



# TJODist Bülteni

Ekim 2023

Editörden



Değerli Meslektaşlarım,  
Bu ay, ürojinekoloji camiasının duayenlerinden **Prof. Dr. Linda Cardozo**'yu beklenmedik bir şekilde kaybetmenin üzüntüsünü yaşıyoruz. Kendisi dünyada ürojinekolojinin önde gelen isimlerindedir; ülkemizde de ürojinekolojinin gelişmesi için katkılarını hiç bir zaman esirgememiştir. IUGA ve ICS Derneklerinde yönetici ve eğitici olarak uzun yıllar süren görevleri yanında bu derneklerden Hayat Boyu Başarı Ödülü almıştır. Kaybımız büyük. Başımız sağolsun.

Kasım ayıyla birlikte herkesin hevesle beklediği bilimsel toplantılarımıza başlıyoruz. Önümüzdeki aylardaki toplantı tarihlerimiz ve programlarımız da belirlendi. Web-sitemizden takip edebilirsiniz.

Bu sayımızda Kadın Hastalıkları ve Doğum camiasının önde gelen isimlerinden Prof. Dr. Erdoğan Ertüngealp ile röportaj gerçekleştirdik. Keyifle okuyacağınıza inanıyorum. Dr. Fatih Aktöz'e röportaj için çok teşekkür ederim.

Bu sayımızda Dr. Lütfiye Uygur non-invaziv prenatal tarama ile ilgili Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Derneği'nin klinik kılavuzunu özetledi. Özellikle hastalara bu konuda nasıl danışmanlık verilmesi gerektiği ile ilgili bölümler de içeren bu kılavuzu ilgiyle okuyacaksınız. Dr. Nadiye Köroğlu, miyo-inositol, probiyotik ve mikrobesein takviyesi ile gebe kalma zamanı ve klinik gebelik oranı ile ilgili bir makale özetledi. Çalışmanın çift kör randomize kontrollü olması özellikle değerli ve günümüzde besin takviyeleri bu kadar popüler iken çok kıymetli bir çalışma olduğunu düşünüyorum. Dr. Harika Yumru Çeliksoy düşük gradlı seröz over kanseri ile ilgili bir konsensüs raporu özetledi. Bu raporda özellikle düşük gradlı seröz karsinomun moleküler olarak diğer over kanserlerinden farklı olduğu ve tedavisinde özel bir yaklaşım gerektirdiği vurgulanmaktadır. Dr. Ayşe Özge Şavklı ise TVT ve TOT operasyonlarını karşılaştıran prospektif randomize bir çalışmanın 16 yıllık sonuçlarını özetledi. Bu sonuçlara göre operasyon başarısında yıllar içinde bir miktar azalma olsa da subjektif memnuniyet devam etmekte ve iki operasyon arasında anlamlı fark izlenmemektedir.

**Dr. Fatih Aktöz, Dr. Nadiye Köroğlu, Dr. Ayşe Özge Şavklı, Dr. Lütfiye Uygur ve Dr. Harika Yumru Çeliksoy'a** bültenimize katkıları için çok teşekkür ederim.

Bir sonraki sayıda görüşmek üzere hepinize iyi çalışmalar dilerim.

Saygılarımla,  
**DR. FUNDA GÜNGÖR UĞURLUCAN**

# TJODist Bülteni

Tjod İstanbul Yönetim Kurulu //



# TJODist Bülteni

## Bu Sayımıza Katkılarından Dolayı Teşekkürler

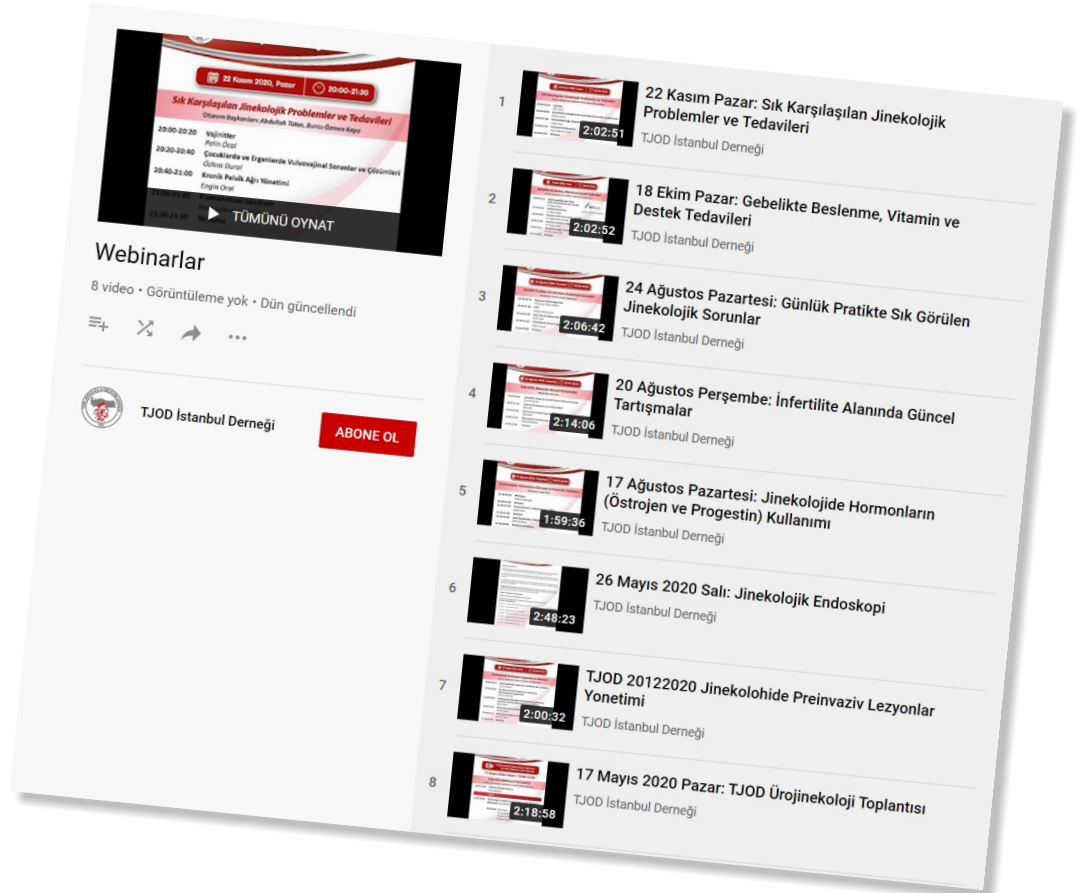
Soyadı Sırasıyla

DR. FATİH AKTÖZ  
DR. NADİYE KÖROĞLU  
DR. AYŞE ÖZGE ŞAVKLI  
DR. LÜTFİYE UYGUR  
DR. HARİKA YUMRU ÇELİKSOY



Youtube Kanalımıza **abone** olabilirsiniz.

Webinarların **tekrarını izleyebilirsiniz.**



### PROF. DR. ERDOĞAN ERTÜNGEALP

HAZIRLAYAN: DR. FATİH AKTÖZ



1957 yılında liseyi bitirdim. Aynı yıl üniversiteyi kazandım. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesine kaydımı yaptırdım, böylelikle çocukluğumdan beri istediğim tıbbiye okuluna girmiştım. Ancak o dönemde Fenerbahçe genç futbol takımı seçmelerini de kazanmıştım. 17 yaşında olduğumdan başvuru imzam kabul edilmemişti, futbolcu olmamı babam da istememişti. Futbolculuk hayallerimi farklı şekilde gerçekleştirdim. Bunu takip eden yaklaşık 60 yıl boyunca düzenli futbol oynadım.

Tıp tahsilim boyunca önceleri ortopedist olmaya kararlıyım, çok sıkı çalışıyordum, ortopedi imtihanları o dönemlerde çok zordu. 5. sınıftayken kadın doğum stajımı hocaların hocası Ord. Prof. Tefvik Remzi Kazancıgil'in yanında Haseki hastanesinde başladım. Bu arada her yıl ananevi olarak Haseki ile Çapa Klinikleri arasında futbol maçı yapıldığını öğrendim. Staj yapan talebelere ikisini takımda oynatma şansı vardı. Futbol oynadığımı bildikleri için beni Haseki takımına aldılar. İki tıp fakültesindeki hocaların neredeyse hepsini orada tanıdım. 1965 yılında mezun olduktan sonra sıkı bir şekilde ortopedi imtihanına hazırlanıyordum, dekanlığa dilekçemi vermişim. İmtihana yirmi gün kala Haseki Kadın Doğum Kliniğine teşekkür için gittiğimde, hemen hemen bütün hocalar şarladılar: "biz seni bırakmayız" dediler. Dilekçemi verdiğimi, 20 gün sonra imtihana gireceğimi söylediğimde Rükneddin hoca başvurumu değiştireceğini söyledi. Şoke olmuşum. Dekanlıkta ortopedinin üstünü çizip kadın doğum yazmıştı. İmtihana 20 gün kala bu defa harıl harıl kadın doğum üzerine çalıştım ve kazandım. Haseki Kadın Doğum Kliniğinde volanter yani gönüllü olarak çalışmaya başladım. 6 ay sonra da kadro açılacağını öğrendim.

Bu arada 1965 Ekim ayında tek imtihan kazanmış kişi olduğum için Çapa Kadın Doğumdan resmi bir yazı gelmişti. Mektupta asistan olarak seçildiğimi, askerlikle ilişkim olmadığını bildirir evrakla ve dilekçeyle başvurumu yapmam yazıyordu. Bu yazıyla Çapa'ya gittim. Pazartesi günü başla oğlum, dediler. Haseki'ye döndüm, durumu ilettim. Orada Turgay Atasü başasistan olmuştu, beni derhal hocalara götürdü. Haseki'de kalmamı arzu ettiklerini söylediler, ben de Haseki'de kaldım.

Ertesi sene Haseki Kadın Doğum Kliniğinde dört kişilik kadro açıldı. Başvurdum. Yeni imtihanı kazanmış olanlarla 5 kişi yazılı imtihana girdik. Sonuçlar açıklandığında şoke olmuşum. Ben hariç 4 kişiyi birden almışlardı. Dekan Cihat Abaloğlu'na müracaat ettim, durumu anlattım. Cihat Hoca durumu düşündükten sonra düzenlemeler yaptı. Dört kişinin kabulünü imzalamayacağını, Kadın Doğuma bir kişilik kadro daha açılması gerektiğini bildirdi. Sadece bu şekilde 4 kişiyi kabul edeceğini söyledi. Bu arada klinikte süresini doldurmuş olan Işık kardeşim istifa etti, hemen imtihana girdim, kazandım. Böylece asistan olmuşum.

1965 Şubat ayıydı. Fen fakültesinin meşhur kantininde oturuyordum. Kapıdan bir başın içeriye uzandığını gördüm, çok güzel bir yüzdü. Hemen arkasından koridora fırladım, sağa sola sordum, onu aradım. Kız arkadaşlardan biri aradığım güzel çehrenin şimdi edebiyat fakültesinde okuyan İstanbul kız lisesinden mezun en güzel kızlarından birine ait olduğunu söyledi. O güzel kız ile tanıyabildim. Hayatımda her başarımın arkasında ve hep yanımda olan ve ona her şeyimi borçlu olduğum eşim Semiramis ile 1967 yılında evlendim.

1966 yılında Cerrahpaşa tıp fakültesi kurulmuştu. Ertesi yıl kliniğimizin resmî açılış evrakını Tefvik Remzi Kazancıgil hocaya ben ilettim. Hocanın son ders asistanıyım. Bana, hadi gidelim amfiye, anons edelim, dedi. Hocam, orada çocuk kliniği direktörü Prof. Dr. Sezai Bedrettin Tümay hocanın dersi var, dedim; olsun, dedi, çal kapıyı! Amfinin kapısını çaldım, içeri girdik, muazzam alkış kopmuştu. Sezai hocaya "bana müsaade et Sezaicğim, ben dersi anlatayım" dedi. "Sen zaten bizim çıkardıklarımızla uğraşıyorsun, benden sonra dersini anlatırsın" dedi. Ord. Prof. Dr. T. Remzi Kazancıgil hocaların hocasıydı ve sözünü hiç esirgemezdi.

# TJODist Bülteni

1969 yılında oğlum Alpaslan,1970'de kızım Aylın dünyaya geldiler. O yıl ihtisasım bitti. Rükneddin Hoca direktörümüzdü. Bir dilekçeyle askere gitmek için ayrıldığımı yazmışım. Erzurum Mareşal Çakmak Askeri Hastanesinde askerliğimi yaptım. Şehirde muayenehane açmışım. Erzurumlular beni bırakmak istemiyorlardı, merdivenlerde oturuyor, sıra bekliyorlardı. Arada kalmışım. Genç bir doktor için Erzurum'da kalmak çok cazipti. Ancak hayalim Cerrahpaşaya dönüp başasistan olmaktı. 1972'de Cerrahpaşa'ya başasistan olmak için müracaat ettim. Rükneddin Hocayla konuştum, 3 ay sonra imtihan açılacağını o zaman girebileceğimi söyledi. İmtihanda en yüksek notu almama rağmen kabul edilmedim. 3 ay sonra tekrar imtihana girdim. Aynı şey oldu. Başvuran 5 kişi arasında en yüksek notu 4,5 olarak ben almama rağmen tam not 5 almadığım için kabul edilmemişim. Hemen Hukuk Fakültesine müracaat ettim. En yüksek not alanın atanabileceğinin bildirir yazısını aldım. Rükneddin Hocanın karşısına tekrar çıkıp yazıyı takdim ettiğimde bana verdiği cevap şuydu: "7 not üstü alanları alıyoruz ve merak etme, seni başasistan olarak Süleymaniye Kadın Doğum Kliniğine yerleştiririm!"dedi. Benim amacım ise iyi bir kariyer yapmaktı. Tekliften memnun kalmamışım. Oradan ayrıldım. Aksaray'da muayenehane açtım ve belediye hastanesi Haseki'ye müracaat ettim. Doç. Dr. Mansur Sayın beni hemen kabul etti ve başasistan olarak orada çalışmaya başladım.

1975 yılında doçentlik tezimi hazırlıyordum. Dışarıdan doçent olarak kabul edilmek o zamanlar çok zordu. Derin arkadaşım Zeynep Kamil'de çalışıyordu ve ikimiz de açıktan tezlerimizi hazırlamaya başlamıştık. Doç. Dr. Mansur Sayın bir sabah beni çağırırdı. Parise gidiceksin, dedi. İngilizce biliyordum, Fransızcam yoktu. Paris'te genç doktor olarak ne yapabiliirdim? O zamanlar büyük bir yenilik olan NST ve ultrasonografi üzerine bilgiler edinmek için gitmem gerektiğini söyledi. Paris'te üç üniversitede yoğun bir şekilde aylarca çalıştım, eğitildim ve yurda geri döndüm. Haseki Kadın Doğum da ilk ultrason aletiyle bir asistan tezi hazırlayarak yayınladık. 1977 yılında doçentlik için müracaat ettim, ilk seferinde dil imtihanında geçirmediler. 6 ay sonra tekrar yaptığım dil imtihanını başarıyla geçtim. Doçentlik imtihanımın Hacettepe Tıp Fakültesinde yapılacağını öğrenmişim, kendimi yine Ankaraya sürülmüş hissettim. Ali Ayhan ile beraber doçentlik imtihanını verdik. İstanbul'a döndüğümde Cerrahpaşa'ya tekrar müracaat etmek istedim ama bana Anadolu'da yeni açılan üniversitelerdeki doçentlik kadrolarından birine girebileceğim söylendi. Kabul etmedim. Özel olarak çalışmaya devam ettim, sadece tabelamı değiştirmişim ve eylemsiz doçent olarak muayenehanemi Nişantaşı'na taşıdım.

1980 yılında Türkiye'de ihtilal oldu. Bir çok düzenleme yapıldı. Üniversitede kalmak isteyen hocaların muayenehanelerini kapatmaları gerektiğini, isterlerse muayenehanelerinde çalışmaya devam edebileceklerini , üniversitede kalanların ise tam gün olarak çalışabileceklerini bildirir "full time" yasaı çıktı. Rüknettin Hoca emekliliği geldiği için Cerrahpaşa Kadın Doğum Kliniği Başkanlığından istifa etti. Yerine Suavi Topçuoğlu seçilmişti. Hemen bir kadro açtı, kadroya müracaat ettim. Hoca tarafından kabul edildim. Aynı zamanda Profesörler kurulunda da onaylanmam gerekiyordu. Profesörler kurulu gündeminde ilk sıradaydım. Hakkımda 3,5 ay boyunca tartışılar, benden sonraki gündem maddelerine geçilemiyordu, diğer konular görüşülmeden oturumlar kapanıyordu. 3,5 ay sonunda 118/19 oy oranıyla kabul edildim ve Cerrahpaşa hayatım böylece başladı.

1980'de bütün muayenehaneler kapatıldığı için Ankara'da çıkan karar ile ilgili yazı bana da geldi. Muayenehanemi kesin kapatmam gerektiğini bildiriyorlardı. Ben de Amerika Bileşmiş Devletleri New York Üniversitesine müracaat ettim, çalışmak istediğimi söyledim. Burslu olarak kabul edildim. Nişantaşı'ndaki harıl harıl çalışan muayenehanemin kapısına kilit vurdum ve New York üniversitesine gittim. Üniversitede ilk gün kliniğin başkanı hangi bilim dalında çalışmak istediğimi sordu. Kadın doğum anabilim dalının hangi dalında çalışmak istiyorsun diye ısrarla sordu.

İlk seçenek olarak Reprodüktif Endokrinolojide çalışabilirim dedim. Bir yıl sonra Türkiye'ye döndüm ve Amerika'da tanıdığım bilim dallarını kurmak için görüşmelere başladım. 1981'de Cerrahpaşa'da ilk ultrason aleti bağış olarak bizim kliniğimize geldi ve çalışmaya başladı. New York dönüşü İstanbul Jinekoloji Derneğinin toplantısına katılmışım. Sonbahardı. Prof. Dr. Cevat Babuna'nın teklifi ile İstanbul Jinekoloji Derneği Başkanlığına seçilmişim. Başarılı bir dönem geçirdik. İstanbul'un büyük hastanelerinde muntazam bilimsel toplantılar düzenledik.

# TJODist Bülteni

1985 yılında Belçika'da katıldığım bir kongre sonrası IVF kursuna katıldım. Aynı yıl bazı bilim dallarını kurmak için klinik direktörü Turgay Atasü'ya tekrar müracaat ettim, kabul etmedi. İki yıl sonra Turgay Atasü'nün direktörlükten istifa etmesi üzerine , meslektaşlarımla 1988'de YÖK'e müracaat ettik. 1989 yılı Mart ayında onay geldi ve Türkiye'de ilk defa Kadın Hastalıkları ve Doğum bir anabilim dalı oldu ve bünyesinde üç bilim dalı, Onkoloji, Reprodüktif Endokrinoloji ve Perinatoloji bilim dalları kurulmuş oldu. Hemen Cerrahpaşa'da ilk IVF (tüp bebek) ünitesini kurmaya başladım. Tıpta hızla değişen bilgiler ve yenilikler açısından bilim dallarının kurulması çok önemliydi.

1990 yılında Çapa Tıp Fakültesi amfisinde 3 bilim dalının ayrı ayrı figüre edildiği ve kendi konularında konuşmak üzere Türkiye'den gelen kardeşlerimizle bir kongre düzenledik. Aynı yıl bilim dalımızda Menopoz Polikliniğini açmıştık. Türkiye Üniversitelerinde hızla bilim dallarının kurulmasını takip ettim. 1992 mart ayında 9 kardeşimle beraber Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneğini kurduk. Ertesi yıl ASRM'ye (American Society of Reproductive Endocrinology), 1997 yılında da IMS (International Menopause Society) ve EMAS (European Menopause and Andropause Society) derneklerine üye oldum.

