



# TJODist Bülteni

## Eylül-Ekim 2020

Başkandan



Değerli meslektaşlarımız,

TJOD İstanbul Bülteni Eylül-Ekim 2020 sayısı ile hepinize merhabalar, bülten editoryal ekibi ve TJOD İstanbul yönetim kurulu olarak hepinizin sağlıklı olmasını dileriz...

COVID\_19 ile mücadelede hayatını kaybeden hekim ve sağlık çalışanlarını saygı ile anıyor, aile ve yakınlarına sabırlar diliyoruz. Bu zor süreçte emek harcayan tüm sağlık çalışanlarına da teşekkür ederiz.

Değerli üyelerimiz, COVID\_19 nedeniyle İçişleri Bakanlığı derneklerin genel kurul toplantılarını geçici olarak askıya almıştır. Haziran-2020 başı yapmayı planladığımız TJOD İstanbul Genel Kurulu bu nedenle yapılamamıştır. İçişleri Bakanlığı bu kısıtlamayı 31.10.2020 tarihine kadar uzatmıştır, yeni bir kısıtlama olmaz ise Kasım-2020 ayı içinde yapmayı planlıyoruz, gerekli

detaylar daha sonra sizler ile paylaşılacaktır...

TJOD İstanbul toplantılarına katkı yapan hocalarımıza, destek veren tüm firmalara ve toplantıların organizasyonunu yapan **Figure Kongre çalışanlarına** yönetim kurulu olarak ayrı ayrı teşekkür ederiz...

TJOD İstanbul Bülteni bu sayısında bir çok makale bulacaksınız, yararlı olmasını dileriz. Bu makalelerin özetlenmesi ve bugüne kadar tüm bültenlerin hazırlanmasında emek harcayan Editörlerimiz **Barış Ata, Engin Oral** ve editöryel üyelerimiz **Engin Çelik, Berna Aslan Çetin, Hakan Erenel, Sinem Ertaş, Nadiye Dugan Köroğlu, Verda Alpay Türk, Engin Türkeldi, Cenk Yaşa** ve webmaster **Hakan Köyağası**'na yönetim kurulu olarak teşekkür ederiz...

Sevgi ve Selamlar.

Eylül 2020

TJOD İstanbul YK adına  
**Dr. Ahmet Gül**  
TJOD İstanbul Başkanı



# TJODist Bülteni

Editörden



Değerli Meslektaşlarım,

Hayatımızın bir parçası haline gelen ve bir süre daha böyle kalacak gibi görünen pandemide yeni bir bültenle beraberiz.

Artık hayatımızın parçası haline gelen COVID19'dan sıkıldığımızı ve diğer konulara da geri dönmemiz gerektiğini düşünerek makalelerimizi COVID dışı konulardan seçtik.

**İnfertilite makalemizin** özeti her endometrial polip'in alınmasına gerek olmadığı. Benzeri sonuçları gösteren başka retrospektif çalışmalar da var. Onbeş yıl önce yayınlanan bir randomize kontrollü çalışma (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15760959/>) polipektomi ile gebelik oranlarının arttığını bildirmiş olsa da detaylı bakıldığında bu sonuçlar da tartışmalıdır. Bu sayıdaki çalışmada polip yeri ve boyutu dikkate alınmamış olmamakla beraber, kendi uygulamam da polipler fundustan uzaklaştıkça ve küçüldükçe olumsuz etkilerinin daha da azaldığını düşünüyorum. Bir cm altı polipler fundal olmadıklarında sadece IUI değil, IVF sikluslarında bile her zaman siklusu iptal etmiyorum veya histeroskopi yapmıyorum.

**Kronik pelvik ağrı makalemiz** bir derleme olduğundan çoğu konuya yüzeysel değiniyor, ve içerisinde kullanılan bazı kesin ifadelerin arkasının ne kadar dolu olduğuna dair şüphelerim olmakla beraber güzel okunuyor ve bu sık rastlanan ve tedavisi sıkıcı olabilen konuda fikir veriyor.

**Gebelik makalemiz** COVID 19 ve vertikal transmisyon ile ilgili. Konunun neden tartışmalı kaldığı makale okununca daha iyi anlaşılıyor.

**Gebelik ve antidepresan kullanımı** sık karşılaştığımız sorulardan. Bu sayıda yeni bir analizi sizler için hazırladık.

**Fetal gelişim kısıtlılığı izlemi** ile ilgili güncel kılavuzlardan birisini bu sayıda bulacaksınız.

**Konizasyon geçiren kadınlarda HPV aşısının yeri** var mı diğer bir soru. Bunun yanıtını da Almanya'dan gelen bir meta-analizde bulacaksınız.

**Cenk Yaşa, Hakan Erenel, Engin Çelik, Engin Türkgeldi, Sinem Ertaş ve Verda Alpay'a** emekleri için huzurunuzda teşekkür ederim.

İyilik ve sağlık dilekleriyle,

**Dr. Barış Ata**

barisata@ku.edu.tr

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

# TJODist Bülteni

## TJOD İstanbul Yönetim Kurulu

Dr. Ahmet Gül (Başkan)  
Dr. Recep Has (2. Başkan)  
Dr. Funda Güngör Uğurlucan (Sekreter)  
Dr. Veli Mihmanlı (Sayman)

## Editörler

Dr. Barış Ata  
Dr. Engin Oral

## Üyeler (Soyadı Sırası)

Dr. Halil Aslan  
Dr. Barış Ata  
Dr. Burcu Özmen Demirkaya  
Dr. Albert Kazado  
Dr. Engin Oral  
Dr. Abdullah Tüten  
Dr. Gökhan Yıldırım

## Bültene yardımcı olan Editöryel Üyeler

Dr. Verda Alpaya  
Dr. Engin Çelik  
Dr. Hakan Erenel  
Dr. Sinem Ertaş  
Dr. Engin Türkgeldi  
Dr. Cenk Yaşa

**Üyelik Formu**

Derneğimize aşağıdaki unvanlardan birine sahip olan **Avrupa yakasında görevli Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları** üye olabilmektedir! (Emekli doktorlarımız Avrupa yakasında ikamet ediyorlarsa üye olabilirler.) Formu eksiksiz doldurup otomatik olarak **e-mail adresinize gelecek doğrulama** işlemi ardından formunuz ulaşacak ve değerlendirilmeye alınacaktır.

Unvan (\*)

Ad Soyad (\*)

Doğum Tarihiniz (\*)  /  /

Cinsiyet (\*)  
 Kadın  
 Erkek

Vatandaşlık no (\*)

Anne adı (\*)

Baba Adı (\*)

Kurum Tipi (\*)

Kurumunuz (\*)

**Derneğimize Üyelik Formu**

## İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON TEDAVİLERİNDE FOLLİKÜLER FAZDA SAPTANAN ENDOMETRİAL POLİPLERİN ETKİSİ

IMPACT OF ENDOMETRIAL POLYPS DETECTED DURING THE FOLLICULAR PHASE OF INTRAUTERINE INSEMINATION TREATMENTS  
VALERIE SCHUTYSER, SAMUEL SANTOS-RIBEIRO, MICHEL CAMUS, LIESE BOUDRY, MICHEL DE VOS, HERMAN TOURNAYE,  
CHRISTOPHE BLOCKEEL REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE, 2020 JUL;41(1):62-68. DOI: 10.1016/J.RBMO.2020.03.004.

Özetleyen: **Dr. Engin Türkgeldi**

Link <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32456968>

### Giriş

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) tedavisi gören hastaların folliküler fazdaki takiplerinde endometrial poliplere, %1-8 arasında rastlanmaktadır. Ultrason (USG) takipleri sırasında polip tanısı koyulması halinde ne yapılması gerektiği konusu yönergelerde net değildir ve klinisyen karar vermekte zorlanabilir.

Poliplerin etiyojisi net olmamakla birlikte, östrojenik uyarının etkisi olduğu ve obezite, hormon replasman tedavisi, ovaryan stimülasyon, tamoxifen tedavisinin risk faktörlerinden bazıları olduğu bilinmektedir. Poliplerin, sperm transportu ve embriyo implantasyonunu etkileyerek fertilité üzerine negatif bir tesiri olduğu düşünülmektedir.

Poliplerin bir kısmının spontan regrese olma ihtimali varsa da, polip rezeksiyonun hem spontan hem de intrauterin inseminasyon (IUI) tedavisindeki kümülatif gebelik oranlarını artırdığı bilinmektedir. Öte yandan tedavi sırasında USG takiplerinde saptanan poliplerin yönetimi tartışmalıdır.

Bu çalışmada, intrauterin inseminasyon tedavilerinde folliküler fazda saptanan endometrial poliplerin kümülatif canlı doğum oranlarına etkisi araştırılmıştır.

### Materyal ve Metod

Bu çalışma Belçika'da, Centre for Reproductive Medicine of Universitair Ziekenhuis Brussel'da, yürütülmüştür. Mayıs 2009-Mart 2017 arasında, doğal takip veya ovaryan stimülasyon (Klomifen sitrat veya FSH) sonrası IUI yapılan hastaların dosyaları incelenmiştir. Endikasyonlar arasında erkek faktörü, ovulatuvar bozukluklar, eşcinsel veya tek ebeveyn olmak, ve açıklanamayan infertilite yer almaktadır. Tedaviye başlamadan önceki bazal muayenede polip saptanan ve polipektomi yapılan hastalar çalışmaya alınmamışlardır.

Çalışma grubunda tedavi sırasında foliküler fazda endometrial polip saptanan hastalar (139 kadın), kontrol grubunda foliküler fazda polip saptanmayan hastalar (6467 kadın) yer almıştır. Her hasta çalışmaya bir kez alınmış olup, 3 ardışık IUI sikluslarına kadarki veriler ele alınmıştır.

Normo-ovulatuvar hastalar doğal siklus sonrası, oligomenoreik hastalara klomifen sitrat veya FSH ile stimülasyon sonrası IUI uygulanmıştır. IUI için, total progresif motil sperm sayısının en az 1 milyon olması gerekmekte olup, luteal faz desteği klinisyenin tercih ettiği durumlarda günde 3 kez 200 mg mikronize vajinal progesterone ile sağlanmıştır.

Çalışmanın sonlanım noktası, en çok 3 IUI siklusunu sonrası kümülatif canlı doğum oranı (KCDO) olarak belirlenmiştir.

## Sonuçlar ve Yorum

Çalışma grubundaki 139 kadına toplam 340 siklus, kontrol grubundaki 6467 hastaya toplam 14807 siklus tedavi uygulanmıştır.

Çalışma grubundaki kadınların ortalama yaşı 35.4 iken, kontrol grubundaki hastaların ortalama yaşı 33 olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.01$ ). Ovaryan stimülasyon alanların oranı ise sırasıyla %13.7 ve %15.9 olup, benzerdir ( $p=0.48$ ).

Sperm analizi sonuçları benzer bulunmakla birlikte, çalışma grubu ve kontrol grubundaki 14mm'den büyük folikül sayısı sırasıyla 1.7 ve 1.3'tür ( $p < 0.01$ ). Çalışmadaki polip çapı ortalaması 10.35 mm'dir (Aralık: 2-33mm).

Çalışma grubundaki kümülatif gebelik oranları, regresyon analizi öncesinde çalışma grubunda %24.1, kontrol grubunda %33'tür ( $p=0.03$ ). Fakat kadın yaşı, beden kitle indeksi, gonadotropin kullanımı, peak östradiol seviyesi, 14mm üstü follikül sayısı, sperm sayısı ve motilite faktörleri kullanılarak yapılan multivariate Cox regresyon analizi sonrasında, polip varlığının kümülatif canlı doğum oranlarına etkisi olmadığı ortaya konmuştur ( $p=0.19$ , adjusted hazard ratio 0.742, 95% confidence interval 0.477–1.156). Bu analize göre tedavi sonucunu anlamlı olarak etkileyen faktörler arasında kadın yaşı, beden kitle indeksi ve 14mm'den büyük folikül sayısı sayılabilir. Takipten kaybolan hastalar hesaplama dışına alındığında da sonuç benzer bulunmuştur.

Çalışmanın zayıf yönleri arasında retrospektif olması, polip grubundaki düşük hasta sayısı, poliplerin yeri ve boyutunu dikkate almaması, ve tubal faktörün kesin olarak ekarte edilmemiş olmaması sayılabilir.

Bu çalışmaya göre, yaş ve diğer faktörlerin regresyon analizi ile düzeltilmesiyle birlikte, kümülatif canlı doğum oranlarının, foliküler fazda ilk kez polip saptanan hastalarda daha düşük olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, tedavinin iptali, polipektomi ve nekahat süresi hesaba katıldığında, tedaviyi bu polipler nedeniyle ertelemek, zaman kaybına neden olabilir. Prospektif veya randomize kontrollü çalışmalar, polip yerleşimi ve boyutu ile beraber bunların yönetimi konusunda daha güvenilir bilgiler sunacaklardır.

**TABLE 3 MULTIVARIATE COX REGRESSION, ADJUSTED MODEL**

	aHR (95% CI)	P-value
Polyp	0.742 (0.477-1.156)	0.19
Age at insemination	0.959 (0.949-0.968)	<0.01
FSH stimulation	1.101 (0.955-1.270)	0.19
Sperm concentration	0.999 (0.997-1.000)	0.06
Sperm motility	0.998 (0.988-1.008)	0.68
Number of follicles larger than 14 mm	1.072 (1.011-1.137)	0.02
Body mass index	1.011 (1.000-1.021)	0.04

aHR, adjusted hazard ratio.

## KRONİK PELVİK AĞRIYA GÜNCEL YAKLAŞIM; TEDAVİ EDEN JİNEKOLOG NEYİ BİLMELİDİR?

UPDATES IN THE APPROACH TO CHRONIC PELVIC PAIN: WHAT THE TREATING GYNECOLOGIST SHOULD KNOW  
CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY 2019; VOLUME 62, NUMBER 4, 666-676 ERIN T CAREY, KRISTIN MOORE.

