 2024). Ovulasyona göre günlere özgü gebelik olasılıkları şu şekilde bulunmuştur: ovulasyondan üç gün önce

(%27), iki gün önce (%33), bir gün önce (%42), ovulasyon günü (%20) ve ovulasyondan sonraki bir gün (%8) (Kovács et al., 2024). Bu yöntemlerin avantajı, kişisel verilerin düzenli takibiyle daha doğru tahminler sunması ve çiftlerin gebelik planlamasında zamanlamayı kolaylaştırmasıdır. Dezavantajı ise uygulamaların doğruluğunun kullanıcı verilerinin düzenli ve doğru girilmesine bağlı olmasıdır. Ayrıca düzensiz adet döngüsü olan kadınlarda algoritmaların tahmin gücü sınırlı olacaktır.

Cinsel İlişki Sıklığı ve Fertilitate Etkileri

- **İlişki sıklığı:** Cinsel ilişki sıklığı, doğal fertilite üzerinde doğrudan etkili olan önemli bir faktördür. Çalışmalar, en yüksek gebelik oranlarının foliküler fazda her 1–2 günde bir vajinal ilişki yaşayan çiftlerde görüldüğünü göstermektedir (Check, Epstein, & Long, 1991; Llen et al., 1995). Bu sıklık, hem ovulasyon dönemine denk gelme olasılığını artırır hem de sperm rezervlerinin sürekli olarak yenilenmesini sağlar. Ayrıca, klinik uygulamada çiftlere daha pratik bir öneri olarak adet bitiminden itibaren haftada 2–3 kez düzenli cinsel ilişki yaşanması tavsiye edilmektedir. Bu yaklaşım, fertil döneme denk gelmeyi kolaylaştırır ve semen kalitesinin optimal düzeyde korunmasına yardımcı olur. Semen parametreleri açısından bakıldığında, 2–3 günlük ejakülasyon aralıkları sperm motilitesi ve morfolojisi için en uygun koşulları sağlar (Jurema et al., 2005; Marshburn et al., 2010; N. Wang et al., 2022). Daha uzun aralıklar sperm sayısını artırsa da motilite ve gebelik oranlarında azalmaya yol açabilir. Dolayısıyla düzenli ve sık aralıklarla cinsel ilişki fertilizasyon açısından daha doğru bir yaklaşımdır.

- **Semen kalitesi:** En iyi semen kalitesi (motilite, morfoloji ve toplam sperm sayısı açısından) genellikle 2–3 günlük cinsel perhiz ile elde edilir. Daha uzun aralar ise semen parametrelerinde bozulma ve gebelik oranlarında azalma ile ilişkilidir (Kovács et al., 2024)(N. Wang et al., 2022)(*Reproductive Health Indicators : Guidelines for Their Generation, Interpretation and Analysis for Global Monitoring*, 2006).

- **Lubrikant kullanımı:** Bazı lubrikantlar (ör. KY Jelly, Astroglide, Touch, Replens, zeytinyağı, tükürük) in vitro ortamda sperm motilitesini azaltabilir (Agarwal, Deepinder, Cocuzza, Short, & Evenson, 2008; Anderson, Lewis, & McClure, 1998). Ancak prospektif bir çalışmada lubrikant kullanan ve kullanmayan çiftler arasında fekundabilite açısından fark bulunmamıştır (Steiner, Long, Tanner, & Herring, 2012). Yine de ihtiyaç halinde sperm motilitesini engellemeyen lubrikantların (ör. mineral yağ, kanola yağı, hardal yağı, hidroksietilselüloz bazlı Pre-Seed) tercih edilmesi önerilir (Aziz & Agarwal, 2008; Gumerova, Rimmer, & Gellatly, 2023; Richardson et al., 2023).

- **Koital faktörler:** Koital faktörler olarak tanımlanan cinsel pozisyon, kadın orgazmının olup olmaması veya ejakülasyon sonrası kadının sırtüstü pozisyonda kalması gibi davranışların gebelik olasılığı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Bu faktörlerin sperm taşınmasını kolaylaştırabileceği yönünde teoriler olsa da klinik çalışmalar gebelik oranlarında belirgin bir fark göstermemiştir. Dolayısıyla fertilitiyi belirleyen esas unsurlar ovulasyon zamanlaması, cinsel ilişki sıklığı ve semen kalitesidir; koital faktörlerin gebelik şansını artırıcı etkisi bilimsel olarak kanıtlanmamıştır. (“Optimizing Natural Fertility: A Committee Opinion,” 2013b).

Yaşın Fertilité Üzerine Etkisi

- **Kadın yaşı:** Yaş ilerledikçe gebelik olasılığı azalır. Kadınlarda özellikle 30’lu yaşların sonlarına doğru fertilité belirgin şekilde düşer. 20’li yaşların başındaki kadınlara göre 30’lu yaşların sonundaki kadınlar yaklaşık %40 daha az fertil kabul edilmektedir. Büyük bir çalışmada, en uygun günde cinsel ilişki sonrası gebelik olasılığı şu şekilde bulunmuştur: 19–26 yaş arası kadınlarda %50; 27–34 yaş arası kadınlarda %40; 35–39 yaş arası kadınlarda %30. Eğer erkek partner aynı yaşta ise bu oranlar geçerlidir. Ancak erkek partner beş yaş daha büyükse oranlar sırasıyla %45, %40 ve %15’e düşmektedir (David B. Dunson, Colombo, & Baird, 2002; Klein & Sauer, 2001; von Wolff, Schwartz, Bitterlich, Stute, & Fähr, 2019). Bu bulgular kadın yaşının gebelik şansında temel belirleyici olduğunu, erkek yaşının ise özellikle ileri yaşlarda daha sınırlı ama dikkate değer bir rol oynadığını göstermektedir. Sonuç olarak hem kadın hem de erkek yaşı fertilitiyi etkiler. Kadınlarda yaş ilerledikçe gebelik olasılığı daha hızlı azalır, erkeklerde ise özellikle 50 yaş sonrasında etkiler belirginleşir. Bu nedenle gebelik planlamasında yaş faktörü mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

- **Erkek yaşı:** Erkek yaşı da fertilitiyi etkiler, özellikle 50 yaş sonrası gebelik olasılığı belirgin şekilde azalır (David B. Dunson et al., 2002)

Çevresel faktörler

Çevresel toksinler (ör. kuru temizleme solventleri, ağır metaller, pestisitler, bisfenol A/BPA) fertilité ve gebelik üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir (Giudice, 2016; A. Wang, Padula, Sirota, & Woodruff, 2016).

BELİRLİ FAKTÖRLERİN FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Yaşam tarzı faktörlerinin fertilité üzerindeki etkisini değerlendiren büyük ölçekli randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Mevcut kanıtlar çoğunlukla gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir ve bu nedenle yanlılık ile karıştırıcı değişkenlerin etkisine açıktır. Sigara kullanımı ile tubal infertilite arasındaki ilişki birçok çalışmada bildirilmiştir. Bununla birlikte, çok sayıda

cinsel partner öyküsü ve erken yaşta ilk cinsel ilişki gibi faktörler sigara içen kadınlarda daha sık görüldüğünden, sigaranın bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı kesin olarak ortaya konulamamaktadır. Ayrıca sigara içen kadınların daha fazla alkol ve kafein tüketme eğiliminde olması, bu faktörler arasındaki ilişkilerin yorumlanmasını daha da güçleştirmektedir (Merki-Feld, Gosewinkel, Imthurn, & Leeners, 2007; Phipps et al., 1987). Vücut kitle indeksi (VKİ): Normal VKİ (18.5–25 kg/m²) ile karşılaştırıldığında, fazla kilolu (25–29,9 kg/m²) ve obez (≥30 kg/m²) bireylerde hem kadın hem erkek fertilitesi azalır (Hernández et al., 2021; Ramlau-Hansen et al., 2007; Tang et al., 2021).