1993 yılında, Michigan Üniversitesinde okuyan kızım Aylın'ın gebe olduğunu öğrendim, çok sevinmiştik. Türkiye'ye benim sectiosunu yapmam şartıyla döndü. 1994'te torunum Alara'yı Yeşilköy İnternational Hospital'da sezaryenle dünyaya getirdik. Haber önde gelen gazetelerin 1. sayfalarında "dedenin mutluluğu" olarak yayınlandı. Hayatımın en unutulmaz günlerinden biri de muhakkak ki bu doğumdu. Sonrasında 2005 yılında gelinim Rita'da Ermis'in doğumunu yaptım.3. torunum 2008 yılında Budapeşte de doğdu.

1992 yılının Eylül ayında Türkiye'nin ilk menopoz ve osteoporoz kongresini İstanbul'da düzenledik. Yer olarak Nişantaşı'ndaki Askeri Müzeyi ücretsiz olarak temin edebilmişim. Bu İstanbul için bir ilkti, sonradan birçok kongre orada yapıldı.

1995 yılında İstanbul'da çift perde projeksiyon stilini tanıttığımız 2. Uluslararası Menopoz Kongresini organize ettik. 700 kişilik katılım sağladık. 1997 yılında Türkiyede bir ilk olarak Antalya'da 3. kongremizi yapmaya karar verdik. 1000 kişi katılır diye düşünüyordum. Bu kongreyi yalnız menopoz üzerine değil Reprodüktif Endokrinolojiyle beraber düzenlemek istedim. Çünkü bu konuda üniversitelerde artık kadın doğum anabilim dalının içinde bilim dalları kurulmuştu. Uluslararası Reprodüktif Endokrinoloji ve Menopoz Osteoporoz Kongresini uluslararası olarak düzenledik.1500 kişiyi aşan katılımcıyı ağırladık ve organizasyonu başarıyla tamamladık.

1999 yılında IMS derneğinden Japonya'da yapılacak olan dünya kongresine davet mektubu geldi. Çok sevinmişim, biraz da şaşırıyım, hemen katılacağım diye cevap verdim ve Yokohoma'daki kongreye davetli olarak katıldım. 1999 yılında yapacağımız kongreyi 2 yılda bir düzenli olarak planlamıştık. 2000 yılına erteledim.Yokohoma da yapılan toplantıda genç bir menopoz derneği olarak CAMS'a, IMS'in bünyesindeki ülkelerin menopoz derneklerini temsil eden bir organizasyona kabul edilmiştik.

2000 yılında Türkiye'de ilk menopoz ve osteoporoz konulu kitabı çıkarmanın zamanı geldiğini düşündük. Konu ile ilgili ülkenin dört bir tarafından bilgi sahibi profesör kardeşlerimden kitabın kendilerine ait bölümlerini yazdırarak Ben ve Prof. Dr. Hakan Seyisoğlu editörlüğünde Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneğinin yayını olan ilk kitabımızı bastırdık ve ücretsiz olarak dağıtılmasını sağladık. Aynı yıl 3. kongremizi yine Antalya'da yapmaya ve kongreyi yeni açılmış olan Topkapı Palace Otelinde düzenlemeye karar verdik. 1500'ün üzerinde katılımcı ile kongremizi gerçekleştirdik, katılımcılarımıza kitaplarımızı hediye ettik. Ayrıca üniversitelerde bulunan Reprodüktif Endokrinoloji Bilim dallarına ve bütün hastanelerin başhekimliklerine kitabımızı gönderdik. En büyük pişmanlıklarımın birisi kitabı o zaman neden İngilizce olarak da bastırmadığım ve uluslararası olarak yayımlamadığımdır.

2002 yılı Eylül ayında 4. Uluslararası Menopoz ve Osteoporoz Kongresini IMS ve EMAS'ın da katılımı ile düzenledik ve organizasyonu Conrad Otelinde gerçekleştirdik. Kongreye dünyadaki tüm menopoz dernekleri, özellikle IMS, EMAS, Kuzey Amerika Menopoz Derneği ve İngiltere Menopoz Derneği ve diğer ülkelerin

# TJODist Bülteni

dernek başkanlarıyla 2000'nin üzerinde katılımcıyla zenginleşmişti.

2002 Temmuz ayında WHI akademik çalışmasını yerel gazeteler de çarpıtılarak yayımlandığını gördük. Elde ettiğimiz bilimsel değerleri ve sonuçlarını yanlış yazıp haberi sansasyon haline getirmişlerdi. Şoke olmuştuk, yabancı meslektaşlarımız da şaşkındı. Gerçek verilere göre 10 bin kadında 30 kişide meme kanseri görülme şansı 37 kişiye çıkmıştı. Estrojen kullanan kadınların ¼'ünün kanser olacak şekilde yanlış bir şekilde yansıtılması o dönemde basının dünya kadınlarına yaptığı en büyük kötülüktü. Dünyada bu konuda yapılan ilk kongreydik. Dünya dernekleri başkanlarının bulunduğu, dünyanın menopoz konusunda en otoriter kişilerinin katıldığı bu kongremizin konsensus toplantısında basın ve salonu hınca hınç dolduran katılımcıların huzurunda resmî açıklamamızı yaptık ve başından düzeltme talep ettik. Çarpık haberlerle manşet atanlar pek arzulu olmalar da düzeltmeyi 3. veya 4. sayfalarında yayınlamışlardı !!!!!

2002 yılında IMS kongresi Berlin'deydi. Türkiye'den büyük bir grupla kongreye katıldık. O hafta CAMS'ın 3 kişilik yönetim kuruluna seçildim.

Ertesi yıl Türkiye'de Prof. Dr. Üstün Korugan kardeşimin kurduğu anti-aging derneğine 2. başkan seçildim. Üstün kardeşimin ani vefatı üzerine anti-aging derneği bana kaldı böylece Türkiyede anti-aging başkanıda olmuşum.

2003 yılında EMAS kongresi Bükreş'te yapıldı. Bizler de yine büyük bir grup olarak katıldık. Orada 2006 EMAS kongresini İstanbul'da yapmak istediğimizi belirtmiştik. İki aday olarak Roma ve İstanbul vardı. Roma'yı Profesör Genezzani, İstanbul'u ben temsil ediyordum. Kongreye gittiğimizde Genezzanin bir stand açtığını ve Roma'nın basılmış kitapçıklarını dağıttığını aynı zamanda da eşinin standda İtalyan şarabı ikram ettiğini gördük. Bugüne kadar hiçbir kongrede böyle bir kampanya yoktu, yapılmıyordu. Adaylardan birisi genel kurulda seçilir ve ilan edilirdi. Hemen organize olduk. Roma'nın yanına İstanbul ve Türkiye olarak bir stand açtık. Zaten İstanbul'un reklamını yapan broşürlerimizi getirmiştik. Eşim Semiramis standı yerleşti, ben de uçakla Güllüoğlu baklavaları getirttim, ayrıca herkese nazar boncuğundan yapılmış bilezikler takmaya başladık. Çok başarılı olduğumuzu gördük. Seçim genel kurulda yapıldı ve biz kazandık, Türkiye ve İstanbul kazanmıştı. Aynı genel kurulda EMAS'ın yönetim kuruluna da seçilmiştim.

2004 yılında Türkiyede Reprodüktif Endokrinoloji derneğinin kurulmasını için yapılan çalışmaların sonucunda, bu derneği kurmanın gereği ile Ankarada toplandık. 5 kişi yönetim kuruluna seçilmiştik. Derneğin seçilmiş kurcu başkanı olarak Ankara'da yaptığım görüşmelerde,üreme endokrinolojisi ve infertilite derneğinin (reprodüktif endokrinoloji) Türkiye adının Bakanlar Kurulu onayı ile alınacağından ,İngilizce olarak TSRM adını kullanmayı kabul ettirdim. ASRMkongresine Washington'da TSRM olarak katılımının mutluluğundaydık.

2004 yılında Türkiye'de beşinci kongremizi, yine Antalya'da IMS ve EMAS'ın iştiraki ile uluslararası olarak yapmaya karar verdik. Yeni yapılmış olan KREMLIN PALACE otelinde , s 2000'in üzerinde katılımcıyla organize ettik. Bu kongrede Alparslan Ertüngealp'in yönettiği Macar orkestrası da açılışımıza büyük renk katmıştı.

2006 yılında bugün bile devamlı katıldığım, EMAS ve IMS kongrelerindeki üyelerin, İstanbul'da bir kongre daha düzenle lutfen dedikleri; 6. EMAS kongresini, İstanbulda Kongre Başkanı olarak düzenledim. Hem yurt içinden, hem de yurtdışından ,kongremizin başarısının haberleri geldi. Bilimsel olduğu kadar ,kongre akşamları da unutulmazdı. Özellikle Boğaz'daki yat gezisi ,herkesi hayran bırakmıştı. EMAS'ın yaptığı tüm kongreler içinde ,en kalabalık olan kongreyi düzenlemiştik kongremizin açılışını da yine Alparslan Ertüngealp'in yönettiği Macar Orkestrası ile yapmıştık. Büyük ilgi ile takip edilmiş ve alkışlanmıştı . EMAS yönetim kurulunda yapılan oylama sonucu EMAS ın VICE PRESİDENT i (başkan yardımcısı) olarak seçildim.

21 Temmuz 2007 günü emekli olma yaşına geldiğimden, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi anfisinde yapılan bir törenle, aktif üniversite hayatıma son verdim. Bu yıla kadar 5 bin üzeri bebeğin dünyaya gelmesini sağlamıştım, sonrasını artık saymadım. Halen 1990 yılından beri bırakmadan çalıştığım Yeşilköy İnternaional Hospital' Acıbadem de çalışmaktayım. Türkiye'de Jinekoloji ve Obstetrikte ilk bilim dalını kurmuş. TSRM ve Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneğini de kurmuş, EMAS yönetim kurulunda, Vise President (ikinci başkan) olarak görev yapmışım.

# TJODist Bülteni

Emekli olduğum yıl 2007'de, 7.Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Kongresini uluslararası olarak Antalya'da yeni açılmış olan, Adam&Eve Otelinde yapmaya karar verdik. Otelin yapısından ve Adem ile Havva isminden dolayı, karara karşı gelenlere ve tereddüte düşenlere rağmen, büyük bir katılım ile son kongremi de başarı ile gerçekleştirdim.

2009 yılında Londra'daki IMS kongresine ikinci başkan olarak katıldım. Aynı yıl Türkiye Menopoz ve Osteoporoz derneği Başkanlığından da ayrıldım. Prof. Dr. Hakan Seyisoğlu'na seçimle , Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği Başkanlığını devrettim. Bana da Onursal Başkanlık unvan verildi.

Bu mesleki çalışmalarımın yanında , hayatımdaki, ilgi alanımlar ve hobilerim: başta spor (futbol ve dalgıçlık) sonra da, botanik (bahçe işleri ile uğraşmak) oldu. Hem yoran, hem de dinlendiren iki uğraş ,doktorluk mesleğinin stresini atmak ve bedensel ve ruhsal dengemi koruyabilmem için ideal diye düşünmekteyim.

2015 yılında bahçemde ağaç keserken, sağ bilek kemiğimin ucundan kırılması sonucu, yapılacak operasyon için, EKG ve kalp ultrasonografisinde, kalbimde delik olduğunu öğrendiğim andaki şaşkınlığımı hiç ama hiç unutamam. Yapılacak anjiyo ile ,hem damarlarımın durumunu hem de şemsiye şeklindeki stentle, deliğin kapatılabilme imkanı olduğu söylenmişti . Yapılan anjiyo'da Arterio-Septal deliğin 10 mm çapından daha geniş olduğu görüldüğünden, kapatmanın mümkün olmadığı söylendi. Yine bir şanssızlık geçirmiştım . Açık kalp ameliyatı olmam öneriliyordu .70 yaşına kadar futbol oynamıştım, spor yapmıştım. Aynı yıl açık kalp ameliyatını da oldum. Daha sonra bahçemde ayağımın kayması sonucu, sol dizimin üstüne düşerek, dizimdeki dört kuadriseps adelesinin kopması sonucu, ayağımın koptuğunu sanmam da geçirdiğim, en büyük, diğer bir korkumdu. Hemen ameliyat oldum. Sportif yaşam sayesinde, bu sağlık sorunlarını atlatabildim ve mesleki çalışmalarımaya devam ettim ve halen de devam etmekteyim.

Genç kardeşlerimize tavsiyelerim ..... Obstetrikte gebeleri mezura ile fundus ve karın çevresi ölçerek takip ederken, bugün bebeklerin anne karnındaki gözlerini ve genital organlarını görebilmeye kadar gelişmiş ultrasonlarla ve NST ile takip eder duruma gelmiş olmak, ne büyük nimettir. Cerrahide, bugün için rutin kullanıma girmiş Laporoskopi ve histereskopi ameliyatları yapabilmek de, bizler için çok büyük bir yeniliktir. Lazer tedavisini kullanmak da bugün için önemlidir. IVF'le infertilite tedavisi yapmak doğal bir olay gibi gelebilir. Bugün bu yenilikleri iyi öğrenmenizi öneririm. Laporoskopi ve histereskopiyi ve IVF'yi 1992 yılından beri yapabiliyor olmam da , benim en büyük mutluluklarımdan biridir.

Geleceğin neler göstereceğini düşünemiyorum bile. Bu nedenle en az 1 ve hatta 2. lisanı öğrenmenizi ve yeniliklere açık olmanızı öneriyorum. Her hastanıza ultrason ve yılda bir papsmear yapmanızı ,40 yaşını geçmiş olanlara, mamografi yaptırmanızı , özellikle tavsiye etmekteyim. Türkiye Osteoporoz ve Menopoz Derneğini kurduğum zaman ortalama yaşam süresi, kadınlar için ülkemizde 67'ydı. Bugün bu yaş ortalaması 85'li yaşları geçmiştir. Bu nedenle menopoz ve postmenopozal dönemde, muayene için gelmiş kadınlarımıza bu gözle bakmanızı ve kalan 35 yılın kadınlarımıza ne riskler getireceğini unutmamanızı özellikle rica edeceğim.

30. kuruluş yılımızı 2022 yılı Ekim ayında İstanbul'da bir organizasyonla kutladık. 31. kuruluş yılımızı 20-22 Ekim 2023'de İstanbul Yeşilköy Rönesans otelde organize edeceğiz. Sizleri de aramızda görmek isteriz.

Sevgili kardeşlerim, kongremizde görüşmek üzere, sevgiler.

**PROF. DR. ERDOĞAN ERTÜNGEALP**



## Genel Gebe Popülasyonunda Fetal Kromozom Anormalileri İçin Non-invaziv Prenatal Tarama (nipt): Amerikan Tıbbi Genetik Ve Genomik Derneği'nin (acmg) Kanıta Dayalı Klinik Kılavuzu

ACMG Practice Guideline: Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Jeffrey S Dungan, Susan Klugman, Sandra Darilek, Jennifer Malinowski, Yasmine M N Akkari, Kristin G Monaghan, Angelika Erwin, Robert G Best. Genetics in Medicine 2023; 25: 100336.

ÖZETLEYEN: DR. LÜTFİYE UYGUR

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36524989/>

**Amaç:** Bu çalışma grubu, fetal trizomi 21, trizomi 18 veya trizomi 13 açısından genel gebe popülasyonu için non-invaziv prenatal taramanın (NIPT) kullanımına yönelik kanıta dayalı bir klinik uygulama kılavuzu geliştirmeyi ve NIPT'nin diğer kromozomal hastalıklarda kullanımını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

**Yöntemler:** NIPT Kanıta Dayalı Kılavuz Çalışma Grubu (n = 7), bu kılavuzun kanıta dayalı temelini oluşturmak için Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Derneği'nin (ACMG) yakın tarihli sistematik derlemesinden elde edilen sonuçları esas almıştır. Kılavuz, ACMG Yönetim Kurulu tarafından onaylanmadan önce kamuoyunun yorumuyla birlikte kapsamlı bir iç ve dış incelemeden geçmiştir.

**Sonuçlar:** Kanıtlar, tekil ve ikiz gebeliklerde trizomi 21, 18 ve 13 için geleneksel tarama yöntemleriyle karşılaştırıldığında NIPT'nin doğruluğunun yüksek olduğunu göstermiştir. Nadir otozomal trizomilerin ve diğer mikrodelsyon sendromlarının NIPT ile tanımlanması ise gelişmekte olan bir alandır.

### GİRİŞ

Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Derneği (ACMG), 2016 yılında fetal anöploidi için hücre dışı DNA (cfDNA) kullanan non-invaziv prenatal taramaya (NIPT) ilişkin bir durum beyanı yayınlamıştır. Bu beyanda, tüm gebelerin yaygın trizomilerin (13, 18 ve 21) saptanmasında NIPT'nin yüksek duyarlılığı ile ilgili bilgilendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca, NIPT ve ilgili test öncesi ve sonrası danışmanlık hizmetlerinin tüm gebeler için erişilebilir olması gerektiği önerilmiştir. Sağlık sistemleri arasında eşitsizliklerin olduğu, birçok hastaya tarama için bu teknolojinin sunulmadığı veya bu teknolojiden haberdar edilmediği ise giderek daha belirgin hale gelmiştir. Bu eşitsizlikleri gidermek amacıyla bu kılavuz, ACMG tarafından gerçekleştirilen yakın tarihli bir sistematik kanıt derlemesinden elde edilen sonuçlara dayanarak önerilerde bulunmaktadır. Tüm gebelerde kromozom bozuklukları için NIPT kullanımını ele almaktadır ve ACMG 2016 beyanının yerine hazırlanmıştır.

NIPT'nin kullanıma sunulmasından önce, fetal trizomi 21 (T21) ve/veya trizomi 18 (T18) için geleneksel tarama, birinci trimesterde, ikinci trimesterde veya her ikisinde uygulanan birden fazla algoritmayı içeriyordu. **Tablo 1**, Tr21'in bildirilen tespit oranlarıyla (DR) birlikte en yaygın tarama çeşitlerini listelemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu tarama yöntemlerini inceleyen en büyük ileriye dönük çalışma, Birinci ve İkinci Trimester Risk Değerlendirmesi (FASTER) çalışmasıydı ve sonuçları 2005'te yayınlandı. Bu kılavuzda geleneksel taramayı NIPT ile karşılaştırmak amacıyla, genel kabul görmüş sonuçların temsilcisi olarak FASTER'in sonuçları kullanılmıştır. **Tablo 2**'de NIPT ile geleneksel taramanın birçok temel özelliği karşılaştırılmaktadır.