Özetleyen: **Dr. Cenk Yaşa**

Kaynak: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31524660/>

Kronik pelvik ağrı (KPA) değerlendirmesi ve yönetimi kadar çelişkili bir konu jinekoloji pratiğinde bulunmamaktadır. KPA hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyen, sağlık kurumlarına başvuruya sebep olan üreme çağındaki kadınların % 14-24'ünde görülen benign ağrı bozukluğudur. Amerikan Kadın Doğum Cemiyeti (ACOG) KPA'yı en az 6 aydan daha fazla süren, nonsiklik şekilde görülen, pelvis, ön karın duvarı, sırtın alt kısmı veya kalça gibi yerleşim yerlerinde ortaya çıkan ve fonksiyonel bozukluk ya da tıbbi yardım almayı gerektirecek kadar ciddi bir ağrı olarak tarif etmektedir. Ancak bu tanım pudental nöraljiden, ağrılı mesane sendromuna kadar uzanan geniş bir aralıktaki teşhisleri kapsayacak şekilde olduğundan özgün değildir.

Klinikte yüksek oranda karşılaşılmamasına rağmen kısıtlı tedavi seçenekleri olması ve durumun oturmuş bir anlayışı olmamasından dolayı sağlık çalışanları tarafından ihmal edilmektedir. Etiyolojisi tam olarak anlaşılmış olmasa da tanı, değerlendirme veya yönetim olarak tam bir oturmuş algoritması olmayan fiziksel ve psikolojik semptomların kompleks bir bütünüdür.

### Kronik Üst Üste Binen Ağrı Durumları

KPA'nın altta yatan etiyolojisinde ürolojik, gastrointestinal, jinekolojik, nörolojik, muskuloskeletal ve psikososyal durumlardan biri olurken genellikle birden fazla durum katkıda bulunmaktadır (**Tablo 1**). Bazen tek bir neden bulunmakta ve o nedene özgü tedavi ile birlikte ağrı tamamen geçebilmektedir. Çoğunlukla ise ağrının tek bir nedenden kaynaklandığı düşünülmekle beraber üst üste binen semptomların birliktelik gösterdiği bir bozukluk olarak klinikte karşımıza çıkmaktadır. Bu klinik senaryoda teşhis gölgelenmekte ve özgün bir nedenin tanımlanması çoğu vakada çok zor olmaktadır.

Bir çok ağrı durumunun birbirleriyle ilişkisinin olduğu yönünde artmış bir bilinçlenme söz konusudur. Temporomandibular bozukluk, fibromyalji, irritable barsak hastalığı (İBH), vulvodini, kronik yorgunluk sendromu, interstisiyel sistit/ağrılı mesane sendromu, endometriozis, kronik gerilim tipi baş ağrısı, migren ve kronik bel ağrısı kronik üst üste binen ağrı durumlarına örnektir. Bu duruma sahip kadınların görülme sıklığını belirlemek her ne kadar zor olsa da klinikte çok sık olarak karşılaşıldığı düşünülmektedir.

### Viseroviseral viserosomatik birleşimi

Klinik olarak pelvik kavitedeki organların birbirlerine yakınlığı nedeniyle KPA'nın tam kaynağı bulunamayabilir. Tek bir organ sistemi ilk kaynak olsa da, zamanla sinir yoluyla ağrılı uyarıların (inflamasyon, sinir hasarı, endometriozis, hormonal durum) üst üste gelmesi ağrı sinyallerini masum bir organ sistemine taşıyabilir. Kolon, rektum, mesane ve uterus kaynaklanan ağrılı aferent uyarı pelvik viseradan arka kök ganglionlarına hypogastrik, pelvik ve pudental sinirler ile taşınır.

Viseral organların primer KPA nedeni olmasının yanında muskuloskeletal organların bozuklukları da genellikle duruma eşlik etmektedir. Pelvik bölgedeki sempatik sinir lifleri ve viseral ağrı lifleri genellikle somatik lifler ile birlikte taşınır. Viseradan kaynaklı ağrılı uyarı spinal korddaki somatik aferentler ile birleşerek viserosomatik birleşime neden olurlar. Bu nedenle klinikte, pelvik bölgedeki ağrıya cevap olarak pelvik tabanda hipertoniye ve kas spazmı görülür. Endometriozis ve dismenorede rektus abdominis kaslarında hiperaljezi de görülebilir.

## Risk faktörleri

Tanının karmaşık oluşu, uzun süreç alması, bulguların heterojen olması ve üst üste binen durumlar nedeniyle risk faktörlerinin araştırılması zordur. Çocukluk çağındaki fiziksel ya da cinsel taciz görülme oranlarını arttırmaktadır. Erişkin dönemde olan ya da hayat boyu cinsel taciz, psikolojik taciz, puberte bozuklukları ve ağırlı anılar KPA oranlarını anlamlı şekilde arttırmaktadır.

İnfertilite, ektopik gebelik, düşük hikayeleri olanlarda, pelvik adezyon, endometriozis ve daha önce pelvik inflamatuvar hastalık geçirenlerde KPA ile pozitif bir ilişki vardır. Daha önce geçirilmiş abdominal cerrahiler de daha sonraki KPA tanısı ile ilişkilidir. Cerrahi hasarı minimize etmek için, KPA hastalarında cerrahi minimal invazif yaklaşımla yapılmalıdır.

## Klinik ziyaret ile yönlendirme

### Hikaye

Özellikle çoklu sistem şikayetleri olanlarda detaylı klinik hikaye güçlü bir yardımcıdır. Pelvik ağrı sorgulama formları tanıda yardımcı olmaktadır. Uluslararası Pelvik Ağrı Derneği'nin (IPPS) KPA hastalarında kullanım için ücretsiz değerlendirme formu bulunmaktadır. Ağrı haritaları hem ek sorulara hem de fizik muayeneye odaklanmaya yardımcı olmaktadır. Bu sayede diğer ağrı alanları ve ağrının yayılımı belirlenebilir.

## Fizik muayene

Bel, karın ve pelvisi içeren hikayenin yönlendirdiği fizik muayene esastır. Bel muayenesinde inspeksiyonda kontür değerlendirmesi sonrasında ağrı değerlendirmesi için sırt, vertebralar, paraspinal eklem noktaları ve sakroiliak eklemler palpe edilir. Abdomen inspeksiyondan sonra hafif ve derin palpasyon ile değerlendirilir.

Pelvik muayenede inspeksiyondan sonra vulva ve vestibül bölgesi pamuklu çubuk ile hassasiyet varlığı açısından değerlendirilir. Elle pelvik muayene de önce vestibülden geçerken introitusta olan spazm ve hassasiyet değerlendirilir. Daha sonra pelvik taban kaslarının tonusunu değerlendirmek amacıyla parmağınızı sıkıştırması istenir. Pelvik tabanda levator ani kası hem tonusu hem de tetik noktalar açısından saat 5 ila 7 hizasında palpe edilir. Pubik ramusun etrafında hastadan dizini açması istenerek obturator internus kası hissedilerek palpe edilebilir. Bimanuel muayenede uterus boyutları, hassasiyeti, uterosakral nodül varlığı, uterus mobilitesi değerlendirildikten sonra endometriozis şüphesinde rektovaginal muayene yapılır.

## Teşhis yöntemleri

KPA tanısı dışlama tanısı olduğundan barsak ve mesaneye yönelik semptomların uygun şekilde değerlendirmelidir. Uterin ve adneksiyel patolojilerin değerlendirmesinde birinci basamak görüntüleme yöntemi pelvik ultrasonografidir. Ultrasonografide ileri değerlendirme gerektirecek hastalarda, fizik muayenede ileri endometriozis veya herni varlığında MR görüntülemenin faydası olabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi ise ultrasonun yetersiz kaldığı acil vakalarda işe yaramaktadır.

## Tedaviye çoklu yaklaşım

Hayat tarzı değişiklikleri, ilaçlar, fizik tedavi ve cerrahi yönetimin kişisel olarak temel alındığı çoklu yönetimler hastanın iyileştirilmesinde daha faydalı olmaktadır.

# TJODist Bülteni

## Hayat tarzı değişiklikleri

### Uyku

Gündüz kestirmelerinin kısıtlanması, uyarıcılardan uzak durulması, uykudan önce rahatsız edecek yiyeceklerin tüketilmesi, düzenli güneşe çıkma ile egzersiz, yatma zamanı rutinleri oluşturma ve rahat uyuma çevresi oluşturma uyku hijyeni olarak değerlendirilir. Hastalara ilk basamak tedavi olarak verilebilir.

### Diyet

Endometriozisde glutensiz beslenme ve antiinflatuar diyet ağrı iyileşmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca süt ürünlerinin tüketimin artırılması ve D vitamini değerlerinin yükseltilmesi diagnostik laparoskopi de endometriozis riskini azaltmaktadır. Primer dismenorede çoklu doymamış yağ asitlerinin tüketilmesinin kronik ağrıda bir miktar iyileşme yaptığı bilinmektedir.

### Egzersiz

Son yapılan derlemelerde egzersiz düşük riskli bir müdahale olarak ağrıyı azaltmada, fiziksel fonksiyonu ve hayat kalitesini arttırmada etkin bir yöntem olarak ifade edilmektedir.

### Tıbbi tedavi

Çoklu yönetimin en önemli bileşenlerinden biridir.

### Hormonal tedaviler

Endometriozis ile ilişkili ağrıda GnRH analogları, levonorgestrel içeren rahim içi araçlar ve danazol etkin tıbbi tedavilerdendir. Her ne kadar kombine oral kontraseptiflerin endometriozis ile ilişkili ağrı, dismenore ve disparonide etkinliği bilinse de artık sadece progesteron içeren tedavilerin ağrı yönetiminde daha etkin olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. Levonorgestrel içeren rahim içi araçların adenomyozis, KPA ve dismenorede minimal yan etkiler ile yüksek etkinlikte olduğu bilinmektedir. Endometriozise özgün olmayan KPA'da sistemik progesterinin etkinliği ile alakalı orta derecede kanıt bulunmaktadır.

### Analjezikler

KPA'da etkinlikleri kısıtlı olsa da asetaminofen ve non-steroid antiinflatuarlar geçici bir iyileşme sağlayabilirler. Diğer tedavilerin başarılı olmadığı hastalarda opioidler faydalı olabilir ancak uzun süreli kullanımları mutlaka ağrı uzmanları ile düzenlenmelidir.

### Nöropatik ilaçlar

Her ne kadar nöropatik ilaçların tek başına KPA yönetiminde güçlü etkinliği hakkında kısıtlı bilgi olsa da orta şiddette etkinliği bilinmektedir. Trisiklik antidepresanlar dolaşımdaki norepinefrin düzeylerini artırarak ağrıyı azaltır, eşlik eden depresyon ve uyku bozukluklarını da düzeltir. Amitriptilin tek başına KPA'da etkisine bakıldığında gabapentin tek başına veya amitriptilin ile kombine edildiğinde daha etkin bulunmuştur. Duloksetin 60 mg'ın üzerindeki dozlarda kronik ağrılarda, nöropatide ve fibromyaljide etkin bulunmuştur. Mevcut genel ağrı kılavuzları amitriptilin ve gabapentini ilk basamak ajanları olarak bildirmekle birlikte, nortriptiline ve pregabalini alternatifleri olarak değerlendirmektedir.

### Myofasyal ağrı tedavisi

Pelvik taban kaslarında ağrı ya da artmış kas tonu saptanırsa tedavi gerekmektedir. KPA'da olduğu gibi pelvik



# TJODist Bülteni

taban fizyoterapisi ile başlayacak çoklu yaklaşım uygundur. Fizik tedaviye dirençli vakalarda kas gevşeticilerin eklenmesi, tetik nokta enjeksiyonları veya botoks enjeksiyonu uygun sonraki adımlar olacaktır.

## Cerrahi yönetim

Özellikle belirlenebilen jinekolojik nedenleri olan hastalarda cerrahi etkin olabilmektedir. Endometriozisin neden olduğu KPA, dismenore ve diskeziye hastalığın eksizyonu, fulgurasyona göre daha etkindir. Cerrahi sonrası kısa sürede ağrısı gelişen ve yapışıklığa bağlı ağrısı olduğundan şüphelenilen hastaların % 70'ine kadarında kısa süreli ağrı azalması görülse de uzun dönem etkileri bilinmemektedir.

## Yeni gelişen tedaviler

Tam olarak mekanizması belirlenmese de nöromodülasyon ile beyine giden ağrı sinyalinin azaltılması sayesinde etki gösterdiği düşünülmekte ve KPA hastalarında etkinliği bildirilmektedir. Fotobiomodülasyon ile ağrılı alanlara direk ışık maruziyeti ile ağrı geçirilmeye çalışılmaktadır. Tıbbi marijuana ve esrar kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır.

## KPA'nın psikolojisi

KPA teşhis ve tedavisi başlı başına zor bir durum olmakla birlikte, belirlenemeyen psikolojik nedenler ile daha komplike bir durum haline gelmektedir. Bu hastalarda depresyon ve anksiyete bozuklukları sık olarak görülmektedir. Bazı KPA hastalarında cerrahi tedavi sonrası ağrı geçse de anksiyete ve depresyon devam edebilmektedir. Özellikle uzun süren ağrı durumlarında bilişsel davranış tedavileri faydalı olabilmektedir.

Tablo 1. Muhtemel Kronik Pelvik Ağrı Etyolojiler, Organ sistemine göre sınıflanmış.