- **Obezite:** Kadınlarda fazla kilolu ve obez VKİ değerleri fertilitayı azaltır, gebelik süresini uzatır ve ovulatuvar disfonksiyon ile ilişkilidir (Gesink Law, Maclehorse, & Longnecker, 2007). Obeziteye bağlı insülin ve androjen fazlalığı anovulasyona yol açar. Kilo kaybı ovulasyonu ve spontan gebelik oranlarını artırabilir, ancak canlı doğum oranları üzerinde tutarlı bir etkisi yoktur. Yaşam tarzı değişiklikleri hem fertilitate hem de genel sağlık için önerilmektedir (Wadden & Foster, 2000). Obez kadınlarda IVF sonuçları genellikle daha olumsuzdur: düşük oosit sayısı, fertilizasyon oranı ve endometriyal kalite. 48.000 IVF/ICSI siklusunu içeren meta-analizde, VKİ ≥25 kg/m² olan kadınlarda: Klinik gebelik oranı azaldı (RR 0.90). Canlı doğum oranı azaldı (RR 0.84). Düşük oranı arttı (RR 1.31) (Rittenberg et al., 2011). VKİ >25 kg/m² olan kadınlarda ART sonrası spontan abortus riski artmıştır (Souter, Baltagi, Kuleta, Meeker, & Petrozza, 2011; Thum et al., 2007; D. Zhang et al., 2010). Erkeklerde artan VKİ üreme hormonlarını olumsuz etkiler ve gözlemsel veriler fertilitayı azalttığını düşündürür. Düşük VKİ sperm konsantrasyonu ve motilitesini, fazla kilolu VKİ ise semen hacmi ve toplam sperm sayısını azaltır (Ma et al., 2019). Obezite ile semen parametreleri arasındaki ilişki net değildir ve kilo kaybının fertilitateye etkisi henüz kanıtlanmamıştır.

- **Diyet ve beslenme:** Sağlıklı çiftlerde, vejetaryen diyetler, düşük yağlı diyetler ve vitamin veya antioksidan açısından zengin diyetler gibi beslenme değişikliklerinin doğurganlığı artırdığına dair güçlü bir kanıt bulunmamaktadır (“Optimizing Natural Fertility: A Committee Opinion,” 2013a; Showell, Brown, Clarke, & Hart, 2013). Kadınlarda “**fertilitate diyeti**” (yüksek tekli doymamış yağ, bitkisel protein, düşük glisemik indeks karbonhidrat, tam yağlı süt ürünleri, demir ve multivitamin desteği) ovulatuvar infertilite riskini azaltabilir (Showell et al., 2013; Toledo et al., 2011; Wise et al., 2018). Erkeklerde sağlıklı beslenme semen parametrelerini iyileştirebilir, ancak gebelik oranları değerlendirilmemiştir (Mendiola et al., 2009).

- **Kafein:** Kadınlarda günde <200 mg kafein (1–2 fincan kahve) fertilitayı olumsuz etkilemez (Abadia et al., 2017a). IVF tedavisi gören kadınlarda orta

düzey kahve tüketimi canlı doğum oranını artırabilir. Erkeklerde kafein kısıtlaması için güçlü kanıt yoktur (Giudice, 2016)(Abadia et al., 2017b)

- **Egzersiz:** Kadınlarda yoğun egzersiz (≥ 5 saat/hafta) özellikle VKİ < 25 kg/m² olanlarda ovulatuvar infertilite ile ilişkilidir. IVF’de ≥ 4 saat/hafta yoğun egzersiz yapan kadınlarda daha kötü sonuçlar bildirilmiştir. Erkeklerde egzersiz semen parametrelerini genelde etkilemez; ancak ≥ 5 saat/hafta bisiklet sürenlerde sperm konsantrasyonu ve motil sperm sayısı düşüktür (Chavarro, Rich-Edwards, Rosner, & Willett, 2007; Morris et al., 2006; Wise et al., 2012).

- **Stres:** Stres infertilite ile ilişkilidir; ART sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Psikososyal müdahaleler (özellikle uzun süreli ve “mind-body” yaklaşımlar) canlı doğum oranını artırabilir (Katyal, Poulsen, Knudsen, & Frederiksen, 2021; Matthiesen, Frederiksen, Ingerslev, & Zachariae, 2011).

- **Sigara:** Kadınlarda > 10 sigara/gün $\rightarrow$ infertilite riskinde anlamlı artış (OR 1.60). IVF başarı oranı sigara içenlerde daha düşük (OR 0.66) (Augood, Duckitt, & Templeton, 1998). Sigara erken menopoza, oosit rezervinde azalma ve DNA hasarı ile de ilişkilidir (Adena & Gallagher, 1982; Phipps et al., 1987). Erkeklerde sigara semen kalitesini azaltır; IVF/ICSI başarı oranlarını düşürebilir (Cramer, Barbieri, Xu, & Reichardt, 1994; Zitzmann et al., 2003).

- **Alkol:** Kadınlarda ağır alkol tüketimi gebelik elde etme süresini uzatır ve IVF başarı oranlarını azaltabilir (Eggert, Theobald, & Engfeldt, 2004; Hakim, Gray, & Zacur, 1998; Jensen et al., 1998). Erkeklerde ağır alkol $\rightarrow$ testosteron azalması, spermatogenez bozukluğu. Baba adayının alkol kullanımı, doğacak çocukta konjenital kalp anomalisi riskin (S. Zhang et al., 2020).

Kaynaklar

- Abadia, L., Chiu, Y. H., Williams, P. L., Toth, T. L., Souter, I., Hauser, R., ... Gaskins, A. J. (2017a). The association between pre-treatment maternal alcohol and caffeine intake and outcomes of assisted reproduction in a prospectively followed cohort. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 32(9), 1846–1854. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEX237>
- Abadia, L., Chiu, Y. H., Williams, P. L., Toth, T. L., Souter, I., Hauser, R., ... Gaskins, A. J. (2017b). The association between pre-treatment maternal alcohol and caffeine intake and outcomes of assisted reproduction in a prospectively followed cohort. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 32(9), 1846–1854. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEX237>
- Adena, M. A., & Gallagher, H. G. (1982). Cigarette smoking and the age at menopause. *Annals of Human Biology*, 9(2), 121–130. <https://doi.org/10.1080/03014468200005591>
- Agarwal, A., Deepinder, F., Cocuzza, M., Short, R. A., & Evenson, D. P. (2008). Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study. *Fertility and Sterility*, 89(2), 375–379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.02.050>
- Anderson, L., Lewis, S. E. M., & McClure, N. (1998). The effects of coital lubricants on sperm motility in vitro. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 13(12), 3351–3356. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/13.12.3351>
- Augood, C., Duckitt, K., & Templeton, A. A. (1998). Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 13(6), 1532–1539. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/13.6.1532>
- Ayoola, A. B., Slager, D., Feenstra, C., & Zandee, G. L. (2015). A Feasibility Study of Women's Confidence and Comfort in Use of a Kit to Monitor Ovulation. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 60(5), 604–609. <https://doi.org/10.1111/JMWH.12347>
- Aziz, N., & Agarwal, A. (2008). Evaluation of sperm damage: beyond the World Health Organization criteria. *Fertility and Sterility*, 90(3), 484–485. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1287>
- Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2007). Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstetrics and Gynecology*, 110(5), 1050–1058. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000287293.25465.E1>
- Check, J. H., Epstein, R., & Long, R. (1991). Effect of time interval between ejaculations on semen parameters. *Archives of Andrology*, 27(2), 93–95. <https://doi.org/10.3109/01485019108987658>