# TJODist Bülteni

NIPT, 2011'in sonlarında klinik uygulamaya girmiştir. 1980'lerin sonlarında geleneksel serum taramasının başlatılması gibi, NIPT'nin başlangıçtaki primer odak noktası, Tr21'li gebelikleri saptamaktır. Ancak NIPT teknolojisinin sürekli gelişimi sayesinde tüm fetal genom incelenebildiği için, NIPT uygulamalarının kapsamı geleneksel tarama yöntemlerindeki yaygın trizomilerin taranmasının çok ötesine geçmiştir. Bu ek yöntemler sonuçların validasyonu ve klinik fayda açısından daha fazla değişkenlik potansiyeline sahiptir. Daha da önemlisi, NIPT'nin genel gebe popülasyonunda kullanılması, tüm yaş ve risk gruplarında yaygın olarak kullanılmasına yol açmış ve bazı ulusal sağlık sistemleri tarafından da bu kullanım benimsenmiştir. Profesyonel dernekler arasındaki fikir birliğine rağmen, ABD'de bile NIPT'ye ulaşım kısıtlıdır. NIPT'nin geleneksel yöntemlerle taranan trizomilerin taranmasının ötesine geçtiği bilindiğinden, ACMG'nin sistematik kanıt derlemesinde aynı zamanda cinsiyet kromozomu anöploidileri (SCA'lar), nadir otozomal trizomiler (RAT'ler) ve kopya numarası varyantları (CNV'ler) gibi geleneksel yöntemlerle karşılaştırmanın mümkün olmadığı durumlar için taramayı inceleyen mevcut kanıtları da değerlendirdi. İlâveten, NIPT'nin ortaya çıkarabileceği maternal bulgular ve psikososyal etkilerini ve genel gebe popülasyonunda tarama için kullanımının maliyet etkinliğini de araştırmıştır. Yayınlanan çalışmalar incelendiğinde, pek çok raporun, incelenen kohortun ne kadarının yüksek riskli ne kadarının düşük riskli gruptan olduğu konusunda tutarlı bir şekilde spesifik bilgiler sağlamadığı ortaya çıktı. Bu kılavuz, tekil veya ikiz gebelikleri olan genel popülasyondaki bireylerde NIPT'nin kullanımını ele almaktadır ve genel popülasyon çoğunlukla doğumda 35 yaşın altındaki gebelerden oluşmaktadır.

**Güçlü öneri:** Bir alternatifin değerine veya standart uygulamaya tercih edilmesi gerektiğini gösteren güçlü kanıtlar olduğunda

**Koşullu öneri:** bir uygulamayı destekleyen veya karşı çıkan kanıtlar nerdeyse dengeli, uygulamanın etkisiyle ilgili belirsizlikler mevcut, maliyet etkinliği şüpheli, veya hastaların uygulamayla ilgili tercihleri arasında bariz farklılıkların olduğu durumlarda. Koşullu öneride hastanın dikkatli muayenesi, hastanın durumuyla ilişkili kanıtlar özelinde değerlendirme ve ortak karar uygulanmalıdır. Belirli spesifik durumla ilgili destekleyici veya karşı çıkan yeterli kanıt yoksa, 'öneri yok' olarak belirtilir.

**ÖNERİ:** ACMG, tekil gebeliği olan tüm hastalarda trizomi 21, 18 ve 13 taraması için geleneksel tarama yöntemlerinin yerine NIPT önerir. (Yüksek kanıt kesinliğine dayalı güçlü öneri)

ACMG'nin sistematik kanıt derlemesi, tekil gebeliklerden oluşan genel popülasyonda tüm parametrelerde ve tüm çalışmalarda NIPT'nin geleneksel taramayı geride bırakan üstün performansını ortaya koydu. Fetal trizomi 21 (Tr21) tespit oranı %98,8 (%95 CI = %97,8-%99,3) ve yanlış pozitiflik oranı (FPR) %0,04 (%95 CI = %0,02-%0,08) idi. Bu, birinci ve/veya ikinci trimester testlerini içeren FASTER çalışmasında geleneksel yöntemlerle elde edilen tespit oranlarıyla çalışmaktadır. Bu çalışmada ilk trimesterde tüm kohortta tespit oranları %77 - %82 idi ve %3 ila %5 tarama pozitif oranı vardı. Bununla birlikte, FASTER çalışmasında geleneksel birinci trimester tarama yöntemleriyle fetal T21 tespit oranlarının (DR), genç hastalarda daha düşük (DR:%75, %5 FPR ile) olduğu belirtilmelidir ki bu sonuç başka çalışmalarda da gösterilmiştir.

Genel popülasyonda NIPT kullanılarak yaygın trizomilerin saptanmasına yönelik sensitivite ve spesifite, esas itibarıyla yüksek riskli gruplarda (örn. 35 yaş ve üzeri) gösterilenlerle aynıdır. Genç hastaların gebeliklerinde bu trizomilerin prevalansının daha düşük olması nedeniyle, bu kohort için NIPT'nin pozitif prediktif değeri (PPV), daha yüksek riskli bireylerle karşılaştırıldığında azalacaktır. Bununla birlikte, son 5 yılda çalışılan çeşitli gruplarda PPV incelendiğinde, PPV'nin Tr21 için %91,8 olduğu bildirilmiştir (95% CI = 88.4%-94.23%) (Tablo 1).

NIPT kullanımıyla Tr18 için DR %98,83 (%95 CI = %95,45-%99,71) ve Tr13 için %92,85'tir (%95 CI = %81,15-%97,5). Bu trizomiler için karşılık gelen FPR sırasıyla %0,07 (%95 CI = %0,03-%0,17) ve %0,04 (%95 CI = %0,02-%0,08)'dir (Tablo 1). Tr18 ve Tr13'ün PPV'leri Tr21'den daha düşüktür, bunun nedeni büyük ölçüde bu durumların daha düşük prevalansa sahip olmasıdır. ACMG 'nin sistematik kanıt derlemesinde Tr18 için PPV %65,8 (%95 GA = %45,3-%81,7) ve Tr13 için %37,2 (%95 GA = %26,1-%50,0) idi.

# TJODist Bülteni

FASTER çalışmasında Tr18 ve Tr13 tarama performansı da bildirilmiş ve Tr18 için %100'e, Tr13 için ise %44'e varan tespit oranlarıyla sonuçlanmıştır. Tespit edilen Tr13 vakalarının, Tr21 veya Tr18 için taraması pozitif çıkan gebeliklerden olduğu unutulmamalıdır, çünkü Tr13 taraması için spesifik bir algoritma yoktur. Geleneksel taramaya ilişkin hiçbir çalışma Tr18 veya Tr13 için PPV'leri rapor etmemektedir, ancak daha düşük prevalansları göz önüne alındığında, PPV'lerin genellikle yaklaşık %3 olduğu bildirilen Tr21 taramasından daha düşük olması muhtemeldir.

NIPT'nin performansını/yorumlanmasını etkileyebilecek belirli gebelik faktörleri vardır. Yaygın bir örnek, kaybolan ikiz gebeliktir. Erken embriyonik ölümden anöploidi insidansının yüksek olduğu göz önüne alındığında, ikizlerden birinde meydana gelen böyle bir olay, yaşayan ikizinin durumunun doğru yorumlanmasını etkileyebilir. ACMG'nin sistematik kanıt derlemesi tarafından, kaybolan ikiz eşi bilinen bir gebelikte NIPT seçeneğinin değiştirilmesini destekleyen herhangi bir kanıt saptanmamıştır, ancak hasta doğruluğunun etkilenebileceği konusunda uyarılmalıdır. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) bu durumda NIPT önermemektedir. Bilinen maternal malinite, kanserli hücrelerde mevcut olan somatik genomik anormallikler göz önüne alındığında, NIPT için göreceli bir kontrendikasyondur. Bu tür anormallikler NIPT ile tespit edilebilir ancak ek değerlendirme yapılmadan genel olarak fetal veya maternal kökene atfedilemez.

Özetle NIPT, tekil gebeliklerde fetal Tr21/18/13'ün saptanmasında geleneksel tarama yaklaşımlarının hepsinden tutarlı olarak daha yüksek tarama performansına sahiptir.

**Öneri: ACMG, ikiz gebeliklerde trizomi taramasında geleneksel yöntemler yerine NIPT önermektedir (yüksek kanıt kesinliğine dayalı güçlü öneri)**

ACMG, derlemesinde ikiz gebeliklerde tekiz gebeliklerdeki çalışma sayısından daha az yayınlanmış çalışma olmasına rağmen, Tr21 için NIPT'nin, %98,2 (%95 CI = %88,2-%99,7) duyarlılık ve %99,9 (%95 CI = %99,8-%100) özgüllük ile tekil gebeliklere eşdeğer tarama performansı gösterdiği sonucuna varmıştır. Tr18 ve Tr13 için taranan ikiz gebeliklere ilişkin raporların sayısı Tr21'e göre daha azdır. Buna rağmen, sonuçlar genel olarak çalışmalar arasında tutarlıdır ve tekil gebeliklerdeki performansa yakındır. ACMG sistematik derlemesinde ikiz gebeliklerde Tr18 ve Tr13 taramasında NIPT için sırasıyla %90 (%95 CI = %67,6-%97,5) ve %80 (%95 CI = %30,9-%97,3) duyarlılık; %99,95 (%95 CI = %99,8-%100) ve %99,93 (%95 CI = %99,4-%100) oranlarında özgüllük bildirilmiştir. FASTER çalışması ikiz gebelikleri içermiyordu ve ikiz gebeliklerde geleneksel taramanın performansına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Fransa'dan yayınlanan büyük bir çalışma, ikinci trimester biyokimyası kullanılarak Tr21 tespit oranlarının yaklaşık %63 (%10,8'lik bir FPR ile) olduğunu gösterdi ve İngiltere'den biyokimya ile birlikte ilk trimester ense kalınlığı (NT) taraması kullanan daha küçük bir hasta serisinde %9 FPR ile %75 DR rapor edildi. İkiz gebeliklerde özellikle Tr18 taramasına odaklanan bir çalışma bulunmamaktadır. İkizlerde Tr13'ü taramak için geleneksel tarama yöntemleri mevcut değildir.

**Öneri: ACMG, tekil gebelikli hastalara fetal SCA için tarama yapılmasının teklif edilmesini öneriyor (yüksek kanıt kesinliğine dayalı güçlü öneri)**

Fetal SCA taraması seçeneği NIPT'ye özgüdür ve geleneksel taramayla mümkün değildir. Bu yüzden bu konuda iki tarama yöntemi karşılaştırılmaz. ACMG sistematik derlemesinde, SCA için NIPT tarama performansının 4 yaygın SCA türünün tamamında yüksek olduğu gösterilmiştir: Monozomi X, XXX, XXY ve XYY. Herhangi bir SCA için DR %99,6 (%95 CI = %94,8-%100) ve özgüllük %99,8 (%95 CI = %99,7-%99,9) olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, farklı SCA'lar arasında NIPT'nin PPV'lerinde farklılıklar olduğu görülmektedir. Örneğin, 45,X için artmış risk şeklindeki NIPT sonuçları için PPV %29,5 (95% CI = 22.7%-37.4%), XXX için %54 (95% CI = 40.6%-66.8%), XXY için %74 (95% CI = 59.5%-84.7%) ve XYY için %74,5 (95% CI = 58.4%- 85.8%) idi. 45,X için PPV'nin daha düşük olmasının, monozomi X için plasental mozaikliğinin daha yüksek oranlarda olması veya maternal mozaiklik durumları gibi bazı nedenleri vardır. Çalışmaların hepsi SCA sonucunu konfirmasyon için yapılan tanısal testin tipini ayrıntılı belirtmemişlerdir. SCA için plasental mozaiklik olasılığı, test öncesi ve sonrası danışmanlığa dahil edilmelidir. SCA taramasına yönelik test öncesi danışmanlık, bu konuya aşina olmayan klinisyenler için zorlayıcı

# TJODist Bülteni

olabilir. Otozomal anöploidilerden farklı olarak, SCA'lı bireylerin çoğu, ayırt edici fenotipik özelliklerin bulunmaması nedeniyle doğumda tespit edilememektedir. İlaveten, bir hamileliğin SCA açısından tarama pozitif olması ve tanı testiyle doğrulanması durumunda, doğru prenatal danışmanlık, bu anomaliler için biaslı olarak olumlu prognoz veren postnatal tanı alan vakalardan oluşan eski literatürden etkilenebilir. SCA'lar hakkında danışmanlık verilirken bilgi kaynağı, doğum öncesi tanı alan belirli bir SCA ile doğan çocukların ileriye dönük takibine dayanmalıdır. Sonucu doğrulanan hastalar, fenotipin doğru bir tanımını sağlayabilecek profesyonellere yönlendirilmelidir. Bu durumların bazılarıyla ilişkili nörodavranışsal farklılıklar potansiyeli, bu sonuçların bazılarını hafifletebilecek tıbbi müdahalelere ilişkin en yeni kanıtlarla birlikte sunulmalıdır.

NIPT ayrıca gebenin kendisinde bir SCA'nın tanımlanması potansiyelini de taşır. Örneğin, Turner sendromu ile ilişkili olmayan 46,XX kadınların lenfositlerinde yaşla birlikte artış gösteren 45,X mozaikliği tanımlanmıştır. Ancak bu, 45,X için pozitif taramanın açıklaması olarak düşünülmemeli ve bu bireylere tanısal fetal değerlendirme önerilmelidir. Ek olarak, önceden var olan annede mozaik Turner sendromu şüphesi, ideal olarak bir tıbbi genetikçi tarafından, annenin karyotiplemesini de içeren ileri değerlendirme gerektirmektedir. Annede mozaik Turner sendromu olduğu doğrulanan kişiler, çeşitli perinatal morbidite risklerinin artması nedeniyle bir maternal-fetal tıp uzmanına ve bir kardiyoğa yönlendirilmelidir.

Klinik deneyim, tüm hamile bireylerin SCA taramasına başvurmaya ve NIPT sunan klinik laboratuvarların genellikle bir vazgeçme seçeneği sunduğunu göstermiştir. Ayrıca ikizlerde SCA taraması teknolojiye ve koryonisitaya bağlı olarak sınırlıdır veya mevcut değildir.

**Öneri: ACMG, 22q11.2 mikrodelsiyon sendromu taraması için NIPT'nin tüm hastalara sunulmasını önerir (koşullu öneri, orta kesinlikte kanıtlara dayalı)**

Koşullu öneri şu şekilde yorumlanmalıdır: taramanın yararları ve sınırlamaları hakkında bir tartışmanın ardından ve ortak karar alma bağlamında çoğu hasta bunu talep edecek ve çoğu klinisyen bu amaç için NIPT önerecektir. CNV terimi burada segmental genomik dengesizlikleri, mikrodelsiyonları veya mikrodüplasyonları belirtmek için kullanılır ancak sayısal kromozom dengesizliklerini belirtmez. Karyotipik olarak normal fetüslerde klinik olarak anlamlı CNV'lerin prevalansı yaklaşık %2'dir ve bilinen anatomik anomalileri olan fetüslerde daha yüksektir. Tek tek düşünüldüğünde CNV'ler nadirdir; ancak doğum öncesi tespit edilen en yaygın patojenik CNV olan 22q11.2 delesyon sendromunun (del22q11.2) prevalansının 1/990 ile 1/2148 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Fetal CNV'lerin insidansı üzerinde anne yaşının bilinen bir etkisi yoktur.

CNV taramasına yönelik iki ana yaklaşım rapor edilmiştir: (1) spesifik, iyi bilinen CNV'lerin hedeflenmesi ve (2) tüm genom çapında yaklaşım. Tarama performansının analizi için, tüm grup yerine belirli bir CNV'nin (örn. del22q11.2) ayrı bir antite olarak tarama özelliklerine değinmek daha uygundur. ACMG sistematik derlemesi, genel olarak CNV taramasının duyarlılığının ve özgüllüğünün yaygın trizomiler ve SCA'larından düşük olduğunu göstermektedir. Bu derlemeye dahil edilmeyen yeni bir çalışma, en yaygın olarak bilinen mikrodelsiyon sendromu olan del22q11.2 için SNP bazlı NIPT'nin performansını prospektif olarak değerlendirdi. Tam genetik takibi olan 18.289 gebelikten oluşan bir kohortta, bu araştırmacılar 12 del22q11.2 vakasının 10'unun tespit edildiğini bildirdiler. 1/100 risk kesme değeri kullanılarak %0.05 yanlış pozitiflik ile 19 tarama pozitif hasta vardı. Bu yaklaşımla PPV %52,6 oldu. 12 denekten 11'inin kanları ilk trimesterde alındı. Bu kohortun daha sonra yapısal fetal anomalilere sahip olduğu belirlenen gebelikleri kapsadığı, dolayısıyla del22q11.2 görülme sıklığının genel gebe popülasyonuna göre muhtemelen daha yüksek olduğu unutulmamalıdır. del22q11.2 için NIPT'ye daha fazla destek, doğum öncesi genetik taramaya tabi tutulan 4 milyon gebeyi modelleyen Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir maliyet-etkinlik çalışmasında gözlemlendi. Yalnızca en yaygın trizomilere yönelik NIPT ile karşılaştırıldığında, del22q11.2'yi de içeren, 5 mikrodelsiyon sendromuna yönelik ilave tarama, etkinliği 977 kaliteye ayarlanmış yaşam yılı kadar artırdı, maliyetleri 90,9 milyon dolar azalttı ve çalışmaların %92'sinden fazlasında baskın tarama stratejisi oldu.

# TJODist Bülteni

**Öneri: Şu anda, 22q11.2 delesyonları dışında CNV'ler için rutin tarama önermek için deliller yetersizdir (klinik olarak ilgili kanıt ve validasyon yetersizliği nedeniyle öneri yoktur).**

Şu anda Amerika Birleşik Devletleri'ndeki genom çapında CNV taraması, 7 megabaz ve üzerindeki CNV'lerin tespiti için tasarlanmıştır. Bununla birlikte, bazıları fetal anomalilerle komplike olan bir dizi gebelikte tanısız genom dizilerini inceleyen prospektif bir çalışma, klinik açıdan anlamlı CNV'lerin büyük çoğunluğunun <7 megabaz olduğunu bildirmiştir. Bu gibi sınırlamalar, test öncesi danışmaya dahil edilmelidir.

CNV'ler açısından taranan gebeliklerin tam takibini içeren çok az sayıda çalışma vardır ve duyarlılık ve özgüllük verileri sınırlıdır. Raporların çoğu yalnızca pozitiflik oranları hakkında bilgi içerir ve bu nedenle PPV'ler bu kohortlardan hesaplanmıştır. Bu çalışmalarda kohortlar heterojendir ve birçoğu ultrason anormallikleri olan fetüsler içermektedir; bu da tahminlerin muhtemelen tespit yanlılığından etkilenmediğini düşündürmektedir. ACMG'nin sistematik kanıt derlemesi PPV'lerin %0 ile %80,56 arasında değiştiğini bildirdi.

NIPT'nin oldukça nadir görülen hastalıklar için klinik olarak doğrulanması zordur. Küçük CNV kaynaklı sendromlar genellikle doğumda bile tespit edilmekten kaçır, bu da postnatal prevalansının, PPV'nin ve negatif prediktif değerin (NPV) doğru şekilde belirlenmesini zorlaştırır. PPV ve NPV'yi doğru bir şekilde tanımlamak için yenidoğanlarda takip genomik testlerini içeren ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Toplum genelinde rutin kullanımını önermek için yeterli kanıt ve belirlenmiş klinik fayda olmamasına rağmen, gebelik veya aile geçmişiyle ilgili olarak CNV'ler için NIPT'nin önerilebileceği aileler olacaktır. Test öncesi danışmanlık, bireylerin bu seçeneğe başvurma konusunda iyi bilgilendirilmiş kararlar vermelerine olanak sağlama açısından kritik öneme sahiptir. NIPT'in tanı testine alternatif olarak düşünüldüğü her durumda, bir genetik uzmanına danışmak ihtiyatlı olacaktır. Teknolojideki ilerlemelerin bu nadir durumlardaki tarama performansında iyileşmeye sebep olacağını düşünmekteyiz.

ACMG 2016 beyanı, genom çapında CNV taraması için NIPT'yi önermedi. Mevcut konumumuz, sınırlı klinik fayda ve PPV ve NPV ile ilgili belirsizlikler ve rutin kullanımın klinik olarak doğrulanmaması nedeniyle bunu yeniden doğrulamaktadır.