Organ Sistemi	Organ spesifik patoloji
Jinekolojik	Endometriosis, adenomyosis, pelvik adhezyon/pelvik inflamasyon, kronik pelvik inflamatuvar hastalık, remnant over, over kisti
Ürolojik	Mesane disfonksiyonu, ağrılı mesane sendromu, üretrit, tekrarlayan üriner infeksiyonlar.
Gastrointestinal	Irritabl barsak sendromu, abdominal migren, tekrarlayan ince barsak obstrüksiyonu, herni, konstipasyon.
Kasiskelet sistemi	Ligamanlar, kaslar (rektus diastazi, iliopsoas, piriformis, kuadrates lumborum, sakroiliak eklem, obturator internus, levator ani kompleks), yansıyan ağrı, pelvik taban kas gerilimi/spasm, fibromyalji
Spinal	Dejeneratif eklem/disk hastalığı, disk hernisi, spondilozis, koksidinya.
Nörolojik	Nöralji/kutanöz sinir sıkışması (cerrahi skar/mesh), iliohipogastrik, ilioinguinal, genitofemoral, lateral femoral kutanöz sinir, pudendal sinir, zona, lumbar/sakral spinal sinir kompresyonu, kompleks bölgesel ağrı sendromu.
Vasküler	Pelvik konjesyon
Psikolojik	Aksiyete, depresyon, yakınlık korkusu, somatizasyon, fiziksel veya cinsel taciz, posttravmatik stress bozukluğu

## CORONAVIRUS 2019 (COVID-19) HASTALIĞININ MATERNAL, PERİNATAL VE NEONATAL SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ: SİSTEMATİK DERLEME

Özetleyen: **Dr. Verda Alpay**

Kaynak: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430957/>

Ultrasonul Obstet Gynecol 2020; 56: 15-27

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/ug.22038.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



### GİRİŞ

### Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review

J. JUAN<sup>1#</sup>, M. M. GIL<sup>2,3#</sup>, Z. RONG<sup>4</sup>, Y. ZHANG<sup>5,6</sup>, H. YANG<sup>1</sup> and L. C. POON<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Peking University First Hospital, Beijing, China; <sup>2</sup>Obstetrics and Gynecology Department, Hospital Universitario de Tarragona, Tarragona de Ardeoz, Madrid, Spain; <sup>3</sup>School of Medicine, Universidade Federal de Vitoria (UFV), Pórcela Jo Alarcón, Madrid, Spain; <sup>4</sup>Department of Gynaecology and Obstetrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huachang University of Science & Technology, Wuhan, China; <sup>5</sup>Department of Gynaecology and Obstetrics, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, China; <sup>6</sup>Clinical Medicine Research Center of Prenatal Diagnosis and Birth Health in Hubei Province, Wuhan, China; <sup>7</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR; <sup>8</sup>Harris Birthright Centre, Fetal Medicine Research Institute, King's College Hospital, King's College London, London, UK

üzerine veriler yetersizdir.

Gebe kadınların, immün ve kardiyopulmoner sistemlerdeki fizyolojik değişiklikler nedeniyle, viral respiratuar enfeksiyonların bulaşı ve ağır pnömoni gelişimi açısından yüksek risk altında oldukları bilinmektedir. Ağır akut respiratuar sendrom coronavirus (SARS-CoV) ve Orta Doğu respiratuar sendrom coronavirus (MERS-CoV) gibi önceki kayda değer coronavirus salgınlarından öğrenilen dersler, gebelerin, endotrakeal entübasyon, yoğun bakım ünitesine yatış, böbrek yetmezliği ve ölüm gibi olumsuz durumlara özellikle yatkın olduklarını göstermiştir. Laboratuvarında doğrulanmış COVID-19'u olan 9 gebe kadında klinik özellikleri tanımlayan ve vertikal geçiş olasılığını araştıran ilk çalışma, gebelerde COVID-19'un şiddetinin gebe olmayan erişkinlerle benzer olduğunu ve amniyon sıvısında, kordon kanında ve 6 olguda neonatal boğaz sürüntüsünde SARS-CoV-2 saptanmadığı için vertikal geçiş kanıtı bulunmadığını göstermiştir. 99 SARS-CoV-2 ile enfekte gebe kadını kapsayan, bugüne kadar yapılmış gebelikteki ve neonatal sonuçları bildiren en büyük serilerde, COVID-19'un spontan preterm doğum gibi olumsuz durumların riskini arttırmadığı gösterilmiştir. Bu kadınlarda doğan 100 yenidoğanın hiçbirisi SARS-CoV-2 ile enfekte değildir. Bu zamana kadar mevcut olan sınırlı verilere dayanarak, COVID-19'lu gebelerden doğan yenidoğanlarda nükleik asit temelli testler ile antikor testlerindeki çelişkili bulgular, gebelikte vertikal geçiş riski ile ilgili anlaşmazlıkları arttırmıştır.

### YÖNTEMLER

#### Çalışma stratejisi

COVID-19'un gebelikte perinatal ve neonatal etkilerin değerlendirmek için sistematik bir derleme yaptık. PubMed, EMBASE, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure Database ve Wan Fang Data veritabanlarında 20 Nisan 2020 tarihine kadar kapsamlı bir literatür taraması gerçekleştirdik. Aramada şu anahtar sözcükler kullanıldı: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "coronavirus hastalığı 2019", "gebelik", "gestasyon", "maternal", "anne", "vertikal geçiş", "maternal-fetal geçiş", "intrauterin geçiş", "yenidoğan", "bebek" ve "doğum". Çin'de Hubei bölgesinde SARS-CoV-2 salgınının pik döneminde, uygun semptomlar, belirgin epidemiyolojik öykü ve tipik bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları olan olgular, laboratuvar doğrulaması ihtiyacı olmadan, klinik olarak COVID-19 pnömonisi tanısı almıştır. Bu nedenle dahil etme kriterleri şunlardır: laboratuvarında doğrulanmış ve/veya klinik olarak tanı koyulmuş COVID-19, hastanın başvuru anında gebe olması ve en az bir maternal, perinatal veya neonatal sonuç gibi klinik özelliklerin ulaşılabilir olması. Yayınlanmış bildirimler, tarih ve yeri belirtilmemiş çalışmalar, tekrar bildirimler ve maternal veya perinatal sonuçların bildirilmediği çalışmalar hariç tutulmuştur. Dil kısıtlaması yapılmamıştır.

## Verilerin seçilmesi, kalite değerlendirmesi ve sonuç ölçütleri

Dahil edilen çalışmalardan şu veriler toplanmıştır: yazar isimleri, kurum ve ülke, çalışma tasarımı, örneklem büyüklüğü, maternal yaş, başvuruda gebelik yaşı, başvuruda semptomlar, gebelik komplikasyonları, doğumda gebelik haftası, doğum biçimi, hastalığın şiddeti, laboratuvar ve radyolojik bulgular, maternal ve neonatal sonuçlar ve örnek alma yolu (amniyon sıvısı, kordon kanı, plasenta, maternal vajinal salgılar, idrar, gaita ve anne sütü, yenidoğandan faringeal sürüntü, kan, idrar, gaitası, mide sıvısı). Herhangi bir maternal-fetal geçiş bulgusu kaydedilmiştir. Tüm çalışmalarda değerlendirilen tüm değişkenler bildirilmemiştir. Bulgularda belirtilen paydalar, bu verileri sağlayan yazılardan elde edilmiştir. Verilerin daha fazla netleştirilmesi gerektiğinde, çalışmaların yazarlarına doğrudan ulaşılmıştır.

## BULGULAR

Başlangıçtaki veritabanı araştırmasında 554 kayıda ulaşılmıştır; duplikasyonlar dışlandıktan sonra bunlar uygunluk kriterleri açısından değerlendirilmiştir. Tam metin olarak değerlendirilen 52 çalışmadan 36'sı kesişim olduğu için, Çin'den gelen olgu raporları olduğu veya sonuç verileri eksik olduğu için dışlanmıştır. PubMed uyarıları yazı yüklenene kadar günlük olarak izlenmiştir ve böylece 8 ilave çalışma daha dahil edilmiştir. Çince yazıların üçte ikisi hem PubMed hem Çin veritabanlarından elde edilmiştir. Sonuçta, COVID-19 olan toplam 324 gebeyi içeren 24 çalışma dahil edilme kriterlerini karşılamış ve derlemeye alınmıştır. Böylece, 4 Mart 2020 ve 28 Nisan 2020 arasında yayınlanmış 9 olgu serisi ve 25 Mart 2020 ve 28 Nisan 2020 arasında yayınlanmış 15 olgu raporu incelenmiştir. Dahil edilen 9 olgu serisinden, 8'i ardışıktır ve toplam 295 gebe kadının verilerini içermektedir. Bunların 211'i (%71,5) laboratuvarla doğrulanmıştır, 84'ü ise (%28,5) klinik olarak COVID-19 tanısı almıştır. 15 olgu raporunda, COVID-19 olduğu laboratuvarla doğrulanmış toplam 20 gebe kadın bulunmaktadır.

Laboratuvar testleri, verilen tedavi, perinatal ve neonatal sonuçlar gibi maternal ve perinatal özelliklerle ilgili veriler kaydedilmiştir. Olguların çoğu Çin'dendir, ancak Avustralya (1 olgu raporu), Kanada ve Fransa (1 olgu raporu), Kore (1 olgu raporu), İran (2 olgu raporu ve 1 olgu serisi), İtalya (1 olgu serisi ve 1 olgu raporu), Peru (1 olgu raporu), İspanya (2 olgu raporu), İsveç (1 olgu raporu), Türkiye (1 olgu raporu) ve ABD'den (1 olgu serisi ve 4 olgu raporu) de olgular dahil edilmiştir. Laboratuvarla doğrulanmış olgular, klinik olarak tanı koyulmuş olgulardan ayrılmıştır, ancak sunum için ikisinin verileri birleştirilmiştir. Laboratuvarla doğrulanmış bir COVID-19 olgusu, maternal faringeal sürüntü örneğinin kantitatif reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonunda (qRT-PCR) pozitif sonuç olarak tanımlanmıştır. Belirtildiği gibi, Çin'de Hubei bölgesinde COVID-19 salgınının pik döneminde, uygun semptomlar, belirgin epidemiyolojik öykü ve tipik toraks BT bulguları olan hastalar klinik olarak COVID-19 tanısı almıştır; çünkü viral nükleik asit testinin yanlış negatiflik oranı %30 olarak bildirilmiştir.

## Klinik özellikler

8 ardışık olgu serisinin kombine verileri, maternal yaşın 20-44, başvuru anında gebelik haftasının 5-41 hafta arasında olduğunu göstermektedir. Başvuru sırasında en yaygın görülen semptomlar, ateş, öksürük, dispne/nefes darlığı, yorgunluk ve miyaljidir. Yan ve arkadaşları ile Breslin ve arkadaşlarının olgu serilerine göre, COVID-19'lu gebelerin üçte biri başvuru anında asemptomatiktir. Olgu serilerinde ağır pnömoni oranları %0-14 arasındadır ve bu olguların çoğunda yoğun bakım ünitesine yatış gerekmiştir. Olguların çoğu (%70,7) antibiyotik tedavisi almıştır, ancak sadece 217 hastanın 82'si (%37,8) ve 176 hastanın 31'i (%17,6) sırasıyla antiviral tedavi ve kortikosteroid almıştır. Sadece 2 olgunun hidroklorokin aldığı bildirilmiştir. Ardışık olgu serilerinde maternal ölüm bildirilmemiştir. İran'dan gelen, ağır COVID-19'lu ardışık olmayan 9 olguyu içeren olgu serilerinde 7 maternal ölüm bildirilmiştir.

Olgu serilerindeki neredeyse tüm kadınlarda, yamalı gölgelenme veya buzlu cam görüntüsü gibi pozitif toraks BT bulguları mevcuttur. Başvuruda, laboratuvar test sonuçları olan hastaların çoğunda lökosit sayısı düşüktür.

# TJODist Bülteni

(146/182; %802.), bunların yarısından azında lenfositopeni (85/197; %43,1) ve C-reaktif protein (CRP) artışı (90/197; %45,7) izlenmiştir. Vajinal mukustan nükleik asit testi yapılan 6 olgunun hepsi ve sütte nükleik asit testi yapılan 22 olgunun hepsi SARS-CoV-2 açısından negatiftir.

Olgu raporlarında bulunan COVID-19'lu 20 gebe kadında 2 maternal ölüm izlenmiştir; bu olgu raporlarının biri Karami ve arkadaşlarına, diğeri Zamaniyan ve arkadaşlarına aittir. İlk olgu, 3 gündür devam eden ateş, öksürük ve miyalji yakınmasıyla başvuran, 27 yaşında, 30 haftalık gebe hastadır. Yatışından kısa bir süre sonra, ateşi 40°C'ye, solunum hızı suprasternal ve interkostal çekilmeyle birlikte dakikada 55'e ulaşmıştır. Hasta non-invaziv ventilasyon altındayken hızlı kan testlerinde metabolik alkaloz izlenmiştir. Sonrasında akut respiratuar distres sendromunun (ARDS) kötüleşmesi üzerine, klinik ve radyolojik bulgulara göre mekanik ventilasyon için entübe edilmiştir. Yatışından 2 gün sonra, hastada eylem spontan olarak başlamış ve vajinal yolla yaşam belirtisi göstermeyen siyanotik bir bebek doğurmuştur, bebek kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt vermemiştir. Doğumdan 1 gün sonra, annede multiorgan yetmezlik (ARDS, akut böbrek yetmezliği ve septik şok) gelişmiş ve ex olmuştur. İkinci olgu, dispne, miyalji, iştahsızlık, bulantı, kuru öksürük ve 4 günlük ateş şikayetleriyle başvuran, 32 haftalık gebe, 22 yaşında hastadır. Hasta yatışından sonra azitromisin, seftriakson, Kaletra, Tamiflu ve hidroklorokin ile tedavi edilmiştir. BT bulguları, lenfopeni, ağırlaşan pnömoni semptomları ve serviksın indüksiyon için uygun olmamasına dayanarak, 33 haftada sezaryen doğum gerçekleştirilmiştir. 2350 gr ağırlığında preterm bir kız bebek sorunsuz olarak doğmuştur, Apgar skorları 1 ve 5 dakikada sırasıyla 8 ve 9'dur. Amniyon sıvısı, qRT-PCR'da SARS-CoV-2 açısından pozitifdir. Doğumdan hemen sonra, yenidoğandan yapılan burun ve boğaz sürüntüleri SARS-CoV-2 açısından negatiftir; ancak 24 saat sonra tekrarlanan testte pozitif gelmiştir. Böyle sonuçlar vertikal geçiş olasılığını arttırmıştır. Anneye, postpartum 4 ve 6. günlerde ARDS nedeniyle periton diyalizi yapılmıştır, 10. günde oksijen satürasyonunun aniden %70'e düşmesi nedeniyle entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekmiştir. Entübasyondan sonra, 12. günde kendiliğinden düzelen amfizem gelişmiştir; ancak durumu dramatik olarak bozulmuş ve 15. günde ex olmuştur.