- Cramer, D. W., Barbieri, R. L., Xu, H., & Reichardt, J. K. (1994). Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 79(4), 1105–1109. <https://doi.org/10.1210/JCEM.79.4.7962282>
- Definition of infertility: a committee opinion. (2023). *Fertility and Sterility*, 120(6), 1170. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(23\)01971-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(23)01971-4)
- Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. (2020). *Fertility and Sterility*, 113(3), 533–535. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.025>
- Dunson, D. B., Baird, D. D., Wilcox, A. J., & Weinberg, C. R. (1999). Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 14(7), 1835–1839. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/14.7.1835>
- Dunson, David B., Colombo, B., & Baird, D. D. (2002). Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 17(5), 1399–1403. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/17.5.1399>
- Eggert, J., Theobald, H., & Engfeldt, P. (2004). Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertility and Sterility*, 81(2), 379–383. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.06.018>
- Gesink Law, D. C., Maclehose, R. F., & Longnecker, M. P. (2007). Obesity and time to pregnancy. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 22(2), 414–420. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEL400>
- Giudice, L. C. (2016). Environmental toxicants: hidden players on the reproductive stage. *Fertility and Sterility*, 106(4), 791–794. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.019>
- Gnoth, C., Godehardt, D., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., & Freundl, G. (2003). Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 18(9), 1959–1966. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEG366>
- Gnoth, C., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., Friol, K., Tigges, J., & Freundl, G. (2005). Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20(5), 1144–1147. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEH870>
- Gumerova, E., Rimmer, M. P., & Gellatly, S. A. (2023). Do sperm and lubricants gel well with each other? A systematic review. *Human Fertility*, 27(1). <https://doi.org/10.1080/14647273.2023.2285349>

- Hakim, R. B., Gray, R. H., & Zacur, H. (1998). Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertility and Sterility*, 70(4), 632–637. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00257-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00257-X)
- Hernández, Á., Rogne, T., Skåra, K. H., Håberg, S. E., Page, C. M., Fraser, A., ... Magnus, M. C. (2021). Body mass index and subfertility: multivariable regression and Mendelian randomization analyses in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 36(12), 3141–3151. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEAB224>
- Jensen, T. K., Hjollund, N. H. I., Henriksen, T. B., Scheike, T., Kolstad, H., Giwercman, A., ... Olsen, J. (1998). Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 317(7157), 505–510. <https://doi.org/10.1136/BMJ.317.7157.505>
- Jurema, M. W., Vieira, A. D., Bankowski, B., Petrella, C., Zhao, Y., Wallach, E., & Zacur, H. (2005). Effect of ejaculatory abstinence period on the pregnancy rate after intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 84(3), 678–681. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.044>
- Katyal, N., Poulsen, C. M., Knudsen, U. B., & Frederiksen, Y. (2021). The association between psychosocial interventions and fertility treatment outcome: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 259, 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.02.012>
- Keulers, M. J., Hamilton, C. J. C. M., Franx, A., Evers, J. L. H., & Bots, R. S. G. M. (2007). The length of the fertile window is associated with the chance of spontaneously conceiving an ongoing pregnancy in subfertile couples. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 22(6), 1652–1656. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEM051>
- Klein, J., & Sauer, M. V. (2001). Assessing fertility in women of advanced reproductive age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(3), 758–770. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.114689>
- Kovács, Z., Bálint, B., Keszthelyi, M., Vizer, A., Kállay, C., & Szőke, H. (2024). [The possibilities of fertility awareness methods in family planning]. *Orvosi Hetilap*, 165(22), 851–858. <https://doi.org/10.1556/650.2024.33044>
- Llen, A., Ilcox, J. W., Larice, C., Einberg, R. W., Onna, D., & Aird, D. B. (1995). Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *The New England Journal of Medicine*, 333(23), 1517–1521. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332301>
- Ma, J., Wu, L., Zhou, Y., Zhang, H., Xiong, C., Peng, Z., ... Liu, Y. (2019). Association between BMI and semen quality: an observational study of 3966

- sperm donors. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 34(1), 155–162. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEY328>
- Marshburn, P. B., Alanis, M., Matthews, M. L., Usadi, R., Papadakis, M. H., Kullstam, S., & Hurst, B. S. (2010). A short period of ejaculatory abstinence before intrauterine insemination is associated with higher pregnancy rates. *Fertility and Sterility*, 93(1), 286–288. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.972>
- Masarotto, G., & Romualdi, C. (1997). Probability of conception on different days of the menstrual cycle: an ongoing exercise. *Advances in Contraception: The Official Journal of the Society for the Advancement of Contraception*, 13(2–3), 105–115. <https://doi.org/10.1023/A:1006583300746>
- Matthiesen, S. M. S., Frederiksen, Y., Ingerslev, H. J., & Zachariae, R. (2011). Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 26(10), 2763–2776. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DER246>
- Mendiola, J., Torres-Cantero, A. M., Moreno-Grau, J. M., Ten, J., Roca, M., Moreno-Grau, S., & Bernabeu, R. (2009). Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study. *Fertility and Sterility*, 91(3), 812–818. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.020>
- Merki-Feld, G. S., Gosewinkel, A., Imthurn, B., & Leeners, B. (2007). Tubal pathology: The role of hormonal contraception, intrauterine device use and Chlamydia trachomatis infection. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 63(2), 114–120. <https://doi.org/10.1159/000096863>
- Morris, S. N., Missmer, S. A., Cramer, D. W., Powers, R. D., McShane, P. M., & Hornstein, M. D. (2006). Effects of lifetime exercise on the outcome of in vitro fertilization. *Obstetrics and Gynecology*, 108(4), 938–945. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000235704.45652.0B>
- Optimizing natural fertility: A committee opinion. (2013a). *Fertility and Sterility*, 100(3), 631–637. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.011>
- Optimizing natural fertility: A committee opinion. (2013b). *Fertility and Sterility*, 100(3), 631–637. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.011>
- Phipps, W. R., Cramer, D. W., Schiff, I., Belisle, S., Stillman, R., Albrecht, B., ... Wilson, E. (1987). The association between smoking and female infertility as influenced by cause of the infertility. *Fertility and Sterility*, 48(3), 377–382. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)59402-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)59402-3)
- Ramlau-Hansen, C. H., Thulstrup, A. M., Nohr, E. A., Bonde, J. P., Sørensen, T. I. A., & Olsen, J. (2007). Subfecundity in overweight and obese couples. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 22(6), 1634–1637. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEM035>