**Öneri: Şu anda, nadir otozomal trizomilerin (RAT) taranması için NIPT'yi tavsiye etmek veya tavsiye etmemek için yeterli delil mevcut değildir (klinik olarak ilgili kanıt eksikliği nedeniyle öneri yoktur)**

RAT'lar, 13, 18, 21, X veya Y kromozomlarını içerenler dışındaki herhangi bir trizomidir. RAT'lı canlı doğan bebekler, mozaik olmayan durumda son derece nadirdir ve doğum öncesi dönemde tanımlanan RAT'lar genellikle mozaik halinde bulunur. Mozaik olmayan durumlarda meydana gelen RAT'ların neredeyse tamamı erken düşükle sonuçlanır. Koryon villus örnekleme (CVS) sırasında belirlenen mozaiklik gebeliklerin %1 ila %2'sinde görülür. Bunların büyük çoğunluğu plasentaya sınırlı mozaikliği (CPM) temsil eder. CVS'te tespit edilen mozaiklik açısından fetüsün durumunu netleştirmek için genellikle amniyosentez önerilir. CVS sırasında tanımlanan mozaik RAT'ların görülme sıklığı %0,6'dır. 52.673 CVS vakasından oluşan bir seride, CVS'te tanımlanan 316 mozaik RAT'tan yalnızca 8'i (%2,53) amniyosentez yoluyla doğrulanmıştır. Ancak amniyosentezle doğrulanan nadir mozaiklik vakaları çok çeşitli fenotipik sonuçlarla ilişkilidir.

Tüm kromozomları içeren anöploidileri saptamak için NIPT'yi kullanmak teknik olarak mümkündür, ancak RAT'ları saptamanın klinik faydası kanıtlanmamıştır. CPM, diğer olumsuz perinatal sonuçlarla birlikte fetüsteki büyüme kısıtlamasıyla ilişkili olabilir, ancak şu anda hangi spesifik vakaların olumsuz sonuçlara yol açacağını tahmin edecek bir yöntem yoktur. Fetal gelişme geriliği gibi potansiyel belirtiler gelişmeden önce bir RAT için CPM'in tanımlanmasının da klinik faydası şüphelidir. CPM'li gebeliklere yönelik takip ve müdahalelerinin hasta için endişe ve stres yaratması muhtemeldir. NIPT, RAT'lar için validite gösterebilse de klinik faydası düşüktür.

Vardığımız sonuç, şu anda RAT taraması için NIPT'nin rutin kullanımını destekleyen yeterli kanıt olmadığı ve zarar potansiyelinin faydalarından daha fazla olduğu yönündedir.

## NIPT'nin Klinik Kullanımı

NIPT'nin kullanımının klinikte faydasının olduğuna dair kanıt kabul edilebilecek, taramanın yapılması, tanı testleriyle ilgili kararlar, NIPT sonuçlarının hamileliğin ilerleyen dönemlerinde fetal ultrason bulgularıyla birleştirilebilmesi gibi çeşitli yönleri vardır. Klinik yararının bir ölçüğü de, NIPT'ye ulaşılabilirliğinin tanısal testlerin sayısını nasıl etkilediğini belirlemektir.

Tarihsel olarak, ileri anne yaşı, tanı testi için tek ve en büyük endikasyon grubuydu. NIPT'nin klinik kullanıma sunulmasından sonra bu nedenle yapılan invaziv tanısal testlerde önemli bir azalma olduğuna dair birçok yayın mevcuttur.

ACMG'nin sistematik kanıt derlemesi, NIPT'nin hem primer tarama testi olarak, hem de yüksek riskli bir geleneksel tarama testini takiben sekonder tarama olarak birleştirilmiş kullanımında tanısal testlerin sayısını azalttığını raporlayan bir çok çalışmayı içermektedir. Genel olarak, bu derlemeye dahil edilen çalışmalar, popülasyona ve endikasyonlara bağlı olarak tanı testlerinde %31 ila %79 oranında bir azalma olduğunu göstermiştir.

Düşük riskli bir popülasyonda NIPT'nin tanısal test oranları üzerindeki etkisinin, bu bireylerin daha azının tanısal testlere başvuracağı göz önüne alındığında, bu kadar dramatik olması muhtemel değildir. Bu kohortta tanısal testlerin birincil endikasyonları çoğunlukla anormal geleneksel tarama ve/veya mid-trimester anatomik taraması sırasında "soft marker" saptanması olmuştur. Birçok profesyonel dernek, pozitif geleneksel taramadan sonra tanısal testlerin tercih edilen değerlendirme yöntemi olduğunu belirtmektedir, ancak aynı zamanda NIPT'nin sınırlamaları hakkında uygun danışmanlık ile kabul edilebilir bir alternatif olduğunu da belirtmektedirler. Birçok hasta NIPT'yi, geleneksel taramada yüksek risk saptanması durumunda ikincil bir tarama olarak (tanısal test yerine) kullanmaktadır.

Mid-trimesterde yapılan prenatal sonografi, tarihsel olarak "soft marker" varlığını değerlendirerek fetal Tr21 veya Tr18 riskini hesaplamak için kullanılmıştır. Fetal ultrasonda soft marker bulunan ve rutin olarak amniyosentez yapılması önerilen hastalara, önceden tarama yapılmamışsa, artık NIPT önerilebilir. NIPT düşük risk gösteriyorsa, ileri test yapılması genellikle önerilmez. Bunun nedeni, soft marker varlığının mutlak bir riskle değil, daha ziyade bir olasılık oranıyla ilişkili olmasıdır ve bu olasılık oranlarının hiçbirisi negatif NIPT sonuçlarıyla ilişkili azalmış risk derecesini ortadan kaldıracak kadar büyük değildir.

Klinik faydanın bir başka olası ölçüsü, anormal tarama vakalarında tanı koymak için gereken tanısal prosedürlerin sayısının azaltılmasıdır. Şüpheli bir trizomiye doğrulamak için gereken tanı testlerinin sayısı PPV başına 1'dir. Bu nedenle, fetal Tr21 taramasında kullanılan iki tarama yöntemi için bildirilen PPV'lerin uygulanması aşağıdaki sonuçları verir:

Tr21 için NIPT'nin PPV'si %50 ila %95'tir; bu, gerçek bir Tr21 vakası yakalamak için 1.1- 2 tanısal invaziv işlem gerekli demektir. Geleneksel tarama testlerinde ise Tr21 için PPV %2.2-3.6'dır. Bu, gerçek bir Tr21 tanısı koymak için 28- 45 tanısal işlem yapmak gerektiği anlamına gelir.

## Cevap Alınamayan Sonuçlar (No- Call Results):

ACMG 'nin sistematik kanıt derlemesi, NIPT için gönderilen ilk hasta numunelerinin yaklaşık %1'ine sonuç verilmediğini ve bunların "no-call results" ('cevap alınamayan sonuçlar') olarak adlandırıldığını tespit etti. Bu tür gebeliklerin optimal yönetimi 'cevap alınamama' sonucunun potansiyel nedenleri yüzünden belirsizliğini korumaktadır.

Cevap alınamama sonuçlarının en sık açıklaması yetersiz fetal fraksiyondur. Tekrarlanan testler (doğal olarak daha sonraki gebelik haftalarında yapılır) yaklaşık %75 ila %80 oranında bu sorunu aşip sonuç verir. Bazı

# TJODist Bülteni

çalışmalar, cevap alınamayan gebeliklerde fetal kromozom bozukluklarının beklenenden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Diğerleri bu ilişkiyi doğrulamamıştır. ACOG ve Maternal-Fetal Tıp Derneği (SMFM), cevap alınamayan kişilere tanı testi yapılmasını önermektedir. Daha yüksek cevap alınamama oranlarıyla ilişkilendirilen bir dizi maternal durum vardır. Bunlar arasında belirli antikoagülanların kullanımı, otoimmün bozukluklar ve obezite yer alır. Düşük fetal fraksiyonun etkisini hafifletebilecek bazı teknolojik müdahaleler vardır. Eş zamanlı bu morbiditeleri olan ve 'cevap alınamayan' sonuç alan bireyler için en uygun yaklaşımı belirleyen güncel bir çalışma bulunmamaktadır. Düşük fetal fraksiyon bir dizi olumsuz gebelik sonucuyla da ilişkilendirilmiştir, ancak gebelik komplikasyonlarının kesin oranları ve bu durumda takip protokolleri oluşturulmamıştır. Geleneksel bir tarama protokolünün tüm unsurlarının elde edilememesinin de meydana gelebileceği unutulmamalıdır. FASTER çalışmasında, analiz edilen gebeliklerin %4,5'inde NT ölçümü alınamaması durumu vardı. Ayrıca kalite kontrolün bir parçası olarak sunulan NT sonogramlarının %2,6'sı kabul edilemez olarak değerlendirildi.

Test öncesi danışmanlığın bir parçası olarak hastalara iletilmesi gereken, ikiz gebeliklerde NIPT ile 'cevap almama' oranlarının tekil gebeliklere göre daha yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Farklı laboratuvarlar fetal fraksiyonun yeterliliğini değerlendirmek için özgül algoritmalar kullanır ve testin cevap verebilirliğini değerlendirmek için iki fetal fraksiyondan daha düşük olanı kullanma eğilimindedir. Bu farklı fetal fraksiyonların, iki fetüse ait plasentalar arasındaki kitle farklılıklarından kaynaklandığına inanılmaktadır ki bu durum aynı zamanda fetüslerden birindeki anöploidi ile ilişkili olabilir.

## Test Öncesi ve Sonrası Danışmanlık

Tüm doğum öncesi tarama ve tanı testlerinde olduğu gibi, test öncesi ve sonrası uygun danışmanlık, bilinçli karar vermenin ayrılmaz bir parçasıdır. NIPT'ye değinen çok sayıda profesyonel dernek beyanı, test öncesi ve sonrası genetik danışmanlığın doğru ve kapsamlı olmasının önemini vurgulamaktadır. Güncel, dengeli ve doğru bilgilerin sağlanması ve kişiselleştirilmiş, hasta merkezli danışmanlık dahil olmak üzere, ACMG 2016 pozisyon beyanında vurgulanan NIPT danışmanlığı ilkelerini onaylıyoruz. Diğer gruplar da benzer şekilde test öncesi danışmanlık sırasında ele alınması gereken kritik noktaları listelemişlerdir. Test öncesi danışmanlık, NIPT'nin isteğe bağlı ve tarama niteliğinde olduğu, taranabilecek ve taranamayan durum türleri, test sonuçları türleri (cevap alamama, veya testin başarısız olması, ve tesadüfi bulgular dahil) pozitif ve negatif prediktif değerler hakkında bilgi ve herhangi bir anormal sonucun doğrulanması için tanısal test önerisi gibi bilgilendirmeleri içermelidir. Daha önce bilinmeyen, ebeveynlere ait mozaik veya tam kromozom anomalileri (del22.q.11.2 gibi) ortaya çıkarılabilir. Negatif sonuçlar için test sonrası danışmanlık, riskin ortadan kaldırılmaması yerine azaltılmasını ve NIPT'nin yalnızca seçilmiş durumları taradığını ve diğer genetik bozuklukların riskini azaltmadığını vurgulamalıdır. NIPT fetal yapısal anormallikleri tespit etmek için tasarlanmadığından, nöral tüp defekti taramasına ilişkin öneriler danışmanlık kapsamına dahil edilmelidir. Pozitif sonuçlar için test sonrası danışmanlık, sonucun PPV'sine ilişkin bir tartışmayı, taramanın pozitif olduğu durumun dengeli bir tanımını, belirli bir durumla ilişkili sonuçların spektrumu hakkındaki bilgileri ve NIPT sonuçlarının doğum öncesi veya sonrası tanısal test ile doğrulanması yönünde öneriyi içermelidir. Özellikle gebeliğin terminasyonu ile ilgili herhangi bir karar verilmeden önce NIPT'nin prenatal tanısal testlerle doğrulanması gerektiği vurgulanmalıdır. Ayrıca hastaların, sağlık profesyonel grupları ve savunucu kuruluşlar arasındaki işbirlikleriyle geliştirilen eğitim materyallerine erişimi sağlanmalıdır.

## Fayda ve Zararlar

Anöploidi taramasından elde edilen sonuçların zamanlaması, çeşitli seçeneklerin değerlendirilebilmesinde önemli bir husustur. İlk üç aylık dönemde tarama sonuçlarının elde edilmesi, gebeye ya erken güvence sağlar ya da taramanın pozitif çıkması durumunda, üremeye ilgili opsiyonları değerlendirmek için, tanısal testlere devam etmek için yeterli zaman sağlar. Doğumun planlamasında veya gebenin takibinin devredilmesinde değişiklikler yapılması dikkate alınması gereken konular olabilir. Ayrıca gebeliğin terminasyonu seçilirse, erken haftalarda yapılması daha güvenli ve düşük maliyetlidir. İkiz gebeliklerde daha erken tarama yapılması da faydalıdır. İkiz gebelikte anöploidinin tanısal olarak doğrulanması tekil gebeliklere göre daha karmaşıktır ve gebeliğin koryonitesinden ve gebelik yaşından etkilenir. Dizigotik ikizlerin çoğu, biri etkilenmiş fetüs ve biri öploid fetüs olmak üzere trizomi açısından diskordan olacaktır. Bu durumda hastalara selektif redüksiyonun mümkün olup

# TJODist Bülteni

olmadığı konusunda bilgi verilmelidir. Çoğu çalışma selektif terminasyonun ilk trimesterde yapıldığında daha güvenli olduğunu göstermektedir; bu da erken tarama ve tanının bir diğer avantajıdır.

ACMG 'nin sistematik kanıt derlemesi, NIPT'nin psikososyal etkisi hakkında sonuca varmak için yeterli kanıt bulamadı. Özellikle fetal değerlendirmeyle ilgili olmak üzere, hamilelikle ilgili bir dizi tarama, test veya müdahaleyle ilişkili anksiyete ve stres gibi iyatrojenik psikolojik zarar potansiyeli vardır. Doğum öncesi taramayla ilgili kaygı ve endişelerin bir kısmı, uygun test öncesi danışmanlık ile hafifletilebilir. NIPT'nin bu tür zararlara yol açma olasılığının diğer tarama türlerine göre daha fazla olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Belirtilen potansiyel zararlar, kromozom anormalliklerine yönelik her türlü doğum öncesi tarama için geçerlidir. Hiçbir çalışma, NIPT ile ilişkili potansiyel zararları geleneksel tarama yöntemleriyle birebir karşılaştırmamıştır.

Derlemelerde, gebelikteki taramalar ve özellikle NIPT ile ilgili hasta bakış açısından birtakım faydalar ve endişeler dile getirilmiştir. Ontario Sağlık Teknolojisi Değerlendirmesinde NIPT ile ilgili hasta bakış açısından testin faydaları, daha güvenilir olması, tanısal testten daha az fiziksel risk, sonuçların daha erken alınması; kaygılar ise çok yaygın ulaşılabilir olması, testin pratikliğinin bilgilendirilmiş kararlar alınmasını gözardı ettirmesi, teste ulaşmak ve maliyetle ilgili kaygılar ve yetersiz test öncesi danışmanlık olarak belirtilmiştir.

Gebelerin fetal anöploidi açısından taranması 50 yılı aşkın bir süredir yerleşik bir seçenektir. Doğum öncesi tarama yoluyla tespit edilebilen kromozom bozuklukları olan bireylerin damgalanma potansiyeli yeni bir endişe değildir. NIPT'nin bu potansiyeli geleneksel taramadan farklı şekilde etkilediğine dair hiçbir kanıt yoktur. Hasta özerkliğinin profesyonel tıbbi genetik camiasında derin kökleri vardır. Destekleyici bir ortamda tarama ve/veya test yapma konusunda bilgilendirilmiş ve ortak karar alınması önemlidir.

NIPT'nin kendisinden ziyade, test öncesi ve sonrası yetersiz danışmanlık, potansiyel ve önlenebilir zararları oluşturur. NIPT sunan sağlık profesyonelleri, düşük prevalanslı durumlar için taramanın sınırlamaları konusunda bilgili olmalıdır. Hastalar, NIPT'in faydalarını, sınırlamalarını ve risklerini ayrıntılarıyla anlatan, özellikle testin tarama niteliğini, yanlış pozitif sonuç olasılığını ve sonuçların uygun takibini vurgulayan ayrıntılı ön test danışmanlığı almalıdır. Benzer şekilde, tarama pozitif sonuçlarının anlamını ve sonuçlarını kapsamlı bir şekilde tartışmak için test sonrası danışmanlık da gereklidir.

NIPT teknolojisindeki ilerlemeler, kullanımının hasta alt gruplarını olumsuz etkileyebilecek yönlerinin üstesinden gelmeye devam ediyor. Daha önce bahsedilen, vücut kitle indeksi (BMI) yüksek olan hastalarda daha sık meydana gelen cevap alınamayan sonuçlar buna bir örnektir. Her ne kadar laboratuvarların çoğu, anneden alınan numunenin daha sonraki gebelik döneminde yeniden test edilmesi üzerine geçerli bir tarama sonucu elde edilebildiğini bildirirse de, durum her zaman böyle değildir. Yüksek BMI'ye sahip bireylerde geçerli tarama sonuçları elde etme olasılığını artıran teknolojiler takip edilmelidir çünkü bu, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki alt popülasyonlar arasında yüksek BMI'nin eşit olmayan dağılımı göz önüne alındığında, sağlık eşitliği için önemlidir. NIPT, çalışma prensibi nedeniyle, maternal kromozom dengesizlikleri veya maligniteler gibi bazı durumların insidental tespit edilmesi potansiyeli bulundurmaktadır.

100.000 hamile bireyden 25- 27'sinin gebelik sırasında, en yaygın olarak meme kanseri olmak üzere bir malignite geçirdiği tahmin edilmektedir. Malign hücrelerde meydana gelen genomik anormallikler, NIPT yapılırken tespit edilebilmektedir. NIPT sonucu, çoklu anöploidileri veya fetal tanı testiyle doğrulanmayan otozomal monozomiye gösterdiğinde, annede malignite olasılığı en yüksektir. NIPT'nin annedeki neoplazmaları tanımlamadaki duyarlılığı veya özgüllüğü ile ilgili veri yoktur. Ayrıca, bazı merkezler protokoller önermiş olsa da, NIPT sonucu neoplaziye düşündüren bireylerin değerlendirilmesine yönelik onaylanmış klinik yaklaşımlar bulunmamaktadır.

NIPT'nin bir sonucu olarak anneye ait genomik anormalliklerin tanımlanması ortaya çıkabilir. NIPT fetüste doğrulanmayan kromozomal varyantlara ilişkin şüphe uyandırdığında, laboratuvar yorumu eşliğinde parental kromozom analizi düşünülmelidir. Maternal genomik varyantların tanımlanmasının klinik fayda veya zararlarla ilişkili olup olmadığı sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Anormal geleneksel serum tarama modelleri ile anne genomik varyantları arasında bilinen bir ilişki yoktur.



# TJODist Bülteni

Mevcut bilimsel kanıtlar, NIPT'nin geleneksel taramadan daha fazla maternal durumu tespit edip edemeyeceği sorusunu yanıtlamak için yetersizdir. Ayrıca gebelik sırasında bu maternal durumları tanımlamanın göreceli risklerini/faydalarını ele alan yeterli kanıt yoktur. IDENTIFY çalışması (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04049604>) gibi devam eden çalışmalar, özellikle seçilmiş NIPT sonuçlarını takiben annedeki malignitelerin saptanmasını ele alır ve muhtemelen en uygun tedavi yöntemine ilişkin rehberlik sağlayacaktır.