## Gebelik ve neonatal sonuçlar

Ardışık olgu serilerine göre, COVID-19'lu gebelerde, normal gebelerle karşılaştırıldığında, gestasyonel diyabet, gebeliğin hipertansif hastalıkları ve preeklampsinin görülme oranları daha yüksek gibi görünmemektedir. Hipotiroidizm ve plasenta previa/akreta olan yalnızca birkaç olgu bulunmaktadır. Olguların dörtte biri (72/295) makalenin yazılması sırasında henüz doğum yapmamıştır. Yalnızca 4 adet spontan gebelik kaybı veya küretaj olgusu bildirilmiştir. Doğum yapan 219 olgudan, ikisi ikiz gebeliktir ve çoğu sezaryen ile doğum yapmıştır. Doğumdaki gebelik haftası 28-41 hafta arasında değişmektedir. 1. ve 5. dakika Apgar skorları 7-10 arasındadır. Yalnızca 8 yenidoğan 2500 gr'ın altındadır. Yenidoğanların yaklaşık üçte biri, maternal enfeksiyon sonucunda incelenmesi ve gözlenmesi için yenidoğan yoğun bakım ünitesine (NICU) yönlendirilmiştir. Ardışık serilerde 1 neonatal asfiksi ve ölüm olgusu izlenmiştir. Laboratuvar test sonucu bildirilen 19 yenidoğandan yalnızca 4'ünün lökosit sayısı artmış ve yalnızca 2'sinin CRP değeri yükselmiştir. Lenfositopeni ve trombositopeni olgusu bulunmamıştır. Sırasıyla 29, 29, 155, 19, 19 ve 19 olguya amniyotik sıvıda, kordon kanında, neonatal boğaz sürüntüsünde, neonatal gaitada, neonatal idrarda ve neonatal gastrik sıvı örneğinde nükleik asit testi yapılmıştır. 3 neonatal boğaz sürüntüsü örneği hariç Ferrazzi ve arkadaşlarının serisindeki tüm örnekler SARS-CoV-2 açısından negatiftir. İran'dan gelen olgu serilerinde, maternal ölüm sırasında henüz doğmamış 2 intrauterin fetal ölüm olgusu (IUFD) (biri ikiz gebelik) ve kalan 7 olguda da 2 IUFD bulunmaktadır. İkiz gebeliğin parçası olarak ilave iki neonatal ölüm daha gerçekleşmiştir.

Bir olgu raporunda, neonatal boğaz sürüntüsü SARS-CoV-2 açısından pozitif gelmiştir. Anne 41 yaşında, önceden mevcut olan diyabetes mellitus hastasıdır ve yakın aile fertlerinden ciddi COVID-19 maruziyeti olmuştur. 33. gebelik haftasında 4 gündür devam eden halsizlik, yorgunluk, hafif ateş ve ilerleyici nefes darlığı şikayeti ile başvurmuştur. Hastanın nazofaringeal sürüntü sonucu pozitifdir. Hastada yatışının 5. gününde mekanik ventilasyon gerektiren ciddi solunum yetmezliği gelişmiştir. Azitromisin, hidroklorokin, meropenem, vankomisin ve oseltamivir başlanmıştır. Solunum durumunun bozulması üzerine hastaya preterm sezaryen doğum yapılmıştır. Doğumdan hemen sonra geç kordon klemplenmesi veya ten tene temas yapılmaksızın

# TJODist Bülteni

aile fertleriyle karşı karşıya getirilmemiştir. Emzirme başlatılmamıştır. Yenidoğan diğer COVID-19 olgularının olmadığı NICU'a, kurumdaki ilk pediatrik olgu olarak yerleştirilmiştir. Akciğer filminde anormallik görülmemiştir. Doğumdan 16 saat sonra, neonatal nazofaringeal sürüntü örneği pozitif gelmiştir, test 48 saat sonra tekrarlanmıştır ve pozitif kalmaya devam etmiştir. Ancak anti-SARS-CoV-2 IgM ve IgG testleri doğumda negatiftir. Testteki gecikmeden ötürü, postpartum neonatal enfeksiyon olasılığı tamamen dışlanamaz. Yenidoğanda 12 saat süreyle ventilasyon desteği gerekmiştir, sonrasında ekstübe edilmiş ve devamlı pozitif basınçlı hava basıncına alınmıştır, sonuçlar iyi seyretmiştir.

## TARTIŞMA

Bu sistematik derlemede, (1) COVID-19'un bildirilen en yaygın semptomlarının ateş, öksürük, dispne/nefes darlığı, yorgunluk ve miyalji olduğu; (2) olguların çoğunda toraks BT'de yamalı gölgelenme veya buzlu cam görünümü olduğu, COVID-19'lu gebelerde normal veya düşük lökosit sayısı, lenfositopeni ve yükselmiş CRP'nin en yaygın laboratuvar bulguları olduğu; (3) ağır pnömoni oranının %0-14 arasında değiştiği; (4) dahil edilen 324 gebe kadında 7 maternal ölüm görüldüğü; (5) COVID-19'un preeklampsi gibi olumsuz gebelik sonuçlarını arttırmadığı; (6) yalnızca birkaç gebelik kaybı ve küretaj olgusu bildirildiği; (7) tamamlanmış gebelik sonuçlarının eksik olduğu; (8) yazım sırasında doğum yapmış kadınlara göre, doğumda gebelik haftasının 28-41 hafta arasında değiştiği ve olguların çoğuna sezaryen doğum yapıldığı ve (9) olgu serilerinde 3 yenidoğanın SARS-CoV-2 açısından pozitif, olgu raporlarında ise 1 yenidoğanın amniyotik sıvı ve boğaz sürüntüsünde SARS-CoV-2 açısından pozitif olduğu görülmüştür.

Şu zamana kadar, SARS-CoV-2'nin anneden bebeğe vertikal geçişi konusunda çelişkiler mevcuttu. 3. trimesterde COVID-19'lu toplam 10 gebeyi içeren daha önceki 2 çalışmada, amniyon sıvısı, kordon kanı ve yenidoğanın boğaz sürüntüleri SARS-CoV-2 açısından negatifti ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde COVID-19 pnömonisi gelişen kadınlarda vertikal geçiş kanıtı olmadığı ileri sürülmüştü. Başka bir seride, COVID-19'lu bir gebeden doğan yenidoğanda doğumdan 36 saat sonra faringeal sürüntü örneği SARS-CoV-2 açısından pozitif, ancak sonradan plasenta ve kordon kanının PCR testlerinin pozitif olduğunun doğrulanması intrauterin vertikal geçiş olmadığını düşündürmüştür.

İki araştırma mektubunda, COVID-19'lu annelerden doğan üç yenidoğanın kanlarında IgM antikorlarının izlenmesi, SARS-CoV-2'nin vertikal geçiş olasılığı vurgulanmıştır. Ancak üçünde de, solunum yollarından alınan örnekler negatiftir. Ayrıca, bir yenidoğana SARS-CoV-2 IgG ve IgM antikorları açısından tekrar test yapılmıştır; 14 gün içinde IgG düzeyleri hızla düşerken IgM antikorlarının da düşmesi, neonatal SARS-CoV-2 IgG antikorlarının transplasental olarak anneden alındığını, neonatal enfeksiyon tarafından indüklenmediğini düşündürmüştür.

Zamaniyan ve arkadaşlarının, amniyotik sıvı, neonatal nazal ve boğaz sürüntülerinin SARS-CoV-2 pozitif olduğu maternal ölüm olgusu ile Alzamora ve arkadaşlarının neonatal boğaz sürüntüsünün SARS-CoV-2 pozitif olduğu olgusunun bulguları yeniden vertikal geçiş olasılığını akla getirmiştir. İlk olguda yenidoğandaki spesifik antikorların ölçülememesi, SARS-CoV-2'nin vertikal geçiş olasılığı için ilave kanıt sağlamıştır. Hastanın doğumdan önce belirgin olmayan virülan COVID-19'u olma olasılığı yüksektir, çünkü klinik seyri yalnızca doğumdan sonra belirgin olarak kötüleşmiştir; olgu bu açıdan özellikle ilgi çekicidir. Bu iki neonatal SARS-CoV-2 olgusunun ortak özellikleri, preterm dönemde virüsle temas edilmesi ve ağır COVID-19 gelişmesidir. SARS-CoV-2'nin vertikal geçişle intrauterin enfeksiyona yol açmasında iki yol var gibi görünmektedir. Anjiyotensin-converting enzim 2'nin (ACE2), SARS-CoV-2'ye duyarlı hücrelerde yüzey reseptörü olduğu kabul edilmektedir; bunun insan plasentasında da üretildiği gösterilmiştir. Bu bulgu, SARS-CoV-2'nin ACE2 yoluyla transplasental yayılma olasılığını düşündürmektedir. Özel olarak, SARS-CoV-2'nin viral yüzey spike glikoproteini (S-protein), hücreye giriş ve viral replikasyon etkinliğini kolaylaştırmak için transmembran proteaz serin 2'ye (TMPRSS2) bağlanır ve SARS-Cov-2'nin geçiş için ilave konak proteazlarını seçtiğini gösteren kanıtlar artmaktadır. Ancak, konak proteazların (TMPRSS2 ve diğerleri gibi) ve S-proteinin bağlanması için gereken reseptörlerin plasentada eksprese edilip edilmediği bilinmemektedir. Diğer yandan, COVID-19'lu gebelerdeki ciddi maternal hipoksemisinin yol açtığı plasental bariyer hasarı, SARS-CoV-2'nin intrauterin enfeksiyona yol açmasında olası

# TJODist Bülteni

Karami ve arkadaşlarının bildirdiği diğer maternal ölüm olgusuna otopsi yapılmış ve akciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde fokal hiyalin membran ile alveoler boşluklar, pnömosit proliferasyonu ve metaplazik değişiklikler görülmüştür. Viral pnömoni bulguları (multinükleasyon ve nükleer atipi ile viral sitopatik etki, alveoler duvar kalınlığında hafif artış) izlenmiştir. Bu bulgular gebe olmayan olgular ile karşılaştırılabilir düzeydedir. İran'dan gelen olgu serilerinde, geç ikinci veya üçüncü trimesterde ağır COVID-19 ile başvuran 7 olguda maternal ölüm bildirilmiştir. Hepsi 5 gün boyunca 12 saatte bir oral oseltamivir 75 mg, günlük 400 mg oral hidroklorokin sülfat veya tek doz olarak oral 1000 mg klorokin sülfat ve 5 gün boyunca 12 saatte bir oral lopinavir/ritonavir 400/100 mg ile üçlü ilaç rejimi almışlardır. Bu olgularda iki ana özellik izlenmiştir. İlk olarak, bu serilerde ortalama maternal yaş diğerlerinden daha yüksektir (36,7±7,3 vs 30,3±3,6 yaş). İkincisi, yazarlara göre, gebelerin hiçbirinde önceden mevcut olan hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve astım gibi komorbiditeler bulunmamaktadır. Yazarlar, COVID-19'lu gebelerin suboptimal bakım almadığını ve bunun, geç ikinci trimesterde COVID-19 tanısı alan gebelerde maternal ölüm olasılığı ile ilgili endişeyi arttırdığını bildirmişlerdir. Yazarlar, ölüm nedeni (nedenleri) hakkında detay belirtmemişlerdir.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. En önemlisi, olgu raporları istatistik için uygun bilgi kaynakları değildir, olgu serileri içinde kontrol grubu barındırmadığı için düşük kaliteli kanıt sunar. Ancak zamanla, daha kaliteli çalışmalar yürütüldükçe, olgu rapor ve serileri değerli kaynaklar haline dönüşebilir. Gebelik kaybı oranlarının düşük olmasında etken olarak, asemptomatik SARS-CoV-2 olgularında izlenen gebelik kayıplarının saptanamadığı için olması gerekenden az bildirilmesi düşünülmüştür. Tüm maternal ölüm olgularında kapsamlı bir sorgulama süreci gerektiği için, bütün olgular derhal bildirilmemektedir. Bu nedenle, COVID-19 ile ilişkili maternal olgu fatalite oranlarını belirlemek mümkün değildir ve bu veriler ancak pandeminin sonlarında açıklık kazanacaktır.

## SONUÇLAR

Gebelikte COVID-19 üzerine yayınlanan çalışmalar artsa da, gebe bir kadında COVID-19'un komplikasyonları, vertikal geçiş ve perinatal komplikasyonlar üzerine tarafsız sonuçlar belirleyecek iyi kaliteli veriler yetersizdir. COVID-19'un gebe ve fetuslardaki etkileri üzerine sorulara yanıt bulmak için, anlamlı iyi kaliteli araştırmalar yapılması gerekmektedir. Araştırmacıları süratle tam sonuç verilerini ve referanslarını sunmaya davet ediyoruz.