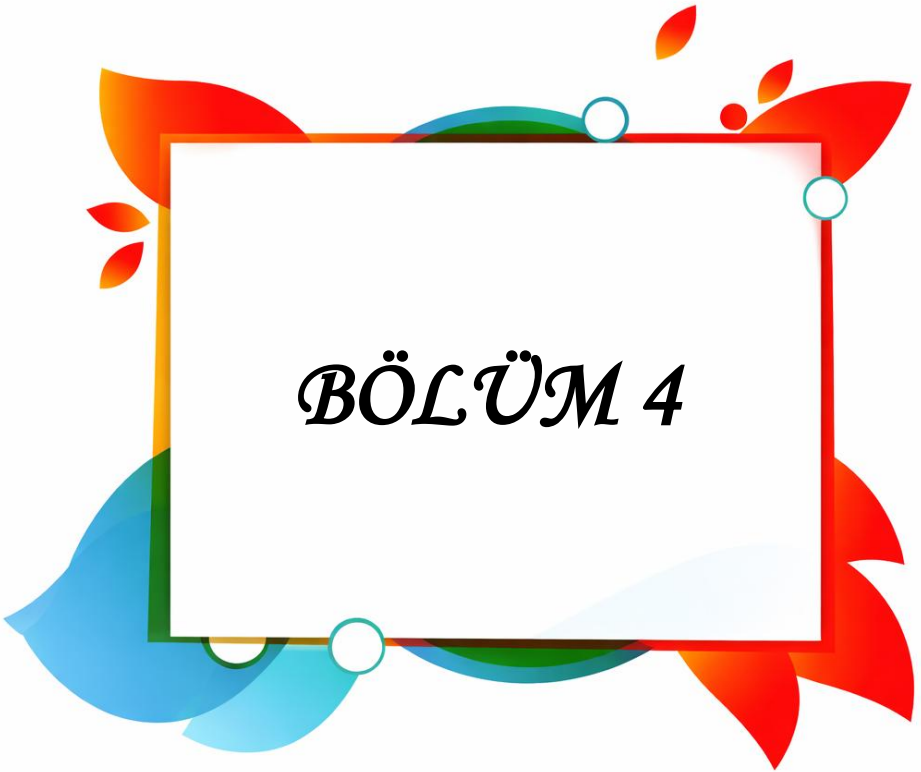
- Reproductive health indicators : guidelines for their generation, interpretation and analysis for global monitoring.* (2006). 63.
- Richardson, B., White, A., Penrose, L. L., Prien, S., Richardson, B., White, A., ... Prien, S. (2023). Next Generation Lubricants and Their Potential Use in Fertility Treatment. *Advances in Reproductive Sciences*, 11(4), 106–115. <https://doi.org/10.4236/ARSCI.2023.114010>
- Rittenberg, V., Seshadri, S., Sunkara, S. K., Sobaleva, S., Oteng-Ntim, E., & El-Toukhy, T. (2011). Effect of body mass index on IVF treatment outcome: An updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 23(4), 421–439. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.06.018>
- Rose, R. W., & Jones, S. M. (1996). The association between basal body temperature, plasma progesterone and the oestrous cycle in a marsupial, the Tasmanian bettong (*Bettongia gaimardi*). *Journal of Reproduction and Fertility*, 106(1), 67–71. <https://doi.org/10.1530/JRF.0.1060067>
- Showell, M. G., Brown, J., Clarke, J., & Hart, R. J. (2013). Antioxidants for female subfertility. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007807.PUB2>
- Souter, I., Baltagi, L. M., Kuleta, D., Meeker, J. D., & Petrozza, J. C. (2011). Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertility and Sterility*, 95(3), 1042–1047. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2010.11.062>
- Steiner, A. Z., Long, D. L., Tanner, C., & Herring, A. H. (2012). Effect of vaginal lubricants on natural fertility. *Obstetrics and Gynecology*, 120(1), 44–51. <https://doi.org/10.1097/AOG.0B013E31825B87AE>
- Tang, J., Zhu, X., Chen, Y., Huang, D., Tiemeier, H., Chen, R., ... Zhao, Q. (2021). Association of maternal pre-pregnancy low or increased body mass index with adverse pregnancy outcomes. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-021-82064-Z>
- Thum, M. Y., El-Sheikhah, A., Faris, R., Parikh, J., Wren, M., Ogunyemi, T., ... Abdalla, H. (2007). The influence of body mass index to in-vitro fertilisation treatment outcome, risk of miscarriage and pregnancy outcome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 27(7), 699–702. <https://doi.org/10.1080/01443610701612334>
- Tiplady, S., Jones, G., Campbell, M., Johnson, S., & Ledger, W. (2013). Home ovulation tests and stress in women trying to conceive: a randomized controlled trial. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 28(1), 138–151. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DES372>
- Toledo, E., Lopez-Del Burgo, C., Ruiz-Zambrana, A., Donazar, M., Navarro-Blasco, Í., Martínez-González, M. A., & De Irala, J. (2011). Dietary patterns and

- difficulty conceiving: A nested case-control study. *Fertility and Sterility*, 96(5), 1149–1153. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.034>
- von Wolff, M., Schwartz, A. K., Bitterlich, N., Stute, P., & Fähr, M. (2019). Only women's age and the duration of infertility are the prognostic factors for the success rate of natural cycle IVF. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 299(3), 883–889. <https://doi.org/10.1007/S00404-018-5034-8>
- Wadden, T. A., & Foster, G. D. (2000). Behavioral treatment of obesity. *Medical Clinics of North America*, 84(2), 441–461. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70230-3](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70230-3)
- Wang, A., Padula, A., Sirota, M., & Woodruff, T. J. (2016). Environmental influences on reproductive health: the importance of chemical exposures. *Fertility and Sterility*, 106(4), 905–929. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1076>
- Wang, N., Gu, H., Gao, Y., Li, X., Yu, G., Lv, F., ... Zhang, S. (2022). Study on Influencing Factors of Semen Quality in Fertile Men. *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2022.813591>
- Wang, Y., Park, J., Zhang, C. Y., Jukic, A. M. Z., Baird, D. D., Coull, B. A., ... Curry, C. L. (2025). Performance of algorithms using wrist temperature for retrospective ovulation day estimate and next menses start day prediction: A prospective cohort study. *Human Reproduction*, 40(3), 469–478. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaf005>
- Wise, L. A., Rothman, K. J., Mikkelsen, E. M., Sorensen, H. T., Riis, A. H., & Hatch, E. E. (2012). A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. *Fertility and Sterility*, 97(5). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.025>
- Wise, L. A., Wesselink, A. K., Tucker, K. L., Saklani, S., Mikkelsen, E. M., Cueto, H., ... Hatch, E. E. (2018). Dietary Fat Intake and Fecundability in 2 Preconception Cohort Studies. *American Journal of Epidemiology*, 187(1), 60–74. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWX204>
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., ... van der Poel, S. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*, 108(3), 393–406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
- Zhang, D., Zhu, Y., Gao, H., Zhou, B., Zhang, R., Wang, T., ... Lu, X. (2010). Overweight and obesity negatively affect the outcomes of ovarian stimulation and in vitro fertilisation: a cohort study of 2628 Chinese women. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 26(5), 325–332. <https://doi.org/10.3109/09513591003632100>
- Zhang, S., Wang, L., Yang, T., Chen, L., Zhao, L., Wang, T., ... Qin, J. (2020). Parental alcohol consumption and the risk of congenital heart diseases in

offspring: An updated systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(4), 410–421. <https://doi.org/10.1177/2047487319874530>

Zinaman, M. J., Clegg, E. D., Brown, C. C., O'Connor, J., & Selevan, S. G. (2019). Reprint of: Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertility and Sterility*, 112(4), e229–e235. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.096>

Zitzmann, M., Rolf, C., Nordhoff, V., Schröder, G., Rickert-Föhring, M., Gassner, P., ... Nieschlag, E. (2003). Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*, 79(SUPPL. 3), 1550–1554. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00339-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00339-X)



BÖLÜM 4

Thromboembolic Complications in Preeclampsia: Pathophysiology, Risk, and Management

Kubra Cakar Yilmaz¹

Introduction

Preeclampsia remains one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide, impacting approximately 76,000 women and 500,000 infants annually (1). Traditionally defined as new-onset hypertension typically occurring after 20 weeks of gestation with evidence of end-organ dysfunction in the presence or absence of proteinuria, preeclampsia is now increasingly recognized as a systemic vascular disorder rather than an isolated pregnancy complication (1).