ACMG 'nin sistematik kanıt derlemesi genel riskli bir popülasyonda NIPT uygulamasının ekonomik etkisini ele alan 10 çalışma belirledi. Bazı çalışmalar birinci basamak taramayı araştırırken, diğerleri ikincil taramayı (anormal geleneksel taramayı takiben) araştırdı. Üstün klinik faydası ve tüm gebelik yaşlarında kullanılabilirliği nedeniyle NIPT'nin birincil tarama olarak kullanılmasına odaklanıldı.

Ekonomik etki, hasta popülasyonu, sağlık sistemi, devlet veya üçüncü taraf ödeme yapanlar ve testin perakende veya indirimli fiyatlandırılmasının yanı sıra pozitif NIPT'nin değerlendirilmesinin alt maliyetleri de dahil olmak üzere birçok hususa bağlıdır. ACMG 'nin sistematik kanıt derlemesindeki çoğu çalışma tarama ve test maliyetlerine baktı ancak uzun dönem maliyetleri (örneğin, kromozom bozukluğu olan bir çocuğun yetiştirilmesiyle ilgili maliyetler) içermedi. Maliyet etkinliğinin tanımı hangi paydaşın bakış açısının kullanıldığına bağlı olarak değişir. Hastalar açısından gebeliğin erken döneminde güvenilir bir sonuç elde edilmesi, NIPT'nin geleneksel yöntemlere göre büyük bir avantajdır. Tek bir Tr21 vakasını tespit etmenin maliyeti, ekonomik analiz için sıklıkla kullanılır ancak erken ve güvenilir tarama sonuçlarına sahip hastaların deneyimlediği bir testin değerini yansıtmayabilir. ACMG sistematik derlemesi, mevcut literatürün çoğunun hamile bireyin değil, kamu ödeyicisinin bakış açısını ele aldığını belirledi. Bununla birlikte, NIPT ile primer taramanın belirli tarama stratejileri oluşturulduğunda maliyet etkin olabileceği sonucuna varılmıştır. NIPT'nin tanısal invaziv testleri anlamlı olarak azalttığı göz önüne alınarak değerlendirildiğinde, NIPT taramasıyla ilgili maliyet analizleri tanısal işlemlerin maliyetine göre merkezler arasında değişkenlik gösterecektir. NIPT uygulayan laboratuvarlar, ödemeyi yapan kişiye bağlı olarak testi farklı şekilde fiyatlandırır. Farklı ülkeler ve ilgili sağlık sistemleri arasında önemli maliyet farklılıklarının mevcut olması muhtemeldir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bile, cepten yapılan harcamalar ile sigorta planları tarafından ödenen tutar oldukça değişkendir, bu genellikle açıklanmaz ve bu nedenle sistematik çalışmaya uygun değildir.

NIPT'nin gebelere faydası ve değeri, testin fiyatının çok ötesindedir. Ekonomik etkiyi incelerken hasta bakış açısının faydasını ölçen hiçbir çalışma yoktur.

**Bu rehberin temel sonucu, ACMG'nin tüm hamile bireyler için yaygın trizomiler (tekil ve ikiz gebeliklerde) ve SCA'lar (tekiz gebelikler) için geleneksel tarama yerine NIPT'yi önermesidir. Bu öneri öncelikle NIPT'nin genel olarak üstün tarama özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca ilk trimesterde tek kan alımından sonuç alınabilmesinin rahatlığı da hastalar açısından avantajlıdır.**

NIPT'nin klinik pratiğe dahil edilmesi, invaziv tanısal testlerin dramatik bir şekilde azalmasıyla sonuçlanmıştır. Hastalar, bu tür testlere olan ihtiyacı ortadan kaldıracabilecek güvenilir ve doğru bir taramayı büyük bir fayda olarak görmektedirler.

En üst düzeyde bakım ve anlamlı tavsiyeler sağlamak için dikkatli ve kapsamlı danışmanlık şarttır. Bu danışmanlık için çeşitli bilgi dağıtım formatlarının daha fazla araştırılması gerekmektedir.

NIPT uygulamasının çeşitli yönlerini ele almak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. CNV taraması için daha fazla validasyon gerekmektedir. NIPT sunan sağlayıcıların eğitim ve öğretimi standartlaştırılmalı ve yeni gelişmeler ortaya çıktıkça güncellenmelidir. Pazarlama çıkarlarından uzak, sağlam temellere dayanan faydalar ve tarama sınırlamaları sağlayan bilgilendirici eğitim materyalleri geliştirilmeli ve doğrulanmalıdır. Potansiyel zararların etkisi henüz yeterince araştırılmamıştır ve farklı NIPT analizlerinde yer alan çeşitli koşullara özel olmalıdır.

NIPT, doğum öncesi bakımda uygulamaları değiştiren bir ilerleme olmuştur. Genel riskli popülasyonda kullanıma genişletilmesi, hak ettiği özen ve dikkatle uygulanmalıdır.

Tablo 1: Trizomi 21 için kullanılan geleneksel tarama yöntemleri

Metod/protokol	Saptama oranı (DR) (%)
<b><u>Birinci Trimester</u></b>	
NT sonogram	64-70
NT + serum belirteçleri (tek başına veya kombine) PAPP-A, serbest veya total $\beta$ -hCG)	82-87
<b><u>İkinci trimester</u></b>	
Maternal serum AFP, unkonjuge estriol, hCG (üçlü tarama)	69
Maternal serum AFP, unkonjuge estriol, hCG + inhibin A (dörtlü tarama)	81
<b><u>Birinci ve ikinci trimester kombine testleri</u></b>	
Entegre: NT + PAPP-A + dörtlü	94-96
Ardışık basamaklı: NT + serum belirteçleri (pozitifse tanı testi önerilir) + dörtlü (ilk test negatif ise)	95

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; AFP, alpha- fetoprotein; hCG, human chorionic gonadotropin; NT, nuchal translucency; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein A; Tr21, trizomi21. ACOG komite bülteninden hazırlanmıştır.

Tablo 2: NIPT ile geleneksel taramanın karşılaştırılması

Geleneksel tarama	NIPT
Birinci veya ikinci trimesterde	10. hafta ve sonrasında herhangi bir hafta
İki trimester kombine edilince en iyi başarı	Tek seferde test
Çoğu algoritma ultrason bağımlı	Ultrason bağımlı değil
NTD taraması içerir (ikinci trimester taraması)	NTD taraması yapmaz
SCA taraması yapmaz	Reddedilmediği sürece SCA taraması yapar
FDA onaylı değil	FDA onaylı değil
'Sonuç vermeme' olasılığı yok	%1 cevap alınamayan test sonucu
Nerdeyse %100 sağlık sigortalarınca karşılanıyor	Sağlık sigortalarınca karşılanmasında uyumsuzluk.
İkizlerde test performansı azalıyor	İkizlerde tarama performansı tekillere yakın
CNV'ler için özel bir tarama yok	Hedefli veya tüm genom CNV taraması mümkün

CNV: kopya sayı değişiklikleri, FDA: USA yiyecek ve ilaç idaresi, NIPT: non-invaziv prenatal tarama, NTD: nöral tüp defekti, SCA: sex kromozom anomalileri.

## Miyo-Inositol, Probiyotik Ve Mikrobesein Takviyesi Ile Gebe Kalma Zamanı Ve Klinik Gebelik Oranı: Nipper Randomize Çalışmanın İkincil Sonuçları

TIME-TO-CONCEPTION AND CLINICAL PREGNANCY RATE WITH A MYO-INOSITOL, PROBIOTICS, AND MICRONUTRIENT SUPPLEMENT: SECONDARY OUTCOMES OF THE NIPPER RANDOMIZED TRIAL FERTIL STERIL.2023 JUN;119(6):1031-1042.

ÖZETLEYEN: DR. NADIYE KÖROĞLU

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36754158>

### Özet

**Amaç:** Miyo-inositol, probiyotik ve mikrobesein takviyesinin gebe kalma zamanı ve klinik gebelik oranlarına etkisi olup olmadığını göstermek.

**Dizayn:** Çift-kör randomize kontrollü çalışmanın ikincil sonuçları

**Hastalar:** 18 ile 38 yaş arası Birleşik Krallık, Singapur ve Yeni Zelanda'da gebe kalmayı planlayan ancak diyabeti olmayan ve fertilitte tedavisi olmayanlar.

**Müdahale:** Standart (kontrol) destek (folik asit, demir, kalsiyum, iyod ve  $\beta$ -karoten) ile myoinositol, probiyotik ve diğer mikrobeseinler (vitamin B2, B6, B12, D, çinko) desteği ilave edilmiş destek karşılaştırılması

**Primer sonuç ölçütleri:** Randomizasyon ile spontan klinik gebeliğe kadar geçen gün sayısı ve 3,6, ve 12 aylardaki toplam gebelik oranları

**Bulgular:** 1729 kadın randomize edildi, 1437'nin verisi mevcut (%83; müdahale, n=736; kontrol, n=701). Müdahale ve kontrol grubunun gebelik açısından Kaplan-Meier eğrileri benzerdi; %20'sinin spontan gebeliğe ulaştığı zaman müdahale grubunda 90.5 gün ( %95 güven aralığı:80.7, 103.5) iken kontrol grubunda 92 gündü (76, 105.1). 3, 6 ve 12.ayda kümülatif gebelik oluşumu (yer, etnik köken, yaş, vücut kitle indeksi ve gebelik açısından düzeltilmiş) için Cox oransal tehlike oranı (HRs) müdahale ve kontrol grubunda benzerdi. Her iki grup birleştirildiğinde toplam gebeliğe kadar geçen süre gebelik öncesi vücut kitle indeksi arttıkça uzamaktadır ve beyaz kadınlara kıyasla beyaz olmayanlarda daha uzundur. Kilolu olan kadınlarda müdahale etnik kökenden bağımsız olarak kontrole kıyasla gebeliğe kadar geçen süreyi kısaltmaktadır (12-ay HR: 1.47 (1.07-2.02), p=.016; %20 sinin gebe kaldığı süre 84.5 vs 117 gün) ve kilolu / obez olmayan kadınlara kıyasla iyileştirmektedir (%20 sinin gebe kaldığı süre 82.1 gün). Buna karşın, obez olan kadınlarda gebeliğe kadar geçen süre kontrole kıyasla müdahale grubunda daha uzundu (12-ay HR: 0.69 (0.47-1.00), p=.053; %20 sinin gebe kaldığı süre 132.7 vs 108.5 gün); bu etki ağırlıklı olarak daha çok beyaz olmayan obez kadınlarda gözlenmiştir.

**Sonuç:** 1 yıl içinde gebeliğe kadar geçen süre ve klinik gebelik oranları müdahale grubunda kontrole kıyasla genelde benzerdi. Kilolu kadınlarda gebeliğe kadar geçen süre daha uzun ancak ek desteğinin kilolu/obez olmayanlara kıyasla gebeliğe kadar geçen süreyi kısaltabileceği öngörüsü olmuştur. Bunun desteklenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Fertilitte oranları tüm dünyada özellikle de yüksek gelirli ülkelerde azalmaktadır ve bu da subfertilite oranlarındaki artışla birlikte. Metabolik bozukluk ve yağ ve şekerden zengin ancak mineral ve vitaminden düşük beslenme tarzının eşlik ettiği artan obezite oranları olasılıkla katkıda bulunan faktörlerdir. Artan glisemi normal glisemik aralıkta dahi azalmış fekundabilite ile ilişkilidir. Ek olarak, birçok mikrobesein yetersizlikleri over fonksiyonlarında değişiklik ve subfertilite ile bağlantılıdır. Dolayısıyla, besin desteği metabolik sağlığı ve mikrobesein durumunu iyileştirerek genç kadınlarda üreme potansiyelini iyileştirebilir.

Inositol, endojen olarak üretilen 6-karbon poliollü, diyetten de alınmaktadır. Miyo-inositol, en fazla bulunan inositol, kalsiyum akışı ve insülin ve gonadotropinler gibi hormon sinyallerinin ikincil mesajcılar gibi membran

# TJODist Bülteni

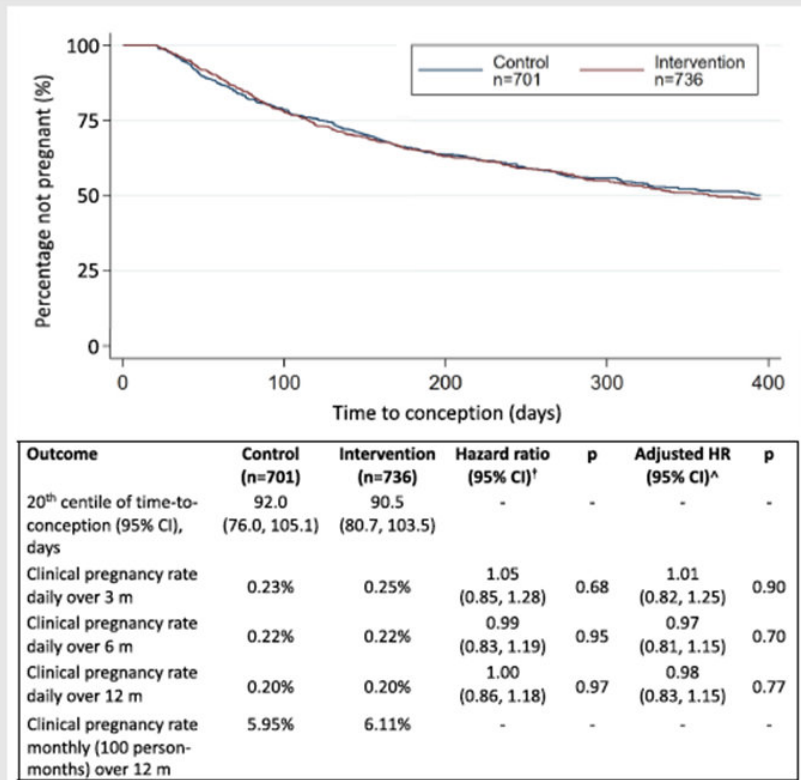
fonksiyonlarını yöneten fosfolipidlerin bir bileşenidir. Anovuluar polistik over sendromunu (PKOS) içeren çalışmaların meta-analizinde, inositol desteği ovulasyon oranları (relatif risk:2.3), menstrüel siklus düzeni (relatif risk:3.2) ve glisemi/insülin değerlerini iyileştirmekte ancak gebelik oranları üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Mikrobesin desteğinin optimize edilmesi hem over fonksiyonlarını hem de oosit kalitesini doğrudan olarak iyileştirebilir ve insülin sensitivitesi ve glukoz metabolizmasını teşvik ederek dolaylı olarak fertilitiyi arttırabilir. D vitamini eksikliği insülin direnci, metabolik sendrom ve PKOS ile birlikte kötü yardımla üreme teknikleri (YÜT) sonuçları ve düşük ile ilişkilidir. Vitamin B6 ve B12, oosit matürasyonu için gerekli olan homosistein ve DNA sentezinde görev alır ve yetersizliğinde fertilitite bozulabilmektedir.

Probiyotiklerin fertilitite üzerine pozitif etkileri olduğu gösterilmiştir. Laktobasil ve bifidobakteri içeren probiyotik destekleri ile ilgili çalışmaların meta-analizinde, PKOS'lu kadınlarda metabolik, hormonal ve inflamatuvar profillerin düzeldiği gösterilmiştir.

Miyo-inositol veya probiyotik içermeyen multivitamin desteğinin yapıldığı çalışmada gebeliğe kadar geçen sürenin %5 azaldığı bildirilmiştir. Sağlıklı glukoz metabolizması ve çocuk sağlığı için gebelik öncesi ve gebelik süresince besin desteği (NİPPer) çalışmasının ikincil sonuçlarında miyo-inositol, probiyotik ve mikrobesin desteğinin gebe kalmaya çalışan kadınlarda fertilitiyi etkisi değerlendirilmiştir. Müdahale yapılan kadınlarda spontan gebeliğe kadar geçen sürenin daha kısa olduğu ve kontrole kıyasla klinik gebelik oranlarının daha yüksek olduğu hipotez edilmiştir.

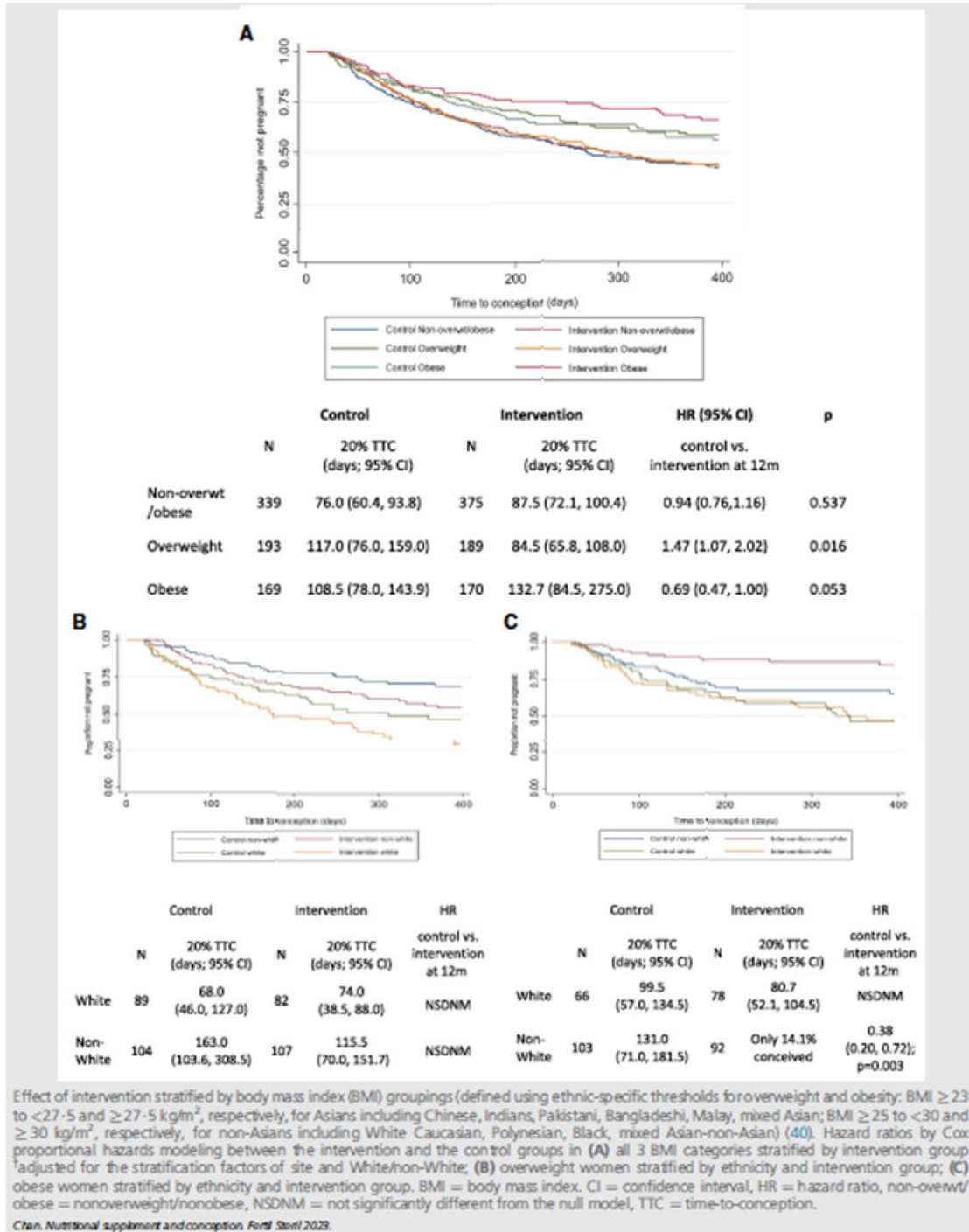
## Bulgular



Time-to-conception and clinical pregnancy rates in control and intervention groups. Kaplan-Meier plot with over-time-censoring of withdrawn cases, including initiation of fertility treatment and very early pregnancy losses. Hazard ratios by Cox proportional hazards modeling between the intervention and the control groups <sup>†</sup>adjusted for the stratification factors of site and ethnicity (5 groups), and <sup>^</sup>further adjusted for age, body mass index, and gravidity. CI = confidence interval, HR = hazard ratio, m = number of months after randomization.