## GEBELİKTE SPESİFİK ANDEPRESAN KULLANIMI VE SEÇİLMİŞ DOĞUM DEFEKTLERİ RİSKİ

MATERNAL USE OF SPECIFIC ANTIDEPRESSANT MEDICATIONS DURING EARLY PREGNANCY AND THE RISK OF SELECTED BIRTH DEFECTS KAYLA N. ANDERSON,PHD ET AL. JAMA PSYCHIATRY,2020 AUG 5, E202453 DOI: 10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2020.2453

Link <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777011>

Özetleyen: Dr. Sinem Ertaş

Her yıl depresyon ve anksiyete bozuklukları Amerika'da sırasıyla %7.1 ve %19.1 oranında erişkin popülasyonu etkilemektedir. Üreme çağındaki yaklaşık %10-15 kadın yıllık olarak antidepresan kullanmaktadır, ayrıca gebe kadınlarda bu durum daha yaygındır.

Depresyon ve anksiyete bozukluklarının gebelerde ve postpartum dönemdeki kadınlarda yönetimi hala klinisyenleri zorlayan bir durumdur. Bu bozukların doğru yönetimi ile maternal ve fetal sağlığın, maternal prenatal bakımın devamlılığı ve maternal-fetal bağın kurulması sağlanabilir. Fakat erken gebelik döneminde antidepresan kullanımının fetal doğum defektleri ve etkisi açısından endişeler devam etmektedir. Gebelikte antidepresan kullanımının yenidoğan sağlığına etkisi açısından kanıta dayalı bilgiye ihtiyaç vardır. Her ne kadar mevcut bilgiler karışık olsa da bazı antidepresanların doğum defekti ya da konjenital kalp defekti riskini artırdığı muhtemeldir. Daha az sayıda çalışmada ise bireysel bazı ilaç kullanımının teratojen düzeyde etkin olabileceği gösterilmiştir. En çok çalışılan ilaçlar SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors), daha az oranda SNRI (serotonin norepinehrine reuptake inhibitors) ve bupropiondur. Bu çalışma ile NBDPSs (National Birth Defects Prevention Study) ara verilerine dayanarak erken gebelik antidepresan kullanımı ile spesifik doğum defektleri arasındaki ilişkilere yönelik bilgi sunulmuştur.

NBDPS; Amerika'da birçok eyaletten hastaların dahil edildiği, popülasyon-bazlı, vaka-kontrol çalışmasıdır ve majör yapısal doğum defektlerinin risk faktörleri üzerine çalışılmıştır. Medikal bilgiler mevcut veritabanından sağlanmıştır. Vaka grubunu tek-gen hastalığı veya kromozomal anomali dışında bebeğinde doğum defekti tanımlanan hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubunu ise bebeğinde majör doğum defekti bildirilmeyen hastalar oluşturur. Çalışmaya dahil edilen anneler gebeliklerinin 6. haftasından doğum sonrası 24. aya kadar olan süreç içerisinde telefon ile aranmışlardır. Annelerin gebeliklerinden önceki 3 ayda veya gebeliklerinin ilk 3 ayında sitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin, venlafaksin ve bupropion kullanımları sorgulanmıştır. Anneler belirtirlerse diğer farklı antidepresan kullanımları da not edilmiştir, ayrıca diğer hastalıklar ve ilaç kullanımları açısından da sorgulanmışlardır. Depresyon ve anksiyete bozuklukları açısından da tanıları var ise kaydedilmiştir. Erken gebelik antidepresan kullanımı, çalışmada gebelik tanısı öncesi bir ay ve gebeliğin ilk 3 ayı olarak belirlenmiştir. Vaka grubuna 32200, kontrol grubuna 11829 hasta dahil edilmiştir.

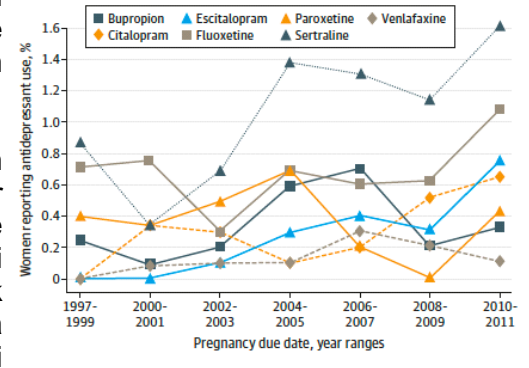
Erken gebelik antidepresan kullanımı vaka grubunda 1562 hastada (%5.1); kontrol grubunda 467 hastada (%4.1; **Tablo 1**) bildirilmiştir. Kontrol grubundan ilaç kullanımı bildiren hastalar (çoğunluğu monoterapi almıştır) sertralin, fluoksetin, paroksetin, sitalopram, esitalopram, venlafaksin ve bupropion kullanımı bildirmişlerdir. Sertralin, fluoksetin, sitalopram, esitalopram kullanımı erken gebelik döneminde yıllara göre giderek artış göstermiştir (**Figür**). Kontrol grubunda olan kadınların antidepresan maruziyeti olmayan kadınlara göre,; daha yaşlı, Hispanik olmayan beyaz ırktan, eğitim düzeyi yüksek ve gebelik öncesi kilolarının daha fazla olduğu bildirilmiştir; ayrıca erken gebelikte alkol veya sigara kullanımı, perikonsepsiyonel folik asit kullanımı ve daha önce doğum yaptıklarını belirten gruptadırlar. Kontrol grubunda gebelik öncesinde antidepresan kullanan annelerin gebeliğin erken döneminde kullananlara göre daha eğitilmiş olduğu saptanmıştır.

1. **grup analizde**; antidepresan kullanımı olan ve olmayan grupların karşılaştırılması yapılırken; annelerin etnik kökenine, gebelik öncesi BMI değerlerine, eğitim düzeylerine ve erken gebelik dönemi sigara/alkol kullanımlarına göre düzeltilerek analiz yapılmıştır. SSRI grubunda paroksetin veya fluoksetin kullanımı daha fazla spesifik doğum defektleri ile ilgili bulunmuştur. Bu ilaçları sitalopram ve sertraline takip etmektedir. Esitalopram kullanımı ve spesifik doğum defektleri ile ilgili artmış risk bulunmamıştır. Spesifik doğum defektleri ile en çok ilgili ve artmış riski bulunan ilaç Venlafaksin'dir. Bupropion ile de artmış risk saptanmıştır.

**2. Grup analizde** maternal eğitim düzeyine göre düzeltilerek analiz yapılmıştır. Fluoksetin aort koarktasyonu ile ilişkili bulunurken, sitalopram AVM ile ilişkili bulunmuştur. Sertralin diyafragma hernisi ile, fluoksetin özofajial atrezi ile, paroksetin anensefali ve kranioraşizis ile, sitalopram diyafragma hernisi ile ilgili bulunmuştur. Esitalopram kullanımı ve spesifik doğum defektleri ile ilgili artmış risk bulunmamıştır. Venlafaksin ile anensefali ve kranioraşizis arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır.

**Sonuç olarak;** bu çalışma ile erken gebelik dönemi antidepresan kullanımı ve spesifik doğum defektleri arasında bazı ilişkiler saptanabilmiştir. Venlafaksin kullanımı kısıtlı sayıda olsa da defektlerle en çok ilişkili ilaçtır ve daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalarla mevcut bulguların confirmasyonu gerekmektedir. Risk değerlendirmesi yapılırken hastaların altta yatan başka durumları da değerlendirilmelidir. Fayda-zarar durumuna göre hastaların yönetimi sağlanmalıdır.

**Figure. Early Pregnancy Monotherapy Antidepressant Use Over Time Among Control Mothers in the National Birth Defects Prevention Study From 1997 to 2011**



**Table 1. Antidepressant Medication Use Prevalence Among US Women Before and During Pregnancy in the National Birth Defects Prevention Study From 1997 to 2011**

Antidepressant medication use	NBDPS participant, No. (%)	
	Case (n = 30 630)	Control (n = 11 478)
No antidepressant use before or during pregnancy <sup>a</sup>	28 719 (93.8)	10 886 (94.8)
Any antidepressant use		
Only outside of early pregnancy <sup>b</sup>	349 (1.1)	125 (1.1)
Reported in early pregnancy <sup>c</sup>	1562 (5.1)	467 (4.1)
Early pregnancy SSRIs only <sup>d</sup>	1108 (3.6)	341 (3.0)
Monotherapy		
Citalopram	126 (0.4)	39 (0.3)
Escitalopram	102 (0.3)	35 (0.3)
Fluoxetine	275 (0.9)	81 (0.7)
Fluvoxamine	2 (0.0)	1 (0.0)
Paroxetine	166 (0.5)	43 (0.4)
Sertraline	390 (1.3)	129 (1.1)
SSRI only polytherapy <sup>e</sup>	47 (0.2)	13 (0.1)
Early pregnancy SNRIs only <sup>d</sup>	138 (0.5)	27 (0.2)
Monotherapy		
Desvenlafaxine	4 (0.0)	2 (0.0)
Duloxetine	22 (0.1)	4 (0.0)
Venlafaxine	112 (0.4)	21 (0.2)
Early pregnancy TCA-NEs only <sup>d</sup>	29 (0.1)	15 (0.1)
Monotherapy		
Amitriptyline	17 (0.1)	7 (0.1)
Clomipramine	1 (0.0)	0 (0.0)
Desipramine	1 (0.0)	0 (0.0)
Doxepin	0 (0.0)	3 (0.0)
Imipramine	2 (0.0)	2 (0.0)
Nortriptyline	8 (0.0)	3 (0.0)
Early pregnancy other antidepressant use only <sup>d</sup>	174 (0.6)	54 (0.5)
Monotherapy		
Bupropion	149 (0.5)	45 (0.4)
Mirtazapine	2 (0.0)	4 (0.0)
Nefazodone	3 (0.0)	3 (0.0)
Trazodone	18 (0.1)	2 (0.0)
Other antidepressant only polytherapy <sup>f</sup>	2 (0.0)	0 (0.0)

(continued)

**Table 1. Antidepressant Medication Use Prevalence Among US Women Before and During Pregnancy in the National Birth Defects Prevention Study From 1997 to 2011 (continued)**

Antidepressant medication use	NBDPS participant, No. (%)	
	Case (n = 30 630)	Control (n = 11 478)
Early pregnancy multiple antidepressant class use <sup>d</sup>	113 (0.4)	30 (0.3)
Any SSRI and bupropion only	40 (0.1)	16 (0.1)
Any SNRI and bupropion only	10 (0.0)	4 (0.0)
Any SSRI and any SNRI only	15 (0.0)	2 (0.0)
Any other combination of multiple classes <sup>g</sup>	48 (0.2)	8 (0.1)

Abbreviations: NBDPS, National Birth Defects Prevention Study; SNRIs, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCA-NE, tricyclic and norepinephrine reuptake inhibitors.

<sup>a</sup> Three months before conception through the end of pregnancy.

<sup>b</sup> Two or 3 months before conception and/or during the fourth to ninth months of pregnancy.

<sup>c</sup> One month before conception through the third month of pregnancy.

<sup>d</sup> Women who reported only taking antidepressant medication(s) in the specific class in the month before through the third month of pregnancy were included in specific antidepressant class and medication counts. Women who reported taking an antidepressant from more than 1 class in the month before through the third month of pregnancy were included in the early pregnancy multiple antidepressant class use category.

<sup>e</sup> Among women who reported using multiple SSRIs in the month before through the third pregnancy month, the most common combinations among case mothers were fluoxetine and paroxetine (12 [25.5%]) and paroxetine and sertraline (11 [23.4%]). The most common combination among control mothers was paroxetine and sertraline (6 [46.2%]).

<sup>f</sup> Both case mothers who reported using multiple other antidepressants in the month before conception through the third pregnancy month used bupropion and trazodone.

<sup>g</sup> Among case mothers who reported any other combination of multiple classes, 11 reported use of an SSRI and a TCA, 19 reported use of an SSRI and an "other" antidepressant (not including bupropion), 5 reported use of an SNRI and an "other" antidepressant (not including bupropion), 1 reported using a TCA and another antidepressant, and 12 reported using 3 or more medications across 2 or more classes. Among control mothers who reported any other combination of multiple classes, 1 reported an SSRI and a TCA, 2 reported using an SSRI and another antidepressant (not including bupropion), 1 reported using an SNRI and an "other" antidepressant (not including bupropion), and 4 reported using 3 or more medications across 2 or more classes.



## ISUOG KILAVUZU: SGA VE FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI OLAN FETUSLARDA TANI VE YÖNETİM

ISUOG PRACTICE GUIDELINES: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF SMALL-FOR-GESTATIONAL-AGE FETUS AND FETAL GROWTH RESTRICTION. LEES, C. C., STAMPALJA, T., BASCHAT, A., DA SILVA COSTA, F., FERRAZZI, E., FIGUERAS, F., HECHER, K., KINGDOM, J., POON, L. C., SALOMON, L. J., & UNTERSCHIEDER, J. ISUOG PRACTICE GUIDELINES: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF SMALL-FOR-GESTATIONAL-AGE FETUS AND FETAL GROWTH RESTRICTION. ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF ULTRASOUND IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY VOL. 56,2 (2020): 298-312.

DOI:10.1002/UOG.22134

Link <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738107>

Özetleyen: **Dr. Hakan Erenel**

Fetal büyümenin takibi prenatal bakımın önemli amaçlarından biridir. Fetal büyüme uteroplasental fonksiyon, maternal hastalıklar, maternal kardiyovasküler fonksiyon veya kalp hastalıkları, maternal beslenme, bulunulan rakım, sigara, illegal ilaç kullanımı, enfeksiyon, aneuploidi ve bazı genetik durumlara bağlıdır. Uteroplasental yetersizlik anormal büyümenin en sık nedenlerinden biridir.

Fetal büyüme yetersizliği artmış perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Gelişim kısıtlılığı olan fetuslarda prematürite ile ilişkili durumlar ve olumsuz nörogelişimsel sonuçlar daha sık görülür. Bu fetuslar erişkin hayatta hipertansiyon, metabolik sendrom, insülin rezistansı, tip 2 diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve inme açısından artmış risk altındadır. Üçüncü trimesterde ölü doğumların %30 kadarı FGK ve SGA olan fetuslarla ilişkilidir; dolayısıyla fetal gelişim kısıtlılığının prenatal dönemde tanınması ölü doğumu önleme stratejileri açısından en önemli faktördür. FGK genetik büyüme potansiyeline ulaşamamış fetus olarak tanımlanır. FGK tanısı çoğunlukla kolay değildir, çünkü fetal büyüme tek bir biyometrik ölçüm ile değerlendirilemez.

SGA ve FGK olan fetus arasındaki temel fark, SGA fetusların düşük ağırlıklı olsalar da olumsuz perinatal sonuçlar açısından artmış risk altında olmamalarıdır. Diğer taraftan, ölçümleri 10. persentil üzerinde olan bir fetusta FGK olabilir, dolayısıyla olumsuz perinatal ve uzun dönem sonuçlar açısından artmış riske sahiptirler.

Tahmini ağırlığı 10. persentil altında olan fetuslar ölü doğum ve perinatal mortalite açısından artmış riske sahiptirler. 3. persentil altında risk daha da fazladır. Fetal ölçümlerin 10. persentil altında olduğu vakalarda, FGK-SGA ayrımı yapabilmek için ek biyofizik parametreler gereklidir. Bunun için birçok metod tanımlanmıştır; bunlardan bazıları fetal büyüme hızı takibi, plasental ve fetal doppler parametreleri ve biyo-belirteçlerdir.

### FGK TANISI, TAKİBİ VE YÖNETİMİNDE KULLANILAN PARAMETRELER

#### Fetal büyüme hızı

Büyüme hızını değerlendirmek için longitudinal büyüme eğrileri, eğrilerden sapma, bireyselleştirilmiş büyüme takibi gibi farklı metodlar bulunmaktadır. Amaç genetik büyüme potansiyelini yakalayamadığı düşünülen eğriden sapan fetusu saptamaktır. 3. trimesterde azalmış fetal büyüme hızının artmış olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Azalmış büyüme hızı, ölçümler arasında, abdomen çevresinde veya daha sıklıkla tahmini doğum ağırlığında 50. persentil veya daha fazla azalma olduğunda düşünülür.

#### Bireyselleştirilmiş büyüme eğrileri

Bireyselleştirilmiş büyüme eğrilerinde fetal ağırlık ve büyüme fetal ağırlığı etkileyen değişkenlere göre düzeltilir. Bu parametreler maternal boy, kilo, yaş, parite, etnisite ve fetal cinsiyet olabilir. Bu değişkenlere göre düzeltme yapılırsa, perinatal komplikasyonlar açısından risk altında olan SGA fetuslar daha iyi teşhis edilebilir.

#### Doppler velosimetre

Fetal büyüme takibinde Doppler velosimetre uterin ve umbilikal arterlerin incelenmesini sağlayarak uteroplasental fonksiyon hakkında bilgi verir. Fetal damarlardan orta serebral arter (MCA) ve duktus venozus (DV) değerlendirilerek hipoksiden asidemiye uzanan ilerleyişteki fetal kardiyovasküler adaptasyona bakılır.

# TJODist Bülteni

Spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu sonucunda uterin arterlerin yüksek dirençten düşük dirence olan fizyolojik transformasyonu gerçekleşemez ve yüksek dirençli dolaşım devam eder. Yüksek ortalama uterin arter pulsatilite indeksi (PI) (95. persentil üzeri) plasental yetmezlik ve plasentanın maternal vasküler malperfüzyonu ile ilişkilidir.

Umbilikal arterde (UA) PI değerindeki progresif artış gaz ve besin alışverişi için gerekli plasental yüzey alanındaki progresif azalmayı ve fetal afterload direncindeki artmayı gösterir. Plasental vasküler yetersizlik, kendini önce end-diaistolik akım kaybı, sonra da ters end-diaistolik akım olarak gösterir.

Azalmış fetal MCA-PI, "beyin koruyucu etki" denen vazodilatasyonun sonucudur. Bu fetal hipoksiye verilen hemodinamik bir yanıttır. Serebral dolaşımdaki oksijen yetersizliği uyarısına bağlı olarak bu redistribüsyon gerçekleşir. Adrenal bez ve koroner arterlere giden kan akımı da artar.

DV akım velosite dalga formundaki değişiklikler, özellikle a dalgasının kaybı veya ters a dalgası, kalbe giden kan akımını arttırmak ve ileri düzeydeki oksijen yoksunluğunu kompanse etmek amacıyla DV istmusundaki ilerleyici dilatasyona bağlı olarak oluşur. Başka bir görüş de a dalgasının kaybı veya ters a dalgasının yüksek kardiyak afterload (artmış vasküler plasental direnç) sonrasında atriyum içindeki basınç artışının ve/veya fetal asideminin miyokard hücre fonksiyonu üzerindeki doğrudan etkisi sonucu olduğudur.

Doppler velosimetre FGK tanı, takip ve yönetiminde merkezi bir rol oynamaktadır; çünkü hem uteroplasental yetmezliği hem de hipoksiye fetal kardiyovasküler adaptasyonu göstermektedir. FGK'nın erken-FGK ve geç-FGK olmak üzere iki farklı fenotipi vardır ve bunlar farklı Doppler velosimetre paternleri ile karakterizedir.

## Biyofizik profil skrolama

Biyofizik profil (BPP) skrolama fetal tonus, vücut hareketi, solunum hareketi, amniotik sıvı hacmi ve kalp hızı reaktivitesinin kombine değerlendirilmesinden oluşur. Biyofizik profil skoru hem fetal pH hem de doğum sonuçlarını öngörebilir. Skorun 4 ve altında olması fetal pH  $\leq 7.20$  ile ilişkilidir ve skorun 2'nin altında olması asidemi açısından %100 duyarlılığa sahiptir.

## Kardiyotokografi (CTG) ve kısa dönem variabilite (STV)

Reaktif CTG çok yüksek olasılıkla fetal hipoksiyi dışlar. Fetal kalp hızı STV biyofiziksel parametredir ve bilgisayarlı CTG'den (cCTG) elde edilir. Otonom sinir sistemi fonksiyonunu gösterir. FGK'ye eşlik eden ağır hipoksi veya hipoksi durumuna göre fetal sempatik ve parasempatik aktivitede değişiklikler olur. Böylelikle fetal kalp hızı değişkenliği azalır ve sonucunda STV azalır.

cCTG ve STV fetal hipoksi ve asideminin invaziv olarak değerlendirilmesine karşı olarak geçerlilik kazanmıştır ve fetal kalp hızının objektif olan tek ölçümüdür. Konvansiyonel CTG'nin görsel olarak değerlendirilmesi büyük ölçüde subjektiftir ve düşük intra ve interobserver tekrarlanabilirliğe sahiptir.

## Biyo-belirteçler

Plasental biyo-belirteçler gebeliğin hipertansif hastalıkları ve/veya FGK kaynaklı plasental hastalıkların tarama, tanı ve tedavisinde potansiyel bir role sahiptir. Plasental proteinler, mikroRNA ve mRNA gibi çeşitli plasental faktörler incelenmiştir. Gebelik ilişkili plazma protein A (PAPP-A) gibi bazı plasental proteinler ilk trimesterde plasental fonksiyonu gösteren biyo-belirteçlerdir. Fakat öngörüdeki katkısı sınırlıdır.

Soluble fms-like tirozin kinaz-1 (sFlt-1)/plasental büyüme faktörü (PlGF) oranı preeklampside klinik olarak şüphe edilen vakalarda kısa dönemde preeklampsiyi dışlamak için önerilmiştir. sFlt-1/PlGF oranının SGA ve FGK yönetim ve ayırımında da faydalı olabileceğine dair çalışmalar olsa da bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

## Öneriler

Fetal büyüklük abdomen çevresi (AC) veya tahmini doğum ağırlığı (EFW) 3. persentil altında olmadığı sürece FGK tanısı için yeterli değildir.

Fetal büyüme hızı AC veya EFW'de 2 quartil veya 50 persentilden fazla düşüş (örneğin 70. persentilden 20. persentil altına düşüş) olacak şekildeyse, klinisyen FGK yönünden alarmda olmalıdır.

SGA ve FGK ayırımında uteroplasental ve fetoplasental dolaşım lar doppler velosimetre ile değerlendirilmelidir. FGK şüphesi olan gebelikler değerlendirilirken multimodal ölçümler yapılmalıdır. cCTG ve BPP skora doppler velosimetre ile kombine edilmelidir.

## Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı büyüme kısıtlılığı tanımı

FGK'nin prevalans, ilk trimester ultrason ile öngörü, başlangıç haftası plasental histopatolojik değişiklik, Doppler velosimetre profili, maternal ilişkili hastalıklar ve perinatal sonuçlar açısından tamamen farklı olan iki fenotipi vardır. Her iki durumun karakteristikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Tanımlar **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 1 Erken ve geç başlangıçlı FGK'nın temel klinik karakteristikleri

Karakteristik	Erken FGK	Geç FGK
Ana klinik problem	Yönetim	Tanı
Prevalans	%30	%70
Tanı haftası	<32 hafta	≥32 hafta
Ultrason bulguları	Fetus çok küçük olabilir	Fetus çok küçük olmak zorunda değil
Doppler velosimetre	Umbilikal arter, MCA ve DV	Serebral kan akımında redistribüsyon
BPP	Anormal olabilir	Anormal olabilir
Gebeliğin hipertansif hastalığı	Sık	Sık değil
Plasental histopatolojik bulgular	Zayıf plasental implantasyon, spiral arter anomalilikleri maternal vasküler malperfüzyon	Daha az spesifik plasental bulgu Azalmış difüzyon
Perinatal mortalite	Sık	Az
Maternal kardiyovasküler hemodinamik durum	Düşük kardiyak output yüksek periferik vasküler direnç	Maternal kardiyovasküler bulgular daha az belirgin

Tablo 2 Delphi konsensusuna göre konjenital anomali yokluğunda erken ve geç başlangıçlı FGK için tanımlar

Erken FGK GH <32 hafta	Geç FGK GH ≥32 hafta
AC/EFW <3. persentil veya UA-AEDF	AC/EFW <3. persentil
veya	veya aşağıdaki 3 kriterden en az 2'si olmalı
1. AC/EFW <10. persentil ile birlikte	1. AC/EFW <10. persentil
2. UtA-PI >95 persentil ve/veya	2. AC/EFW 2 quartilden fazla büyüme persantillerini çaprazlıyor
3. UA-PI >95 persentil	3. CPR <5 persentil veya UA-PI >95. persentil

AC, abdomen çevresi; AEDF, diyastol sonu akım kaybı; CPR, serebroplasental oran; EFW, Tahmini doğum ağırlığı; GH, gebelik haftası; UA, umbilikal arter; UtA, uterin arter

# TJODist Bülteni

Erken ve geç FGK ayrımı genellikle 32-34 haftadan önce veya sonra tanı koyulmasına göre yapılır. Umbilikal arter doppler ayırmada yardımcıdır. Fakat literatürde referans aralıkları açısından UA 95. persentil ve MCA 5. persentiller için ciddi farklılıklar vardır. Sadece MCA PI veya UA PI yerine CPR değerinin kullanılması bu değerlerin fetal hipoksiye daha duyarlı ve olumsuz perinatal sonuçlarla daha güçlü ilişki içerisinde olması nedeniyledir.

## Erken başlangıçlı FGK

Umbilikal, uterin ve MCA doppler değişiklikleri ilk görülen değişikliklerdir ve ağır kardiyovasküler metabolik kötüye gidişin haftalar öncesinde gerçekleşir. Umbilikal arterde end-diyastolik akım kaybı ilerleyici bir bulgu olsa da kritik fetal etkilenmeden önce gerçekleşir ve umbilikal arterde ters akıma ilerleyiş yavaş olabilir. Erken FGK'nın etkili bir tedavisi yoktur. Ağır preeklampsinin tanısı ve etkili yönetimi zaman kazandırabilir. Steroid ve devamında magnezyum sülfat profilaksisi ve tersiyer merkezde yönetim yapılması önemlidir.

## Nasıl izlenmeli

Bu vakalar multidisipliner bir yaklaşımla tersiyer merkezde takip edilmelidir. TRUFFLE çalışmasının sonuçları takip ve doğum zamanlamasının DV doppler ile beraber cCTG'ye göre yapılmasının daha olumlu sonuçlar ile ilişkili olduğunu gösterse de her merkezde cCTG olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumda doppler incelemesine ek olarak konvansiyonel CTG takibi ve BPP skora yapılmalıdır. Fetal vücut hareketlerinin yokluğunda DV doppler değişiklikleri de mevcutsa fetal kord pH <7.20 olarak öngörülebilir. Fetal tonus kaybı varsa pH <7 veya baz açığı <-12 mEq/L'dir.

Takip sıklığı FGK'nın derecesi ve UA dopplerdeki bulgulara bağlıdır. UA dopplerde saptanan ilerleyici bozulma daha sıkı takip gerektirir. Umbilikal arterde end-diyastolik akım kaybı ya da ters akım varsa değerlendirme 2-3 günde bir yapılmalıdır. Takip sıklığı konusunda bir fikir birliği yoktur.

Erken FGK olgularının %70'inde gebeliğin hipertansif hastalıkları ve preeklampsi gelişecektir. Dolayısıyla asemptomatik erken başlangıçlı FGK olgularında düzenli tansiyon, idrar protein/kreatinin oranı ve kan biyokimya parametreleri takibi yapılmalıdır. Maternal PIGF ölçümü faydalı gibi gözükse de hipertansiyon yokluğunda erken FGK olgularının tanı ve yönetimine katkısı belirsizdir.

## Kortikosteroid profilaksi

Mevcut tüm rehberler doğumu 34+0 gebelik haftasından önce öngörülen erken FGK olgularında neonatal solunum sıkıntısını önlemek amacı ile kortikosteroid profilaksisi önermektedir. RCOG kortikosteroid profilaksisini 35+6 haftaya kadar önermektedir. Bu önerilere rağmen, prematür fetuslarda gösterilmiş olan steroid profilaksisinin faydası prematür FGK olgularında randomize çalışmalar ile gösterilmemiştir. Prematür FGK olgularında küçük plasenta nedeni ile steroid metabolizması azalmıştır ve mevcut yüksek seviyedeki endojen adrenal steroidler ile birlikte bu durum beyaz cevher ve miyelinizasyon hasarına neden olabilir.

## Magnezyum sülfat profilaksisi

Preterm doğum olgularında magnezyum sülfatın fetal nöroprotektif faydaları hakkında iyi düzeyde kanıt vardır. Hangi haftadan sonra etkinin azaldığı bilinmemektedir. Birçok kılavuz FGK fetuslarda da magnezyum profilaksisini önermektedir. Lokal ve ulusal rehberler takip edilmelidir.

## Geç başlangıçlı FGK

Patofizyoloji erken FGK'dan farklıdır. Plasental bulgular daha az şiddetli ve daha nonspesifiktir. Oksijen ve besin difüzyonu etkilenmiştir. Umbilikal arter ve venöz doppler değişiklikleri nadirdir ve bu durum tanıyı ve olumsuz sonuçları öngörmeyi zorlaştırır. MCA vazodilatasyonu (MCA PI'da düşme) veya MCA/UA (CPR) PI oranında değişimin ölü doğum, sezaryen doğum oranının artması, doğumda ve 2 yaşında anormal nörogelişim için artmış risk ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. CPR değerinin kullanılması tek bir parametre kullanılmasına göre daha duyarlıdır ve FGK olan fetuslarda olumsuz perinatal sonuç öngörüsünü artırır.

# TJODist Bülteni

Geç FGK'daki biyofiziksel değişiklikler fetal solunum değişiklikleri, azalmış amniotik sıvı hacmi ve konvansiyonel CTG'de reaktivite kaybıdır. Geç FGK'da biyofizik skorlamadaki anormallikler ölü doğumdan kısa süre önce olduğu için takip aralıklarını belirlemede faydalı değildir.

Geç FGK erken FGK'ya göre daha az şiddetli bir klinik ile gitse de geç FGK'da perinatal sonuçlar ve uzun dönem öğrenme başarısı daha olumsuzdur. Terme yakın fetuslar hipoksiye daha duyarlıdır, bu muhtemelen ileriki haftalarda görece daha yüksek olan metabolizmaya bağlıdır.

## Nasıl izlenmeli?

MCA-PI ve CPR geç FGK takibinde en önemli doppler parametreleridir. UA-PI 95. persentil üzerindeyse fetus haftada bir veya iki kez muayene edilmelidir.

## Kortikosteroid profilaksi

Çoğu rehber FGK için doğum 34+0 haftadan önce öngörülüyorsa, steroid profilaksisi önermektedir. RCOG 35+6 haftaya kadar önermektedir.

## Doğum ne zaman ve nasıl?

Geç FGK'da doğum zamanlaması için fikir birliği yoktur. UA-PI 95. persentil üzerindeyse doğum 36+0 haftada düşünülmelidir ve 37+6 haftadan daha geç olmamalıdır. Serebral redistribüsyon gerçekleşen olgularda doğum 38+0 haftada düşünülmelidir ve 38+6 haftadan geç olmamalıdır. Klinik duruma göre (UA diyastolik akım kaybı ya da ters akım yoksa) vajinal doğum indüklenebilir. Travay sırasında sürekli fetal monitorizasyon yapılmalıdır.

## Öneriler

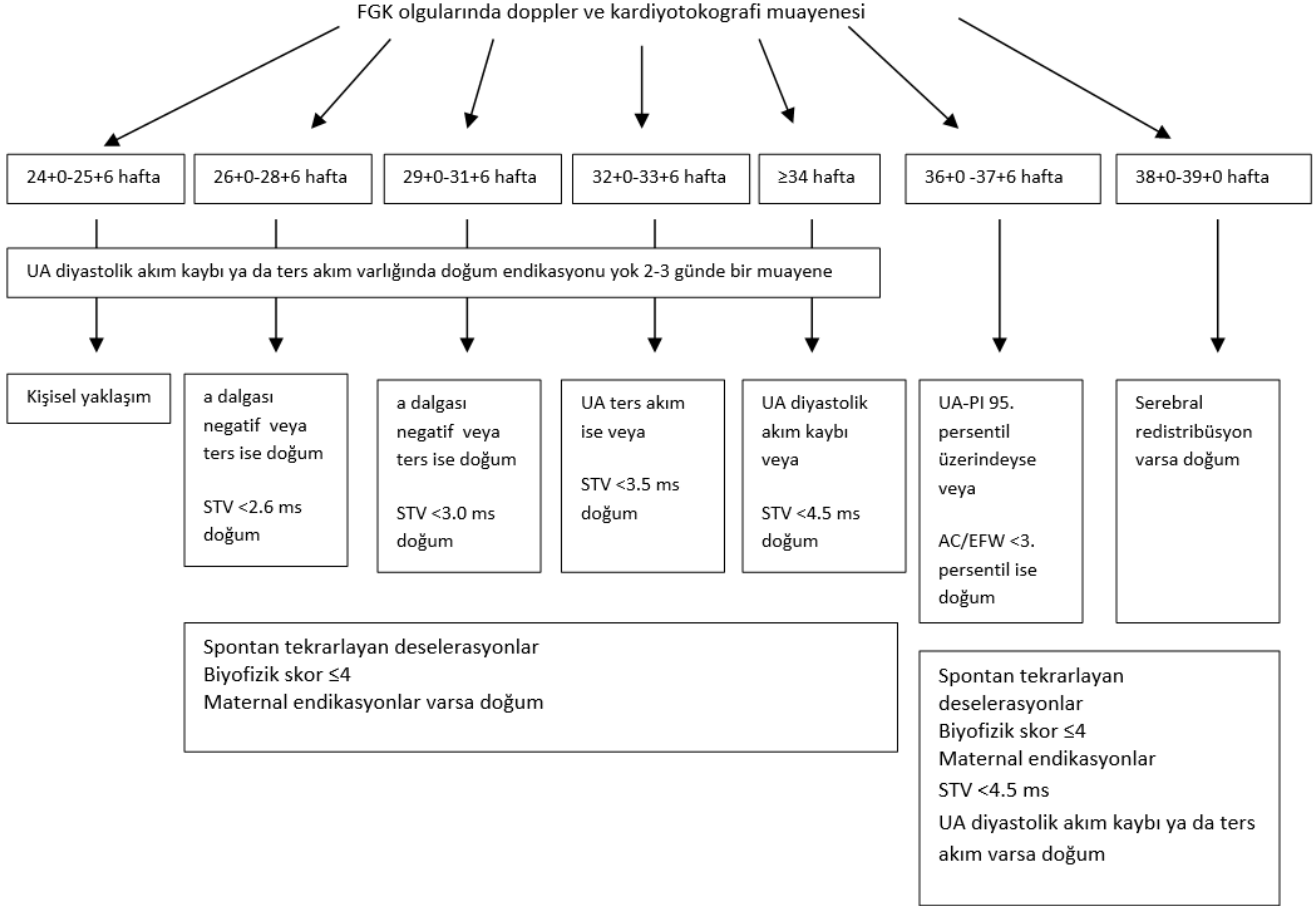
Aşağıdaki durumların varlığında haftadan bağımsız olarak doğum düşünülmelidir.

- Spontan tekrarlayan deselerasyonlar
- Biyofizik skor  $\leq 4$
- Maternal endikasyonlar (HELLP sendromu, ağır preeklampsi)

UA-PI 95. persentil üzerindeyse veya AC/EFW 3. persentil altındaysa 36+0 ve 37+6 hafta aralığında doğum düşünülmelidir.

Serebral kan akımında redistribüsyon gerçekleşen olgularda 38+0 ve 39+0 haftada aralığında doğum düşünülmelidir.

# TJODist Bülteni



## KONİZASYON SONRASI PROFİLAKTİK HPV AŞILAMASI: SİSTEMATİK DERLEME VE META ANALİZ

PROPHYLACTIC HPV VACCINATION AFTER CONIZATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META -ANALYSIS

M. JENTSCHKE, J. KAMPERS, J. BECKER, P. SIBBERTSEN AND P. HILLEMANN. VACCINE, 2020-09-22, VOLUME 38, ISSUE 41, PAGES 6402-6409

Link <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32762871>

Özetleyen: Dr. Engin Çelik

### Giriş:

HPV aşıları kullanılmaya başlandığı 2006 yılından beri serviks kanseri önleme programlarında büyük değişikliklere neden olmuştur. Çoğu Avrupa ülkesi HPV testlerini tarama algoritmalarına eklemiştir. Almanya'da 2020 yılından itibaren 35 yaş sonrası 3 yıllık HPV ve sitoloji ko-testi uygulanmaya başlanmıştır. Servikal kanser tarama programlarının amacı serviks kanseri prekürsörü olan yüksek gradlı CİN'leri (servikal intraepitelyal neoplazi) yakalamaktır. Tespit edilen yüksek gradlı lezyonlara çoğunlukla LEEP (loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü) uygulanmaktadır.

Almanya'da yıllık 52600 konizasyon yüksek gradlı lezyonlar için yapılmaktadır. Konizasyon erken doğum gibi yan etkiler oluşturabilmektedir. Konizasyona rağmen %8'e varan nüks lezyonlar takipte görülebilmektedir. Profilaktik HPV aşıları servikal kanserleri yaklaşık %90 oranında önleyebilmektedir. Aşıların etkisi nötralizasyon yapan antikorların oluşumunu indüklemeleridir. Oluşan antikorlar virüslerin bazal membrana bağlanmasını engellemekte ve hücre zarına bağlanarak nötrofiller tarafından eliminasyonu sağlamaktadırlar.

Tedavi edici HPV aşıları ile ilgili son dönemde çalışmalar mevcuttur fakat bu aşıların piyasaya sürülmesi için daha çok yıla ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Cerrahi müdahale immünolojik olarak servikte önemli lokal enflamatuar etkilere neden olmaktadır. Tnf alfa ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır. Bu anti-inflamatuar çevre HPV persistansı için dezavantajlı bir ortam oluşturmaktadır.

Teorik olarak bu dönemde uygulanan aşı yeni veya rekürren enfeksiyonu önlemede HPV maruziyeti olmayanlara benzer etkinlikte olabilir.

### Sonuçlar:

Bu meta-analize 21059 hastanın olduğu toplam 10 çalışma dahil edildi. CİN 2 ve üstü lezyon nüksü HPV aşılaması yapılmayan grupta % 5.3, HPV aşılaması yapılan grupta % 3.1 olarak saptandı. Aşılama ile %50.9 oranında nüks riski azaldığı saptandı. Yaş ile ilgili analizde 25 yaş altı ile üstü karşılaştırıldığında fark saptanmadı. HPV 16/18 pozitif olanlarda rölatif risk 0.37 saptandı. Konizasyon öncesi veya sonrası aşılama yapılması arasında fark gözlenmedi. Sonuç olarak bir CİN 2 ve üstü lezyonu engellemek için 45,5 hastanın aşılanması gerektiği bulundu.

### Tartışma:

Almanya'da yapılan konizasyon sayılarına baktığımızda her yıl yapılan 52600 konizasyonun bu çalışmaya göre %5,3'ü nüks ettiğinde 2790 vaka gelişmesi beklenmektedir. Eğer aşılama yapılırsa nükseden hasta sayısı 1630'a indirilebilir. Bu sayede her yıl 1160 kadın kolposkopi, muayene ve psikolojik stresten kaçınabilir hatta invaziv kanser oluşumu engellenebilir.

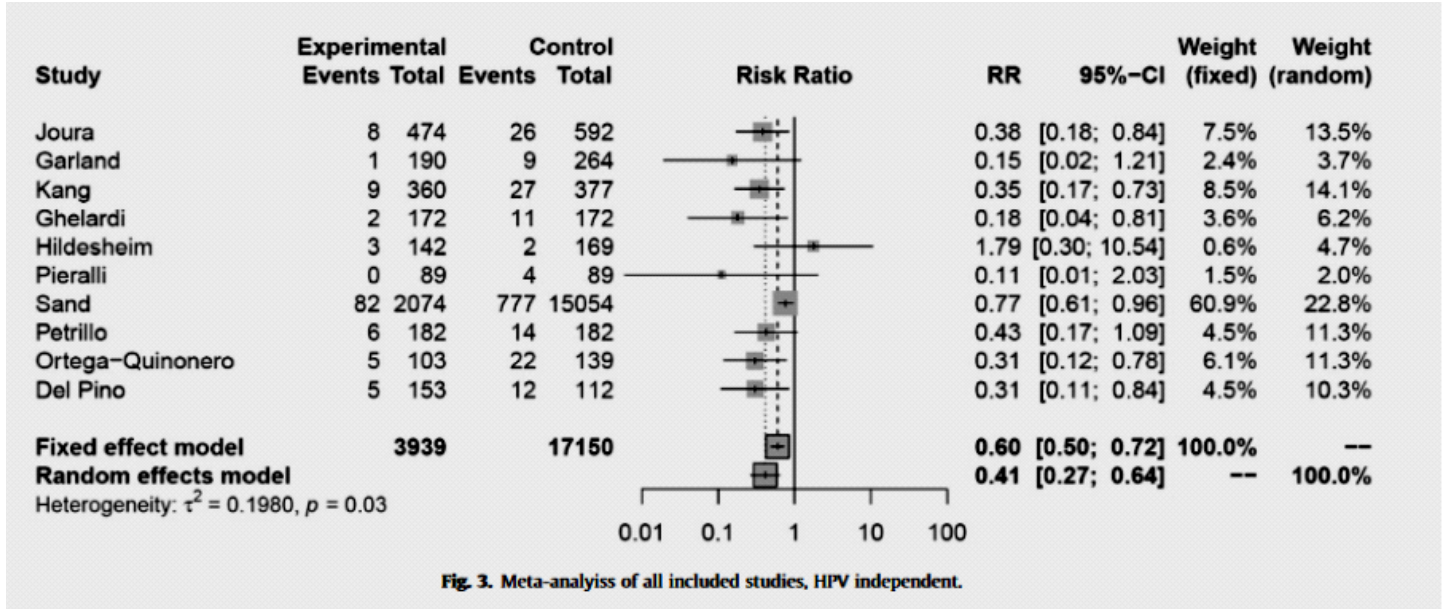


Fig. 3. Meta-analysis of all included studies, HPV independent.

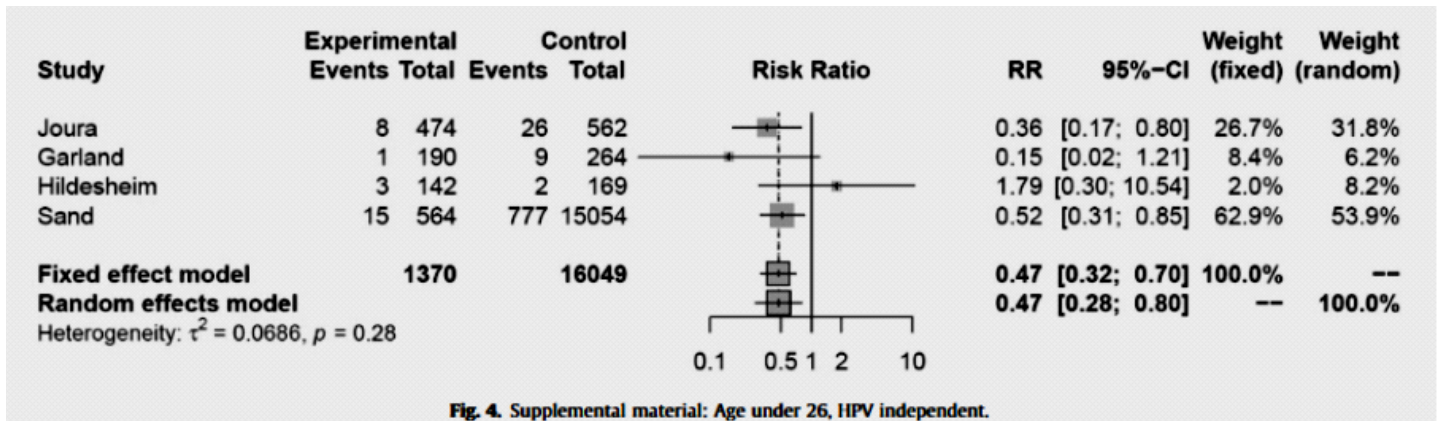


Fig. 4. Supplemental material: Age under 26, HPV independent.

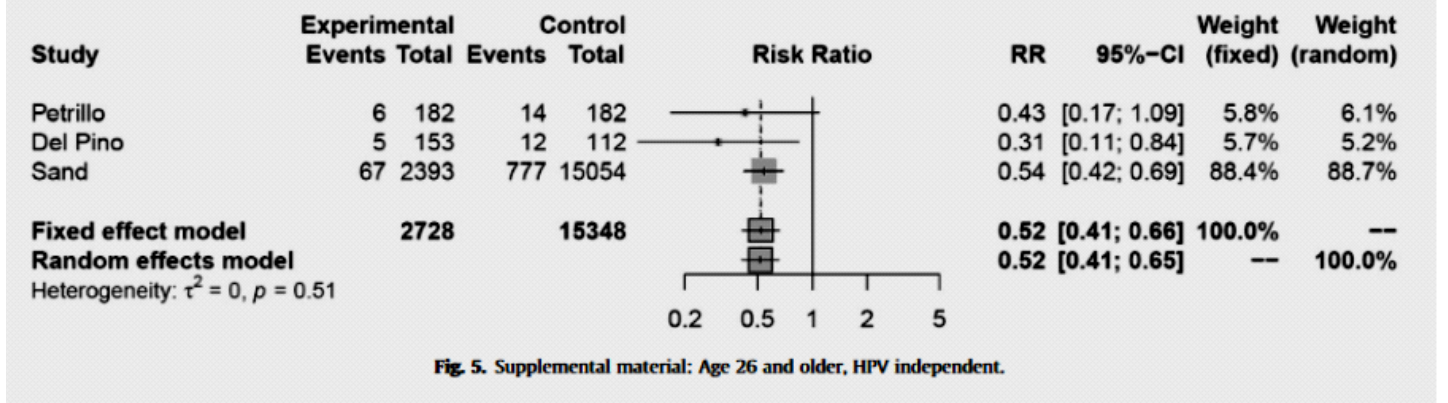


Fig. 5. Supplemental material: Age 26 and older, HPV independent.



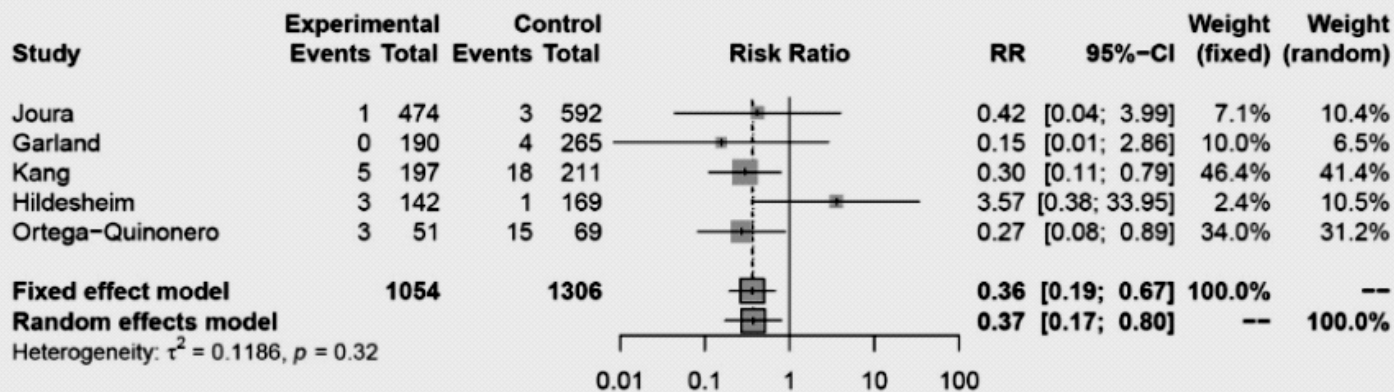


Fig. 6. Supplemental material: HPV 16 and 18.

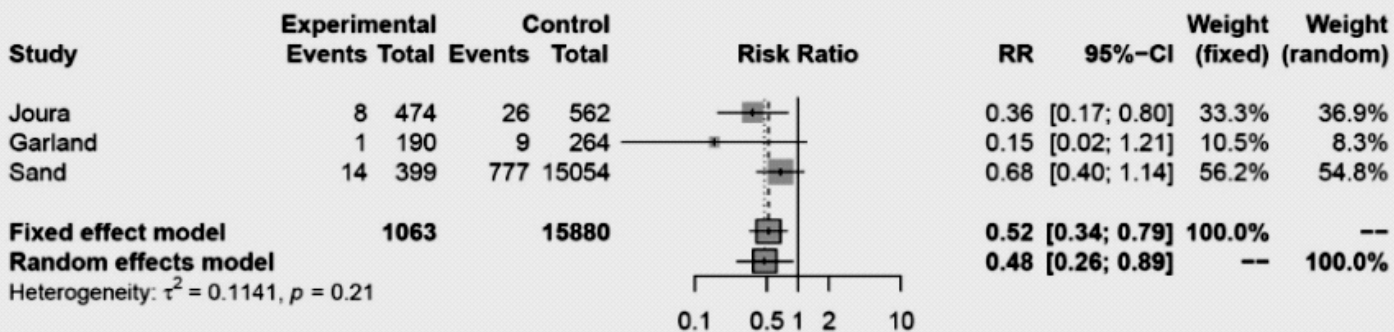


Fig. 7. Supplemental material: Vaccination before conization.

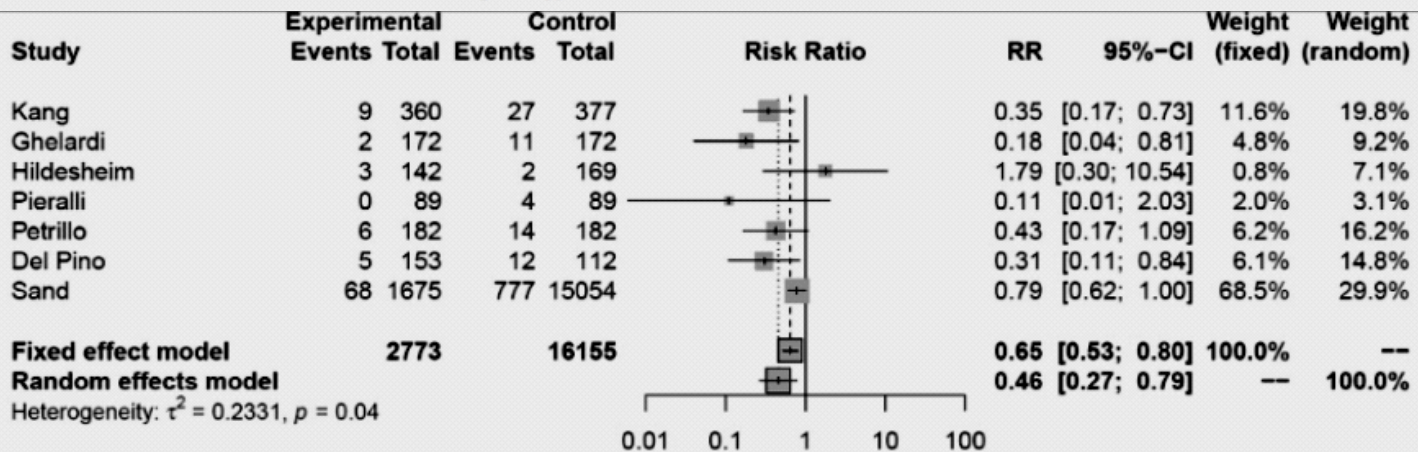


Fig. 8. Supplemental material: Vaccination after conization.

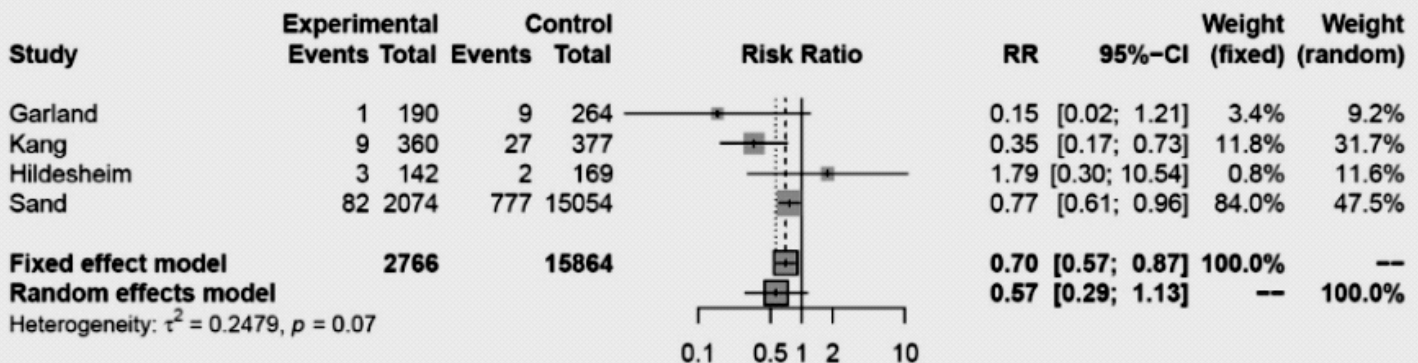


Fig. 9. Supplemental material: Follow-up > 3 years.

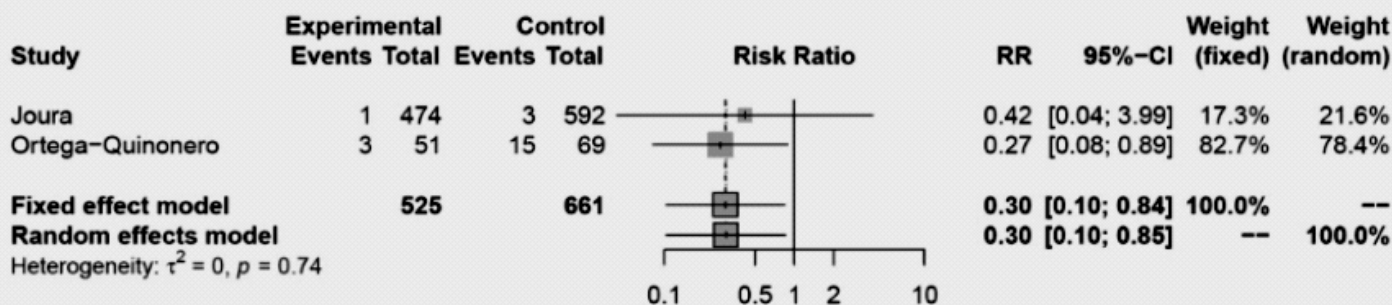


Fig. 10. Supplemental material: Follow-up < 3 years.

-  13 Ekim 2019 - Jinekolojik Onkoloji Güncel Yaklaşımlar
-  15 Eylül 2019 - Preterm Doğum
-  19 Mayıs 2019 - Vakalar ile Fetal MSS / 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 - Infertil 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 Intrapartum Yönetim
-  11 Mart 2018 Jinekolojide Endoskopik 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 Infertilite
-  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