Recent large scale epidemiological studies have fundamentally shifted our understanding of preeclampsia. A landmark Danish nationwide cohort study of 522,545 primiparous women (median follow-up 10.2 years) demonstrated that preeclampsia is associated with a significantly increased risk of venous thromboembolism (VTE) during pregnancy (adjusted HR, 2.23; 95% CI, 1.98-2.52), during the puerperium (adjusted HR, 1.46; 95% CI, 1.28-1.65), and beyond 6 weeks postpartum (adjusted HR, 1.35; 95% CI, 1.17-1.55) (2). These findings have established preeclampsia as a long-term risk factor for thromboembolic disease (2,3).

Aim

The purpose of this chapter is to provide a comprehensive, evidence-based overview of the mechanisms linking preeclampsia to thromboembolism, to review contemporary clinical evidence and to outline current recommendations for prevention and treatment based on the most recent guidelines.

Pathophysiology of Preeclampsia and Thromboembolic Mechanisms

The pathogenesis of preeclampsia is complex and multifactorial, involving abnormal placentation, endothelial dysfunction, inflammation, immune dysregulation, and hypercoagulability (4-6). The complex interplay between angiogenic imbalance, endothelial dysfunction, inflammation, coagulation activation, and platelet dysregulation culminates in a prothrombotic state, as

¹ Dr., Department of Obstetrics and Gynecology, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Diyarbakır, Turkey

illustrated in Figure 1. These mechanisms collectively contribute to a prothrombotic state that predisposes patients to both arterial and venous thromboembolic events. Contemporary research has elucidated several key mechanisms that collectively create a prothrombotic state (7-9).

Abnormal Placentation and the Two-Stage Model

Preeclampsia is believed to advance in two stages: a preclinical phase characterized by abnormal placental development with incomplete spiral artery remodeling in the early first trimester, and a clinical phase in the later second and third trimesters characterized by an excess of antiangiogenic factors (10,11). During normal implantation, placental trophoblasts migrate into maternal spiral arteries, remodeling them into high-capacity vessels. In preeclampsia, cytotrophoblasts fail to undergo the required transformation from a proliferative epithelial subtype to an invasive endothelial subtype, resulting in incomplete artery remodeling, narrowed vessels, and relative placental ischemia (12).

Endothelial Dysfunction and Angiogenic Imbalance

Endothelial dysfunction represents the central feature of preeclampsia (13-15). Placental ischemia prompts the release of antiangiogenic factors such as soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sEng) into the maternal circulation. These factors antagonize proangiogenic molecules like vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PlGF), impairing angiogenesis and contributing to maternal hypertension, proteinuria, and organ dysfunction (16).

Recent studies have demonstrated that imbalance in the levels of angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers correlates with adverse pregnancy outcomes in preeclampsia (17). Elevated sFlt-1 levels and reduced PlGF levels are associated with intrauterine fetal death, placental abruption, HELLP syndrome, and intrauterine growth restriction (18). The sFlt-1/PlGF ratio is now routinely used as a diagnostic biomarker for preeclampsia (19,20). This angiogenic imbalance results in reduced nitric oxide bioavailability, increased vasoconstriction, and enhanced platelet activation, all of which exacerbate endothelial injury. The loss of endothelial antithrombotic properties plays a key role in the development of thromboembolic complications (21,22).

Coagulation System Activation

Preeclampsia is characterized by significant activation of the coagulation system. Increased thrombin generation, elevated D-dimer levels, and enhanced fibrin formation have all been reported in contemporary studies (23). In parallel, impairment of natural anticoagulant pathways, including reductions in antithrombin and protein S activity, further amplifies the hypercoagulable state (24).

As reviewed by Frank and Samuelson Bannow, the hypercoagulable state of pregnancy is amplified in preeclampsia due to systemic endothelial activation and inflammation, fully realizing Virchow's triad, endothelial injury, hypercoagulability, and venous stasis (3).

Platelet Activation and Consumption

Platelet activation constitutes another important component of the disease process. Contemporary research demonstrates that platelets exhibit increased aggregation and adhesion to damaged endothelium in preeclampsia and are consumed in microangiopathic processes, which may explain the frequent clinical coexistence of thrombosis and thrombocytopenia in severe cases (25).

Inflammation, Immune Dysregulation, and NETs

In addition to coagulation abnormalities, preeclampsia is associated with a systemic inflammatory response and immune dysregulation (26,27). Accumulating evidence suggests that activated proinflammatory neutrophils play a critical role in the pathogenesis of preeclampsia (28). Women with preeclampsia exhibit increased activation of circulating leukocytes and a shift toward a Th1-dominant immune response, with significant increases in proinflammatory cytokines IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , and IL-6, and a significant decrease in the anti-inflammatory cytokine IL-10 (29).

Recent studies have highlighted the role of neutrophil extracellular traps (NETs) in thrombosis. Zuo and colleagues demonstrated that NET formation is elevated in patients with preeclampsia and contributes to both arterial and venous clot formation (9). The imbalance between Th17 and regulatory T cells further promotes a proinflammatory environment that drives excessive placental inflammation and abnormal placentation (30).

Placental-Derived Procoagulant Factors

Placental-derived microparticles containing tissue factor enter the maternal circulation and directly activate the coagulation cascade, further strengthening the link between placental dysfunction and systemic thrombogenicity (31).

Hemodynamic Factors and Virchow's Triad

Hemodynamic factors also play a crucial role. Venous stasis, increased intra-abdominal pressure, and mechanical compression of the inferior vena cava by the enlarged uterus reduce venous return and predispose to venous thromboembolism (32). As outlined in contemporary reviews, the combination of venous stasis, endothelial injury, and hypercoagulability; Virchow's triad is fully realized in preeclamptic pregnancies (33).

From an arterial perspective, oxidative stress, endothelial dysfunction, platelet activation, and vascular remodeling resembling early atherosclerosis contribute

to an increased risk of ischemic stroke and myocardial infarction in women with a history of preeclampsia (34).

Thromboembolic Risk Associated with Preeclampsia

Contemporary Epidemiological Evidence

A comprehensive meta-analysis by He and colleagues, including 10 studies and 22 risk factors, demonstrated that preeclampsia or eclampsia is associated with a significantly increased risk of VTE in pregnant women (OR = 1.88; 95% CI, 1.42-2.49; $P < 0.001$) (15). Other significant risk factors identified included cesarean section (OR = 2.05; 95% CI, 1.71-2.47), obesity with BMI ≥ 30 kg/m² (OR = 1.19; 95% CI, 1.04-1.86), twin or multiple pregnancy (OR = 2.34; 95% CI, 1.46-3.76), and blood transfusion history (OR = 3.20; 95% CI, 2.78-3.68).

The most robust contemporary evidence comes from a nationwide Danish cohort study of 522,545 primiparous women, which demonstrated that preeclampsia was associated with a significantly increased rate of both deep vein thrombosis (adjusted HR, 1.49; 95% CI, 1.31-1.70) and pulmonary embolism (adjusted HR, 1.36; 95% CI, 1.08-1.73). The overall adjusted HR for VTE was 1.43 (95% CI, 1.27-1.61) with a median follow-up of 10.2 years (2).