Chan. *Nutritional supplement and conception. Fertil Steril* 2023.

# TJODist Bülteni



# TJODist Bülteni

## Tartışma

Bu randomize kontrollü çalışmada gebelik planlayan kadınlarda miyo-inositol, probiyotik ve mikrobesein takviyesi 1 yıla kadar gebeliğe kadar geçen süre, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından bir değişikliğe neden olmamıştır. Ancak, kilolu kadınlarda müdahale gebeliğe kadar geçen süreyi kısaltmıştır. Kilolu kadınlarda 1 yılın sonunda gebe kalma şansı kontrole kıyasla 1.47 kat daha fazladır, kilolu/obez olmayanlara eşitlenmektedir. Bu etki inflamatuvar belirteçlerin düzeltilmesi ile sağlanır (düşük CRP düzeyleri). Düşük CRP düzeyleri daha önceki çalışmalarda düzelmiş over fonksiyonu ve endometrial reseptivite dolayısıyla da gebelik şansı ve başarılı implantasyon ile ilişkilendirilmiştir.

Obez olan kadınlarda müdahale gebeliğe kadar geçen süreyi uzatmaktadır, bu etki özellikle beyaz olmayan obez kadınlara özgüdür ve müdahale grubunda 1 yıl içinde gebe kalma şansı kontrole kıyasla yarıdan daha fazla azalmaktadır. Bu çalışma bulgularına benzer şekilde, morbid obez kadınlarda miyo-inositol desteği daha az obez/kilolu kadınlara kıyasla yarar sağlamamıştır bu da besin desteğinin vücut kitle indeksi (VKİ) artış oranından etkilendiğini göstermiştir. Beklenildiği üzere, bu çalışmada artan VKİ kategorilerinde bazal CRP, HbA1c ve HOMA2-IR düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Yazarlar, obez kadınlardaki metabolik bozukluğun tek başına besin desteği ile yeterli iyileşme sağlanamayacak kadar fazla olabileceğini düşünmüştür. Beyaz olmayan obez kadınlardaki uzamış gebe kalma süresi menstrüel siklus bozukluğu, inflamasyon, HbA1c değişiklikleri ile ilişkilendirilmemiş ve gelir veya psikolojik stres ile de açıklanamamıştır.

## Sonuç

Genel olarak, standart mikrobesein takviyesi ile karşılaştırıldığında kombine miyo-inositol, probiyotik ve mikrobesein takviyesi alan kadınlar, 1 yıl içinde benzer doğal gebe kalma süresi ve klinik gebelik oranları gösterdi. Besin takviyesinin kilolu/obez olmayanlara kıyasla kilolu kadınlarda gebeliğe kadar geçen süreyi kısaltma potansiyeli olsa da özellikle beyaz olmayan etnik kökende obezite ile zaten yetersiz olan doğurganlığı daha da olumsuz etkileyebilir. Bu etkinin desteklenmesi ve altta yatan mekanizmaların anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Düşük Gradlı Seröz Over Kanseri: Konsensüs Raporu

LOW-GRADE SEROUS OVARIAN CANCER: EXPERT CONSENSUS REPORT ON THE STATE OF THE SCIENCE

ÖZETLEYEN: DR. HARİKA YUMRU ÇELİKSOY

Link: <https://ijgc.bmj.com/content/33/9/1331>

### Giriş

Epitelyal over kanserlerinin %10'undan azını temsil eden over veya peritonun düşük gradlı seröz karsinomu diğerleriyle karşılaştırıldığında daha iyi prognoza sahiptir. Ancak, genellikle genç kadınlarda teşhis edilmesi ve yıllarca süren etkisiz tedaviler dolayısıyla düşük yaşam kalitesine yol açması nedeniyle önem arz eder. Düşük gradlı seröz karsinomun moleküler olarak diğer over kanserlerinden farklı olduğu ve tedavisinde özel bir yaklaşım gerektirdiği kabul edilmelidir.

### Düşük Gradlı Seröz Karsinomun Patolojik Tanımı

DSÖ tarafından 2020'de 'düşük gradlı malign özelliklere sahip invaziv seröz neoplazm' tanımı kabul edilmiştir. 'Non-invaziv düşük gradlı seröz karsinom' teriminin kullanılması önerilmez. Mikroinvaziv düşük gradlı seröz karsinom/mikroinvazyonlu seröz borderline over tümörünün prognozu ise, düşük gradlı seröz karsinomdan daha iyidir ve borderline over tümörü gibi tedavi edilmelidir.

### İnvaziv İmplantlı Seröz Borderline Over Tümörünün Patolojik Tanımı

İnvaziv peritoneal implantlarla birlikte olan seröz borderline over tümörün ve ileri evre düşük gradlı seröz karsinomun klinik davranış açısından eşdeğer olup olmadığı açık değildir. Evre III/IV düşük gradlı seröz karsinomların çoğu primer tedaviden sonra tekrarlar iken, invaziv implantlar bulunan ileri evre seröz borderline over tümörleri için tekrarlama riski de en az %30'dur. 2014 yılında DSÖ'nün invaziv peritoneal implantlı borderline tümör terminolojisinde metastatik düşük gradlı seröz karsinom olarak değişiklik yapması, Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği'nin (ESGO) eski terimi kullanması nedeniyle tartışmalara yol açmıştır. ESGO'ya göre, invaziv implantlara sahip seröz borderline tümör, ileri evre düşük gradlı seröz karsinomdan ayrı olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca ESGO, ekstra-ovaryen invaziv veya non-invaziv implantlarla seyreden seröz borderline tümörlerin primer tedavisi için adjuvan sistemik tedavi verilmesine karşıdır.

Mevcut uzman paneli, prognostik bir faktör olarak invaziv hastalığın boyutunun iyi araştırılmadığını ve gelecekteki araştırmaların odak noktası olması gerektiğini düşünmektedir. Tablo 1 bu terimleri ve bunların uygun yönetimini özetlemektedir.

### Non-invaziv İmplantlı Seröz Borderline Tümörün Klinik Davranışı

Non-invaziv implantların daha sonra düşük gradlı seröz karsinom riskini en az %15-20 arttırdığı görülmektedir. Vang ve ark.'nın Danimarka'da iki kanser kayıt merkezindeki popülasyona dayalı kohort çalışması, non-invaziv implantlılar için düşük gradlı seröz karsinomun nüks etme riskinin arttığını (%16), ancak invaziv implantlılarda olduğu kadar yüksek olmadığını gösterdi (%32). Non-invaziv implantları olan seröz borderline tümörü hastalarının sağkalım oranınının 10 yılda >%90 olduğu rapor edilmiştir. Bu hastalar, eğer rezidüel hastalık yoksa adjuvan tedaviye ihtiyaç duymaz, ancak tanıdan 5 yıl veya daha uzun süre sonra nüksler meydana gelebileceği için uzun süreli klinik takip gerektirir.



## **Yüksek Gradlı Seröz Karsinomla İlişkili Düşük Gradlı Seröz Karsinomun Klinik Davranışı**

Düşük gradlı seröz karsinomun, yüksek gradlı seröz karsinomla ilişkili olması veya sonradan ortaya çıkması nadirdir. Yüksek gradlı seröz karsinom yaygınrsa, kanser yüksek gradlı seröz karsinom gibi tedavi edilmelidir.

## **Düşük Gradlı Seröz Karsinom Tümörünezi**

Mevcut kanıtlar, düşük gradlı seröz karsinomun de-novo veya seröz borderline tümör tanısından sonra ortaya çıktığını göstermektedir. Tümör oluşumunun mekanizmaları, özellikle de mitojenle aktiveleştirilen protein kinaz (MAPK) değişikliğini içermeyenlerin, iyi tanımlanmamıştır ve daha fazla araştırma gerektirmektedir. MAPK yolu değişiklikleri tümörlerin %50'sinde belirgindir. Düşük gradlı seröz karsinomun fallop tüpü epitelyal progenitör hücrelerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı tartışmalıdır. Düşük gradlı seröz karsinomda AGR3-pozitif silyer hücrelerin varlığı ve düşük gradlı seröz karsinomun %60'ının silyalı seröz borderline tümörlerle ilişkili olduğunun gözlemlenmesi, silyalı olmayan sekretuar fallop tüpü epitel hücreleri dışında alternatif bir hücre kökenine işaret edebilir. Düşük gradlı seröz karsinomun önlenmesinde fırsatçı salpenjektomiye destekleyen hiçbir kanıt mevcut değildir.

## **Tedavi Duyarlılığı için Biyomarkerlar**

MAPK değişiklik durumu, mitojenle aktiveleştirilen hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (MEK) inhibitörlerine karşı daha yüksek bir yanıtla ilişkili olabilir; ancak MAPK değişikliği olmayan hastalarda da aktivite gözlenir. Düşük gradlı seröz karsinomun MEK inhibitörlerine duyarlılığı öngörmek için uygun bir biyo-belirteç bilinmemektedir.

Yüksek östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) durumu genel sağkalımın artışıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak ER-pozitif hastalık hormonal tedavinin etkinliği ile ilişkili değildir. Düşük gradlı seröz karsinomun endokrin tedavisine duyarlılığı için uygun bir biyo-belirteç bilinmemektedir.

## **Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri**

Parite, ilk doğumda ileri yaş ve oral kontraseptif kullanımı daha düşük seröz borderline tümör riski ile ilişkili görünmektedir. Buna karşılık, infertilite ve hormon replasman tedavisinin seröz borderline tümör riskinde artış ile ilişkili olduğu görülmektedir.

Düşük gradlı seröz karsinom kohortlarında genellikle %0 ile %5 arasında değişen oranlarda BRCA mutasyonu gözlemlenmiştir. Düşük gradlı seröz karsinomun BRCA ile ilişkili olduğu kabul edilmez. Ancak epitelyal over kanseri olan tüm hastalar gibi düşük gradlı seröz karsinomlu hastaların da germline teste tabi tutulması önerilmektedir.

NCCN ayrıca, hem düşük gradlı seröz karsinom hem de yüksek gradlı seröz karsinom için somatik tümör testi de dahil olmak üzere, bir tümör moleküler analiz paneli önermektedir. Somatik tümör test paneli minimum KRAS, HRAS, NRAS, BRAF, NF1 ve BRCA değişikliklerini kapsamalıdır.

## **Düşük Gradlı Seröz Karsinomda Prognostik Faktörler**

Primer tedavinin sonunda rezidüel hastalık ve genç yaş ( $\leq 35$  yaş), kötü prognozla ilişkilidir. Genel olarak MAPK değişikliği, iyi prognoz ile ilişkilidir.

## Görüntüleme Teknikleri

NCCN, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET)-BT veya manyetik rezonans görüntülemeyi (MRI) önermektedir. Tek bir optimal görüntüleme tekniği yoktur; ancak panelistlerin çoğunluğu BT'yi PET-BT'ye tercih etmektedir.

## İLK YÖNETİM

### Primer Sitoredüktif Cerrahi

Düşük gradlı seröz karsinomda tam rezeksiyonun sağlanması idealdir. Bununla birlikte, bu hastalığın kemoterapiye duyarlılığının düşük olması göz önüne alındığında, tam rezeksiyonun gerçekleştirilmesi olası olmasa bile, yine de cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir.

### Fertilite Koruyucu Cerrahi

Yeterli veri olmasa da panelistler, kapsamlı cerrahi evrelemenin ardından evre IA-C1 düşük gradlı seröz karsinomlu hastalarda fertilite koruyucu cerrahinin bir seçenek olduğu konusunda hemfikirdir. İleri evre hastalıkta ise fertilite koruyucu cerrahinin uygun olup olmadığı tartışılmalıdır. Kompleks bir kist veya CA-125'in yükselmesi gibi, rezeksiyon gerektirebilecek işaretler üzerinde anlaşmaya varılamamıştır. Bazı klinisyenler bu tür hastaları 3 ayda bir ultrasonla takip edip, overi mümkün olduğu kadar uzun süre koruma taraftarıyken, bazıları ise doğumdan sonra diğer overi de alma taraftarıydı.

### Oosit Toplama

Etkilenmemiş overden oosit toplanması, düşük gradlı seröz karsinomu olan hastalar için bir seçenektir. Düşük gradlı seröz karsinomlu hastalarda over stimülasyonunun riskleri bilinmemektedir. Kontrollü over stimülasyonu sırasında serum estradiol seviyeleri 10 kat artabilir; bununla birlikte, oosit ve/veya embriyo veriminden ödün vermeden over stimülasyonu sırasında gonadotropinlerle birlikte bir aromataz inhibitörü (letrozol) uygulanarak pik estradiol seviyeleri azaltılabilir.

### Neoadjuvan Kemoterapi

Çalışmalarda raporlanan neoadjuvan kemoterapi için düşük yanıt oranları (%4-36) kemorezistansı göstermektedir. Neoadjuvan hormonal tedavi kombinasyonlarının yararlı olup olmadığı bilinmemektedir. Düşük gradlı seröz karsinomlu hastalarda neoadjuvan fulvestrant+ abemaciclib'in kullanıldığı bir pilot çalışmadan elde edilen ön veriler, %47'lik umut verici bir yanıt oranı göstermiştir. Mevcut uzman paneli, tam cerrahi sitoredüksiyonun yapılamaz olduğu düşünüldüğünde bile, cerrahiye neoadjuvan kemoterapiye tercih etmektedir. Yani neoadjuvan kemoterapi tercih edilen bir yaklaşım değildir.

### Primer Sistemik Terapi

Panel, NCCN ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO)-ESGO kılavuzlarındaki önerileri kabul etmektedir. Aromataz inhibitörleri, retrospektif verilerde tamoksifenden daha üstün görünmektedir.

### Hipertermik İntraperitoneal Terapi (HIPEC)

Düşük gradlı seröz karsinomun primer tedavisinde HIPEC'in rolü yoktur.

## Takip

İlk yılda her 3 ayda bir, 2. yılda her 4 ayda bir, 3-5. yıllarda her 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir kez görüntüleme dikkate alınmalıdır (nüks olmadığında). Bununla birlikte, yalnızca CA-125 takibi yerine görüntülemeye öncelik verilmeli ve aromataz inhibitörü alan hastalarda kemik mineral yoğunluğu da izlenmelidir.

## NÜKS İÇİN YÖNETİM

### Sekonder Sitoredüktif Cerrahi

Tekrarlayan düşük gradlı seröz karsinomu olan 41 hastanın retrospektif analizi, sistemik tedaviden önce sekonder sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalarda uzun süreli progresyonsuz sağkalım ve uzun süreli genel sağkalım gösterdi. Doğrudan sekonder sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalarda ortalama sağkalım 83 ay iken, sistemik tedavi alan hastalarda 33 ay gözlemlendi ( $p=0,09$ ). Beş randomize faz II/III çalışmanın analizi sonucunda, düşük gradlı histolojiye sahip hastalarda platine duyarlı ve platine dirençli hastalık arasında progresyonsuz sağkalım ( $p=0,91$ ) veya genel sağkalım ( $p=0,25$ ) açısından anlamlı bir fark yoktu. Başka bir Cox regresyon analizi, nüks eden hastalarda sekonder sitoredüktif cerrahi sonrası asit ve rezidüel hastalığın bağımsız olarak kötü progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğunu gösterdi.

Nüks eden her hastada jinekolojik onkolog tarafından sekonder sitoredüktif cerrahi düşünülmelidir. Dikkatle seçilmiş hastalarda tersiyer cerrahi, dördüncül cerrahi ve ötesi bile klinik fayda sağlayabilir. Düşük gradlı seröz karsinomlu hastalarda kemoterapiye duyarlılığının düşük olması nedeniyle, platin duyarlılığı ve platin direncine ilişkin standart tanımlar, düşük gradlı seröz karsinomda geçerli değildir ve sekonder sitoredüktif cerrahi için spesifik seçim kriterleri belirsizliğini korur.

### Nüks için Sistemik Tedavi

Tedavi seçenekleri arasında klinik çalışmalar, MEK inhibitörleri, hormonal tedavi, kemoterapi (daha önce kemoterapi almamış hastalar için platin bazlı kemoterapi ve platin bazlı veya platin olmayan, bevasizumab ile birlikte veya bevasizumab olmadan tekrarlayan kemoterapi) veya BRAF V600E pozitif tümörler için dabrafenib+trametinib , tek ajan olarak bevasizumab yer alır. NCCN kılavuzlarıyla uyumlu seçenekler önerilmektedir. Standart bir tedavi sıralaması mevcut değildir. Devam eden çalışmalar mevcuttur.

Panel, bevasizumab ve MEK inhibitör tedavisinin hastanın barsak hareketlerinde bozukluk gelişmeden önce daha erken dönemde kullanılmasının dikkate alınmasını tavsiye etmiştir. En iyi hormonal tedavi bilinmemektedir. Daha önce belirtildiği gibi aromataz inhibitörleri tamoksifene göre daha üstün görünmektedir. İmmünoterapinin ise bilinen bir rolü yoktur.

## Sonuç

Bu uzman paneli tarafından geliştirilen fikir birliği beyanları, düşük gradlı seröz karsinomlu hastaları yönetmede yardımcı olurken, gelecekteki araştırmalar ve daha iyi hasta bakımı için alanlar sağlayacaktır.