Timing of VTE Risk

The association between preeclampsia and VTE is most pronounced during pregnancy (adjusted HR = 2.23; 95% CI, 1.98-2.52), remains elevated during the first 6 weeks postpartum (adjusted HR = 1.46; 95% CI, 1.28-1.65), and persists beyond 6 weeks postpartum (adjusted HR = 1.35; 95% CI, 1.17-1.55) (2). These findings underscore the importance of extended postpartum surveillance and thromboprophylaxis in women with preeclampsia.

The association between preeclampsia and VTE is most pronounced during pregnancy, remains elevated during the postpartum period, and persists beyond the puerperium. As illustrated in Figure 2, the highest relative risk is observed during pregnancy, followed by a gradual decline that nevertheless remains above baseline even in the long term.

Long-term Cardiovascular Risk

Long-term follow-up studies have demonstrated that women with a history of preeclampsia have a significantly higher risk of cardiovascular disease, including ischemic heart disease and stroke (2). These findings support the concept that preeclampsia is an early marker of future vascular disease in women.

Preventive and Curative Treatment for Preeclampsia

Low-Dose Aspirin

Low-dose aspirin, typically 100-150 mg daily, remains the cornerstone of preeclampsia prevention. A contemporary meta-analysis by Martini and colleagues confirmed that low-dose aspirin significantly reduces the risk of early-onset preeclampsia in high-risk populations¹. However, aspirin's effectiveness varies based on dosage and timing, with higher doses showing greater benefit in preventing severe preeclampsia. The 2021 5-year follow-up study by Rolnik and colleagues confirmed the long-term safety and efficacy of antenatal aspirin for preterm preeclampsia prevention (35). Current guidelines recommend initiating low-dose aspirin between 11 and 16 weeks of gestation and continuing until 36 weeks in women with high-risk factors (36).

Antihypertensive Therapy

Antihypertensive therapy, e.g., labetalol, nifedipine, methyldopa, is used to control blood pressure and reduce maternal complications such as intracerebral hemorrhage. Blood pressure targets in pregnancy have been refined in recent guidelines, with a target of <140/90 mmHg recommended to reduce maternal complications without compromising fetal growth.

Magnesium Sulfate and Corticosteroids

Magnesium sulfate remains the gold standard for seizure prophylaxis in severe preeclampsia and eclampsia (37). Corticosteroids may be administered to enhance fetal lung maturation when preterm delivery is anticipated. Despite these interventions, there is currently no therapy that directly reverses the underlying pathophysiological mechanisms of endothelial dysfunction and angiogenic imbalance. Delivery of the placenta remains the only definitive treatment for preeclampsia.

Prevention of Thromboembolic Risk in Preeclampsia

Risk Stratification

Given the increased thrombotic risk (OR = 1.88 for preeclampsia-associated VTE), thromboprophylaxis is an important component of management in women with preeclampsia (32). The 2024 European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) guidelines provide updated recommendations specifically for pregnant and postpartum patients (38).

Risk stratification should consider additional factors such as obesity (BMI ≥ 30 kg/m²; OR = 1.19), cesarean delivery (OR = 2.05), multiple gestation (OR = 2.34), and thrombophilia (15). The ESAIC guidelines emphasize that preeclampsia and postpartum hemorrhage should be considered as pregnancy-induced diseases that increase VTE risk, regardless of the mode of delivery (38).

They recommend a personalized evaluation of VTE risk factors in all pregnant women, updated before any surgery and again in the postpartum period (Grade 1C).

Low Molecular Weight Heparin (LMWH)

Low-dose aspirin should be targeted to high-risk populations including women with prior preeclampsia, multifetal gestation, chronic hypertension, diabetes, renal disease, or autoimmune disorders. Its benefit is greatest when initiated before 16 weeks of gestation.

LMWH remains the cornerstone of thromboprophylaxis in high-risk patients; however, uncertainty persists regarding indications in isolated preeclampsia, optimal dosing strategies, and balancing bleeding risk in severe disease. The postpartum period carries the highest thrombotic risk. High risk patients require at least 6 weeks of prophylaxis, while intermediate-risk patients may benefit from shorter courses with individualized extension.

Low molecular weight heparin (LMWH) is recommended for high risk patients, particularly in the postpartum period when the risk of thromboembolism is highest. The ESAIC guidelines specify that thromboprophylaxis after cesarean section is recommended in all cases except elective cesarean section in low-risk patients (Grade 1C), and the duration should be at least 6 weeks for high-risk patients and at least 7 days for other patients requiring anticoagulation (Grade 1C) (38). Regarding dosing, this guideline suggest adjusting LMWH dosing to body weight in women with BMI greater than 40 kg/m² (Grade 2C). In women with a personal history of VTE, either low-dose or intermediate-dose LMWH is recommended (Grade 2B).

The American Society of Hematology 2023 updated guidelines similarly recommend postpartum thromboprophylaxis for women with preeclampsia and additional risk factors (39). A 2024 systematic review by D'Souza and colleagues confirmed the efficacy and safety of LMWH for thromboprophylaxis in high-risk pregnant women (40).

Mechanical Prophylaxis

Mechanical prophylaxis with compression stockings or intermittent pneumatic compression and early mobilization may provide additional benefit, especially when pharmacological prophylaxis is contraindicated. The ESAIC guidelines note that while there is no direct evidence that compression stockings prevent peri-operative VTE, their use during surgery in pregnant women may increase comfort and offset pregnancy-induced vasoplegia (38).

Future Directions

Preeclampsia represents a complex interplay between vascular dysfunction, inflammation, immune dysregulation, and coagulation abnormalities. The

convergence of these mechanisms explains the marked increase in both arterial and venous thromboembolic events during pregnancy and in later life.

Recent large-scale cohort studies have firmly established that preeclampsia is associated with a 43% increased long-term risk of VTE (adjusted HR, 1.43; 95% CI, 1.27-1.61), with risks persisting beyond the puerperium and for more than a decade after the affected pregnancy (2). Updated 2024 ESAIC guidelines now explicitly recognize preeclampsia as a pregnancy-induced disease requiring personalized VTE risk assessment and, in many cases, extended postpartum thromboprophylaxis (38).

Recent advances have also emphasized the role of angiogenic imbalance, immune activation, NET formation, and oxidative stress in disease progression. These insights suggest that preeclampsia may serve not only as a pregnancy complication but also as a predictor of long term cardiovascular risk.

Future research

Future research should prioritize the identification of reliable biomarkers capable of predicting which women with preeclampsia are at highest risk for thromboembolic complications. Although the sFlt-1/PlGF ratio appears promising, it requires further validation in large, diverse populations. In parallel, there is a need to develop targeted therapeutic strategies that address the underlying pathophysiology, including modulation of endothelial dysfunction, restoration of angiogenic balance, and selective inhibition of key coagulation pathways. Large scale randomized controlled trials are also essential to establish optimal thromboprophylaxis approaches in this population, particularly with regard to low molecular weight heparin dosing and duration in obese patients.

From a clinical practice perspective, implementing standardized VTE risk assessment tools in obstetric units, aligned with current European guideline recommendations, may improve early identification and prevention strategies. Finally, further investigation into novel anti-inflammatory agents and immunomodulatory therapies may offer additional avenues for preventing both preeclampsia and its associated thrombotic complications.

Conclusions

Preeclampsia should be recognized not merely as a hypertensive disorder, but as a complex prothrombotic and proinflammatory condition with significant short and long term implications. Its pathophysiology is driven by a multifactorial interplay of endothelial dysfunction, largely mediated by sFlt-1/PlGF imbalance, alongside activation of coagulation pathways, platelet abnormalities, systemic inflammation, and NET formation, all of which contribute to an increased thromboembolic risk.

Accumulating evidence underscores the clinical relevance of this association. Women with preeclampsia have a markedly elevated risk of venous thromboembolism, both during pregnancy and extending into the postpartum period and beyond. This risk persists long term, highlighting the need for continued vigilance even years after the index pregnancy. Current guidelines therefore emphasize individualized VTE risk assessment for all pregnant women, with particular attention to those with preeclampsia, in whom postpartum thromboprophylaxis, often with low molecular weight heparin, should be considered, especially in high risk groups such as obese patients.

Preventive strategies, including the early initiation of low dose aspirin, play an important role in reducing the incidence of preeclampsia, although delivery remains the only definitive treatment once the condition develops. Taken together, these findings reinforce the importance of a comprehensive, multidisciplinary approach to the management of preeclampsia, integrating risk stratification, prophylaxis, and long term follow up to mitigate thromboembolic complications and improve maternal outcomes.

Author Contributions

All authors contributed to the conception, drafting, and critical revision of the manuscript. All authors approved the final version for publication.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Figure Legends

Figure 1. Pathophysiological pathways linking preeclampsia to venous and arterial thromboembolism

Figure 2. Temporal distribution of venous thromboembolism (VTE) risk in women with preeclampsia.

Figure 1. Pathophysiological pathways linking preeclampsia to venous and arterial thromboembolism

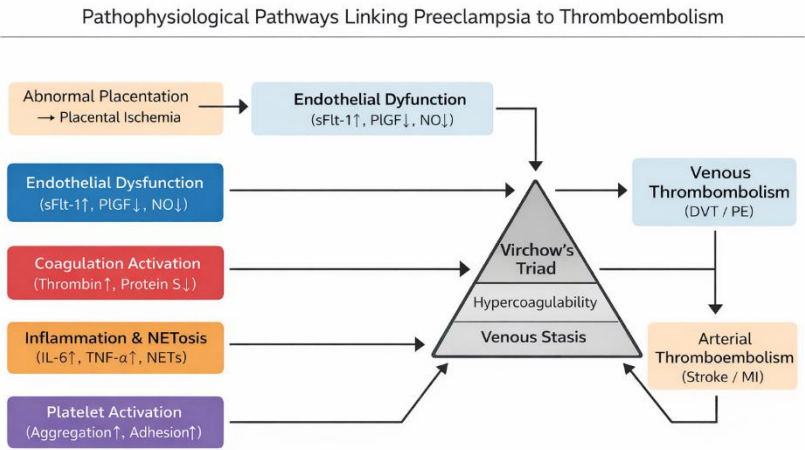
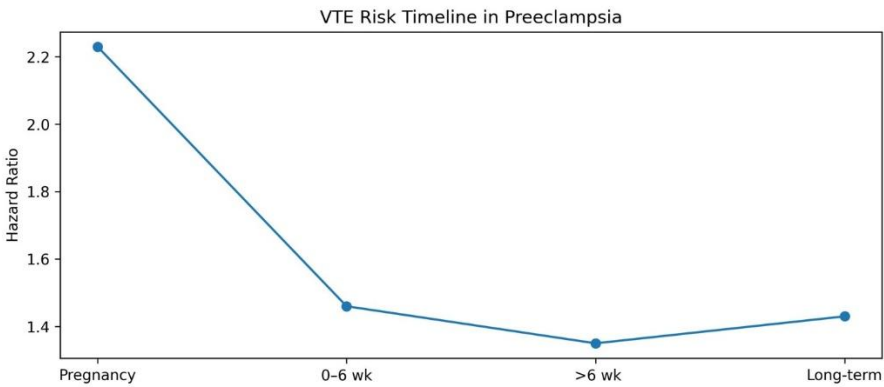


Figure 2. Temporal distribution of venous thromboembolism (VTE) risk in women with preeclampsia.



References

1. Martini C, Saeed Z, Simeone P, Palma S, Ricci M, Arata A, Sorella A, Liani R, Ricci F, D'Antonio F, Mattioli AV, Gallina S, Santilli F, Renda G. Preeclampsia: Insights into pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *Am J Prev Cardiol.* 2025 Jul 3;23:101054. doi: 10.1016/j.ajpc.2025.101054.
2. Havers-Borgersen E, Butt JH, Johansen M, Petersen OB, Ekelund CK, Rode L, Olesen JB, Køber L, Fosbøl EL. Preeclampsia and Long-Term Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA Netw Open.* 2023 Nov 1;6(11):e2343804. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.43804. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2024 Jan 2;7(1):e2354306. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.54306.
3. Frank AK, Samuelson Bannow B. Venous thromboembolism in pregnancy and postpartum: an illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024 Jun 6;8(4):102446. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102446.
4. Cakar Yilmaz K, Cakmak G, Zengin U, Abdallah BM, Soysal S, Saracoglu A. Associations Between Hypertensive Disorders in Pregnancy and Maternal and Fetal Outcomes: A Retrospective Cohort Study on Systolic and Diastolic Blood Pressure Levels at Delivery. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2025, 52(12), 45125.
5. Çakar Yılmaz K, Çakmak G, Zengin U, Soysal S, Saracoglu A. Shock Index and Modified Shock Index Might be Reliable for Predicting Morbidity in Pregnancy-Related Hypertensive Disorders. *South. Clin. Ist. Euras.* 2024;35(1):1-7 DOI: 10.14744/scie.2024.19052.
6. Yilmaz KC, Cakmak G, Soysal S, Saracoglu A. The effect of thromboembolic prophylaxis after cesarean section in patients with hypertensive disorders. *North Clin Istanbul.* 2023 Apr 26;10(2):222-227. doi: 10.14744/nci.2021.68726.
7. Christensen AP, Bert S, Nadkarni S. Immune Mechanisms of Vascular Disease in Preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2025 Oct;45(10):1715-1723. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.321670.
8. Kelliher S, Maguire PB, Szklanna PB, Weiss L, Ewins K, O'Doherty R, Angelov D, Ní Áinle F, Kevane B. Pathophysiology of the Venous Thromboembolism Risk in Preeclampsia. *Hamostaseologie.* 2020 Dec;40(5):594-604. doi: 10.1055/a-1162-3905.
9. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, Blair C, Weber A, Barnes BJ, Egeblad M, Woods RJ, Kanthi Y, Knight JS. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020 Jun 4;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.

10. Furuta A, Shima T, Nishigori T, Yamada K, Nunomura H, Yoshida M, Sakaguchi S, Majima T, Yamaki-Ushijima A, Shozu K, Tsuda S, Cheng S, Sharma S, Nakashima A. Revised Two-Stage Model of Preeclampsia Based on Autophagic Dysfunction: A Comprehensive Review. *Biomolecules*. 2026 Mar 15;16(3):441. doi: 10.3390/biom16030441.
11. Sugulle M, Fiskå BS, Jacobsen DP, Fjeldstad HE, Staff AC. Placental Senescence and the Two-Stage Model of Preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2024 Jul;92(1):e13904. doi: 10.1111/aji.13904.
12. Hong K, Kim SH, Cha DH, Park HJ. Defective Uteroplacental Vascular Remodeling in Preeclampsia: Key Molecular Factors Leading to Long Term Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 18;22(20):11202. doi: 10.3390/ijms222011202.
13. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Minerva Ginecol*. 2012 Aug;64(4):309-20.
14. Plazyo O, Chopp LB, Peela R, Young K, Zhang H, Bogle R, Hesson A, Langen ES, Bergin IL, Syu LJ, Erba J, Kirma J, Dey P, Zhang L, Sarkar MK, Swindell WR, Gallagher KA, Ward NL, Singer K, Kahlenberg JM, Billi AC, Dlugosz AA, Ganesh SK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Defective Trophoblast Differentiation, Endothelial Dysfunction, and Immune Dysregulation in Preeclampsia Coalesce on a Placental VGLL3-Centered Gene Network. *Circulation*. 2026 Apr 9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.076218.
15. Tucker SM, Hula N, Gardner JJ, Gouloupoulou S. Endothelial Dysfunction in Preeclampsia: Focus on the Uteroplacental Circulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2026 Apr 9. doi: 10.1161/ATVBAHA.125.321668. Epub ahead of print.
16. Romero R, Jung E, Chaiworapongsa T, Erez O, Gudicha DW, Kim YM, Kim JS, Kim B, Kusanovic JP, Gotsch F, Taran AB, Yoon BH, Hassan SS, Hsu CD, Chaemsaitong P, Gomez-Lopez N, Yeo L, Kim CJ, Tarca AL. Toward a new taxonomy of obstetrical disease: improved performance of maternal blood biomarkers for the great obstetrical syndromes when classified according to placental pathology. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Oct;227(4):615.e1-615.e25. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.015.
17. Turpin CA, Sakyi SA, Owiredo WK, Ephraim RK, Anto EO. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Aug 25;15:189. doi: 10.1186/s12884-015-0624-y.
18. Pan X, Peng J, Chen Y, Di X, Li P, Zhang G, Liu H. sFlt-1/PlGF ratio thresholds for diagnosing pre-eclampsia in pregnant women with high blood pressure.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2025 Nov;66(5):631-640. doi: 10.1002/uog.70075.

19. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
20. Velegrakis A, Kouvidi E, Fragkiadaki P, Sifakis S. Predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio in women with suspected preeclampsia: An update (Review). *Int J Mol Med*. 2023 Oct;52(4):89. doi: 10.3892/ijmm.2023.5292.
21. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest*. 2012 Jul;122(7):2331-6. doi: 10.1172/JCI60229. Epub 2012 Jul 2. Erratum in: *J Clin Invest*. 2012 Sep 4;122(9):3368.
22. Navarrete S, Solar C, Tapia R, Pereira J, Fuentes E, Palomo I. Pathophysiology of deep vein thrombosis. *Clin Exp Med*. 2023 Jul;23(3):645-654. doi: 10.1007/s10238-022-00829-w.
23. Kontovazainitis CG, Gialamprinou D, Theodoridis T, Mitsiakos G. Hemostasis in Pre-Eclamptic Women and Their Offspring: Current Knowledge and Hemostasis Assessment with Viscoelastic Tests. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Feb 5;14(3):347. doi: 10.3390/diagnostics14030347.
24. Alshehri FS, Bashmeil AA, Alamar IA, Alouda SK. The natural anticoagulant protein S; hemostatic functions and deficiency. *Platelets*. 2024 Dec;35(1):2337907. doi: 10.1080/09537104.2024.2337907.
25. Güngör ZB, Ekmekçi H, Tüten A, Toprak S, Ayaz G, Çalışkan O, Sönmez H, Madazlı R, Donma O, Kucur M, Ulutin T, Balcı Ekmekçi Ö. Is there any relationship between adipocytokines and angiogenesis factors to address endothelial dysfunction and platelet aggregation in untreated patients with preeclampsia? *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Sep;296(3):495-502. doi: 10.1007/s00404-017-4461-2.
26. Guo X, Tao W, Zhao Q, Qu C, Li X, Sun X, Xu Z. Correlation Between Immune-Inflammatory Biomarkers During Pregnancy and Postpartum and Adverse Outcomes of Preeclampsia: A Longitudinal Retrospective Analysis. *J Inflamm Res*. 2025 Sep 15;18:12713-12723. doi: 10.2147/JIR.S544304.
27. Tao L, Dai L, Xiong S, Liao D, Zhou YZ, Shen X. Maternal immune-inflammatory markers mediate the association between urinary phthalate metabolites and preeclampsia. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2026 Jan;121:104908. doi: 10.1016/j.etap.2025.104908.

28. Qin Z, Long Y. Immunological dysregulation in preeclampsia: Pathogenesis and clinical implications. *Int Immunopharmacol.* 2025 Oct 10;163:115314. doi: 10.1016/j.intimp.2025.115314.
29. Molvarec A, Szarka A, Lázár L, Rigó J Jr. PP028. Serum cytokine profile in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013 Apr;3(2):77. doi: 10.1016/j.preghy.2013.04.055.
30. Boudreaux CE, Chumbley LB, Scott VL, Wise DA, Coats KS. Imbalance of placental regulatory T cell and Th17 cell population dynamics in the FIV-infected pregnant cat. *Virology.* 2012 May 4;9:88. doi: 10.1186/1743-422X-9-88.
31. Egan K, Kevane B, Ni Áinle F. Elevated venous thromboembolism risk in preeclampsia: molecular mechanisms and clinical impact. *Biochem Soc Trans.* 2015 Aug;43(4):696-701. doi: 10.1042/BST20140310.
32. He L, Liu J, Sun R, Qiu L, Tang L, Gao Y. Risk factors related to venous thromboembolism in pregnant women: a meta-analysis. *Int Angiol.* 2024 Jun;43(3):323-330. doi: 10.23736/S0392-9590.24.05141-1.
33. Varrias D, Spanos M, Kokkinidis DG, Zoumpourlis P, Kalaitzopoulos DR. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions. *Vasc Health Risk Manag.* 2023 Jul 20;19:469-484. doi: 10.2147/VHRM.S404537.
34. Hallum S, Basit S, Kamper-Jørgensen M, Sehested TSG, Boyd HA. Risk and trajectory of premature ischaemic cardiovascular disease in women with a history of pre-eclampsia: a nationwide register-based study. *Eur J Prev Cardiol.* 2023 Jan 26:zwad003. doi: 10.1093/eurjpc/zwad003. Epub ahead of print.
35. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559.
36. Sohail H, Hua XL. Tailoring low-dose aspirin to prevent preeclampsia: translational and biomarker insights. *Front Med (Lausanne).* 2026 Feb 18;13:1754660. doi: 10.3389/fmed.2026.1754660.
37. Das RP, Mandi BC, Saha C, Jha T. A Comparative Study of Short Versus Twenty-Four Hours Post-Partum Magnesium Sulphate Regimen to Prevent Complications in Severe Pre-Eclampsia. *European Journal of Cardiovascular Medicine* 2025;15(2):29-46.
38. En-Asseri M, Lucas DN, Nizard J, Bouthors AS. European guidelines on peri-operative venous thromboembolism prophylaxis: first update.: Chapter 9:

Surgery during pregnancy and the immediate postpartum period. *Eur J Anaesthesiol.* 2024 Aug 1;41(8):604-606. doi: 10.1097/EJA.0000000000002028.

39. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, Vazquez SR, Greer IA, Riva JJ, Bhatt M, Schwab N, Barrett D, LaHaye A, Rochweg B. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3317-3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802.
40. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, Sermer M, Shehata N. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2017 May 14;38(19):1509-1516. doi: 10.1093/eurheartj/ehx032.