**Table 1** Pathologic terminology for low-grade serous tumors and treatment recommendations

Current term	Chemotherapy appropriate <sup>43 120</sup>	Former terminology <sup>6 121</sup>
Serous borderline tumor	No	Atypical proliferative serous tumor, serous tumor of low malignant potential
Micropapillary serous borderline tumor	No	Non-invasive low-grade serous carcinoma
Serous borderline tumor with microinvasive low-grade serous carcinoma	No	–
Serous borderline tumor with non-invasive implant(s)	No	–
Serous borderline tumor with invasive implant(s)/metastatic low-grade serous carcinoma	May be considered	–
Ovarian low-grade serous carcinoma	May be considered	–

**Table 2** Agents used for treatment of recurrent low-grade serous carcinoma with prospective data available

Agent	Study	Response rate
Liposomal doxorubicin	GOG-0281/LOGS and MILO/ENGOT-ov11	3% (1/40); 14% (9/66)
Topotecan	GOG-0281/LOGS and MILO/ENGOT-ov11	0% (0/8); 0% (0/9)
Weekly paclitaxel	GOG-0281/LOGS and MILO/ENGOT-ov11	9% (1/11); 15% (4/26)
Tamoxifen	GOG-0281/LOGS	0% (0/27)
Letrozole	GOG-0281/LOGS	14% (6/44)
Trametinib	GOG-0281/LOGS	26% (34/130)
Binimetinib	MILO/ENGOT-ov11	16% (32/198)

**Table 3** Ongoing studies in low-grade serous carcinoma

Study name	Phase	Setting	Intervention	Identifier
NRG-GY019	III	Adjuvant	Carboplatin/paclitaxel x6 followed by letrozole maintenance vs letrozole maintenance alone	NCT04095364
LEPRE trial	III	Adjuvant	Carboplatin/paclitaxel x6 vs letrozole	NCT05601700
MATAO	III	Adjuvant	Carboplatin/paclitaxel followed by letrozole vs placebo	NCT04111978
GOG-3026	II	Recurrent	Letrozole in combination with ribociclib	NCT03673124
WO42178/ENGOT-GYN2/ GOG-3051/BOUQUET	II	Recurrent	Multiple biomarker driven arms	NCT04931342
	II	Recurrent	Rogorafenib in combination with fulvestrant	NCT05113368
The FUCHSia Study	II	Recurrent	Fulvestrant	NCT03926936
PERCEPTION	II	Recurrent	Carboplatin-based chemotherapy in combination with pembrolizumab	NCT04575961
	II	Recurrent	Liposomal doxorubicin in combination with peposertib	NCT04092270
ENGOT-ov60/GOG-3052/ RAMP-201	II	Recurrent	Avutometinib (VS-6766) in combination with defactinib	NCT04625270

## Stres Üriner İnkontinanstaki Tvt İle Tot Operasyonlarını Karşılaştıran Prospektif Randomize Bir Çalışmanın Uzun Dönem Sonuçları

LONG-TERM RESULTS OF A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL COMPARING TENSION-FREE VAGINAL TAPE VERSUS TRANSOBTURATOR TAPE IN STRESS URINARY INCONTINENCE HEINI SALO1 · HENRI SOVA1 · JOHANNA LARU1 · ANNE TALVENSAARI MATTILA1 · VIRVA NYSSONEN1 · MARKKU SANTALA1 · TERHI PILTONEN1 · SARI KOIVUROVA1 · HENNA RIIKKA ROSSI1 INTERNATIONAL UROGYNECOLOGY JOURNAL 2023; 34: 2249-2256

ÖZETLEYEN: DR. AYŞE ÖZGE ŞAVKLI

Link: <https://doi.org/10.1007/s00192-023-05527-z>

### Özet

#### Giriş ve Hipotez

Bu çalışmanın amacı minimal invazif midüretal sling (MÜS) cerrahisinin uzun vadeli etkinliğini araştırmak ve stres üriner inkontinans (SÜİ) ve stres dominant mikst üriner inkontinansın (MÜİ) tedavisinde kullanılan retropubik (TVT) ve transobturator (TOT) yöntemleri arasındaki uzun dönem sonuçlarını randomize kontrollü bir çalışmayla karşılaştırmaktır.

#### Yöntem

Bu çalışma, Ocak 2004 ile Kasım 2006 arasında Oulu Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde yürütülen daha önceki prospektif randomize bir çalışmanın uzun vadeli bir takip çalışmasıdır. Orijinal çalışmada 100 hasta TVT (n=50) veya TOT (n=50) grubuna randomize edilmiştir. Ortalama takip süresi 16 yıldır ve subjektif sonuçlar uluslararası standartlaştırılmış ve doğrulanmış anketler kullanılarak değerlendirilmiştir.

#### Bulgular

Uzun süreli takip verileri 34 TVT hastası ve 38 TOT hastasından elde edilmiştir. MÜS ameliyatından 16 yıl sonra, TVT (11,88'e karşı 5,00,  $p<0,001$ ) ve TOT (11,05'e karşı 4,95,  $p<0,001$ ) gruplarında IUSS ameliyat öncesi skora göre anlamlı düzeyde düşüş göstermiştir; bu da MÜS cerrahisinin uzun vadeli başarısının iyi olduğunu göstermektedir. Her iki grupta da TVT ve TOT ameliyat prosedürlerini karşılaştırırken, doğrulanmış anketlere göre uzun vadeli takipte subjektif iyileşme oranları, çalışma grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

#### Sonuç

MÜS cerrahisi, SÜİ ve stres dominant MÜİ'nin tedavisinde uzun vadeli iyi sonuçlara sahiptir. TVT ve TOT prosedürlerinin subjektif sonuçları, 16 yıllık takip sonrasında benzerdir.

#### GİRİŞ

Stres üriner inkontinans (SÜİ), fiziksel efor sırasında veya hıçırma veya öksürme sırasında istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanırken, sıkışma inkontinansı aciliyet ile ilişkili istemsiz idrar kaybıdır. Mikst üriner inkontinans (MÜİ) hastanın hem stres hem sıkışma tip idrar kaçırma şikayetlerinin olmasıdır. SÜİ kadın popülasyonunun %40-50'sini etkiler ve bunların %18'i MÜİ'tan yakındır. Bu, kadınların yaşam kalitesi (QoL) üzerinde derin etkisi olan büyük bir sosyal yük oluşturmaktadır. Ayrıca, sağlık bakım maliyetleri üzerindeki etkisi de önemlidir. SÜİ ve MÜİ için risk faktörleri yaş, doğum sayısı ve obeziteyi içerir ve idrar kaçırma prevalansının popülasyon yaşlandıkça ve obezite oranı arttıkça artması muhtemeldir.

# TJODist Bülteni

Üriner inkontinansın ilk basamak tedavisi konservatif olup yaşam tarzı değişikliklerini (kilo kontrolü, sigarayı bırakma vb.) ve fizyoterapiyi içerir. Ancak, konservatif tedavi genellikle yetersizdir. Bu nedenle minimal invazif mid üretral sling (MÜS) operasyonları şu anda SÜİ için cerrahi tedavinin altın standardıdır. MÜİ'de tedavi, baskın inkontinans tipine göre bireysel olarak seçilir. TVT ilk olarak 1995 yılında tanımlanmıştır, minimal invazif olması ve düşük komplikasyon oranları ile yüksek başarı oranlarına (%84-95) sahiptir. Ancak, nadir de olsa, mesane, barsak ve majör damar yaralanmaları gibi komplikasyonlar nedeniyle 2001 yılında TOT tekniği geliştirilmiştir. TOT prosedürlerinde iki teknik kullanılır: dıştan içeriye (TOT) veya içten dışarıya (TVT-O) teknikleri. Çeşitli çalışmalar, kısa süreli (1-5 yıl) takipte TVT ve TOT (TOT ve TVT-O) tekniklerinin objektif ve subjektif sonuçları arasında anlamlı bir fark olmadığını kanıtlamıştır. Uzun vadeli takip konusunda daha az çalışma vardır ve bunların çoğu MÜS prosedürleri için karşılaştırılabilir başarı oranları göstermiştir. Ancak bazı çalışmalar TVT'nin TOT'tan daha iyi sonuçlara sahip olabileceğini öne sürmektedir. MÜS cerrahisinin amacı inkontinansı azaltmak ve böylece subjektif hayat kalitesini iyileştirmek olduğundan, ameliyatın etkinliğinin bir ölçüsü olarak doğrulanmış anketler yaygın olarak uygulanmıştır. En sık kullanılan anketler Üriner İnkontinans Şiddet Skoru (UISS), Pelvik Taban Distres Envanteri (PFDI-20) ve Hasta Global İyileşme İndeksi'dir (PGI-I).

Bu çalışmanın amacı, ortalama 16 yıllık takipte minimal invazif MÜS cerrahisinin etkinliğini araştırmak ve uzun dönem takipte SÜİ ve MÜİ tedavisinde TVT ve TOT yöntemlerinin subjektif sonuçlarını randomize kontrollü olarak karşılaştırmaktır.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, MÜS ameliyatının uzun vadeli sonuçlarını, SÜİ veya stres dominant MÜİ'den yakınan 100 kadın üzerinde yapılan önceki prospektif, randomize kontrollü bir çalışmayla karşılaştıran 16 yıllık bir takip çalışmasıdır. Orijinal çalışma protokolü bölgesel etik kurul tarafından onaylanmış ve mevcut çalışma ise Finlandiya'nın Kuzey Ostrobothnia hastane bölgesinin onayına sahiptir (124/2020). Tüm hastalar Ocak 2004 ve Kasım 2006 tarihleri arasında Oulu Üniversite Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde ameliyat edilmiştir. Orijinal çalışmada hastalar kapalı ve numaralandırılmış zarflarla TVT (n=50) veya TOT (n=50) prosedürüne randomize edilmiştir. Orijinal RKÇ'de power analiz yapılmamış ve bu nedenle post hoc gücü, her iki grupta da %85 başarı oranına sahip, %5'lik bir eşdeğerlik marjı olmayan ve  $\alpha=0,05$  olan, daha düşük olmayan bir çalışma varsayarak %17 hesaplanmıştır. Preoperatif SÜİ ve inkontinans şiddeti uluslararası standartlaştırılmış ve doğrulanmış iki anket ile değerlendirilmiştir: UISS ve Detrusor İnstabilite Skoru (DIS). Anket maddeleri günlük aktivitelere, iş hayatına, cinsel hayata, ped kullanımına ve psikolojik sağlığa olan etkisini değerlendiren soruları içermektedir. UISS anketinin maksimum puanı 20'dir ve 8 puanın üzerindeki puanlar ciddi inkontinans olarak kabul edilmiştir. Aşırı aktif mesane semptomlarının derecesi, 0 ile 20 arasında değişen bir skorla DIS anketi kullanılarak tahmin edilmiştir;  $\leq 7$  puan, SÜİ'yi ve  $>7$  puan, sıkışma veya MÜİ'yi gösterir. Operasyonun anlık başarısını değerlendirmek için operasyondan 3 ay sonra UISS ve DIS skorları hastane hasta kayıtlarından toplanmıştır.

Bu uzun vadeli takip çalışmasında, orijinal prospektif randomize çalışmadaki tüm hastalar çalışmaya dahil edilmeye çalışılmıştır. 100 hastadan 3'ü takip sırasında vefat etmiştir (3'ü TVT grubunda). Hastalarla posta yoluyla ya da mektuba yanıt alınamaması durumunda telefonla iletişime geçilmiştir. Uzun vadeli takip verileri, ameliyat öncesi ile aynı uluslararası standartlaştırılmış ve doğrulanmış anketler (UISS ve DIS) kullanılarak toplanmıştır. Cerrahinin sağlık üzerindeki etkisi, ameliyat öncesi durumla karşılaştırıldığında 1'in "çok daha iyi"ye ve 7'nin "çok daha kötü"ye karşılık geldiği 1-7 arası bir ölçeğe sahip olan PGI-I anketi [17] ile ölçülmüştür. Cerrahinin etkileri kötü (PGI-I 1-4) ve iyi (PGI-I 5-7) uzun vadeli sonuçlar olarak ikiye ayrılmıştır. Pelvik taban semptomları, PFDI-20 kullanılarak maksimum 100 puanla değerlendirilmiştir. UISS, DIS, PGI-I ve PFDI-20 anketleri posta yoluyla gönderilmiş, mektupla yanıt alınamaması durumunda telefonla görüşme yapılmıştır.

# TJODist Bülteni

İstatistiksel analiz için IBM SPSS İstatistik versiyon 28 kullanılmıştır. Sürekli değişkenler standart sapma veya çeyrekler arası aralığa sahip ortalama veya medyan olarak, kategorik değişkenler ise yüzde olarak hesaplanmıştır. Sürekli değişkenlerdeki farklılıklar, duruma göre bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiş ve kategorik parametrelerdeki farklılıkları analiz etmek için eşleştirilmiş örneklem t testi ve Ki-kare testi kullanılmıştır. İki taraflı p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

72 hastadan yanıt ve onam alınmıştır; bunların 34'üne TVT, 38'ine TOT uygulanmıştır (**Şekil 1**). Yirmi beş hasta yanıt vermemiştir. Yanıt vermeyenlerin yaşı  $73,88 \pm 10,81$ 'e karşı  $69,36 \pm 7,53$ 'e göre daha yaşlıdır ( $p < 0,001$ ) ve başlangıç vücut kitle indeksi (BMI) takipte kalanlara göre daha düşüktür ( $26,84 \pm 4,22$ 'ye karşı  $27,04 \pm 3,86$ ,  $p < 0,001$ ).

Ayrıca, ameliyat öncesi UISS, yanıt vermeyen grupta yanıt veren gruba göre daha yüksektir ( $12,08 \pm 3,87$  vs  $11,44 \pm 3,43$ ,  $p < 0,001$ ) ve ameliyat öncesi DIS, yanıt vermeyen grupta yanıt veren gruba göre daha düşüktür ( $6,36 \pm 2,77$  vs  $6,45 \pm 2,85$ ,  $p < 0,001$ ). Ayrıca yanıt vermeyenlerin UISS'si ( $3,20 \pm 4,32$  vs  $1,24 \pm 2,33$ ,  $p < 0,001$ ) ve DIS ( $4,68 \pm 2,95$  vs  $4,03 \pm 2,66$ ,  $p < 0,001$ ) ameliyattan sonraki 3 ayda daha yüksektir (**Ek Tablo 1a**). Yanıt vermeyenlerde TVT ve TOT grupları karşılaştırıldığında, ameliyat öncesi özelliklerde veya 3. ayda UISS veya DIS skorlarında anlamlı bir fark yoktur (**Ek Tablo 1b**). Ameliyat öncesi hasta özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Ortalama takip süresi TVT grubunda  $15,94 (\pm 0,78)$  yıl, TOT grubunda  $16,11 (\pm 0,80)$  yıldır. Ameliyat öncesi ortalama BMI TOT grubunda TVT grubuna göre biraz daha yüksektir ( $27,95 \pm 3,79$  vs  $26,06 \pm 3,76$ ,  $p = 0,039$ ). Çalışma grupları arasında hastaların ortalama yaşı veya ameliyat öncesi UISS veya DIS açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. TVT grubunda daha önce histerektomi yapılmış hasta sayısı 9 (%26,5), TOT grubunda ise 11 hasta (%28,9) idi ( $p = 0,815$ ). Daha önce TVT grubunda 3 (%8,8) hastaya, TOT grubunda ise 3 (%7,9) hastaya kolporafi uygulanmıştır ( $p = 0,887$ ). Hiçbir hastaya daha önce MÜS ameliyatı yapılmamıştır. TVT grubunda 1 hasta (%2,9), TOT grubunda 3 hasta (%7,9) daha önce Burch ameliyatı geçirmiştir ( $p = 0,360$ ; **Tablo 1**).

16 yıllık takipte UISS skoru, 3 aylık skora göre her iki grupta da artmış bulunmuştur, ancak skorlar hala ameliyat öncesi skorlardan anlamlı derecede düşüktür. Bu da her iki işlemin uzun vadeli başarısını göstermektedir (**Şekil 2a**). TVT ve TOT karşılaştırıldığında, iki grubun ameliyat öncesi UISS'leri benzerdir (TVT:  $11,88 \pm 3,54$  vs TOT:  $11,05 \pm 3,35$ ,  $p = 0,482$ ). 3 aylık takipte TVT grubu ile TOT grubu arasında UISS açısından fark yoktur (UISS  $0,85 \pm 1,71$  vs  $1,59 \pm 2,76$ ,  $p = 0,361$ ). 16 yıllık takipte UISS TVT grubu ve TOT grubunda benzerdir ( $5,00 \pm 5,76$  vs  $4,95 \pm 4,16$ ,  $p = 0,374$ ; **Şekil 2b**).

Ameliyattan 16 yıl sonra çalışma grupları arasında PGI-I skorunda (TVT'de  $2,0 \pm 2$ , TOT'da  $2,0 \pm 3$ ,  $p = 0,417$ ) anlamlı bir fark bulunmamıştır (**Şekil 3a**). PGI-I skoru iyi ve kötü sonuçlar olarak ikiye ayrıldığında, TVT grubuyla karşılaştırıldığında TOT grubunda kötü sonuçlar bildiren hasta sayısının yaklaşık iki katı vardır ( $11$  [%28,9] vs  $5$  [%15,6],  $p = 0,186$ ), ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. PGI-I'deki değişkenlik TOT grubunda TVT grubuna göre daha yüksektir. MUS ameliyatından sonra uzun vadeli kötü sonuç bildiren kadınlar daha yaşlıdır ( $55,44 \pm 8,13$  yıl vs  $51,26 \pm 6,92$  yıl,  $p = 0,045$ ) ve ameliyat öncesi BMI'ları ( $28,76 \pm 4,24$  vs  $26,49 \pm 3,70$ ,  $p = 0,042$ ) daha yüksektir.

PFDI-20 skorları TVT grubunda ve TOT grubunda eşittir ( $18,68 \pm 16,02$  vs  $16,32 \pm 11,40$ ,  $p = 0,730$ ; **Şekil 3b**). Benzer şekilde DIS, hem 3 aylık takipte (TVT'de  $4,09 \pm 2,77$ , TOT'da  $3,97 \pm 2,59$ ,  $p = 0,974$ ) hem de 16 yıllık takipte (TVT'de  $6,66 \pm 3,96$ , TOT'da  $6,11 \pm 2,99$ ,  $p = 0,665$ ) gruplar arasında benzerdir.

## TARTIŞMA

Prospektif bir randomize kontrollü çalışmanın uzun vadeli takip çalışması, SÜİ ve stres dominant MÜİ'nin tedavisi için MÜS ameliyatının uzun vadede iyi bir subjektif sonuca sahip olduğunu göstermiştir. TVT ve TOT prosedürleri için benzer subjektif sonuçlar bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla bu, karşılaştırılabilir çalışma gruplarıyla daha önceki bir randomize kontrollü çalışmanın çalışma popülasyonunu kullanan ve operasyonun başarısıyla ilgili faktörleri standartlaştıran ilk uzun vadeli takip çalışmasıdır.

Bu çalışma, MÜS ameliyatından sonra uzun süreli takipte iyi subjektif sonuçlar göstermiştir. Hastalarımızın çoğunda ameliyat öncesi ciddi inkontinans (UISS>8) mevcuttu. 3 aylık takip sonuçlarına göre UISS, ameliyat öncesi skora göre anlamlı derecede düşüktü ve bu da MÜS işlemlerinin iyi bir primer başarısı olduğunu göstermiştir. 16 yıllık takipten sonra bile UISS, ameliyat öncesi skordan önemli ölçüde daha düşük bir seviyede kalmıştır ve bu da MÜS'in uzun vadeli başarısının iyi olduğunu göstermiştir. Ayrıca ameliyattan 16 yıl sonra TVT ve TOT grupları arasında PGI-I skorunda anlamlı bir fark bulunmamıştır. PGI-I skorunu iyi (1-3) ve kötü (4-7) sonuçlara böldüğümüzde, fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, TOT grubunda kötü sonuçlar bildiren hasta sayısı TVT grubuna göre biraz daha fazladır. Ancak PGI-I skoruna göre subjektif sonuçları kötü olan hastaların yaşı ve BMI'ları daha yüksekti, bu da TVT ve TOT grupları arasındaki hafif farkı açıklayabiliyordu. Bulgularımız, MÜS ameliyatının SÜİ tedavisinde uzun vadede iyi bir etkinliğe sahip olduğunu gösteren önceki çalışmalarla karşılaştırılabilir niteliktedir. Braga ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma, TVT ameliyatı için 20 yıllık takipte subjektif ve objektif iyileşme oranlarını sırasıyla %88,8 ve %91,7 olarak göstermiştir. Benzer sonuçlar, TVT operasyonu sonrası hastaları 17 yıllık takiple analiz eden ve sırasıyla %83,9 ve %78,6'lık objektif ve subjektif iyileşme oranları bildiren Bakas ve ark. tarafından da bulunmuştur. Ancak çalışmamızın uzun takip süresine yalnızca birkaç yayın uymaktadır ve bu yayınlar genellikle bizim çalışmamızdan daha küçük çalışma popülasyonlarıyla yürütülmüştür. Üstelik bu yayınların hiçbirinde TVT ve TOT grupları arasında randomize bir operasyon tekniği kullanılmamıştır. Çalışmamızda 16 yıllık takip sonrasında inkontinans semptomlarında gözlenen hafif artış, yaşlanma ve yaşam tarzı gibi birçok nedenden kaynaklanıyor olabilir. MÜS ameliyatının sonucunun uzun vadede bir miktar kötüleşmesi mümkündür; ancak sonuçlarımıza göre sonuçlar yine de ameliyat öncesine göre önemli ölçüde daha iyiydi.

Bildiğimiz kadarıyla retropubik ve transobturator MUS tekniklerinin sonuçlarını karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma, hastaların özellikleri ve cerrahların deneyimi gibi operasyon başarısı ile ilgili kafa karıştırıcı faktörler göz önüne alındığında, uzun süreli takipte TVT ve TOT prosedürleri arasındaki subjektif sonuçlarda herhangi bir fark olmadığını göstermiştir. 16 yıllık takipte, idrar kaçırma şiddetinin, pelvik taban fonksiyonunun ve doğrulanmış anket skorlarına göre postoperatif iyileşmenin, TVT ve TOT gruplarında benzer olduğunu bulduk. Bu sonuçlar, TVT ve TOT prosedürlerinin uzun vadeli etkinliğinin eşitliğini gösteren diğer birkaç çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. Maggiore ve ark. tarafından hazırlanan geniş bir sistematik inceleme ve meta-analiz ve Ford ve ark. tarafından yapılan bir Cochrane veri tabanı incelemesi TVT ve TOT arasında uzun vadeli subjektif iyileşme oranları açısından hiçbir fark göstermemiştir. Tartışmalı bir şekilde, Tulokas ve diğerleri tarafından yakın zamanda Finlandiya kayıtlarına dayalı bir çalışma yapılmıştır. SÜİ tedavisinde TVT'nin TOT'dan daha iyi uzun vadeli etkinliğe sahip olabileceğini ileri sürmüştür (SÜİ için yeniden ameliyat riski TVT sonrası %2,6, TOT sonrası %10,6, OR=3,6). Yaptıkları çalışmada etkinlik değerlendirmesi, hastane kayıtlarından elde edilen ameliyat verilerine dayanıyordu. Ancak hastaların vücut kitle indeksi, yaşı veya cerrahın öğrenme eğrisi gibi ameliyatın sonucuyla ilişkili olduğu bilinen karıştırıcı faktörler dikkate alınmamıştır. Üstelik çalışma gruplarındaki hasta sayısı da önemli ölçüde farklılık gösteriyordu (3.280'e karşı 245). TVT grubundaki hasta sayısının fazla olması, cerrahların TVT yöntemiyle daha az kullanılan TOT yöntemine göre daha fazla deneyime sahip olabileceğini ve bunun da yanlılığa yol açabileceğini göstermiştir. Offiah ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, ameliyattan sonraki 12 yıllık takipte, TVT'nin SÜİ tedavisinde TOT'dan önemli ölçüde üstün olduğu bulunmuştur (TVT grubunda %41,8'e karşı TOT grubunda %21,8). Bu çalışmadan farklı olarak onların çalışmalarında birden fazla cerrah vardır. Richter ve ark. tarafından yapılan çok merkezli, randomize TOMUS çalışmasında, 1 yıllık takipte TVT, TOT'tan hem objektif olarak (%80,8'e karşı %77,7), hem de subjektif olarak (%62,2'ye karşı %55,8) daha



# TJODist Bülteni

yüksek bir tedavi başarı oranına sahipti. Ayrıca, TOMUS çalışmasına yönelik 5 yıllık bir takip çalışması yürütülmüş olup TVT'nin TOT'dan daha yüksek bir tedavi başarı oranına sahip olduğu gösterilmiştir (%51,3'e karşı %43,4) [26]. Ancak hastaların TVT ve TOT prosedürlerinden subjektif memnuniyeti benzerdir (%79'a karşı %85). Ayrıca Tommaselli ve ark. tarafından yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analizde, TOT, TVT'den neredeyse iki kat daha düşük subjektif iyileşme oranıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak bu çalışma seçilmemiş hastaları ve randomize olmayan çalışmaları içermektedir. Önceki çalışmalardaki tutarsızlık, hasta popülasyonunun heterojenliğinden, ameliyat yöntemlerinin ve cerrahın deneyimlerinin değişkenliğinden, çalışma tasarımlarındaki farklılıklardan ve takip sürelerinin uzunluğundan kaynaklanıyor olabilir.

TVT prosedürü, SÜİ tedavisinde etkili bir şekilde kullanılan ilk minimal invazif MÜS ameliyatıdır. TVT prosedürü, hastaları nadir fakat yine de TOT prosedürü kullanılarak önlenilecek ciddi komplikasyonlara (mesane ve bağırsak perforasyonu, şiddetli kanama) maruz bırakabilir. Ayrıca TVT bantları, TOT bantlarına göre daha fazla postoperatif idrar yapma zorluğuna ve postoperatif de novo aciliyete neden olabilir. De novo aciliyet açısından, 16 yıllık takipte TVT ve TOT grupları arasında eşit oranda aşırı aktif mesane semptomları gösteren eşdeğer bir postoperatif DIS bulduk. Dolayısıyla sonuçlarımız, her iki teknik için de de novo aciliyet insidansının yaklaşık %7-10 olduğu önceki çalışmalarla uyumludur. İnkontinansın nüksetmesine veya TVT ve TOT tekniklerinden sonra tekrar inkontinans cerrahisi ihtiyacına ilişkin veriler tartışmalıdır ve bunları mevcut verilerle değerlendiremedik.

Yüksek yanıt oranı (%72), uzun süreli takip ve prospektif randomize kontrollü dizayn bu çalışmanın güçlü yönleridir. Bu çalışma, temel özelliklerde minimal farklılıklar (yani TOT grubunda biraz daha yüksek BMI) içeren önceki bir RKÇ'ye dayanan ilk uzun vadeli çalışmadır. Jinekolojik inkontinans cerrahisinin ana odak noktası olan subjektif tedaviyi değerlendirmek için geçerliliği kanıtlanmış anketler kullanılmıştır. Ayrıca prosedürler deneyimli bir cerrah tarafından gerçekleştirilmiş ve öğrenme eğrisi etkisinin klinik sonuç üzerindeki yanlılığı azaltılmıştır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlayıcı yönleri de bulunmaktadır. Çalışmadaki hasta sayısı oldukça azdır ve vaka sayısının sınırlı olması, çalışma grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların hafife alınmasına neden olabilir. Ayrıca, yüksek yanıt oranına rağmen, eksik veriler hafif bir yanlılığa neden olabilir; yanıt vermeyenler daha yaşlıydı, daha şiddetli inkontinansları vardı ve MÜS'in anlık başarısı daha düşüktü; bu da uzun süreli değerlendirme üzerinde hafif bir etkiye sahip olabilir. Doğrulanmış bir anket kullanarak subjektif iyileşme oranını analiz edebilmiş olmamıza rağmen, postoperatif ağrının değerlendirilmemesi ve objektif bir iyileşme oranının olmaması sınırlamalar olarak değerlendirilebilir. Dahası, PFDI-20 anketi yalnızca idrar kaçırmadaki zorlukları değerlendirmeyi değil, pelvik taban problemlerini araştırmayı amaçlamaktadır. Hastaların genel sağlık durumu hakkında tam bilgiye sahip değildik ve subjektif semptom değerlendirmesi, özellikle yaşlılar ve/veya hafıza bozukluğu olan hastalar olmak üzere tüm çalışma vakalarında tamamen güvenilir olamazdı. Her ne kadar cerrahın deneyimini standardize edebilmiş olsak da, bu sonuçların daha az genellenebilir olmasını sağlar ve bir cerrahın bir yöntemi diğerine göre tercih etmesi veya daha fazla uzmanlığa sahip olması mümkündür. Son olarak, yeniden operasyon ihtiyacını ve farklı cerrahi yöntemlere bağlı komplikasyon sayısını değerlendirmede verilerimiz sınırlıydı.

Midüretal askı cerrahisi, konservatif tedavinin semptomlarda yeterli rahatlama sağlamadığı durumlarda SÜİ için minimal invazif ve etkili bir tedavi yöntemidir. Başlangıçta odak noktası TVT yöntemi idi ancak TVT sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar TOT yöntemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Ancak etkinliklerine ilişkin kanıtların ve uzun dönemli takip verilerinin bulunmaması nedeniyle bu iki yöntemden birinin diğerine üstünlüğü konusunda belirsizlikler oluşmuştur. Bir RKÇ'yi ileriye dönük olarak takip etmemiz, MÜS ameliyatı başarısıyla ilgili faktörler standardize edildiğinde uzun vadeli takipte TVT ve TOT prosedürlerinin subjektif iyileşme oranı açısından eşit derecede etkili olduğunu göstermektedir. Bu uzun vadeli takipte sunulan sınırlı sayıda kadın örneğine rağmen, bu çalışma gelecekteki meta-analizlerde de faydalı olabilecek aydınlatıcı veriler sunmaktadır. Farklı MUS tekniklerine bağlı komplikasyon ve yeniden operasyon ihtiyacı açısından ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sonuçları göz önünde bulundurarak cerrahın en iyi deneyimine göre yöntemin seçilmesini öneririz.

**Table 1** Preoperative patient characteristics

Characteristic	TVT ( <i>n</i> =34)	TOT ( <i>n</i> =38)	<i>p</i> value
Preoperative BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.06±3.76	27.95±3.79	<b>0.039</b>
Age at operation (years)	50.94±7.65	53.58±7.10	0.081
Preoperative UISS	11.88±3.54	11.05±3.35	0.482
Preoperative DIS	7.03±2.98	5.95±2.67	0.469
Prior hysterectomy	9 (26.5%)	11 (28.9%)	0.815
Prior colporrhaphy	3 (8.8%)	3 (7.9%)	0.887
Prior Burch	1 (2.9%)	3 (7.9%)	0.360

Data are shown as mean (standard deviation) or numbers (percentages)

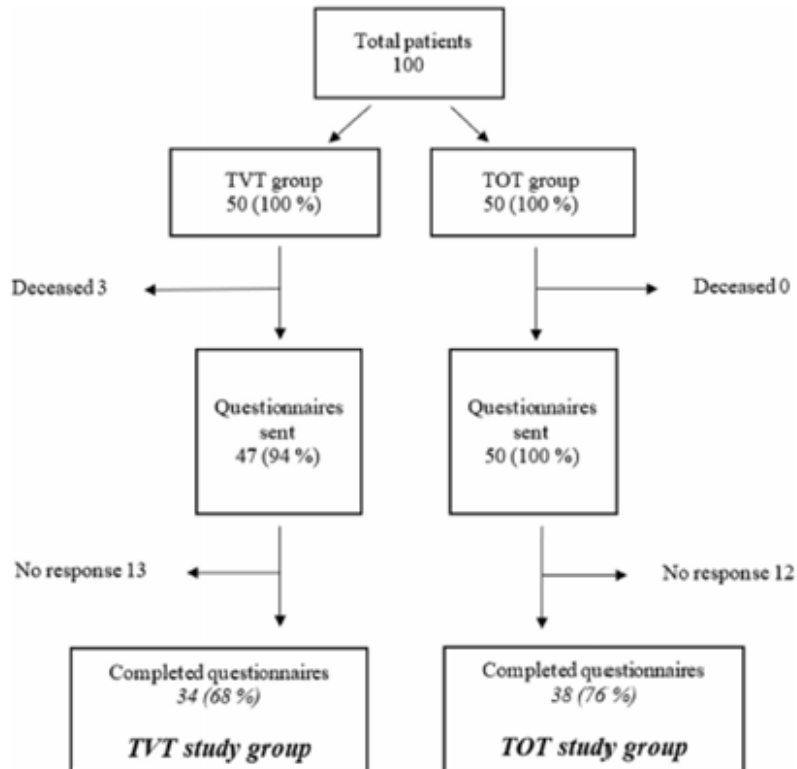
Significance tests for continuous variables were performed by using the independent samples *t* test or the Mann-Whitney *U* test, as appropriate

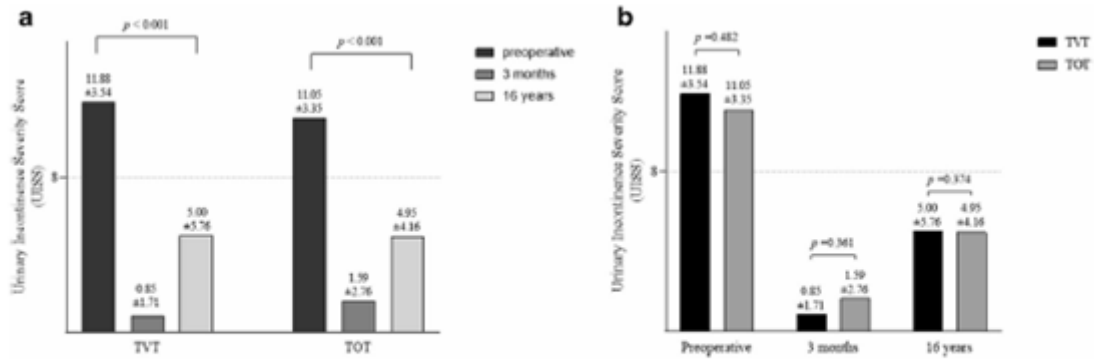
*p* value < 0.05 was considered significant

TVT tension-free vaginal tape, TOT transobturator tape, BMI Body Mass Index; UISS Urinary Incontinence Severity Score, DIS Detrusor Instability Score

Statistically significant values (*p* < 0.05) are presented in bold

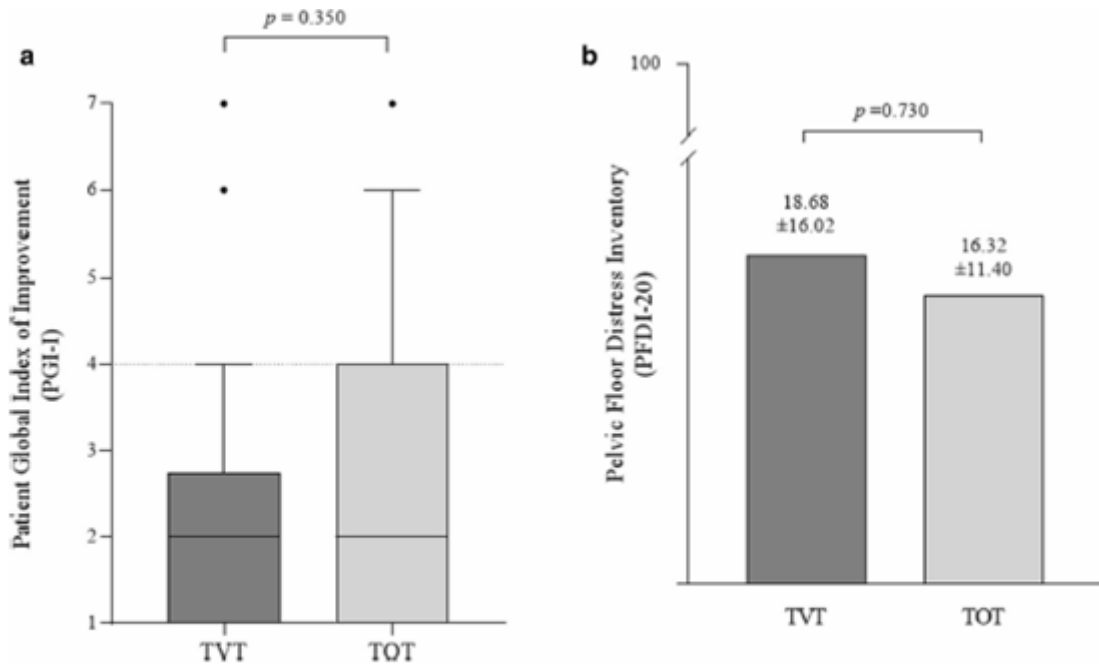
**Fig. 1** Flowchart and description of the study population, *n* (%). TOT transobturator tape, TVT tension-free vaginal tape
































**Fig.2 a** The effectiveness of tension-free vaginal tape (TVT) and transobturator tape (TOT) based on Urinary Incontinence Severity Score (UISS) preoperatively, at 3 months, and at 16 years after the operation.  $p$  values according to paired samples  $t$  test. **b** Comparison

of UISS preoperatively, at 3 months, and at 16 years after the operation between TVT and TOT groups. More than 8 points in the UISS is considered as severe incontinence (dashed line)



**Fig.3 a** Patient Global Index of Improvement (PGI-I) at 16 years after the operation. Box-plot whiskers stand for 10th percentile and 90th percentile of the data set. **b** Pelvic Floor Distress Inventory

(PFDI-20) at 16 years after the operation.  $p$  values according to independent-samples  $t$  test. TOT transobturator tape, TVT tension-free vaginal tape

-  5 Haziran 2022 - Gebelik Öncesi ve Gebelikte Hangi Testleri Nasıl Yapalım? Güncel Durum Nedir?
-  15 Mayıs 2022 - Endometrioziste 2022 Yılında Neredeyiz?
-  13 Ekim 2019 - Jinekolojik Onkoloji Güncel Yaklaşımlar
-  15 Eylül 2019 - Preterm Doğum
-  19 Mayıs 2019 - Vakalar ile Fetal M55 / Yüz / Spina / İskelet / Kalp / Toraks / GIS / GÜS / Doppler / Plasenta
-  14 Nisan 2019 - Jinekolojik Endoskopide Doğrular ve Yanlışlar
-  24 Mart 2019 - Maternal Mortalite ve Morbidite Nedenleri ve Nasıl Azaltabiliriz?
-  17 Şubat 2019 - İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi ve IVF Dışı Yönetimi
-  13 Ocak 2019 Jinekolojide ve Cinsel Yaşamda Sık Karşılaşılan Sorunlar ve Çözümleri
-  23 Aralık 2018 Üreme Endokrinolojisi 2019: Yeni Ne Var?
-  18 Kasım 2018 Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi ve Doğum Zamanlanması
-  14 Ekim 2018 Jinekolojik Onkolojide Preinvaziv Hastalık Yönetimi ve Organ Koruyucu Yaklaşımlar
-  16 Eylül 2018 Ürojinekolojide yenilikler - 2018
-  20 Mayıs 2018 Jinekolojik Onkoloji
-  8 Nisan 2018 İntrapartum Yönetim
-  11 Mart 2018 Jinekolojide Ednoskopik Uygulamalar
-  11 Şubat 2018 Endometriozis ve Genel Jinekoloji
-  14 Ocak 2018 Gebelikte Hipertansif Hastalıklar ve Komplikasyonları
-  17 Aralık 2017 Endokrin + Genel Jinekoloji
-  05 Kasım 2017 Ürojinekoloji + Cinsel Disfonksiyon
-  15 Ekim 2017 Obstetrik Kanamalar ve Malpraktis
-  18 Haziran 2017 Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite
-  28 Mayıs 2017 Prenatal Tanı ve Gebelik İzleniminde Tartışmalı Konular
-  30 Nisan 2017 Jinekolojide Endoskopi Uygulamaları
-  19 Mart 2017 Jinekolojide Karşılaşılan Onkolojik Sorunlar
-  12 Şubat 2017 Ürojinekoloji, Pelvik Ağrı ve Cinsel Disfonksiyon
-  15 Ocak 2017 Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite