



TJODist Bülteni

Kasım 2019

Editörden



Değerli Meslektaşlarım,

Ekim - Kasım 2019 Bülteninde, geçen yıl röportajını yayınladığımız Yavuz Ceylan Hoca'dan ülkemize bir çok başka yenilikle beraber modern obstetrik bakımı getiren Besim Ömer Paşa ve ilk doğumevi ile ilgili yazısıyla başlıyoruz.

Yazılarımıza gelince giderek popülerleşen ve kanımca gereğinden fazla kullanılan bir test olan anti Müllerian hormon'un polikistik over tanı kriteri olarak ve menopoz yaşı öngörüsünde rolünü değerlendiren iki makaleyle başlıyoruz. Sinem Ertaş'ın tercüme ettiği ilk makalede kullanılan ve Sinem'in "olasılık oranı" diye tercüme ettiği istatistik terimlerden likelihood ratio'dan daha önce bahsetmiştim. Bu makalede bazılarının ilk kez duyabiliyor olacağı bir diğer terim ise Summary receiver operating characteristic curve (SROC). Makele de ROC açıklandığı için o detaya girmeden, summary ROC'un tanısallık testleri değerlendiren çalışmalarındaki verileri bir araya getirerek meta-analiz yaparken oluşturulan ROC olduğunu ve aynı şekilde yorumlandığını söyleyebiliriz.

Ancak, bu ROC'un da güvenilirliği birleştirilen çalışmaların ne kadar benzer olduğuna dayandığından bu örnekte biraz sınırlı kanaatimce. Bu karışık görünen makalenin ana fikri AMH'nin polikistik over morfolojisi yerine kullanımının polikistik over sendromu tanısını daha iyi hale getirebileceği ama belirlenen bir eşik değer yok maalesef. Berna Aslan'ın tercüme ettiği ikinci AMH makalemizde ise AMH düzeyi ile menopoz yaşı arasında bir ilişki olmakla beraber ne tek bir ölçümün ne de aralıklı ölçümlerdeki değişimin menopoz yaşını öngörmeyi henüz sağlamadığı.

Cihan Kaya'nın tercüme ettiği morsellasyon hakkındaki güncel yazı güzel bir özet ve bence en önemli vurguladığı şey karar verme sürecine hastanın da dahil edilmesi. Tabii ki bu sürecin dokümantasyonu önemli olacaktır.

Engin Çelik'in hazırladığı onkoloji makalemizde kadınlarda onkolojik tarama hizmetleri için güncel önerilerin derlemesini göreceksiniz. Muhtemelen siz de benim gibi bunları her okuyuşunuzda aynı verilere bakarak aynı ülkelerin kurumlarının nasıl bu kadar farklı sonuçlara vardığına şaşıracaksınız bir kez daha. Bu güzel özet fikir vermekle beraber yasal açıdan ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın kılavuzlarını en azından hastalarımız ile paylaşmakla yükümlü olmalıyız. Sonuçta herkes çalıştığı yerdeki ruhsat otoritesine tabi kalıyor.

Cenk Yaşa'nın hazırladığı makale Kanada Jinekoloji ve Obstetrik Derneği'nin Ürojinekoloji de mesh kullanımı ile ilgili güncel önerileri var. Bu kez de iki ülkenin (İngiltere ve Kanada) yaklaşımları arasındaki fark dikkat çekici. Kanadalıların düşünce şeklini sadece bu makale özelinde değil genel olarak beğendiğimi ve açık fikirli bulduğumu söyleyebilirim ama Kanada'da eğitim almış birisi olarak bu karşılaştırmada pek tarafsız olamayabilirim :)

Son yazımızda Hakan Erenel, gebelik öncesi, gebelik sırası ve puerperiumda antifosfolipid sendromu yönetimini anlatan bir makale hazırladı. Her şeyin ne kadar detaylandığını ve komplike vakaların yan dal uzmanlığı düzeyinde zaman ayırarak elde edilebilecek bilgi ve deneyim olmadan ideal şekilde yönetilmesinin mümkün olmayabileceğini düşündüm okurken. Bu kadar farklı alanda, bu kadar farklı detayda, bu kadar çok üretim varken hepsini tam detayda takip etmek herhalde mümkün olamaz artık.

Son olarak Mayıs 2020 toplantımız için ameliyat videolarınızı ve sunumlarınızı beklediğimizi hatırlatmak istiyorum. Hem videolar hem tüm öneri ve yorumlarınızı bekliyoruz.

Gelecek bültenimizde görüşene kadar sağlık ve mutlulukla kalın.

Saygılarımla,

Dr. Barış Ata

barisata@ku.edu.tr

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi



TJODist Bülteni

DUYURU:

Değerli meslektaşlarımız,

Mayıs 2020'de “**Jinekolojik Endoskopi**” konulu aylık bilimsel toplantımızı videolar üzerinden tartışmalarla interaktif bir şekilde yapmayı planlıyor ve endoskopi yapan üyelerimizin kendi deneyimleri ile katkıda bulunmasını arzu ediyoruz.

Tartışmacı ve sunucu olarak katılmak isteyen tüm üyelerimizden **8 dakikayı geçmeyen** editlenmiş operasyon videolarını vakanın kısa bir özeti ile beraber **31 Mart 2020**'ye kadar bize ulaştırmasını rica ediyoruz. Video dosyalarını wetransfer kullanarak **barisata@ku.edu.tr** adresine gönderebilirsiniz.

Organizasyon komitesi ile seçeceğimiz videoların sahiplerini toplantıda videolarını göstererek operasyonu tanıtmaya ve deneyimli cerrahlardan oluşan bir panelle fikir alışverişinde bulunmaya davet edeceğiz.

Operasyonların endikasyon ve türleri ile ilgili bir sınırlamamız olmamakla beraber, program farklı operasyonların farklı basamaklarını içerecek bir şekilde organize edeceğimiz için videolarınız mutlaka bir operasyonu baştan sona göstermek zorunda değildir. Operasyonun sadece bir aşamasına da odaklanmış videolar da gönderilebilir. Örneğin; laparoskopik histerektomide vaginal kafa girilmesi, frozen pelviste retroperitona ilk giriş aşaması veya bir komplikasyonun onarımı gibi.

Sizlerin sunumlarını görmeyi ve hepberaber birbirimizden öğrenmeyi bekliyoruz.

Toplantı Eş Başkanları

Dr. Barış Ata - Dr. Mete Güngör

TJODist Bülteni



TJOD İSTANBUL
Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
Hilton İstanbul Bosphorus

PAZAR
TOPLANTISI
17 Kasım 2019

TJOD İSTANBUL ŞUBESİ BİLİMSEL PROGRAMI

Obstetri ve Jinekoloji'de Cerrahi Uygulamalar ve Komplikasyonları

Toplantı Sorumluları: Abdullah Tüten, Albert Kazado

09:00-09:50 Kahvaltı

09:50-10:00 Açılış

1.Oturum

Jinekolojik Ameliyatlar ve Komplikasyonları

Oturum Başkanları: Yavuz Tahsin Ayanoğlu, Abdullah Tüten

10:00-10:20	Abdominal Histerektomi ve Komplikasyonları	<i>Cem Dane</i>
10:20-10:40	Benign Over Kistlerine Uygulanan Ameliyatlar ve Komplikasyonları	<i>Serdar Açıkgöz</i>
10:40-11:00	Jinekolojik Acillerde Uygulanan Ameliyatlar ve Komplikasyonları	<i>Cihan Kaya</i>
11:00-11:20	Vajinal Histerektomi ve Komplikasyonları	<i>Aysu Akça</i>
11:20-11:40	Tartışma	

11:40-12:10 Kahve Molası

2.Oturum

Obstetrik Ameliyatlar ve Komplikasyonları

Oturum Başkanları: Orhan Ünal, Mustafa Küçük

12:10-12:30	Sezaryen ve Komplikasyonları	<i>Altay Gezer</i>
12:30-12:50	Postpartum Kanamada Cerrahi Müdahaleler ve Komplikasyonları	<i>Barış Kaya</i>
12:50-13:10	3. ve 4. Perine Yırtıklarının Onarımı ve Komplikasyonları	<i>Başak Cıngıllıoğlu</i>
13:10-13:40	Serklaj ve Komplikasyonları	<i>Süleyman Salman</i>
13:40-14:00	Tartışma	

www.tjodistanbul.org

TJODist Bülteni

TJOD İstanbul Yönetim Kurulu

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

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

Bülten Kurulu (Soyadı Sırası)

Editörler
Dr. Barış Ata
Dr. Engin Oral

Editöryal Kurul Üyeleri

Dr. Engin Çelik
Dr. Berna Aslan Çetin
Dr. Nadiye Köroğlu Duğan
Dr. Hakan Erenel
Dr. Cihan Kaya
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

TÜRKİYE’NİN İLK DOĞUM EVİ - VİLÂDETHANE

Yazan: Dr. Yavuz Ceylan

1862 (Prof. Yeşim Işık Ülman 1861, Prof. Dr. Aykut Kazancıgil 1863 tarihini vermektedir) yılında doğan Besim Ömer (Akalın), Askerî Tıbbiye’yi 1885 yılında birincilikle bitirdikten sonra bir süre Haydarpaşa Askerî Tatbikat Hastanesi ve Serfice’de askerî hekim olarak çalıştı. Geçirdiği tifodan sonra, açılan sınavı kazanarak Mekteb-i Tıbbiye-i Şâhâne’de Fenn-i Kibale (Ebelik Bilgisi) hocası Mehmed Vahit Bey’in yardımcılığına başladı. İleri görüşlü ve aydın bir hekim olan Mehmed Vahit Bey, Besim Ömer’in Fenn-i Velâde (Doğum Bilgisi) eğitimi alması için 1887 yılında Paris’e gitmesine ön ayak oldu. Besim Ömer’in öğrenci olduğu yıllarda Türkçe eğitim yapılan Askerî Tıbbiye’de Birgivizâde Mehmed Nuri Bey’in Lucién Penard’dan çevirdiği “Rehnümâ-i Kavabil” (Ebelerin Kılavuzu) ve İbrahim Lütfi ile arkadaşları tarafından 1881 yılında Friedrich Wilhelm von Scanzoni (1821-1891)’den çevrilen “Fenn-i Velâde” adlı kitaplar okutuluyordu. Ancak hem Mülkî (Sivil), hem de Askerî Tıbbiye’de bir doğum kliniği yoktu. Dolayısıyla eğitim, Tıbbiye’de ve 1838 (1843?) yılında kurulmuş olan Ebelik Mektebi’nde tamamen teorikti ve fantom üzerinde yapılıyordu.

O yıllarda ise Fransa’da obstetrik parlak bir dönem yaşamaktaydı. Gebe izlemi, normal ve patolojik doğumlar ve yeni doğan bakımı fakülte hastanelerinde yapılıyor, eğitim uygulamalı olarak veriliyordu. Besim Ömer, Étienne Stéphane Tarnier (1828-1897)’in adının verilmiş olduğu, Prof. Pierre-Constant Budin (1846-1907) ile Prof. Adolphe Pinard (1844-1934)’ın çalışmakta olduğu klinikte derslere devam etti ve kısa sürede Pinard’ın asistanı oldu. Budin’in öğrencilere, doğum kliniklerine devam ettikleri sürece otopsiye ve diseksiyona girmeyeceklerine dair yemin ettirdiği kliniklerde antisepsi ve asepsiye çok dikkat ediliyordu ve prematüre bakımı ileri düzeydeydi. Besim Ömer burada 1888 yılında, Türkiye’de bu konudaki ilk yayın olan “Zayıf ve Vakitsiz Doğan Çocuklara Dikkatler: Küvöz ve Gavaj” adlı bir monografi yayınladı. Fakat aynı yıl, Fenn-i Kibale hocası Mehmed Vahit Bey’in ölümü dolayısıyla, onun görevini yapmak üzere geri çağırıldı. Gelemeyeceğini bildiren Besim Ömer’in gerekçesinin Askerî Tıbbiye yönetimince kabul edilmesi üzerine 4,5 yıl daha kalan Besim Ömer 13.Kasım.1891’de yurda döndü ve görevine başladı.

Gördüklerini ve öğrendiklerini uygulayabileceği ve uygulamalı eğitim verebileceği modern bir doğum evi açmak isteyen Besim Ömer, bu konuda II. Abdülhamid’e pek çok kez dilekçe yazdı, ancak hepsi reddedildi. Besim Ömer bu çabalarını anılarında şöyle anlatmaktadır: “..Nezd-i Şâhânede (padişahın nazarında) vilâdethane (doğum evi), bir “piçhane” gibi telâkki (kabul) ediliyordu..” Bunun nedeni de, Osmanlı ailelerinde doğumların ev ve konaklarda yapılıyor olmasıydı. Evlerinde doğum yapamayanlarsa, evlilik dışı gebe kalanlar ya da fahişeler gibi gizli doğum yapmak zorunda kalanlardı. Sonunda Besim Ömer 1892 yılında, Sirkeci Demirkapı’da “Vilâdethane”sini gizlice açtı. Bu süreci, “Doğum Tarihi” (1932) adlı kitabında şöyle anlatmaktadır: “..1892 yılında Demirkapı’da, Saray-ı Hümâyûn (Topkapı Sarayı) dahilinde vâki (olan) Taşkışla’da bulunan Mekteb-i Tıbbiye-i Şâhâne civarında, nebatat (bitki) bahçesi arkasında, Sur-u Sultanî (Topkapı Sarayı surları)’ye muttasıl (bitişik), üç oda ve bir sofadan ibaret iki katlı küçük bir bina adeta gizli bir Seririyât-ı Vilâdiye (Doğum Kliniği) hâline getirilerek, o zamana kadar tamamen nazârî (teorik) olan Fenn-i Kibale ve Emrâz-ı Nisâ (Kadın Hastalıkları)’nın bir dereceye kadar amelî (pratik, uygulamalı) olarak tedrisine (öğretilmesine) ve manken (fantom) üzerinde mümâresatına (alıştırma) ve ameliyât-ı velâdiye (doğum ameliyatları) iradesine

TJODist Bülteni

(yapılmasına) başlanılmıştı. Memleketimizde ilk Seriyât-ı Vilâdiye işte burasıdır..”

Besim Ömer, halkı burada doğum yapmaya özendirmek için konferanslar verdi, gazetelerde yazılar yazdı. Son sınıf öğrencileri altılı gruplar hâlinde nöbet tutuyor, lohusalara et suyu ve süt veriliyordu. Modern küvözler vardı, parçalayıcı girişimler hatta sezaryen yapılıyordu. Örneğin, “Hanım Kızlara Mahsus” adlı derginin Kasım 1900 tarihli 83-285 no’lu sayısında, Boğazkesen 6 no’lu evde oturan Ömer kızı Hatice’nin, dört beş gün süren doğum eyleminden sonra doğuramayıp “hayat ile memat” (yaşamla ölüm) arasında kaldıktan sonra Vilâdethane’ye yetiştirildiğini, “tezâyuk-ı havsala” (pelvis uygunsuzluğu) nedeniyle “hazz-ı cenin” ameliyatı” (cenin kesme, yırtma) yapılarak hayatının kurtulduğunu ve 18 gün sonra “iade-i âfiyetle” yâni iyileşerek evine döndüğünü yazmaktadır. Hastanın 18 gün yatmış olması, yapılanın embryotomiden çok sezaryen olduğunu düşündürmektedir.

Ancak tüm bunlar kolay olmadı. Hatta Besim Ömer, Vilâdethane’nin kapısında tutucu bir grubun sırtına taş atmasına rağmen, içeri girmesini söyleyenlere, “-Bunların önünde bir adım bile geri adım atmam..” diyerek dimdik durmuştur.

Vilâdethane’nin akıbetine gelince; Vilâdethane, 17 yıl başarıyla hizmet verdikten sonra 1909 yılında Kadırga’da açılan Ebe Okulu’na taşındı. Tapusu Büyükşehir Belediyesi’ne ait olan bina, önce Belediye Bahçeler Müdürlüğü olarak kullanıldıktan sonra İETT’nin hurda makine ve lastik deposu olarak kullanıldı ve giderek harabeye döndü. Zaman içinde yeri unutulmuş Vilâdethane binası, 1997 yılında Prof. Dr. Ayten Altıntaş ve Yrd. Doç. Dr. Oğuz Ceylan tarafından keşfedilip tıp tarihine kazandırıldı. Günümüzdeyse, İslâm Bilim ve Teknoloji Tarihi Müzesi kompleksine dahil edilmiş olup önüne Besim Ömer’in bir büstünün ya da en azından bir plaket konacağı günleri hasretle beklemektedir.

1940 yılında Ankara’da bir asthma nöbeti sonucu hayatını kaybeden Besim Ömer’in kabrinin yerinin bilinmiyor oluşu, tarihimize gösterdiğimiz vefasızlığın bir nişânesi olduğunu belirtmek istiyorum. Yolumuz Gülhane Parkı civarına düştüğünde, bu büyük insanı hatırlamayı, saygılarımızı ve hayır dualarımızı sunmayı esirgemeyelim.

Kaynakça

AKALIN, Besim Ömer Ord. Prof. Dr: “Doğum Tarihi” Ahmet İhsan Matbaası İstanbul, 1932
ALTINTAŞ, Ayten; CEYLAN, Oğuz Yrd. Doç. Dr.: “Vilâdethane” Tombak Dergisi 17: 26-30, 1997
KAZANCIGİL, Aykut Prof. Dr.: “Ölümünün 40. Yılında Besim Ömer Paşa (1863-1940)
Dirim Dergisi 9-10: 237-47 İstanbul, 1980

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA BİYOMARKER OLARAK ANTI-MÜLLERIAN HORMONUN TANISAL DEĞERİ: GÜNCEL META-ANALİZ

DIAGNOSTIC VALUE OF ANTI-MÜLLERIAN HORMONE AS A BIOMARKER FOR POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A META-ANALYSIS UPDATE YANG ZHAO, B.S2*, YINLONG ZHAO, PH.D.3*, CHUNPENG WANG, PH.D.4, ZHENZHEN LIANG, PH.D.5, XIN LIU, PH.D. ENDOCR PRACT. 2019 AUG 15

Özetleyen: **Dr. Sinem Ertuş**

Link: <https://bit.ly/34BLS5L>

Özet

Amaç: Anti Müllerian Hormon (AMH) ile ilgili yapılan önceki meta-analizde bu testin Polikistik Over Sendromu (PKOS) tanısında başlangıç tanısal testi olarak yararlı olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışma mevcut meta-analizi güncellemek ve AMH testinin tanısal yeterliliğini değerlendirerek Rotterdam Kriterlerinde polikistik over morfoloji kriterinin yerini alabilirliğini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Metod: İki bağımsız araştırmacı PubMed, Cochrane Library ve Web of Science veri tabanlarını kullanarak sistematik olarak 'Anti-Müllerian Hormon' ve 'Polikistik Over Sendromu' anahtar kelimeleri ile ilgili makaleleri belirlemişlerdir. 31 Temmuz 2018'e kadar olan tüm çalışmalar değerlendirilmiştir. Rastgele-etki modeli kullanılmıştır ve subgrup analizi ve meta regresyon kullanılarak olası heterojenite kaynakları belirlenmiştir. Her çalışmanın metodolojik kalitesi QUADAS-2 ve funnel plot asimetri testi ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Dahil etme kriterlerine göre 29 çalışma meta-analize katılmıştır. Sadece AMH'nin PKOS tanısında kullanılması ile sensitivite, spesifisite ve tanısal olasılık oranı (DOR) sırasıyla 0.76 (95%CI 0.71-0.81), 0.86 (95%CI 0.82-0.90) ve 20 (95%CI 12-33) idi. AMH, PKOS tanısında Polikistik Over Morfolojisi (PKOM) yerine kullanıldığında sensitivite, spesifisite ve tanısal olasılık oranı (DOR) sırasıyla 0.93(95%CI 0.89-0.96), 0.99 (95%CI 0.95-1.00) ve 1634 (95%CI 217-12324) idi. PKOS tanısında SROC eğrisi altındaki alan (AUC) sadece AMH için ve PKOM yerine AMH'nin kullanılması ile sırasıyla 0.88 (95% CI 0.85-0.91) ve 0.97 (95% CI 0.95-0.98) olarak hesaplanmıştır, bu istatistiksel olarak anlamlıdır (Z=4.89,P<0.01).

Sonuç: Rotterdam kriterlerinde polikistik over morfolojisi (PKOM) yerine AMH'nin kullanılması polikistik over sendromu tanısında daha doğru tanısal etkiye sahiptir.

Anahtar kelimeler: Anti-Müllerian hormon, polikistik over sendromu, polikistik over morfolojisi, biyomarker, meta-analiz.

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) kadın infertilitesine neden olan yaygın endokrin bozukluklardan biridir. Reprodüktif yaştaki kadınlardaki diğer komplikasyonları insülin direnci, obezite ve kardiyovasküler problemler ve birçok hayati sorunlardır. Üreme çağındaki kadınların %5-10'ununu etkileyen bu hastalık, seks hormonlarındaki dengesizliklerden ve ayrıca genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Ayrıca PKOS adölesanlarda da görülebilmektedir. PKOS'un temel klinik özellikleri androjen fazlalığı (hirsutizm ve/veya hiperandrojenizm (HA)) ve over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon (OA)) ve/veya polikistik over morfolojisidir (PKOM). Heterojen kliniğinden dolayı uluslararası standart bir tanısal yöntem yoktur.

Önerilen birçok tanısal kriterlerin değerlendirilmesi sonrasında 2003 yılında Rotterdam kriterleri uluslararası olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlerde PKOS tanısında mevcut kriterlerden en az ikisinin olması gerekmektedir: OA, klinik ve/veya biyokimyasal HA bulguları ve diğer etiyolojilerin yokluğunda PKOM olmasıdır. PKOM; (2-9 mm boyutlarında) her overde en az 12 folikül ve /veya ultrasonda artmış over hacmi (>10 mL) olarak tanımlanmıştır.

Geleneksel ultrason tanısında kaçınılmaz problemler bulunmaktadır, hem ultrasonu yapan kişiye bağlı gelişen sübjektif değerlendirme ve giderek ilerleyen teknoloji nedeniyle artık ultrason değerlendirmesinde çok daha küçük foliküllerin tespit edilebilmesi yeni tanısal kriter ihtiyacını doğurmuştur.

Anti-Müllerian Hormon (AMH); transforming growth faktör beta (TGF beta) ailesinden dimerik bir glikoproteindir. Kadınlarda AMH büyük oranda preantral ve antral over foliküllerinde yer alan granüloza hücrelerinden salgılanmaktadır. Bu hormonun yokluğu kadın üreme sisteminin gelişimden sorumludur. AMH erken folikül seçiminin baskılanmasını sağlamaktadır ve folikül rezervinin erken kaybını engellemektedir. Foliküller büyüdükçe, AMH kademeli olarak azalmaktadır. Antral folikül sayısı arttıkça AMH üretimi de artmaktadır; bu yüzden PKOM sahip hastalar belirgin olarak daha fazla serum AMH değerlerine sahiptirler. PKOS'un üç kriterini karşılayan hastalarda yüksek AMH değerleri saptanmıştır ve PKOM ile yakından ilişkili bulunmuştur. Ayrıca AMH değeri ile hiperandrojenizm ve OA şiddetiyle ilgili bulunmuştur. AMH'nin yaygın kullanımı ile birlikte over rezervinin belirlenmesinde önemli tanısal bir tarama testi olmuştur ayrıca PKOS tanısında potansiyel bir biyomarker olarak değerlendirilmektedir.

Birçok çalışmada AMH'nin PKOS tanısında tanısal daha doğru ve geçerli bir biyomarker olduğu gösterilmiştir. PKOS taramasında AMH'nin sensitivite ve spesifisitesi ile ilgili kesin bir sonuca varılamamıştır. Mevcut çalışmalar prospektif kohort çalışmaları ile doğrulanmalıdır.

Bu meta-analiz ile birlikte AMH'nin tek başına tanısal etkinliği ve Rotterdam kriterlerinde PKOM tanısında alternatif kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma stratejisi ve seçim kriterleri

İki bağımsız araştırmacı PubMed, Cochrane Library ve Web of Science veri tabanlarını kullanarak sistematik olarak 'Anti-Müllerian Hormon' ve 'Polikistik Over Sendromu' anahtar kelimeleri ile ilgili makaleleri belirlemişlerdir. 31 Temmuz 2018'e kadar olan tüm çalışmalar değerlendirilmiştir.

Dahil etme kriterleri; (1) orijinal çalışma; (2) 2003 Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan hastalar; (3) PKOS tanısında potansiyel biyomarker serum AMH; (4) sensitivite ve spesifisitenin ölçülmesi için 2x2 tablolar; (5) eğer iki çalışma aynı hastaları kapsıyorsa daha büyük popülasyona sahip çalışma baz alınır (6) yayın dili İngilizce olarak belirlenmiştir; (7) İnsanla ilgili çalışmalar katılacaktır.

Data çıkarma ve kalite değerlendirmesi

Bağımsız iki araştırmacı tarafından araştırmalar değerlendirilmiş, fikir uyuşmazlığı olduğunda üçüncü bir değerlendiriciye danışılmıştır.

Ayrıca Çalışmaların Tanısal Doğruluk Kalite Değerlendirme (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) (QUADAS-2) aracı ile dahil edilen tüm literatürün kalitesi değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

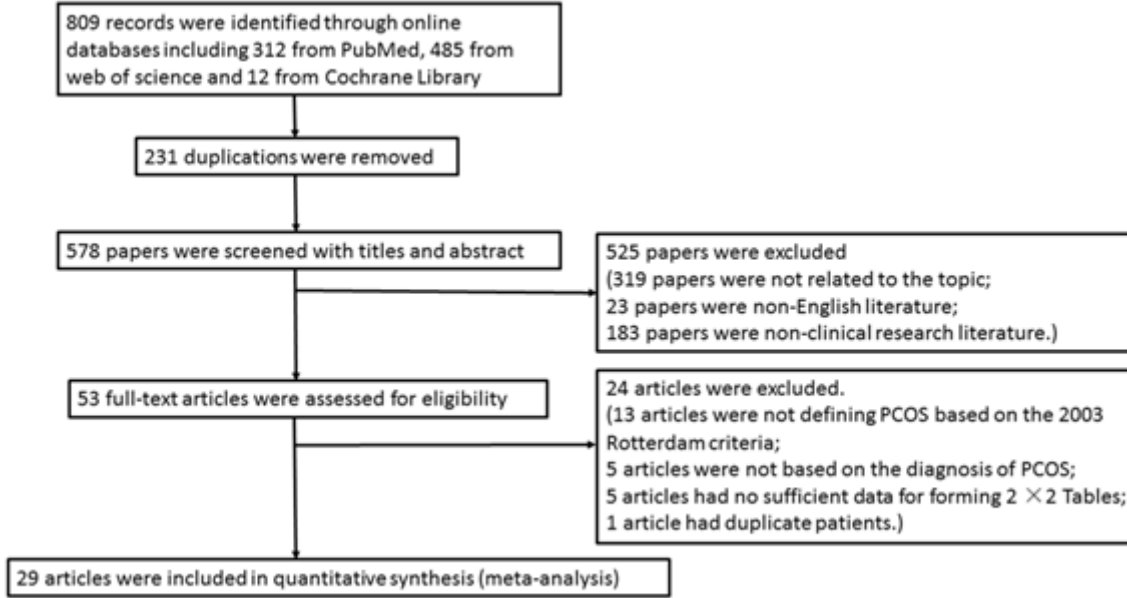
Öncelikle eşik etkisi Spearman korelasyon katsayısı ile ölçüldü. Eğer Spearman korelasyon katsayısının p değeri 0.05'den büyük ise; bu bir eşik etkisi olmadığını göstermekteydi. Heterojenite olduğunda, eşik değeri etkisi olmadığında oluşmaktaydı. Heterojenite testi Cochran-Q test ve I-square istatistik p-değeri ile değerlendirildi. Eğer Cochran-Q test 0.05'den fazla ve I-square istatistik %50'den düşükse; çalışmalar belirgin heterojeniteden uzak olarak kabul edildi.

Modelin sabit etkileri toplam sensitivite (SEN), spesifisite (SPE), pozitif olasılık oranı (PLR), negatif olasılık oranı (NLR), tanısal olasılık oranı (DOR), ve bunların %95 güvenilirlik aralığı (CI) ile değerlendirilmiştir. Eğer Cochran-Q test 0.05'den düşük ve I-square istatistik %50'den fazla ise; bu çalışmalarda belirgin heterojenite olduğunu gösterir, böyle durumlarda rastgele etki modeli kullanıldı. Heterojenitenin nedeninin belirlenebilmesi için meta-regresyon modeli ve subgrup analizleri yapıldı. Subgrup analizi için 7 ko-değişken sırasıyla; ırk, hasta sayısı, çalışma dizaynı, AMH kit, ortalama yaş, ortalama BMI ve AMH eşik değeri idi. Toplam sensitivite (SEN), spesifisite (SPE), pozitif olasılık oranı (PLR), negatif olasılık oranı (NLR), tanısal olasılık oranı (DOR), ve bunların %95 güvenilirlik aralığı (CI) ölçüldü. Tanısal testin doğruluğunu tam olarak değerlendirmek için SROC ve AUC, %95 güven aralığı (CI) ile değerlendirilmiştir. Tanısal test için AUC 1.0 değerine yakınsa; bu iyi tanısal yeterlilik anlamına gelir, AUC 0.5'e yaklaştığında bu tanısal testin zayıf olduğunu gösterir.

Yayın biası Deek's funnel plot asimetri testi ile değerlendirildi. Eğer Deeks' funnel grafiği simetrik ve p-değeri 0.05'ten fazla ise; bu belirgin yayın biası olmadığı anlamına gelir. Z-test istatistiksel anlamlılığı değerlendirmek için kullanıldı (p<0.05). Tüm bu analizler Meta-disc software STATA 14.0 ile gerçekleştirildi.

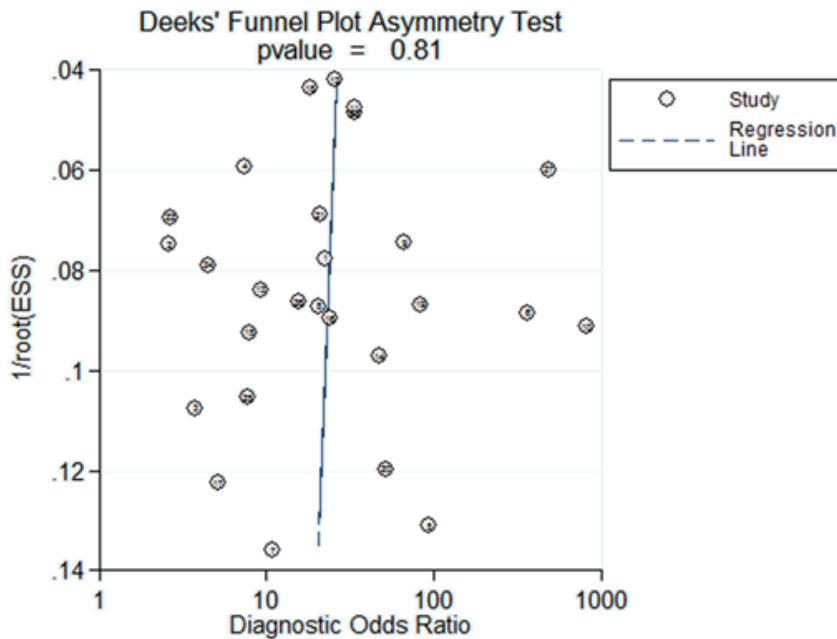
Sonuçlar Çalışma seçimi

Pubmed'den 312, Web of Science'dan 485 ve Cochrane Library'den 12 olmak üzere toplam 809 makaleye araştırma stratejisine uygun olarak ulaşıldı. Bunların içinde 231 tekrar olduğu için dışlandı ve 549 makale diğer nedenlerden dışlandı. Sonuç olarak 29 makale meta-analize dahil edildi (Figür-1).



Bias risk ve kalite değerlendirmesi

Deeks' funnel plot asimetri testi yayın bias riskini değerlendirmek için kullanıldı. Deeks' funnel grafiği asimetrik ve p-değeri 0.05'ten fazla ise; bu belirgin yayın biası olmadığı anlamına geldi (Figür 2)

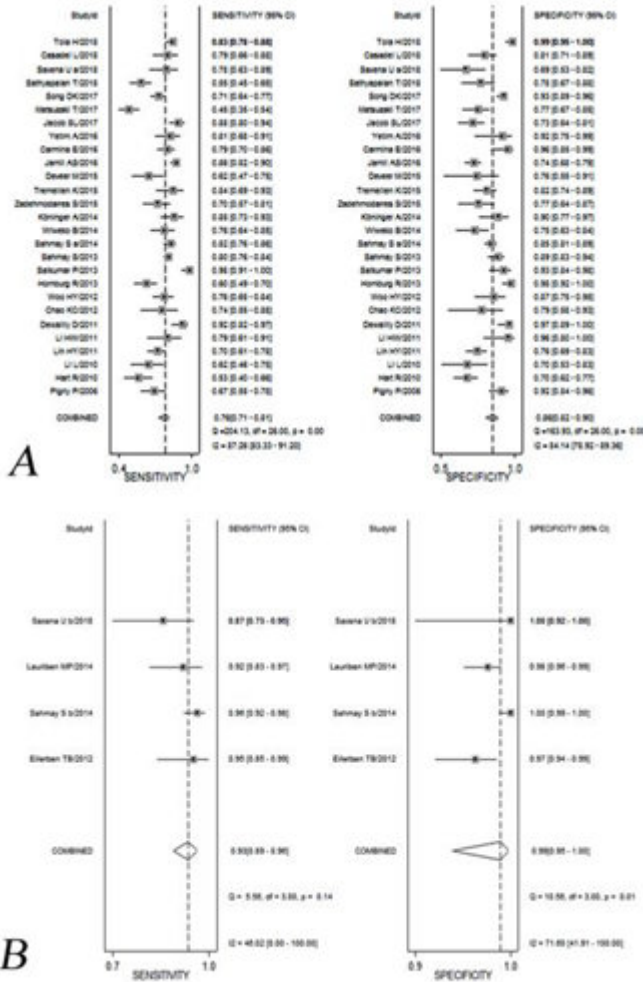


TJODist Bülteni

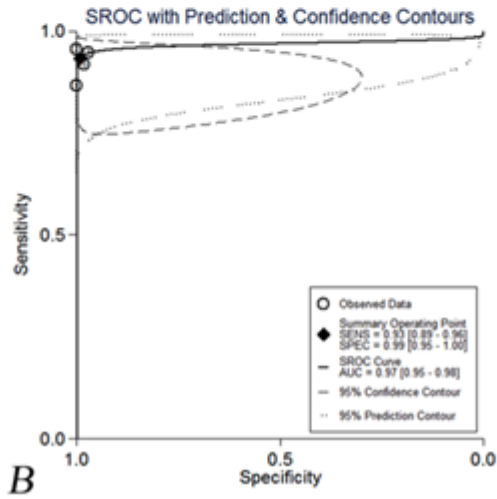
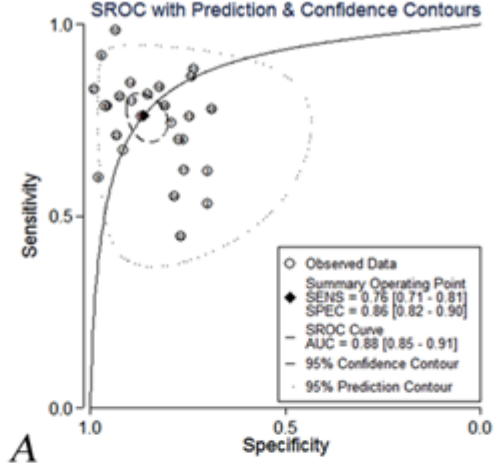
Tanısal Doğruluk

(Grup 1; AMH PKOS için tek tanısal test olan grup ve Grup 2; PKOM tanısı için AMH'ı alternatif test olarak kullanan grup) eşik analizinde, Spearman korelasyon katsayısı ve Spearman korelasyon katsayısı için p-değeri sırasıyla grup 1 için -0.328 ve 0.094 iken grup 2 için -0.200 ve 0.800 idi. Bu eşik değer etkisinin olmadığı anlamına gelmektedir.

PKOS tanısında yalnız AMH testi için toplam sensitivite, spesifisite ve tanısal olasılık oranı sırasıyla 0.76 (%95 CI 0.71-0.81), 0.86 (%95 CI 0.82-0.90) ve 20 (%95 CI 12-33). Toplam PLR ve NLR sırasıyla 5.5 (%95 CI 4.1-7.6) ve 0.28 (%95 CI 0.22-0.34) idi. AMH'nın PKOM için alternatif tanı testi olarak kullanılması; toplam sensitivite, spesifisite ve tanısal olasılık oranı sırasıyla 0.93 (%95 CI 0.89-0.96), 0.99 (%95 CI 0.95-1.00) ve 1634 (%95 CI 217-12324) idi (Figür 3). Toplam PLR ve NLR sırasıyla 111.6 (%95 CI 18.7-666.1) ve 0.07 (%95 CI 0.04-0.11) idi.



PKOS için AMH'nın tek tanı testi olduğunda ve AMH PKOM yerine alternatif tanı testi olduğunda SROC eğrisi altındaki alan (AUC) sırasıyla 0.88 (%95 CI 0.85-0.91) ve 0.97 (%95 CI 0.95-0.98) olarak ölçülmüştür ve bu oranlar anlamlı olarak farklıdır (Z=4.89, P<0.01) (Figür 4).



Meta regresyon ve subgrup analizi

Her ne kadar eşik etkisi olmasa da test sonuçlarındaki heterojenite başka faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir. Sensitivite ve spesifite için I-square; grup 1 için %87.26 ve %84.14 iken grup 2 için %46.02 ve %71.06 idi. Bu yüzden, grup 1 için rasgele etki modeli geliştirilmiştir ve sonuçlar AMH için eşik değeri ve AMH kitinin sensitivite ve spesifite heterojenitesine neden olabileceğini göstermiştir.

TARTIŞMA

PKOS kadınlardaki anovulatuvar infertilitenin %80'ini oluşturmaktadır. PKOS'lu hastalarda diabetes gibi inatçı endokrin hastalıklar daha sık görülmektedir. PKOS'un neden olabileceği problemler düşünüldüğünde erken tanı önemlidir. Geleneksel tanılarda; transabdominal yada vajinal ultrasonda PKOM görünümünün izlenmesi; kan testinde biyokimyasal HA veya klinik HA (hirsutizm, akne ve diğer semptomlar) ve OA semptomlarının izlenmesidir. Ultrasonografik tanı için yeterli ultrasonografik cihazlara ve bunları etkin kullanabilen operatörlere ihtiyaç vardır. Bu durumda PKOM'un subjektif değerlendirilmesi kaçınılmaz olmaktadır. Ayrıca PKOM tanısındaki eşik folikül sayısında da fikir birliği yoktur. Tüm bu faktörler tanılarda sensitivite ve spesifiteyi etkilemektedir. AMH folikül sayısı ile yakından ilişkilidir ve PKOS tanısından daha iyi bir tanılarda test olarak değerlendirilir. Konu ile ilgili birçok çalışmada sensitivite ve spesifite farklılıkları vardır. Iliodromiti ve ark.'nın konu ile ilgili meta-analizinde yalnızca 10 makale mevcuttur ve bu durum bias riskine neden olabilir. Bu yüzden bu meta-analiz ile AMH'in tek başına PKOS tanısındaki yeri ve Rotterdam kriterlerinde PKOM yerine kullanılabilirliği değerlendirilmiştir.

TJODist Bülteni

Bu meta-analizde; yalnız AMH'ın PKOS tanısında kullanılması ile sensitivite, spesifisite ve tanısal olasılık oranı (DOR) sırasıyla 0.76 (95%CI 0.71-0.81), 0.86 (95%CI 0.82-0.90) ve 20 (95%CI 12-33) idi. AMH, PKOS tanısında Polikistik Over Morfolojisi (PKOM) yerine kullanıldığında sensitivite, spesifisite ve tanısal olasılık oranı (DOR) sırasıyla 0.93(95%CI 0.89-0.96), 0.99 (95%CI 0.95-1.00) ve 1634 (95%CI 217-12324) idi.

Düşük tanısal yeterlilik çalışmalarındaki PKOS tiplerinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Hastada PKOM bulgusu yok iken HA ve OA ile seyreden PKOS tanısı varsa AMH'ın PKOS tanısında tanısal yeterliliği düşüktür. Bu yüzden subgrup analizi yapılmaya çalışılmıştır fakat bilgi yetersizliğinden dolayı bu analiz yapılamamıştır.

Diğer subgrup analizlerinde anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Beyaz ırkta yapılan subgrup analizinde sensitivite ve spesifisitenin diğer ırklarla benzer sonuçlara sahip olduğu görülmüştür böylece ırk farketmeden AMH'ın tanıda kullanılabileceği görülmüştür. BMI için keza kilo ile AMH değerleri açısından farklılık olmadığından AMH testi tüm BMI'larda universal olarak kullanılabilir. Yaşa göre subgrup analizi yapıldığında SEN, SPE ve AUC belirgin olarak ileri yaşlarda daha yüksek olduğu görülmüştür, bu yüzden adölesanlarda AMH uygun bir tanısal test değildir. Bu meta-analizi sonucuna bakıldığında AMH kiti ve AMH eşik değeri sensitivite ve spesifisite heterojenitesinin kaynağını oluşturur. Belirli bir kitin diğerinden daha iyi olduğu söylenemez ve belirlenebilmiş bir eşik değeri maalesef yoktur.

AMH'ın geleneksel kan testlerinden farklı olarak adetinin her döneminde bakılabilir olması kullanımını güçlendirir. Bazı vajinal ultrason yapılamayan adölesanlarda AMH kullanımı faydalı olabilir. AMH; HA ve OA ile birleştirildiğinde PKOS'un öngörüsünde klinik yeterlilik ile tanısal değeri güçlenir. Fakat hala AMH ile ilgili bazı problemlerin hızla çözülmeye ihtiyacı vardır. Farklı AMH kitlelerinin farklı tanısal yeterlilikleri vardır ve yaş-eşleşmeli AMH eşik değerinin PKOS hastaları ile PKOS olmayan hastalar arasında ayrımı yapmadaki yeterliliği belirsizdir. Bu yüzden gelecek testlerin aynı AMH kiti ve eşik değeri ile yapılması gerekmektedir.

Bu meta-analiz PKOS tanısında AMH'ın tanısal değerinin belirlenmesini ve güncellenmesini amaçlamıştır ve PKOM'un alternatif tanısında AMH'ın yerinin belirlenmesini hedeflemiştir; fakat bu meta-analizin de bazı limitasyonları bulunmaktadır. Öncelikle; sadece İngilizce literatür dahil edilmiştir bu seçim biasına neden olabilir; ikinci olarak, tanısal kriteri değiştirmemek adına sadece 2003 Rotterdam kriterlerinin kullanıldığı çalışmalar eklenmiştir, bu da seçim biasına neden olabilir; üçüncü olarak çalışmaların çoğunluğunu retrospektif çalışmalar oluşturmaktadır; seçim biasını engellemek ve istatistiksel güvenirliliği artırmak adına daha çok prospektif çalışma dahil edilmelidir; dördüncü olarak PKOM tanısında AMH kullanımı araştıran çalışma sayısı yalnızca dört tane ve spesifisite heterojenitesi açıklanamaz.

Sonuç olarak; Bu güncel meta-analiz AMH'ın PKOS tanısında potansiyel biyomarker özelliğini ortaya koymuştur ve PKOM tanısında AMH'ın alternatif klinik değerini göstermiştir. Fakat adölesan kızlarda AMH'ın kullanımı hala tartışmalıdır, klinik uygulamaya geçirilmesi hemen olmayabilir. Daha çok prospektif çalışma ile AMH eşik değeri belirlenmelidir.

ÇOK SAYIDA AMH ÖLÇÜMÜYLE MENOPOZ ÖNGÖRÜSÜ İYİLEŞTİRİLEBİLİR Mİ? PROSPEKTİF DOETINCHEM KOHORT ÇALIŞMASININ SONUÇLARI

CAN MENOPAUSE PREDICTION BE IMPROVED WITH MULTIPLE AMH MEASUREMENTS? RESULTS FROM THE PROSPECTIVE DOETINCHEM COHORT STUDY DE KAT AC, VAN DER SCHOUW YT, EIJKEMANS MJC, BROER SL, VERSCHUREN WMM, BROEKMANS FJM. CAN MENOPAUSE PREDICTION BE IMPROVED WITH MULTIPLE AMH MEASUREMENTS? RESULTS FROM THE PROSPECTIVE DOETINCHEM COHORT STUDY. J CLIN ENDOCRINOL METAB. 2019 NOV 1;104(11):5024-5031. DOI: 10.1210/JC.2018-02607. PUBMED PMID: 31006802.

Özetleyen: **Dr. Berna Aslan Çetin**

Anti-Müllerian hormon (AMH) seviyeleri dünya genelinde kadın fertilité süresini tarama aracı olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar AMH düzeyleri menopoz yaşıyla ilişkili olsa da, tek bir AMH ölçümü ile menopoz öngörüsü güvenilir değildir.

Amaç:

Bu çalışmada, AMH'daki düşüş paternlerinin, tek bir ölçümle karşılaştırıldığında menopoz tahminini iyileştirip iyileştiremeyeceği araştırıldı.

Metod:

Çalışma popülasyonu, Doetinchem kohort çalışmasından 2.434 premenopozal kadını içermektedir. Katılımcılar toplam 20 yıl boyunca 5 yılda bir takip edildi ve picoAMH testi ile 6.699 plazma örneğinde AMH ölçüldü. Kadın başına seri AMH ölçümlerini birleştirmek için zamana göre değişen Cox modellemesi ile longitudinal istatistik modelleme birleştirildi.

Bulgular:

Ortalama menopoz yaşı 50 idi ve izlem sırasında menopoza giren kadınların % 7.4'ü 45 yaşından önce menopoza girmişti. 25 yaşında bir kadın için, 20-25 yaşları arasındaki AMH düşüş oranı menopoz öngörüsünde C-istatistiği 0.64'ten 0.69'a çıkarmıştır. 20 yaşın üstünde, AMH düşüş oranı menopoz veya erken menopoz öngörüsünü iyileştirmemiştir. Menopoz tahmininin muhtemelen en önemli olduğu 30 yaş altı kadınlar için, modeller erken menopoz riskini az hesaplamıştır.

Sonuç:

Bu sonuçlar AMH düşüş hızı bilgisinin menopoz öngörüsünü iyileştirmediğini göstermektedir. Erken menopoz riskini öngörememesine bağlı olarak, menopozun zamanlaması için bir tarama yöntemi olarak AMH kullanımı şu anda savunulmamaktadır.

Giriş

AMH kadınlar arasında farklı bir hızda azaldığı için, seri AMH ölçümlerinin kullanılmasıyla AMH'nın bireysel düşüş oranı dikkate alınarak menopoz öngörüsü potansiyel olarak iyileştirilebilir. Bugüne kadar, bir çalışmada menopoza girişte seri AMH ölçümleri araştırılmış, ancak seri AMH ölçümleri ile tek bir ölçüm karşılaştırılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, bireysel AMH düşüşünün, genel popülasyondaki menopozun, özellikle erken menopozun öngörüsünü iyileştirip iyileştiremeyeceğini araştırmaktır.

Metod

Bu çalışma için, Doetinchem kohort çalışmasının kadın katılımcılarından elde edilen veriler kullanıldı. Doetinchem kohort çalışması, 1987 yılında, Hollanda'daki Doetinchem kasabasında yaş ve cinsiyete dayalı 3.641 erkek ve 4.128 kadın nüfustan oluşan rastgele örnekleme ortaya çıkmıştır. Başlangıç vizitinden sonra katılımcılar her 5 yılda bir izleme davet edildi. Her ziyarette bir anket, antropometrik ölçümler ve açlık kan örneği alındı (ancak bunlarla sınırlı değildi). Plazma örnekleri, ileride kullanılmak üzere saklandı. Bu çalışma sırasında, 5 ziyaret tamamlandı ve yaklaşık 20 yıllık bir takip süresine ulaşıldı. Çalışmadaki premenopozal kadınlar çalışma popülasyonuna dahil edildi. Toplam 2.434 kadın çalışmaya dahil edildi.

TJODist Bülteni

Anketlerin kullanımıyla son adet dönemi sırasındaki yaş değerlendirildi. Anketlerde mevcut ve önceki menstruasyon durumu, son adet dönemi tarihi, önceki 12 aydaki adet dönemlerinin sayısı, hormonal kontrasepsiyon kullanımı hakkında bilgiler içermektedir. Menopoz durumu ve son adet döneminin zamanlaması her bir turda değerlendirildi.

Menopoz ve erken menopoz tahmini için bir tahmin modeli geliştirmek amacıyla, bir bireyde zaman içinde seri AMH ölçümlerinden faydalanmak için zamanla değişen değişkenlere sahip Cox hazard modelleri oluşturulmuştur. Her birey için tahmini AMH seviyelerini türetmek için, her bir kadının AMH değişikliklerini karakterize etmek için tüm çalışma yaşı aralığı boyunca logAMH seviyesinin (oral kontraseptif kullanımına ve sigara içme durumuna bağlı olarak) tahminini veren bir doğrusal etki modeli kullanılmıştır. Tahmini AMH düşüş oranı, oral kontraseptif kullanımını durdurmak veya sigara içme alışkanlıklarını değiştirmek gibi yaşam tarzındaki son değişiklikleri tamamen yansıtmadığından emin olmak için elde edildi. Ortaya çıkan model, takip aralığında herhangi bir yaş aralığı için AMH seviyesinin öngörülen kapasitesini ve düşüş oranını sağlamaktadır. Bu faktörlerin yokluğunun farklı bir bulguya yol açıp açmayacağına karar vermek için kan alımı sırasında sigara içmeyen ya da oral kontraseptif kullanmayan kadınlarla sınırlı bir duyarlılık analizi yapıldı.

Bulgular

Her vizitte sigara içimi ve oral kontraseptif kullanımı dikkate alınarak, AMH seviyesindeki her birim ng/mL düşüş, aynı takip aralığında %23 (% 95 CI% 20 -% 26) daha yüksek menopoz riski ile ilişkilendirildi. Erken menopozla ilişkili olarak AMH'nın hazard oranı 1.53'tür. Birbirinden bağımsız olarak dahil edildiğinde, spesifik AMH düzeyi ve düşüş oranı, menopoz oluşumunun önemli belirleyicileriydi. Hem AMH seviyesi hem de düşüş oranı modele dahil edildiğinde, sadece AMH seviyesi anlamlı bir öngörücü olarak kaldı (HR 1.22, % 95 CI 1.16-1.28). AMH seviyeli modelin C istatistiği, AMH düşüş oranının eklenmesinden sonra aynı kalmıştır (0,70, % 95 CI 0,68-0,72). Her ziyarette düşüş oranının veya düşüş oranı*yaş etkileşiminin eklenmesi, menopozun veya erken menopozun öngörülmesi için C istatistiklerini geliştirmede. Sigara içmeyen ya da oral kontraseptif kullanıcısı olmayan 1.526 kadından elde edilen verilerin kullanıldığı duyarlılık analizi sonuçlarımızı değiştirmede. 25 yaşın üstünde, tüm tahmin modellerinin performansı tek veya çoklu AMH ölçümleri için benzerdi. 25 ve 30 yaşlarında ölçülen AMH ile erken menopozu öngören model, klinik olarak en yüksek ilişkiye sahip model olarak kabul edildi. Bu modelin kalibrasyonu, çoğu durumda, erken menopozun gerçek (gözlenen) riskinin, öngörülen (beklenen) riskten daha yüksek olduğunu, yani modelin, erken menopoz riskini hafife aldığı göstermiştir.

Tartışma

Tek bir AMH ölçümü kullanarak menopoz öngörüsünün sınırlılıkları göz önüne alındığında, AMH düşüşünün değerlendirilmesinin menopoz öngörüsünde iyileşmeye yol açabileceği umulmuştur. Aksine, bu çalışmada AMH düşüş oranının menopoz ve erken menopoz öngörüsünü iyileştirmede bulunmuştur. 25 yaşının üzerinde, iki AMH ölçümü, menopoz oluşumunun öngörülmesi için tek bir AMH ölçümünden daha üstün değildir.

AMH düzeyleri ile menopoz ilişkisinin daha önce yaşla orantılı olmadığı bulundu ve bu da AMH'nın artan yaşla birlikte menopozun daha zayıf bir öngörücüsü olmasına yol açtı. Sonuç olarak, bulgularımız mevcut verilerle uyumlu görünmektedir, bu da menopoz tahmininin uzun aralıklarla seri AMH ölçümleriyle daha iyi öngörülemeyeceği anlamına gelir. Mevcut çalışmanın tartışılması gereken bazı güçlü yönleri ve kısıtlılıkları vardır. Güçlü yönleri arasında nüfus temelli katılımcı seçimi bulunur ve sonuçların genel nüfusun kadınlarına genelleştirilmesi sağlanır. 20 yıllık bir takip döneminde 5 kez ziyaret edilen tasarım, menopoz tahmininde AMH düşüş hızı ve uzun süreli yaşın çıkarımı için çok uygundur. Bu çalışma, menopoz yaşı ile ilişkili olarak AMH değişikliklerini incelemek için bugüne kadar yapılan en büyük çalışmadır ve çalışma boyutunun önemli bir avantajı, menopoz yaşı olan 96 kadının 45 yaşından önce menopozla girmesidir.

TJODist Bülteni

Bu çalışmanın olası bir kısıtlılığı, iki vizit ve AMH ölçümü arasındaki 5 yıllık sürenin menopozla ilgili gelecekteki durumunu öğrenmek isteyen birisi için uzun olmasıdır. AMH'nin 30 yaşından sonra kısa süreli periyotlarda ve menstruel siklus boyunca sabit kaldığı veya 0,5 ng / mL'ye kadar değiştiği düşünülmektedir. Doetinchem kohort çalışmasında her bir takip aşamasındaki yaş dağılımı normaldi; böylece, AMH ölçümleri tüm yaş aralığında mevcuttu.

Bir başka kısıtlılık ta, menopoz yaşının tamamen anketlerle değerlendirilmesi ve dolayısıyla hatırlama biasına neden olmasıdır. Menopoz ile anket arasındaki zaman farkı en fazla 5 yıl olduğundan ve herhangi bir tutarsızlık, çoklu anketler kullanılarak filtrelendiğinden, menopozda yaşın yanlış sınıflandırılmasının sonuçlarımıza büyük bir etkisinin olacağını düşünmüyoruz.

Son olarak, menopozun öngörülmesi, sonuçta kadınların ilgisi olan doğurganlık süresinin öngörülmesine karşılık gelmez. Yakın zamandaki prospektif bir çalışmada 30-44 yaşları arasındaki kadınlarda AMH düzeyleri ile gebeliğe kadar geçen süre ve kümülatif gebe kalma oranları arasında bir ilişkisi bulunamamıştır. Doetinchem kohort çalışmasında gebelikler hakkındaki veriler takip edilmediğinden, AMH'nin bu kohorttaki fertilité sonuçları ile ilişkilendirilmesi mümkün değildi. Duyarlılık analizimize dayanarak, bu kısıtlılıkların ana sonuçlarımızı etkilemediği görülüyor.

Sonuç olarak, zaman içerisinde seri AMH seviyelerinin ölçümü, tek bir AMH ölçümüyle karşılaştırıldığında, menopoz oluşumunda bireysel risk öngörüsünü iyileştirmez. Sonuçlarımız, aile planlaması konusunda tavsiye isteyen kadınların AMH düzeylerini tek veya seri olarak taramaktan faydalanmasının mümkün olmadığını düşündürmektedir.

LEIOMİYOM NEDENİ İLE YAPILAN MORSELASYON

UTERINE MORCELLATION FOR PRESUMED LEIOMYOMAS

ACOG COMMITTEE OPINION NO. 770. OBSTET GYNECOL. 2019 MAR;133(3):E238-E248.

Özetleyen: **Dr. Cihan Kaya**

Link <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Uterine+Morcellation+for+Presumed+Leiomyomas>

Özet:

Morselasyon uterus veya miyomun boyutunu küçülterek dokunun küçük kesilerden veya laparoskopik aletlerle çıkarılmasını sağlamak amacı ile kullanılan cerrahi bir tekniktir. Semptomatik miyomlar nedeni ile yapılan histerektomi ya da miyomektomi operasyonları sırasındaki morselasyonun beklenmedik leiomyosarkomun yayılmasına neden olabileceği bildirilmiştir. Morselasyon öncesi hastalar muhtemel malignite riskleri açısından değerlendirilmelidir. Malignite varlığında morselasyon kontrendikedir ve bu nedenle preoperatif değerlendirme önem kazanmaktadır. Ancak leiomyomların preoperatif tansındaki güçlük nedeni ile miyom nedeni yapılan morselasyon sonrası malignitenin yayılabileceği ve prognozu olumsuz etkileyebileceği bilinmelidir. Her ne kadar açık miyomektomi ya da histerektomi sırasında leiomyosarkom yayılım riskinin daha az olabileceği düşünülse de, minimal invaziv cerrahiler ile kıyaslandığında cerrahi ilişkili morbidite ve mortalitenin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Morselasyona ve cerrahiye bağlı tüm risklerin alternatif yöntemlerin tartışıldığı aydınlatılmış onam ile birlikte hem jinekologlar hem de hastalar karar sürecine ortak katılım sağlamalıdır.

Öneriler ve Sonuçlar

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Birliği uterin morselasyon (manuel ya da power morselasyon) ile ilgili aşağıdaki önerileri yapmaktadır

1. Açık morselasyon planlanan hastalar preoperatif dönemde uterin malignensi riski açısından değerlendirilmelidir.
2. Bu değerlendirme görüntüleme, servikal kanser taraması ve endometrial örnekleme içermelidir.
3. Hastalar, açık morselasyon ile tanı konulmamış malignensi ya da benign uterin parçaların yayılabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.
4. Her ne kadar açık histerektomi ya da miyomektomi tanı konulmamış leiomyosarkom riskini azaltsa da, minimal invaziv cerrahiler ile kıyaslandığında cerrahi ilişkili morbidite ve mortalitenin bu operasyonlarda daha yüksek olduğu bilinmektedir.
5. 2017 Sağlık Araştırmaları ve Kalite Ajansının (AHRQ) raporuna dayanarak semptomatik leiomyom ameliyatları sonrası leiomyosarkom riskinin 770 ameliyatta 1'den az ile 10,000'de 1 arasında değiştiği bilinmelidir.
6. Morselasyona ve cerrahiye bağlı tüm risklerin alternatif yöntemlerin tartışıldığı aydınlatılmış onam ile birlikte hem jinekologlar hem de hastalar karar sürecine ortak katılım sağlamalıdır.

Giriş

Morselasyon uterusu küçültmek ya da miyomları daha küçük parçalara ayırarak daha küçük insizyonlardan çıkarabilmek amacı ile on yıllardır jinekologlar tarafından kullanılan bir cerrahi tekniktir. 1993 yılında geliştirilmiş, morselatör olarak bilinen elektromekanik aletler dokuyu kesme ya da tıraşlama amacı ile kullanılmaktadırlar.

Uterus ya da miyomların açık morselasyonu, olası leiomyosarkom yayılma riski nedeni ile üzerinde durulması gereken bir konu olmuştur. Bu nedenle, Amerikan İlaç ve Gıda birimi, 2014 yılında, fibroid nedeni ile miyomektomi yada histerektomi olan kadınlarda laparoskopik morselatör kullanımına yönelik bir uyarı yayımlamıştır. Bu bildirden sonra, laparoskopik miyomektomi ve histerektomi oranları önemli ölçüde azalmıştır. Ancak bu durum abdominal cerrahiye bağlı major ve minör komplikasyonların insidansında artmaya neden olmuştur. Her ne kadar Amerikan İlaç ve Gıda birimi morselasyon hakkındaki endişelerini bildirmiş olmasına rağmen, histerektomi ve miyomektomi sırasında yapılan tüm morselasyon tekniklerinin, farkında

TJODist Bülteni

olunmayan kanser hücrelerini tüm pelvis ve abdomene yayma potansiyeline sahip olduğu bilinmelidir.

Bu yazıdaki ana amaç semptomatik miyomların cerrahisine dikkat çekmektir. Morselasyondan kasıt ise, spesmenin peritoneal kavite içerisinde herhangi bir koruyucu torba içine alınmadan çıkarıldığı açık morselasyondur. Bu bilgiler histeroskopik miyomektomi için geçerli değildir.

Epidemiyoloji

Uterin leiomyomlar sık görülmelerine rağmen, leiomyosarkom insidansı 100.000 kadın-yaşta 0.36 olup, leiomyosarkomun görüldüğü median yaş 54'tür. Leiomyosarkomun pelvik radyasyon hikayesi ve herediter retinoblastoma ya da Li Fraumeni gibi bazı herediter kanser sendromları ile ilişkili olduğu, ancak uterus büyüklüğü ya da hızlı uterin büyüme ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

Preoperatif Değerlendirme

Açık morselasyon düşünülmeden önce hastanın uterin malignensi riskinin olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bunun için uygun görüntüleme, servikal kanser taraması ve endometrial doku örnekleme yapılmalıdır. Görüntülemede şüpheli bulgular, patolojik değerlendirme yapılmamış anormal uterin kanama ya da tedavi edilmemiş servikal lezyon varlığı, morselasyon yapılmamasını gerektirir.

Tüm bunlarla beraber endometrial örnekleme dahil, hiçbir preoperatif testin leiomyosarkomu kesin olarak dışlayamayacağı da bilinmektedir. Dinamik manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve laktat dehidrojenazın (LDH) leiomyosarkomların preoperatif değerlendirilmesinde rolü olabileceği öne sürülmüştür, ancak bu verilerin kanıt düzeyi zayıf klinik çalışmalar ile sınırlıdır. Bunun yanısıra, leiomyomlardan biyopsi alınması tartışmalı olup bu invaziv girişimin faydalı olduğunu destekleyen çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca işlem ile ilişkili risklerin olması ve kar-zarar oranı gözetildiği zaman biyopsi seçeneği pratik görünmemektedir.

Leiomyom Düşünülen Kadınlarda Leiomyosarkom Riski

Miyomatö uterusu olan kadınlardaki leiomyosarkom riski konusunda henüz net bir konsensus sağlanmamıştır. 2014 yılında FDA tarafından yapılan değerlendirmede 1980-2011 yılları arasında miyomları nedeni ile histerektomi ya da miyomektomi olmuş hastalar değerlendirilmiş ve şüphelenilmeyen uterin sarkom ile leiomyosarkom prevalansı ortaya konmuştur. Toplamda 9160 hastanın dahil olduğu 9 çalışmadan oluşan bu analize göre, benign leiomyom nedeni ile opere olmuş bu hastaların 1/352'sinde uterin sarkom, 1/498'sinde leiomyosarkom saptanmıştır. Bu çalışmada leiomyom çıkmayan hastalara ait çalışmaların dışlanması nedeni ile muhtemelen verilen prevalans oranları abartılmıştır. Bu analiz FDA'nın Kasım 2014 Güvenlik Rehberinde, '...uterus şüpheli doku taşıyabilir ve laparoskopik power morselatör kullanımı ile bu hücrelerin yayılması artarak uzun dönem hasta sağkalımını azaltabilir. Bu bilgiler hastalar ile de tartışılmalıdır' şeklinde yerini almıştır. Ayrıca aynı sayıda "...laparoskopik power morselasyonun şüpheli fibroidler içeren uterusu olan peri-post menapozal hastalarda kontrendike olmasının bilinmesi veya bu hastalarda enblok spesmenin çıkarılması..." gerekliliğini bildirmişlerdir.

2017'de FDA, son 3 yılda konu ile ilgili yapılan 23 çalışmanın analizini yapmış ve tahmin edilen sarkom prevalansı 1/305-1/360 arasında ve leiomyosarkom oranı 1/570 ile 1/750 arasında çıkmıştır. Bu değerler önceki analiz ile uyumlu olduğundan, FDA güvenlik rehberindeki morselatörlere yönelik uyarılara devam etmiştir.

Diğer çalışmalar miyom nedeni ile yapılan cerrahiler sonrası leiomyosarkom riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir. 2015 yılında yapılmış olan 133 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde leiomyosarkom riskinin 1961' de 1 (%0.051; %95 güven aralığı, 0.16-0.98) olduğunu bildirilmiştir. Aynı meta-analizdeki sadece 64 prospektif çalışmaya ait veriler değerlendirildiğinde bu riskin 8300' de 1 (% 0.012; % 95, güven aralığı, 0.01-0.75) olduğu görülmüştür.

2017 yılında AHRQ tarafından yayımlanan bir sistematik derlemede 160 çalışmadaki 136.195 hastaya ait veriler incelenmiş ve datanın %29'unu prospektif çalışmalar oluşturmuştur. Bu meta-analize göre prospektif çalışmalarda genel miyom sonrası leiomyosarkom riski %0.02 (dağılım:% 0.05-0.09) olarak bildirilirken, retrospektif çalışmalarda %0.08 (dağılım: %0.05-0.13) olarak bildirilmiştir. Cerrahi başına risk hesaplandığı zaman beklenmeyen leiomyosarkom riskinin 10.000 de 1-13'ten az (1/10,000 ile 1/770) olduğu görülmüştür.

Leiomyosarkomu Olan Hastalarda Morselasyonun Prognosa Etkisi

Leiomyosarkom intraperitoneal ve hematogen yollar ile hızlıca yayılan agresif bir tümördür. Ulusal kanser enstitüsü'nün 1998-2013 yılları arasındaki verilerine göre uterusu sınırlı (Evre 1) tümörün 5 yıllık sağkalım oranı %55.4'tür. Leiomyosarkom'un morselasyonunun hasta prognozunu kötü etkilediği ile ilgili kanıtlar sınırlıdır. Küçük retrospektif çalışmalar morselatör kullanılmış hastalarda leiomyosarkom rekürrensinde ve evresinde artma saptamışlardır. Ancak çalışmalar arasındaki heterojenite, çalışmaların retrospektif oluşu ya da çalışmaların az sayıda hasta ile yapılması bu ikilem ile ilgili kesin bir sonuca varılmasını engellemektedir.

Leiomyosarkomlu 715 kadının katıldığı 28 çalışmadaki 384 morselasyonun kullanıldığı hastayı içeren 24 çalışmanın dahil edildiği 2017 AHRQ meta-analizi, morselasyonun etkisine yönelik önemli katkılarda bulunmuş bir çalışmadır. Bu çalışmada sağkalım aralıkları, Bayesian güven aralığı (BCI) ile ifade edilmiştir. Çalışmaya göre sağkalım süresi morselasyon tekniğine göre değişmiştir. 5 yıllık sağ kalım süresi, power morselasyon tekniği ile %30 (%95 BCI, %13-%61), bistüri ile morselasyonda %59 (%95 BCI, %33-%84) ve hiç morselasyon yapılmayan hastalarda %60 (95% BCI, 24%-98%) oranında bildirilmiştir. Power morselatör ile sağkalım oranı diğer 2 gruba göre anlamlı derecede düşük olmasına rağmen, 3 grubun BCI değerlerinin örtüşmesi, özellikle uzun süreli takiplerde tahmin değerlerinin kesinlik oranını düşürmektedir.

Morselasyona Alternatif Yöntemler

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Birliği, benign nedenler ile histerektomi olan hastalarda minimal invaziv yaklaşımı önermektedir. Uterusun vajenden intakt çıkarmak için fazla büyük olduğu durumlarda, vajinal histerektomi tamamlanabilir için morselasyon gerekmektedir. Bunun alternatifi abdominal insizyon ile uterusu çıkarmak olabılır. Benzer şekilde morselasyon yapmadan miyomektomi yapmak da abdominal insizyon gerektirir. Abdominal yaklaşımda da power morselasyonun risklerinden kaçınmak amacı ile, bir torba içine alarak çıkarma, ya da mini-laparotomi ile morselasyon ya da vajinal manuel morselasyon yapılabilir. Morselasyonun intraperitoneal yayılımı azaltması ve doku çıkarılmasını kolaylaştırmak amacı ile birçok farklı koruyucu torba üretilmiştir. Ancak şimdiye kadar koruyucu torba içinde spesmen çıkarılmasının etkinliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Torbanın sızdırmazlığı hakkında şüpheler olduğu gibi torbanın morselasyonu zorlaştırarak operasyon süresini uzatabileceğine yönelik endişeler de mevcuttur. Torba nedeni ile diğer abdominal organların görülmesindeki kısıtlanma ve buna bağlı potansiyel yaralanmalar da bir başka sorundur. Bu nedenle dokunun ya da kanserin peritoneal kavite içine dağılmasını engellemek amacı ile yeni yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Laparoskopik ya da Abdominal Yaklaşım ile Yapılan Histerektomi ya da Miyomektomide Riskler

Şüphelenilmeyen malignitenin yayılmasından başka, prosedürün kendisinden kaynaklı morbiditeler de dikkate alınması gereken durumlardır. Abdominal histerektomiler, laparoskopik-asiste vajinal histerektomi ya da laparoskopik histerektomiye göre daha fazla enfeksiyon, kanama, venöz tromboembolik komplikasyonlar, sinir yaralanması, genitoüriner ve gastrointestinal yaralanmalar gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olabilmektedir. Abdominal miyomektomi de benzer risklere sahiptir. 2014'te yapılan, 808 hastayı içeren 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analize göre, laparoskopik miyomektomi abdominal miyomektomiye kıyasla daha az postoperatif ağrı, ateş ve daha kısa hospitalizasyon süresi ile birlikte bulunmuştur.

Abdominal histerektomi ya da miyomektomi teşhis edilmemiş leiomyosarkomun yayılma riskini azaltsa da minimal invaziv yaklaşıma göre artmış morbidite ile ilişkilidir. Bu faktörler, operasyon sırasında leiomyosarkom gelişmesi riski ile kıyaslanmalıdır. Bu durum leiomyosarkomun nadir görülen bir tümör olması nedeni ile hastaya farklı cerrahi yöntemlerin risklerini ve yararlarını anlatmayı zorlaştırmaktadır. Yani bir hastaya leiomyosarkom riskinin 1/498 ile 1/10000'den az gibi geniş bir aralıkta olabileceğini söylemek güç olabilir.

TJODist Bülteni

Sonuçların anlaşılabilirliğini kolaylaştırmak amacı ile genel riskler abdominal ya da laparoskopik histerektomi gibi işleme bağlı riskler ve morselasyona bağlı riskler olmak üzere ikiye ayrılarak modelleme çalışmaları yapılmıştır. Bir çalışmada abdominal, morselasyon olmadan laparoskopik ve power morselasyonla birlikte laparoskopik histerektomi simülasyon modelleri oluşturulmuştur. Bu modelde genel malignite riski %0.27 (1/370) olarak tahmin edilmiştir. Bu modelde bulunan riskin yaşa bağlı olarak değişmekte olduğu bildirilmiştir. Ayrıca morselasyon ile birlikte laparoskopinin daha az yaşam yılı ile birlikte olduğu görülmüştür. Ancak abdominal prosedür ile kıyaslandığı zaman her iki laparoskopik prosedürün daha iyi sonuçlarla birlikte olduğu bildirilmiştir. Yaşa göre alt gruplara ayrıldığı zaman, 40 yaş altında laparoskopik morselasyon grubunda 10.000 de 0.94, abdominal histerektomi grubunda 10.000 de 0.97 ölüm olabileceği gösterilmiştir. Ancak özellikle 60 yaş ve üstü laparoskopik morselasyon grubunda bu oranlara ek olarak 10.000 de 18 daha fazla ölüm görüldüğü bildirilmiştir.

Ortak karar alma modeline dayalı, 10 bini abdominal, 10 bini laparoskopik histerektomi olmuş toplam 20 bin hastayı kapsayan bir analize göre, abdominal histerektomide cerrahi ile ilişkili morbiditenin daha fazla, hospitalizasyonun daha uzun, morselasyon yapılan laparoskopiyeye göre (leiomyosarkom riski de hesaba katılarak) daha az hasta memnuniyetine neden olduğu ortaya konulmuştur. Ancak morselasyon yapılan laparoskopik histerektomi grubunda rekürrens görülme süresi ve genel sağ kalım daha az bulunmuştur.

2015 yılında yayımlanan ve 2017'de güncellenen karar ağacı modelini kullanan 2 çalışma FDA'nın 2014 uyarısından sonra yapılan çalışmalara ait leiomyosarkom verilerini kullanarak, abdominal ve laparoskopik histerektomi olgularını karşılaştırmıştır. Ancak bu modelde sensitivitenin leiomyoma olduğu düşünümlü operasyon sonrasında leiomyosarkom olduğu anlaşılan kitle prevalansı ile yüksek oranda ilişkili olduğu dikkate alınmalıdır. Örneğin bu çalışmalardan 2015'te yapılanında, kanser ilişkili mortalite ile prosedür ilişkili mortalite oranı bahsedilen tahmini leiomyosarkom prevalansına bağlı olup, düşük tahmini prevalans değerlerinde laparoskopik yaklaşım, yüksek tahmini prevalans değerlerinde ise abdominal yaklaşım avantajlı bulunmuştur. Tahmini leiomyosarkom insidansı 0.0015 (1/667 ya da 10000'de 15) alındığı zaman iki grup arasındaki mortalite benzer bulunmuştur.

2017'de yapılan analizde ise yeni çalışmaların büyük bir kısmı ele alınarak, leiomyosarkom insidansı (0.0017% ya da 1/558) tahmin edilmeye çalışılmıştır. Cerrahiye bağlı leiomyosarkom ve mortalite tahminleri kullanılarak yapılan analizlerde genel mortalite oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışma aynı zamanda yaşa spesifik leiomyosarkom prevalansını da ortaya koymayı amaçlamıştır. Hastalar 50 yaştan genç ve yaşlı olmak üzere ikiye ayrılmış ve 50 yaştan genç grupta power morselasyon yapılan laparoskopi daha avantajlı bulunmuştur. Laparoskopi grubunda leiomyosarkoma bağlı 16 daha fazla ölüm saptanmış iken, laparoskopik yaklaşımda abdominal yaklaşıma kıyasla 20 daha az ölüm görülmüştür. Ancak 50 yaştan daha yaşlı grupta sonuçların farklı olduğu bildirilmiştir. Laparoskopik histerektomi grubunda leiomyosarkoma bağlı 91 daha fazla ölüm saptanmış iken, laparoskopik yaklaşımda abdominal yaklaşıma göre 70 daha az ölüm görülmüştür. Yazarlar genel mortalitenin, laparoskopik histerektomide artmış leiomyosarkom görülebilmesine bağlı ve abdominal histerektomide artmış prosedür ilişkili mortaliteye bağlı olarak sonuçta iki grup arasında eşitlendiğini bildirmişlerdir. Bununla beraber yaşın bir risk faktörü olduğunu, morselasyona bağlı ölüm riskinin 50 yaş üzeri grupta daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Bahsedilen simülasyon modelleri ve karar-ağacı analizleri riskleri belirlemede faydalı olsa da bu oranlar 2017 AHRQ meta-analizindeki oranlardan yüksektir.

Morselasyonun Diğer Riskleri

Kasım 2014 FDA Güvenlik Bildirisinden sonra yayımlanan çalışmalar çoğunlukla, miyom olduğu düşünülen ve uygunsuz biçimde morsele edilen leiomyosarkomlar hakkındadır. Ancak, morselasyon küçük uteruslarda laparoskopi asiste supraservikal histerektomi (LASH) yapılırken ya da prolapsus cerrahisinin bir parçası olarak histerektomi yapılırken kullanılabilir. Endometrium kanseri de morselasyon örneklerinde saptanabilmektedir. Power morselasyon kullanılan 10731 LASH vakasının retrospektif analizine göre, 8 hastada endometrial kanser bulunmuştur (%0.07 ya da 1429'da 1). Bu çalışmada ortalama 65.58 aylık izleme süresinde hiçbir

endometrial kanser tekrarlamamıştır. Benign endikasyonlar ile power morselasyon yapılan başka serilerde ise endometrial kanser %0.2-0.4 (250 de 1 ya da 502 de 1) sıklığında saptanmıştır. Bu nedenle özellikle anormal uterin kanaması ya da postmenopozal uterin kanaması olan hastalar endometrial adenokarsinoma açısından mutlaka uygun preoperatif değerlendirmeden geçmelidirler.

Bununla beraber, morselasyonun diğer istenmeyen önemli etkisi benign dokuları da periton içine yayabilmesidir. 2016 yılında yapılan bir çalışmaya göre, morselasyon sonrasında intraperitoneal endometriozis (%1.4), adenomiyozis (%0.57), parazitik leiomyoma ve nadiren yaygın peritoneal leiomyomatosis görülebilir.

Enerji Kullanmadan Yapılan Morselasyon ve Vajinal Ekstraksiyon Sırasında Morselasyon

Morselasyon ile ilgili endişeler öncelikli olarak power morselasyon ya da abdominal kavite içinde yapılan morselasyona yönelik olmuştur. Bistüri ile morselasyon, vajinal histerektomi ya da total laparoskopik histerektomide büyük uterusları vajenden çıkarırken yapılabilmektedir. Teorik olarak bu durumlarda da henüz teşhis edilmemiş malign hücreler yayılabilmektedir. Ancak konu ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle laparoskopik histerektomi sırasında uterusun vajenden morsele edilerek çıkarılması planlanmış ise, vajinal ekstraksiyondan önce uterus bir spesmen torbasının içine alınmalıdır.

Birlikte Karar Verme Süreci

Miyomların cerrahi tedavisinde morselasyon kullanılıp kullanılmaması ile ilgili olarak, hasta ve doktor beraber karar almalıdır. Hastaya işlemin fayda ve zararları, alternatifleri hakkında bilgi verilmeli, işlem ile ilgili uygun onam alınmalıdır. Hasta açık morselasyon ile benign ya da malign uterin dokunun karın içine yayılabileceğini bilmelidir. Güncel kanıtlar, leiomyosarkom riskinin az olduğunu göstermektedir ancak prevalans tahminleri net olmayıp geniş bir aralıkta bulunmakta ve bu durum hastanın riskin boyutunu anlamasını zorlaştırmaktadır. Yine de hastalar, şimdiye kadar yapılmış en geniş kapsamlı rapor olan 2017 AHRQ bildirisine göre miyomlardan beklenmeyen bir leiomyosarkom çıkabilme ihtimalinin 1/770 ile 1/10.000 aralığında değişebileceğini bilmelidirler. Benzer şekilde, hastalar operasyon tipinin morbidite ve mortaliteyi etkileyebileceğini ancak ameliyat tipinden bağımsız olarak leiomyosarkomun kötü prognozu hakkında bilgi sahibi olmalıdırlar.

Bu yaklaşımla, hastaların kendileri de laparoskopik ya da laparotomik yaklaşım kararı sürecinde aktif rol oynamış olacaktırlar. Yaşa göre sınıflandırılmış model çalışmalarına göre, yaşlı grup daha yüksek leiomyosarkom riski taşımaktadır ve bunun mortaliteye etkisi farklı cerrahi yaklaşımlar ile değişkenlik göstermektedir. Bununla beraber, yaşlı gruptaki hastaların semptomatik miyomlara sahip olması ve bu nedenle histerektomi ya da miyomektomi olması sık görülen bir durum değildir. Zaman içerisinde hasta ve doktor arasındaki karşılıklı paylaşımlar, hastanın karar vermedeki otonomisini arttıracaktır.

Sonuç

Morselasyon, uterusu ya da miyomları küçük bir insizyondan çıkarabilmeyi sağlayan ve minimal invaziv cerrahi konsepti ile uyumlu bir yöntemdir. Morselasyon, vajinal, laparoskopik ya da abdominal cerrahi sırasında ya da bistüri, makas veya enerji kullanılarak yapılabilir. Büyük bir uterus için morselasyona alternatif en sık kullanılan yöntem abdominal histerektomidir. Ancak abdominal histerektomi, minimal invaziv yöntemlere kıyasla daha fazla morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

Malign bir dokunun morselasyonu kontrendikedir ve bu nedenle kadınlar preoperatif kapsamlı bir malignensi taramasından geçmelidirler. Ancak leiomyosarkomlar preoperatif dönemde kesin olarak saptanamazlar. Bu nedenle leiomyom sanılan bir fibroidin morselasyon ile dağıtılan bir leiomyosarkom olma riski her zaman vardır. Bu risk 1/498'den 1/10.000'e kadar geniş bir skalada olabilmektedir. Bu nedenle, histerektomi ya da miyomektomi prosedürüne bağlı riskler ile öngörülemeyen bir malignitenin riskleri birbirini dengelemelidir. Şimdiye kadar bu denge, genç hastalarda minimal invaziv yaklaşımı destekler nitelikte olup, postmenopozal hastalarda (yapılan çalışmalarda 50 yaş kestirim yaşı olarak kabul edilmiştir) ise morselasyondan kaçınılması şeklinde olmuştur. Bu noktada jinekolog ve hasta, ameliyat tipinin risk ve faydalarını tartışmalı, morselasyona alternatif yöntemler açıklanmalı ve hasta-doktor beraber karar vermelidir. Sonuç olarak, leiomyosarkom risk

faktörlerini belirlemek, leiomyosarkomun gerçek prevalansını hesaplayabilmek, morselasyonun güvenliğini artırabilmek amacı ile preoperatif diagnostik araçlar ve yöntemleri geliştirebilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Miyom nedeni ile cerrahi planlanan hastalar ile operasyon öncesi konuşulması gereken noktalar

A) Histerektomi ya da miyomektomi planlanan minimal invaziv ya da açık abdominal cerrahinin riskleri ve yararları

i) Laparoskopik yöntemler ile kıyaslandığında açık cerrahilerde artmış tromboemboli, transfüzyon, barsak perforasyonu, febril şikayetler ve yara yeri enfeksiyonu gibi operasyona bağlı morbidite durumları ve uzun hastanede kalış süresi, düşük hayat kalitesi ve artmış mortalite mevcuttur.

ii) Histerektomi planlanması durumunda minimal invaziv cerrahiler tercih edilmelidir.

iii) Açık abdominal miyomektomi artmış postoperatif ağrı, ateş ve daha uzun hastanede kalış süreleri ile birlikte.

B) Leiomyom riski yaşla birlikte artmaktadır ve risk tahminleri çok değişkendir.

C) Morselasyon ile birlikte leiomyosarkom durumunda malign hücrelerin yayılımı artar.

D) Leiomyosarkomun genel prognozu kötüdür.

E) Karar sürecinde cerrahiye bağlı morbidite ve mortalite durumları ile morselasyona bağlı malignensinin riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

F) Cerrahi şekline hasta ve hekim ile birlikte karar vermelidir.

Table 1. Summary of the Estimated Prevalence of Leiomyosarcoma at the Time of Surgery for Women With Presumed Leiomyomas

Publication	Number of Studies Included	Number of Women Included in the Analysis	Estimated Prevalence of Leiomyosarcoma
FDA 2014*	9	9,160	1/498
FDA 2017 ¹	20	90,910	1/750 to 1/570
Pritts 2015 ²	133 (meta-analysis)	30,193	1/1,961
Bojahr 2015 ³	1 (single institution)	10,731	1/4,360
Agency for Healthcare Research and Quality 2017 ⁴	160 (meta-analysis)	136,195	<1/10,000 to 1/770

Table 2. Risk of Major Morbidities and Mortality Associated With Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy

Outcome	Abdominal Hysterectomy	Laparoscopic Hysterectomy	OR (95 % CI) (Laparoscopic Compared With Abdominal Hysterectomy)	P value
DVT	2,879 (0.74%)	502 (0.66 %)	0.88 (0.80–0.96)	.04
PE	3,099 (0.8%)	522 (0.68 %)	0.85 (0.77–0.93)	.006
DVT or PE	3,281 (0.84 %)	529 (0.69 %)	0.48 (0.24–0.95)	.0004
Blood transfusion	18,124 (4.7 %)	1,805 (2.4 %)	0.56 (0.42–0.74)	.0001
Bowel perforation	490 (0.13 %)	52 (0.07)	N/A	.0001
Bladder injury	17 (<0.01 %)	0 (0 %)	0.29 (0.27–0.31)	N/A
Acute MI	133 (0.03 %)	13 (0.02 %)	0.58 (0.55–0.61)	.2
Length of stay >6 days	15,917 (4.1 %)	804 (1.1 %)	0.29 (0.27–0.31)	.0001
Death	123 (0.03 %)	9 (0.01 %)	0.69 (0.39–1.2)	.036

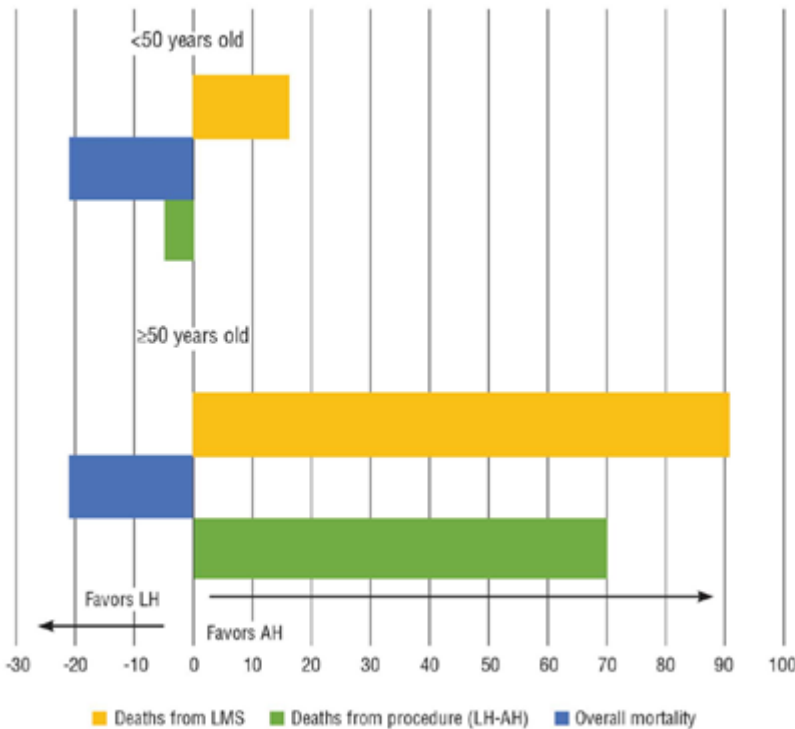


Figure 1. Number of incremental deaths per 100,000 in laparoscopic hysterectomy and abdominal hysterectomy, stratified by age. Abbreviations: AH, abdominal hysterectomy; LH, laparoscopic hysterectomy; LMS, leiomyosarcoma. (Reprinted from Siedhoff MT, Doll KM, Clarke-Pearson DL, Rutstein SE. Laparoscopic hysterectomy with morcellation vs abdominal hysterectomy for presumed fibroids: an updated decision analysis following the 2014 Food and Drug Administration safety communications. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:259.e1–6.)

KADINLARDA KANSER TARAMASI

CANCER SCREENING IN WOMEN.

VOGELL A, EVANS ML. OBSTET GYNECOL CLIN NORTH AM. 2019 SEP;46(3):485-499.

Özetleyen: **Dr. Engin Çelik**

Link <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31378290>

Giriş

Kadınların önleyici hizmetler girişiminin (WPSI) görevi Birleşik Devletler önleyici hizmetler görev gücünün (USPSTF) sunduğu kılavuzlarda ki boşlukları doldurarak kadın sağlığını iyileştirmektir.

Meme kanseri

Kadınlarda en sık görülen kanserdir. Son bilgilere göre 8 kadından biri yaşamı süresince meme kanseri teşhisi alacaktır. İnsidans yıllık % 0,4 oranında artmaktadır. Genel olarak mortalite 1989 yılında tepe noktasında yüzbinde 33,2 iken 2016 yılında %40 düşerek yüz binde 20 ölüme düşmüştür. Mortalitede azalma erken tanıya ki iyileşmeler meme sağlığı ile ilgili genel farkındalığa bağlı olabilir. Ortalama meme kanseri riski olan kadınların tarama mamografisi ile 40 - 50 yaş arasında başlanması önerilmektedir. Tarama 74 yaşına kadar devam etmeli yalnızca yaşın aramayı sonlandırma kriteri de olmamalıdır.

Tarama kılavuzları

Klinik meme muayenesi

Rutin olarak klinikte uygulanırsa da anormal bulgular yüksek yanlış pozitif oranlarına sahiptir. Bir kanseri yakalamak için 55 yanlış pozitif test yapılmaktadır.

Güncel kılavuzlarda Amerikan kanser cemiyeti meme muayenesi önermektedir. USPSTF muayeneyi ne önermekte ne de karşıındadır. Amerikan obstetri ve jinekoloji cemiyeti (ACOG) 25 ile 39 yaşları arasında 1 ile 3 yıl arasında 40 yaşından sonra ise yıllık meme muayenesi önermektedir. Ulusal kanser ağı (NCCN) Amerikan obstetri ve jinekoloji ile aynı görüştedir.

Kadınların kendi meme muayenesini yapması tartışmalı bir konudur. Yüksek yanlış pozitifliğe neden olmaktadır. Alternatif olarak kadınların meme farkındalığına cesaretlendirilmesi önerilmektedir. Meme yapısı meme akıntısı drenaj veya yeni kitle oluşumu gibi değişiklikleri hastanın takip etmesi önerilmektedir. Meme farkındalığı ile kadınların yarısı meme kanserini belirleyebilmektedir.

Mamografik tarama

Amerikan kanser cemiyeti 40 yaşında başlangıç mamografisinin yapılmasını ve 45 yaşından sonra 2 yılda bir tarama ve 55 yaşından sonra yıllık tarama yapılmasını önermektedir. Beklenen yaşam süresi 10 yıldan kısa ise tarama kesilebilir.

USPSTF ise mamografik taramanın 50 yaşından sonra başlanmasını önermektedir. 40-49 yaş arası tarama hasta ile kar ve zarar açısından tartışılması gerektiğini belirtilmektedir. Yıllık tarama önerilmektedir. Hangi yaşta taramanın sonlandırılacağı ile ilgili yeterli kanıt bulunmadığını belirtilmektedir.

ACOG 40 yaşında mamografik taramanın başlatılmasını önermektedir. Yıllık veya 2 yılda bir olarak 75 yaşına kadar devam edilmesini önermektedir.

NCCN 40 yaşında başlanarak yıllık tarama ve yaşam süresi 10 yılın altında olduğunda taramanın kesilmesini önermektedir.

TJODist Bülteni

Erken taramaya başlama ve sık taramanın avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Tarama ile hastalık erken teşhis olurken gereksiz invazif testlere neden olmaktadır. Meme kanser tarama konsorsiyumun yaptığı bir derlemede 10 yıllık kümülatif yanlış pozitif oran 2 yıllık taramada %42 iken yıllık taramada bu oran %61'e yükselmektedir. USPSTF 40 yaşından başlayarak yıllık tarama ile kansere bağlı ölüm de bir azalma (8 vs 7), yüksek yanlış pozitif oran, yüksek gereksiz meme biyopsisi ve 21 vs 19 yanlış tanı almış meme kanserine neden olmaktadır.

Taramanın artırılması radyasyona maruziyeti de arttırmaktadır. 40 yaşından başlayarak yıllık tarama yapılması ile yüzde 11 radyasyona bağlı kanser görülürken 50-59 yaşlarında başlayan 2 yıllık taramada bu oran yüzde 2 olarak görülmektedir.

Özel popülasyonlar

Bazı kadınlar önceki tedavi veya meme yapısına bağlı olarak meme kanseri açısından yüksek risk taşımaktadır. Genç yaşta Hodgkin lenfoma nedeniyle radyoterapi, Mamografide yoğun memeye sahip kadınlar, meme biyopsi sonrası atipik duktal veya lobar hiperplazi olanlar ile in situ lobüler karsinom olanlar (4 kat fazla risk), anne karnında DESe maruziyet (2 kat risk)

Genetik mutasyonu olan hastalarda tarama

BRCA mutasyonu olan kadınlarda daha erken ve sık tarama yapılmalıdır. Bu hastalarda 70 yaşına kadar meme kanseri gelişme riski %40 ile 85 arasında değişmektedir. 25-29 yaş arasında 6 ay ile yıllık klinik meme muayenesi ve yıllık kontrastlı MR ile görüntüleme yapılmalıdır. 30 yaş üzerinde 6 aylık süreler ile yıllık mamografi ve yıllık MR yapılmalı, yıllık meme muayenesi de yapılmalıdır. Hasta ile bilateral mastektomi tartışılmalı, bu sayede meme kanseri riski %85 ile 100 arasında azaltılabilir.

Risk faktörleri ve önleme

Yaş ile beraber risk artmaktadır. Genel olarak meme kanseri teşhisi alan hastalarda belirgin bir risk faktörü bulunmamaktadır.

Ailede meme over veya kalıtsal meme over kanseri sendromu ile ilişkili diğer kanserlerin bulunması (prostat-pankreas gibi), bilinen gen mutasyonu atipik hiperplazi veya in situ lobüler karsinom, erken menarş, geç menopoz, nulliparite, menarş ile ilk gebelik arasındaki sürenin uzun olması, östrojen ve progesteron içeren hormon replasman tedavisi, emzirme yapılmaması, ileri yaş, bazı etnik gruplar (Askenazi), yüksek vücut kitle indeksi, alkol ve sigara kullanımı, mamografide yoğun meme, radyoterapi öyküsü.

Serviks kanseri

1975'ten 2011'e servis kanseri insidansında %50 azalma izlenmiştir. Yeni vakaların çoğunluğu uygun tarama yapılmayan hastalarda rastlanmaktadır.

Serviks kanseri taraması 21 ile 65 yaş arasında yapılması önerilmektedir. 21 ile 29 yaşları arasında tarama 3 yılda bir sitoloji, 30 yaş üzerinde sitoloji ve HPV nin birlikte yapılmasını önerilmektedir. 30 yaşından sonra 5 yılda bir kotest veya 3 yılda bir sitoloji ile tarama yapılabilir.

Tarama kılavuzları

Tarama seçenekleri sitoloji, yüksek riskli HPV ya da kotest şeklindedir

2018'de yayınlanan USPSTF kılavuzuna göre 30-65 yaş arası kadınlarda yalnız yüksek riskli HPV taraması önerilmektedir. Tarama 21 yaşından sonra başlanmalı ilk ilişki yaşı ve diğer davranışsal faktörler tarama başlama yaşını değiştirmemektedir. 21 ile 29 yaş arasında yalnız sitoloji ile tarama yapılmalıdır. Refleks HPV testi normal sitoloji sonuçlarında kullanılabilir. 30 ile 65 yaş arasında 5 yılda bir kotest, 3 yıl arayla sitoloji veya HPV testi uygulanabilir. ACOG'a göre kotest tercih edilmelidir.

TJODist Bülteni

USPSTF 3 yönteminde eşit olduğunu ve HPV ile taramanın 5 yıl aralıklarla yapılması gerektiğini belirtmektedir. FDA onaylı yalnız bir primer HPV tarama testi bulunmaktadır. Tarama 65 yaşından sonra kesilebilir. 10 yıl uygun tarama sonuçları gereklidir. Son sitoloji 5 yıl içerisinde olmalıdır. Yeni cinsel partner bu durumu değiştirmez. HPV aşısı tarama kılavuzlarında değişiklikler yapmamaktadır.

Özel popülasyonlar

CİN 2-3, adenokarsinom in situ öyküsü olan hastalarda tedavi sonrası tarama 20 yıl devam etmelidir.

HİV teşhisi olan hastalarda tarama sıklaştırılmalıdır. 21 yaşından önce cinsel ilişkiye başlamışsa veya seksüel aktif hastada HİV teşhisi bir yıl içerisinde konulmuşsa taramaya başlanmalıdır. İlk 3 yıl yıllık HPV taraması yapılmalı, sonuçlar negatif ise tarama 3 yıla çıkarılabilir. 30 yaşından önce sadece sitoloji ile tarama önerilmektedir. 30 yaşından sonra kotest veya sitoloji ile tarama yapılabilir. Tarama 65 yaşından sonra da devam etmelidir.

İmmünbaskılanmış bireylerde tarama ACOG'a göre yıllık sitoloji ile taramadır. Anne karnında DES'e maruziyeti olan kadınlarda yıllık sitoloji yapılmalıdır. Sitoloji serviks ve üst 1/3 vajinadan alınmalıdır.

Histerektomi sonrası tarama:

Servikal displazi hikayesi olmayan total histerektomi kadınlarda tarama sonlandırılabilir. CİN 2 ve üzeri displazi hikayesi olan kadınlar tedavi sonrası en az 20 yıl taramaya devam edilmelidir. ACOG'a göre 3 yıl arayla sitoloji vajinal güdükten alınmalıdır. Supraservikal histerektomi yapılan kadınlar standart servikal kanser taramasına tabidirler.

Risk faktörleri ve korunma

Güvenli cinsel pratik, prezervatif kullanımı, partnerlerin geçmiş cinsel hastalıklar ile ilgili bilgi vermesi, seks oyuncaklarının uygun temizliği önemi anlatılmalıdır. Tarama kılavuzlarını uyum HPV aşısı ve yüksek riskli davranışlardan sakınma korunmada en önemli basamaklardır.

Sigaranın servikal hastalıklara etkisi anlatılmalıdır. HPV aşısı 11-12 yaşındaki kız ve erkek çocuklarına yapılması önerilir. FDA aşığı 45 yaşına kadar kullanımına onay vermiştir.

Kolorektal kanser

Kolorektal kanserler 50 yaş altındaki insidansı artmaktadır. Bunun sebebi bilinmemektedir. Kolorektal kanser önlenbilir ve tedavi edilebilir bir kanser türüdür.

Tarama kılavuzları

Taramada kullanılabilen seçenekler:

Gaitada gizli kan, Gaitada immünohistokimyasal test (FİT), Sigmoidoskopi, Kolonoskopi, Dışkıda DNA testi, BT kolonografi, kapsül kolonoskopi.

USPSTF'nin önerisi kadınların 50 ile 75 yaş arasında gaitada gizli kan, sigmoidoskopi veya kolonoskopi ile taranmasıdır. 10 yılda bir kolonoskopi ya da bunu kabul etmeyen hastalarda yıllık gaitada immunokimyasal test. 5 yılda bir kolonoskopi 3 yılda bir DNA testi 5 ile 10 yıl arasında sigmoidoskopi, kapsül kolonografi.

Ayrıca 1. derece akrabalarında 60 yaşından sonra kolorektal kanser veya adenom tespit edilen kişilerde tarama 10 yılda bir 40 yaşında başlanmalıdır. Ailesel kolorektal kanseri olanlar 1. Derece akraba arasında 60 yaşından önce kanser olanlar 40 yaşından önce veya hasta hastalığa yakalanan en genç akrabasından 10 yıl önce başlanmalıdır.

Amerikan kanser derneğine göre uygun tarama;

Yıllık gaitada immunokimyasal test, yıllık gaitada gizli kan, 3 yılda bir gaitada DNA testi, 10 yılda bir kolonoskopi, 5 yılda bir BT kolonografi, 5 yılda bir sigmoidoskopidir.

Tarama testinde pozitiflik saptanırsa hastaya kolonoskopi yapılmalıdır.

TJODist Bülteni

Risk faktörleri ve korunma

Kişisel veya ailesel polip veya kanser öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı, genetik durumlar, radyoterapi ve kistik fibrozis kolorektal kanser için yüksek risklidir. Bu grup hastada tarama erken başlanmalıdır. Sigara ve alkol tüketilmemesi, sağlıklı bir diyet, kırmızı ve işlenmiş etlerin azaltılması, yüksek fiber, kalsiyum, meyve ve sebze tüketilmesi, düzenli egzersiz, aspirin ve hormon replasman tedavisi kolorektal kansere karşı koruyucudur.

Akciğer kanseri

Akciğer kanserinin en sık nedeni sigaraya maruziyettir. 30 paket/yıl sigara kullanan veya 15 yıl içerisinde sigarayı bırakan kadınlarda tarama yapılmalıdır.

Tarama kılavuzları

Taramada ilk yapılan çalışmalarda akciğer filmi, balgam sitolojisi, biyolojik belirteçler kullanılmıştır. Fakat bu tarama yöntemleri ile ölümlerde azalma görülmemiştir. 2011 yılında ulusal akciğer tarama çalışmasında düşük dozlu Toraks BT ile taramada mortalitede azalma gözlemlenmiştir. USPSTF 55 ile 80 yaş arasında sigara kullanan veya 15 yıl içerisinde sigarayı bırakan kadınlara düşük doz toraks BT ile tarama önerilmektedir.

Risk faktörleri ve korunma

Sigaraya maruziyet ilerleyen yaş radon aile hikayesi asbest ve arsenik KOAH ve pulmoner fibrozis risk faktörleridir

Over kanseri

En ölümcül jinekolojik kanserdir. Yaşam boyu over kanserine yakalanma ihtimali 1/78'dir. Tanıda medyan yaş 63'tür. WPSI ortalama riskli bir kadında over kanseri taramasını önermemektedir.

Tarama kılavuzları

Hiçbir kılavuzda tarama önerilmemektedir. Transvajinal ultrason, Ca125 ve pelvik muayene ile mortalitede azalma izlenmemiştir. Yapılan birçok çalışmada tarama ile gereksiz ameliyat ve işleme neden olduğu gösterilmiştir. UKCTOC çalışmasına göre 1 kanseri yakalayabilmek için 10 gereksiz cerrahi yapılmaktadır. Şişkinlik, erken doyma, pelvik veya abdominal ağrısı olan kadınlarda ultrason ve serum testi yapılabilir.

Yüksek riskli popülasyon

BRCA mutasyonlu, Lynch sendromlu veya bazı genetik anomalileri olanlarda tarama yararlı olabilir. 30 yaşından önce bu grup hastaya tarama yapılmamaktadır. ACOG'a göre 30-35 yaşından başlayarak TV-USG ve Ca125 ile tarama yapılabilir. Çocuk isteği olmayan veya 40 yaşından sonra risk azaltıcı BSO önerilmektedir. Over kanser riskini %80 azaltabilmektedir.

Risk faktörleri ve korunma

Meme kanseri olan kadınların yaşamları boyunca %30'u over kanserine yakalanmaktadır. Bu risk 40 yaş altında daha yüksektir. Sigara, HRT, obezite, talk pudrası ve artmış boy risk faktörleridir. Gebelik, sterilizasyon ve OKS kullanımı riski azaltmaktadır.

STRES ÜRİNER İNKONTİNANS İÇİN MİDÜRETRAL SLİNGLER KOMİTE GÖRÜŞÜ

NO.387

COMMITTEE OPINION NO 387- MID-URETHRAL SLINGS FOR STRESS URINARY INCONTINENCE
J OBSTET GYNAECOL CAN 2019;41(9):1389-1391

Özetleyen: **Dr. Cenk Yaşa**

Link <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30930102>

Stres üriner inkontinans kadınların yaklaşık %25'i etkilerken, hayat kalitelerini de olumsuz yönde etkilemektedir. Kadınların büyük bir kısmı için cerrahi olmayan tedaviler arasında yer alan pelvik taban egzersizleri ve pesser gibi inkontinans cihazları etkinliği gösterilmiş, yararlı seçenekler olarak görülmekteyken, bir çok kadın da daha etkin tedavi olarak gördükleri cerrahi tedaviyi talep etmektedirler.

Ürojinekoloji alanında kullanılan cerrahi meşler ile ilgili FDA 2011 güncellemesi, Kanada Sağlık Danışma Kurulu 2014, İskoç Bağımsız Değerlendirme 2017'de de altı çizildiği gibi olası geri dönüşsüz komplikasyonların olabileceği hakkında aydınlatılmış onam gereği ve bu komplikasyonların mutlaka bildirilmesi gerekliliği sonrasında meşler önemli bir medya ilgisi ile karşı karşıyadır. Her ne kadar ehil ellerde bu tedavi seçeneğini seçmiş kadınlarda midüretoral slingler mükemmel sonuçlar verse de bu medya ilgisi sonrasında bazı hastalarda meş veya sling işlemlerinden kaçınma cevabı ortaya çıkmıştır. Bu yazıda bahsedilen midüretoral slingler sadece retropubik ve transobturator yaklaşımları içermekte olup, uzun dönem sonuçları ve güvenilirlik bilgisi kısıtlı olan tek insizyonlu slingleri (mini-sling) içermemektedir. Amerikan Ürojinekoloji Derneği (AUA), Uluslararası Ürojinekoloji Birliği (IUGA) ve Kanada Ürojinekoloji Derneği gibi çok sayıda organizasyon stres üriner inkontinansda midüretoral slinglerin kullanımını desteklemektedir.

Midüretoral slingler 1990'lı yıllarda kadın stres üriner inkontinansını tedavi etmek için geliştirilen minimal invazif bir yöntemdir. Bu işlem ile birlikte midüretoral seviyesine kalıcı bir tip 1 polipropilen meş bandı konularak dinamik üretoral destek sağlanmaktadır. Dünya çapında en sık uygulanan inkontinans işlemi olan midüretoral slingler ayrıca en geniş çalışılmış stres inkontinans cerrahisidir. Çok sayıda çalışmada 5 yıla kadar olan etkinliğinin %80'lerin üzerinde olduğu ve uzun dönem etkinliğinin diğer stres inkontinans cerrahisi işlemlerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca her ne kadar küçük bir grupta olsa da 17 yıllık yüksek etkinlik kanıtı ile izlendiği bilinmektedir. Midüretoral sling işlemleri çoğunlukla vaginal yoldan yapılan prolapsus tamirleri ile kombine edilebildiğinden her iki durumda minimal invazif olarak cerrahi yoldan tedavi edilebilmektedir.

Geleneksel otolog pubovaginal sling veya Burch kolposüspansiyonu gibi meşsiz cerrahiler ile karşılaştırıldığında midüretoral slingler benzer veya daha başarılı işlemler olarak rapor edilirken, kısa operasyon zamanı ve normal günlük aktivitelere dönüşün daha erken gerçekleşmesi en önemli avantajlarından. Her cerrahi işlemde olabileceği gibi komplikasyon riskleri vardır ancak tabloya bakıldığında bu oranlar oldukça düşük olup, alternatif meş kullanılmayan işlemlere göre de daha az komplikasyon oranına sahiptir. Meş ile ilgili görülen komplikasyonlar hariç, tüm inkontinans işlemlerinde görülebileceği gibi işeme disfonksiyonu, meş erozyonu, akut ağrı, kronik pelvik ağrı, enfeksiyon, disparoni, kanama, nöromüsküler hasar, organ hasarı ve nöksler komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Retropubik işlemlerde daha fazla mesane perforasyonu ve işeme disfonksiyonu gibi komplikasyonlar görülürken transobturator slinglerde de daha fazla kasık ağrısı meydana gelmektedir. Midüretoral slingler sonrası gelişen komplikasyonlar nedeniyle yaklaşık kadınların %3'ünde tekrar operasyon gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Ancak bazen komplikasyonlar tamamen geri dönüşümlü olmayabilmektedir. Midüretoral sling işlemlerinden önce alternatif tedavi seçenekleri ve olası cerrahi riskler ile ilgili danışmanlık hizmeti onamın rutin bir parçası olmalıdır. Cerrahin işlem hacmine göre sonular ve komplikasyon oranları etkilendiğinden bu işlemleri yapan kişilerin cerrahi komplikasyonların ve başarı oranlarının düzenli aralıklarla gözden geçirildiği kalite ve hasta güvenliği mekanizmaları olmalıdır.

Kanada Jinekoloji ve Obstetri Derneği, aydınlatılmış onamı alınmış hastalarda eğitilmiş cerrahlar tarafından yapılan stres üriner inkontinans cerrahi yönetiminde hem retropubik hem de transobturator yoldan monofilaman polipropilen midüretoral slingin kullanılmasını önermektedir.

GEBELİKTE ANTİFOSFOLİPİD SENDROMUNUN YÖNETİMİ

MANAGING ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN PREGNANCY VOLUME 181, SUPPLEMENT 1, SEPTEMBER 2019, 41-46

Özetleyen: **Dr. Hakan Erenel**

Link <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31477227>

Antifosfolipid sendromu (APS), antifosfolipid antikorların (aPL) varlığıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Güncel olarak sınıflama kriterlerine dahil olan antikorlar, lupus antikoagülanı (LA), antikardiyolipin antikorlar (aCL) ve anti- β 2-glikoprotein 1 (β 2GP1) antikorlarıdır. APS, venlerde, arterlerde ve mikrovasküler tromboz ve obstetrik komplikasyonlar gibi pek çok klinik fenotip ile kendini gösterebilir. Obstetrik APS'daki (OAPS) gebelik komplikasyonları, açıklanamayan tekrarlayan erken gebelik kayıpları, fetal ölüm veya ağır preeklampsi, eklampsi, intrauterin gelişme kısıtlılığı ya da plasental yetmezliğin diğer sonuçlarına bağlı erken doğum olarak sıralanabilir. Aspirin ve heparin kullanımı ile birlikte gebelik takibinin dikkatlice ve iyi gözlemlenerek yapılması, obstetrik APS'de gebelik sonuçlarını iyileştirir ve günümüzde APS'ü olan kadınların yaklaşık %70-80'inin başarılı gebelik sonuçları olduğu görülmektedir. Ancak, mevcut bakım standartları tüm gebelik komplikasyonlarını önlemez, çünkü APS gebeliklerin %20-30'unda tedavi başarısızlığı görülür. Günümüzde diğer tedavi seçenekleri araştırılmaktadır ve retrospektif çalışmalar, hidroksiklorokin ve olasılıkla pravastatin tedavilerinin, aPL taşıyan gebe kadınlarda verilmesi gerektiğini göstermiştir. Bu derlemede, OAPS'un güncel tedavi seçeneklerine odaklanılmıştır.

1. Giriş

Antifosfolipid sendromu (APS), lupus antikoagülan (LA), antikardiyolipin antikorlar (aCL) ve anti- β 2-glikoprotein 1 antikorların (β 2GP1) gibi antifosfolipid antikorların (aPL) varlığıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalarda, bu üç antikor alt grubunun biri, ikisi veya hepsi pozitif olabilir. Her hastada, tüm antikorların değerlendirilmesi önemlidir. Sonuçta, pozitif antikor testlerinin sayısı "tek", "çift" veya "üçlü" pozitif olarak adlandırılır. APS sınıflama kriterleri sıklıkla tanıya da rehberlik eder. Orijinal olarak Sapporo kriterlerinde vurgulanmış, 2006'da güncellenmiştir ve şimdi Sydney kriterleri olarak bilinmektedir.

Dolaşımdaki LA ve aCL, tromboz, gebelik kaybı ve trombositopeni ilişkisi, ilk olarak sistemik lupus eritematozus (SLE) hastası kadınlarda tanımlanmıştır. SLE hastaları "sekonder" olarak adlandırılmıştır, ancak günümüzde APS'nun kendi başına otoimmün bir hastalık olduğu yaygın olarak kabul görmüştür ve sekonder teriminde vazgeçilmiştir.

APL varlığı, majör edinilmiş bir trombofilidir ve venöz tromboz, arteryel tromboz ve mikrovasküler tromboza yatkınlık oluşturur.

APS'nin ayırt edici özelliği, açıklanamayan tekrarlayan erken gebelik kayıpları, fetal ölüm veya intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR), preeklampsi toksemisi (PET), eklampsi, ya da plasental yetmezliğin diğer sonuçlarına bağlı erken doğum olarak sıralanabilir. aPL, tekrarlayan birinci trimester kayıplarının yaygın bir nedenidir; tekrarlayan birinci trimester gebelik kayıpları öyküsü olan 500 kadını içeren retrospektif tek merkezli bir kohort çalışmasının verileri, olguların %26,4'ünün aPL varlığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. aPL, ağır PET ve ölü doğumla da sıkça ilişkilidir, ağır PET olan kadınların %12'sinde ve ölü doğum olgularının %11'inde saptanır.

Günümüzde, önleyici APS tedavisi standart olarak, antikoagülasyon ve antitrombosit tedavisi verilmesine dayanır. Heparin (anfraksiyone heparin (AF) veya düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH)) ve düşük doz aspirin (DDA) verilmesi, %70-80 canlı doğum oranı ile sonuçlanmıştır, ancak bazı çalışmalarda DMAH ile canlı doğum oranlarında herhangi bir gelişme olmadığı gösterilmiştir.

Daha yeni veriler, antimalaryal hidroksiklorokin ve pravastatin gibi yeni ilaçların rolüne işaret etmektedir ve bu nedenle, bu gözlemi doğrulamak için prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Lefkou ve ark., retrospektif tek merkezli bir olgu kontrol çalışmasında, aPL ile ilişkili PET ve/veya IUGR tablosu olan, DDA ve DMAH ile standart tedavi alan kadınlarda pravastatinin olası faydalı etkilerine vurgu yapmışlardır. Ayrıca, antimalaryal hidroksiklorokin (HCQ) de, obstetrik ve trombotik APS'de ilgi odağı haline gelmiştir ve European Medicines Agency (Avrupa Tıp Birliği) (EMA) APS tedavisinde HCQ'ye lisans vermiştir. Retrospektif veriler, HCQ'in APS'de tromboz riskini azalttığını göstermektedir. İki retrospektif çalışmada aPL ile ilişkili gebelik komplikasyonları olan kadınlarda HCQ kullanımının gebelik sonuçlarının iyileşmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Tercih edilen bir güvenlik profiline sahip olan HCQ, günümüzde uluslararası olarak, gebelik boyunca sistemik lupus eritematozus için immün modülasyon gereksinimi olan hastalara önerilmektedir. Ancak, acil olarak, aPL olan kadınlarda HCQ'nin rolünü değerlendiren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır ve devam eden HYPATIA çalışmasının (gebelikteki randomize kontrollü çalışma) sonuçları hevesle beklenmektedir.

2. Patogenez

2.1 Tromboz

aPL'ların, arteriyel ve/veya venöz dolaşımda ve/veya mikrodolaşımda trombus oluşumunu indüklemeye becerisi vardır. Ancak, aPL'ların tam olarak hangi mekanizma ile tromboza yol açtığı tam olarak açıklanamamıştır. aPL'ların, endotelial hücreler, trombositler ve monositler gibi immün hücreler de dahil olmak üzere, hemostaz sürecine dahil olan bazı hücreleri aktive etme potansiyeli vardır. Diğer çalışmalar, bazı aPL'ların fibrinolizisi ve protein C yolağını inhibe ettiğini göstermiştir.

2.2 Gebelik komplikasyonları

aPL ile ilişkili tekrarlayan ilk trimester gebelik kayıplarının patogenezini, geç gebelikte oluşan morbiditenin patogenezinden farklıdır. İlk trimester gebelik kayıpları, aPL'ların doğrudan büyüme ve plasantasyon üzerine olan inhibitör etkisi ile trofoblast hücrelerinin apoptozisinden kaynaklanırken; PET, IUGR ve ölü doğum gibi geç obstetrik tablolar, trombotik ve inflamatuvar değişikliklere bağlı plasental disfonksiyondan kaynaklanır. Bu sonuçların altında yatan olası nedenler, preeklampside olduğu gibi, plasentaya maternal kan akımını azaltıp hipoksik hasar gelişmesine yol açan ekstravillöz spiral arterlerin gelişiminde yetersizlik, fetusa yeterli besin iletilmemesi ve plasentaya zarar veren yüksek velositeli ve yüksek basınçlı kan akımıdır.

3. Klinik tablolar

3.1 Trombotik APS

APS, herhangi bir vasküler yatakta tromboz gelişimine neden olan eşsiz bir trombofilidir. En sık görülen arteriyel tablolar, inme veya geçici iskemik ataklar gibi nörolojik tablolar, diğer yandan en sık venöz tromboembolik tablolar derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) gibi durumları kapsar.

Retinal arter veya ven trombozu, amaurosis fugax, renal trombotik mikroanjyopati, pulmoner hipertansiyon ve vasküler demans gibi diğer tablolar daha nadirdir (hastaların <10%'nda). Adrenal tromboz, avasküler nekroz, kemik infarktları veya Budd-Chiari Sendromu'na bağlı patolojik kemik kırıkları gibi tablolar daha da nadirdir (%1'inde görülür). Livedo retikularis, en sık görülen cilt tablosudur ve bazen beyindeki oklüzif arteriyel olaylarla (Sneddon sendromu olarak da bilinen) ilişkilidir.

En ciddi klinik tablo çok nadir görülür ve katastrofik APS (CAPS) olarak bilinir. CAPS, sıklıkla kısa sürede gelişen küçük damar trombozunun eşlik ettiği en az üç organda görülen tromboz olarak sınıflandırılır ve %50'nin üzerinde mortalitesi vardır.

3.2 APS'nin diğer tabloları

Trombotik olmayan APS tabloları, sıklıkla kanama komplikasyonlarıyla değil tromboz riskiyle ilişkili olan trombositopeni ve kardiyak kapak anormalliklerini (hafif kalınlaşma ve/veya kapak trombozuna bağlı yetmezlik) içerir. Gebelik protrombotik bir durumdur ve bu nedenle, geçirilmiş tromboz öyküsü olanlarda, tekrarlayan

trombozu önlemek için tromboprolaksi verilir. APS'ye bağlı en şaşırtıcı durumlardan biri, trombozun, orijinal tromboz ile aynı vasküler yatakta gelişme eğiliminde olmasıdır; başka bir deyişle, geçirilmiş inme öyküsü olanlarda yeniden inme gelişme ve geçirilmiş derin ven trombozu (DVT) öyküsü olanlarda yeniden DVT gelişme riski yüksektir.

3.3 Obstetrik APS

3.3.1 Tekrarlayan erken gebelik kayıpları

Avrupa'da erken düşük için en sık kullanılan tanım, konsepsiyondan sonraki ilk 12 haftada gerçekleşen gebelik kaybıdır. Klinik olarak tanı konan gebeliklerin yaklaşık %15'i bu şekilde tamamlanır. Erken düşüğün ve tekrarlayan düşüğün pek çok nedeni vardır; bunlar, genetik anormallikler, anatomik varyasyonlar, endokrin veya immün faktörler (tiroid hastalığı da dahil olmak üzere), enfeksiyonlar (en sık "TORCH" tarafından kaynaklananlar; örn, toksoplazmozis, diğer, rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks virüs) ve aPL'lardır. Gerçekte, aPL'lar, tekrarlayan erken düşüklerin en sık tedavi edilebilir nedeni olarak bilinir. Tekrarlayan düşük öyküsü olan 500 kadından oluşan bir kohortta, Rai ve arkadaşları, kadınların %9,6'sında LA'nın kalıcı olarak pozitif olduğu, buna karşılık aCL IgG ve IgM'in sırasıyla %3,3 ve %2,2'sinde pozitif olduğu bulunmuştur. Tekrarlayan erken gebelik kayıplarının önlenmesi, obstetrik APS'de tedavinin randomize kontrollü çalışmalar dahil bazı klinik çalışmalara dayandığı tek alandır.

3.3.2 Geç gebelik kayıpları

Geç gebelik kaybı veya fetal ölüm, 10. gebelik haftasından sonra yaşanan gebelik kaybıdır. Ölü doğum kimilerine göre 20 haftadan sonra yaşanan kayba işaret eder; WHO tarafından uluslararası ölçekte önerilen ve bizim kliniğimizde de kullanılan tanıma göre ise, 28. gebelik haftasından sonra bebeğin herhangi bir hayati bulgu olmaksızın dünyaya gelmesidir. Yapılan tek popülasyon temelli çalışmada (ölü doğum iş birliği araştırma ağı), 20. Gebelik haftasından sonra gerçekleşen 582 fetal ölüm olgusunda, aPL'lar (aCL ve anti-β2GP1) ile artmış ölü doğum oranı (3-5 kat) arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Ancak, grupta lupus antikoagülanı ölçülmemiştir ve aPL'ların kalıcılığını doğrulamak için 12 hafta sonra aCL'lar yeniden değerlendirilmemiştir.

3.3.3 Plasental yetmezlik ve preeklampsi toksemisi (PET)

Plasental yetmezlik, plasentanın gelişmekte olan fetusa yeterli besini aktarmadaki başarısızlığıdır. Plasental yetmezlik, fetal gelişme kısıtlılığı (FGK) ve/veya PET ve/veya plasenta dekolmanı olarak kendini gösterebilir. FGK, asıl olarak ilk gebeliklerin %2-8'inde meydana gelirken, ağır PET gelişmiş ülkelerdeki gebeliklerin %0,5'inde bulunur.

Prospektif gözlemsel çalışmaların çoğu, aPL ile PET ve plasental yetmezlik arasındaki ilişkiyi destekler. Yakın tarihli bir sistematik derlemede, orta-yüksek düzeydeki aCL'lerin PET ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bazı prospektif ve retrospektif çalışmalarda, kalıcı olarak yüksek titrede aPL varlığının, FGK ve erken doğumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Olgu kontrol çalışmalarından elde edilen veriler, PET veya FGK öyküsü olan hastaların %50'sinde aPL bulunduğu saptanmıştır, buna karşılık sağlıklı gebe kadınlarda bu oran %7 veya altındadır. Bugüne kadar, aPL'ları olan kadınlarda PET ve FGK'nın yönetimi ve önlenmesini değerlendiren yalnızca bir randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu çok merkezli çalışmanın (FRUIT-RCT) amacı, kombine DMAH ve aspirin tedavisinin, 34. gebelik haftasından önce hipertansif bozukluk ve/veya gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebek nedeniyle erken doğum öyküsü olan ve APL'ları olan kadınlarda, gebeliğin hipertansif bozukluklarının (preeklampsi, eklampsi veya HELLP sendromu) tekrarlama olasılığını azaltıp azaltmadığını değerlendirmektir. Ne yazık ki, çalışma vaka oranlarının çok düşük olması nedeniyle sonlandırılmıştır ve 33 kadının (%50 risk azalması tespit etmek için kurtarma hedefi 85 olguydu) son değerlendirmesinde, tek başına aspirin veya aspirin DMAH kombinasyonu verilmesi arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Tekrarlayan plasenta aracılı gebelik komplikasyonlarının önlenmesinde DMAH verilmesi ile verilmemesinin karşılaştırıldığı yakın tarihli bir metaanalizde, plasenta aracılı gebelik komplikasyonu öyküsü olan 848 gebe kadında (aPL olan ve olmayan) DMAH lehine bulgu saptanmamıştır.

4. Gebelikte yönetim

4.1 Gebelik öncesi danışmanlık

Bilinen aPL ve APS'u olan tüm hastalara, partnerleriyle birlikte gelecekteki gebeliğin yönetimini tartışmak ve spesifik riskleri tanımlamak için gebelik öncesi danışmanlık verilmelidir. Bu, Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği (EULAR)'nin, sistemik lupus eritematozus ve/veya antifosfolipid sendromlu hastalarda aile planlaması, yardımcı üreme, gebelik ve menopoz ile ilgili önerileriyle de uyumludur. Bir kadındaki gebelik riskleri, geçmişteki obstetrik ve trombotik öyküsüne bağlı olduğu için, oldukça çeşitli öneriler ortaya çıkacaktır. Örneğin, bir kadının, kalıcı aPL varlığında, geçmişte sağlıklı canlı doğumları olduysa, gelecekteki herhangi bir gebeliğinin sonuçlarının da mükemmel olacağı ve ilave fetal monitörizasyon gerekmeyeceği konusunda hasta rahatlatılabilir. Tersine, tekrarlayan inme öyküsü olan, INR değeri 3-4 arasında devam eden, 24. haftada HELLP sendromu ve prematüriteye bağlı uzun dönem sorunları olan bir bebeğin doğumuyla sonuçlanan bir gebelik öyküsü olan bir hastaya, aspirin ve DMAH kullanımına rağmen gelecek gebeliklerde riskin çok yüksek olduğu, %5 tekrarlayan inme olasılığı olduğu ve daha ileri düzeyde tedavi verilmeden (ki bu da deneysel olarak) gelecek gebelikte HELLP sendromu gelişme olasılığının yüksek olduğu bilgisi verilmelidir.

Tüm kadınlar sigarayı bırakmaları ve ulusal gebelik kılavuzlarına göre alkol alımını azaltmaları/kesmeleri konusunda cesaretlendirilmelidir. Geçen 3 ayda, özellikle arteriyel trombotik öyküsü olan ve/veya kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalara gebelik planını ertelemeleri söylenmelidir. Ağır pulmoner hipertansiyonu olan hastalara, tablonun ağırlaşma ihtimalinin çok yüksek olduğu ve anne ölümü oranının %43 kadar yüksek olduğu bilgisi verilerek hiç gebe kalmamaları gerektiği anlatılmalıdır.

Risk düzeyinin belirlenmesi için tam bir öykü alınmalı ve aPL profili görülmelidir. Ayrıca, APS hastalarının üç farklı klinik fenotipi (tekrarlayan erken gebelik kaybı olanlar, geçirilmiş iskemik plasental komplikasyonları olanlar ve geçirilmiş maternal trombozu olanlar) farklı gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir. 67 kadının 83 gebeliğinden oluşan bir seride, Bramham ve arkadaşları, geçirilmiş tromboz öyküsü olanların neonatal sonuçlarının, 10. gebelik haftasından önce tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olanlarla kıyaslandığında daha kötü seyrettiğini, erken doğum oranlarının (%26,8'e karşı %4,7, $p = 0,05$) ve gebelik haftasına göre küçük bebek oranlarının (%9,5'e karşı %4,8, $p = 0,003$) daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. İnme öyküsü olan hastalarda gebelik sonuçlarını değerlendirmek için kısıtlı veri vardır. Bir prospektif kohort çalışmasında, APS ve geçirilmiş inme ve/veya geçici iskemik atak öyküsü olan 20 kadının 23 gebeliğinde, düşük doz aspirin ve DMAH tedavisine rağmen 8 hastada preeklampsi, 3 hastada ise tekrarlayan inme geliştiği görülmüştür.

Gebelik öncesi vizitin diğer bir amacı da tüm ilaçlarının gebelikte kullanımının güvenli olduğuna ikna ederek ilaç kullanımını mantıklı hale getirmektir. Hastalar 400 µg folik asit kullanmalı, gebelikte ihtiyacı olan hastalar DMAH ve aspirin desteği almalı, kendi kendilerine subkutan enjeksiyon yapmayı öğrenmeleri için eğitim verilmeli ve gebelik testi pozitif olur olmaz warfarini kesmeleri tavsiye edilmelidir. Anti Ro antikolları olanlara, komplet kalp bloğu riskini azaltmak için gebelikten önce hidroklorokin başlanabilir.

4.2 Antenatal bakım

Antenatal bakımın özel amacı, özellikle renal trombotik mikroanjyopati tabloları olanlar için yakın gözlem, geçmişte öyküsü olanlar için gebelik kaybının önlenmesi ve preeklampsi ile fetal gelişim işaretlerinin takip edilmesidir. Toplamda, obstetrik APS olan gebe kadınlara sıkı bir eğitim verilmesi ve APS'ye özel ilgisi olan obstetrisyen, romatolog ve hematologlardan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından maternal ve fetal sağlığın takip edilmesi gerektiği konusunda uzlaşma sağlanmıştır.

Gebeliği iyi giden tüm APS hastalarının vajinal doğum yapabileceği konusunda obstetrisyenler ve anneler rahatlatılmalıdır. Vajinal doğumda postpartum tromboz riski daha düşüktür ve bebek için daha sağlıklıdır. Sezaryen doğum obstetrik nedenlerin varlığında düşünülmelidir.

Uterin arterlerin Doppler değerlendirmesinde zayıf akım görülmesi, plasental yetmezlik ve/veya preeklampsi gelişmesi açısından indirekt bir belirteçtir. APS'da, 20-24 haftada normal uterin arter değerleri, kötü fetal

sonuçlar açısından yüksek negatif prediktif değere sahiptir. 20-24 haftada bilateral anormal uterin arter değerleri olan APS'lu gebe kadınlarda, fetal gelişimi ve amniyotik sıvıyı değerlendirmek ve gerekliyse end-diastolik umbilikal arter kan akımını değerlendirmek için obstetrik ultrasonografi yapılmalıdır. APS'lu 33 kadında, anormal uterin arter Doppler değerlerinin, ilerideki intrauterin gelişme kısıtlılığı veya preeklampsi için pozitif prediktif değeri %67; negatif prediktif değeri ise %93'tür. 100 gebeliği kapsayan diğer bir prospektif çalışma da ikinci trimester Doppler ultrasonografinin sistemik lupus eritematozus ve/veya APS'da geç gebelik sonuçlarını en iyi öngören araç olduğunu doğrulamıştır. EULAR, günümüzde kılavuzlarına uterin arter Dopplerinin kullanımını katmıştır.

4.3 Tekrarlayan trombozun önlenmesi

Gebelik dışında APS'un trombotik tablolarının tedavisinde ana nokta, K vitamini antagonisti (VKA) veya heparin ve düşük doz aspirin gibi antitrombotik tedaviyi de kapsayan antikoagülasyona dayanır. Geçirilmiş venöz tromboembolizm öyküsü olan APS hastalarında direkt oral antikoagülan kullanımını destekleyen ön veriler mevcuttur, ancak günümüzde APS'de direkt oral antikoagülan kullanımı ile tekrarlayan tromboz oranlarının yüksek olduğunu belirten çok sayıda rapor bulunmaktadır, bu nedenle kullanımı sınırlandırılmıştır. Çok nadiren immün modülatör ajanlar, immünsüpresyon ve antikompleman tedaviler, antitrombotik ilaçlara yanıt vermeyen hastalarda veya özellikle CAPS gibi ciddi durumlarda kullanılabilir, ancak etkinliği olduğuna dair az kanıt bulunmaktadır.

Gebelikte, aspirin ve DMAH'e güvenilir. DMAH, K vitamini antagonistleri ve direkt oral antikoagülanlardan farklı olarak plasentadan geçmez. Geçirilmiş tromboz öyküsü olan annelere, olası trombotik olayları önlemek için gebelik boyunca DMAH ile orta veya tam doz antikoagülasyon uygulanır. Bizim antitrombotik rejimimiz, annenin önceki trombotik öyküsüne göre belirgin şekilde değişkenlik gösterme eğilimindedir. Genel bir kural olarak, geçmişte arteriyel olay öyküsü olan hastalarda daha yüksek doz DMAH kullanıyoruz, öte yandan annenin bacağına geçirilmiş yalnızca bir DVT öyküsü varsa, aspirinle birlikte sadece tromboprolifaktik dozda DMAH kullanıyoruz. Eğer trombotik risk yüksekse DMAH, doğumdan hemen sonra warfarin ile değiştirilir veya annenin meşguliyet durumuna göre daha uygun olacaksa DMAH ile devam edilebilir. K vitamini antagonistleri ve heparinler emzirme ile uyumludur.

aPL ve APS gebelikleri ile ilgili süregiden bir endişe de, trombotik renal mikroanjiyopati gelişme olasılığıdır. Bu çok korkulan durum nadir görülür ve sıklıkla hafif proteinüri ve/veya hematürisi, belki artmış kan basıncı ve hafifçe yüksek kreatinini olanlarda insidental olarak gelişir. DMAH kullanımına rağmen gelişebilir ve yükselen kreatinin değeri bir işaret olsa da klinik olarak PET'den ayrımı zor olabilir.

4.4 Obstetrik APS'un önlenmesi

Tekrarlayan ilk trimester kayıplarına bağlı olarak, obstetrik APS olan kadınlarda güncel standart bakım, düşük doz aspirin (75-100 mg/gün) ve düşük doz DMAH veya anfraksiyone heparin tedavilerini içerir. Bu öneriler, APS olan kadınlarda sadece düşük doz aspirin ile heparin ile birlikte kombinasyon tedavisini karşılaştıran üç randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanır. Rai ve arkadaşları, düşük doz aspirin (DDA) ve anfraksiyone heparin (5000 ünite) tedavisiyle, tek başına düşük doz aspirin tedavisine kıyasla canlı doğum oranlarının daha yüksek olduğunu (%42'ye karşı %71; OR 3,37; %95 CI 1,40-8,10) göstermişlerdir. Benzer şekilde, Kutteh, tek başına DDA'e karşı DDA ve heparin tedavisiyle canlı doğum oranlarında iyileşme olduğunu bildirmiştir (%44'e karşı %80; p<0.05). Ancak, DMAH kullanan diğer iki randomize çalışmada DDA'e karşı kombinasyon tedavisiyle sonuçlarda farklılık görülmemiştir ve her iki tarafta da canlı doğum oranları %80'e yakın bulunmuştur. Sonuçlardaki bu heterojenlik, daha önceki iki çalışmada, yalnızca DDA alan kadınlardaki görece kötü sonuçlara bağlanabilir. Ayrıca, gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, bu alt grupta tek başına DDA kullanımı ile gebelikte %79-100 başarı şansı olduğunu göstermiştir. Obstetrik APS'nin tedavisi için güncel öneriler, tek başına DDA başlanması ve eğer tek başına DDA gebelik kaybı ile ilişkili ise DMAH eklenmesidir. Bu yönetimi destekleyen veriler yakın zamanda yayınlanmıştır. Bramham ve arkadaşlarının retrospektif verileri, ikinci ve üçüncü trimester gebelik kaybı olanlarda aspirin ve DMAH kullanımının gebelik sonuçlarını olumlu etkilediğini göstermiştir. Tablo 1, farklı klinik durumlarda APS olan kadınlar için tedavi önerilerini göstermektedir.

4.5 Postpartum

Geçirilmiş tromboz öyküsü olan tüm kadınların, postpartum dönemde DMAH veya K vitamini antagonisti ile antikoagülasyona devam etmesini öneriyoruz. Geçirilmiş trombotik APS öyküsü olmayan kadınlar, tromboemboli risklerine göre değerlendirilmeli ve yerel kılavuzlara göre endikasyon varsa tromboprofilaksi almalıdır. Lefevre ve arkadaşları, DDA ile tedavi edilseler bile, obstetrik APS olan hastaların, sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek trombotik risk taşıdığını belirtmişlerdir (3,3'e karşı 0-0,5/100 hasta-yıl). Benzer şekilde, temiz obstetrik öyküsü olan ve tromboz öyküsü olmayan 1592 kadını içeren, 10 yıllık gözlemsel bir çalışmada, Gris ve arkadaşları, lupus antikoagülanın, provoke edilmemiş proksimal ve distal derin ve yüzeysel ven trombozu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Birleşik Krallık'ta, Royal College of Gynaecology, örneğin APS'nun klinik bulgusunu taşımayan, aPL pozitif hastaların postpartum 7 gün tromboprofilaksi almalarını, APS olan kadınlarda ise bu sürenin 6 haftaya uzatılmasını önermektedir.

5. Obstetrik APS'da amaçlar

APS'da obstetrik morbiditeyi önlemek için güncel tedavi rejimleri, yukarıda belirtildiği gibi canlı doğum oranlarını %70'in üzerine çıkararak gebelik sonuçlarını iyileştirmiştir. Kadınların %30'unda gebelik komplikasyonları görülmeye devam ettiği için, uluslararası gruplar halen APS'lu kadınlarda sonuçları iyileştirmek için farklı seçenekleri değerlendirmeye devam etmektedir. Tekrarlayan ilk trimester gebelik kayıplarıyla giden dirençli obstetrik APS'da ek olarak düşük doz steroidlerin kullanımı denenmiş ve bazı faydaları olabileceği görülmüştür. Biz pratiğimizde, aspirin ve DMAH ile gebeliğini devam ettirmiş hastalara, gebelik testi pozitif saptandıktan sonra 12. gebelik haftasına kadar, tedaviye günlük 10 mg prednizolon ekliyoruz. İntravenöz immünoglobulin, gebelik sonuçlarında anlamlı düzelme sağlanmamıştır.

Pravastatin hakkındaki ilgi çekici veriler, bilinen aPL ile ilişkili preeklampsi toksemisi olan kadınlarda faydalı rolü olduğunu ileri sürmektedir. Bir olgu serisinde, 11 hasta standart tedaviye ek olarak 20 mg pravastatin ile tedavi edilmiştir, kontrol serisindeki hastalara ise sadece DDA ve DMAH verilmiştir. Pravastatine maruz kalan tüm hastalarda, kontrol grubuna kıyasla, kan basıncı yüksekliği ve proteinüri gibi preeklampsi bulguları düzelmiş, plasental perfüzyon bulguları ise ilave bozulma olmaksızın stabil seyretmiştir.

İmmün modülatör HCQ'in, sadece trombotik APS'nun yönetiminde değil, gebelik komplikasyonlarının önlenmesinde de faydalı etkileri olabilir. aPL ve/veya APS olan gebe hastaları içeren retrospektif çalışmalarda, HCQ'in aPL ile ilişkili olumsuz gebelik sonuçlarını önlemede iyi bir aday olduğu hem bizim tarafımızdan hem diğerleri tarafından kanıtlanmıştır.

Daha detaylı bakıldığında, Mekinian ve arkadaşları, 30 APS hastasından (ve 35 gebelikten) oluşan retrospektif çok merkezli bir kohort çalışması yürütmüşlerdir, sonuçlara göre HCQ tedavisi daha az ilk trimester gebelik kaybı (%81'den %19'a gerilemiştir, $p < 0,05$) ile ilişkilidir ve dirençli obstetrik APS'nda canlı doğum oranları %78'e yükselmiştir ($p < 0,05$). Biz, 96 kadının 170 gebeliğinden oluşan retrospektif, gözlemsel kohort çalışmamızda, HCQ tedavisinin artmış canlı doğum oranları (HCQ ile tedavi edilenlerde %67, tedavi edilmeyenlerde %57, $p = 0,05$) ve azalmış gebelik morbiditesi (%47'ye karşı %63) ile ilişkili olduğunu gösterdik. HCQ alan hastalarda, almayanlara kıyasla gebelik süresi daha uzundu (ortalama 27,6 haftaya karşı 21,5 hafta (ortalama 6-40 hafta); $p = 0,03$) ve HCQ tedavisi alanlarda 10 haftadan sonra gebelik kaybı daha nadirdir (%2'ye karşı %11, $p = 0,05$). Ayrıca, HCQ ile tedavi edilen kadınlarda kontrol grubuna kıyasla, iskemik plasenta aracılı komplikasyonlar (preeklampsi, eklampsi ve FGK) daha nadirdir (%2'ye karşı %10,9, $p = 0,05$). HCQ tedavisi alan grupta spontan vajinal doğum yapma oranı belirgin derecede yüksekti (%37,3'e karşı %14,3, $p = 0,01$). HCQ ile gebelikte aPL ilişkili komplikasyonların yokluğu arasındaki ilişki multivariabl analizlerle doğrulanmıştır (OR 2,2, %95 CI 1,2-136,1; $p = 0,04$). Yukarıda bahsedilen çalışmaların hiçbirisinde herhangi bir fetal anomali gözlenmemiştir. Prospektif klinik çalışmalar heyecanla beklenmektedir. Avrupa'da randomize kontrollü çok merkezli çalışma HYPATIA (Antifosfolipid Antikorları olan Kadınlarda Gebelik Sonuçlarını İyileştirmek için Hidroksiklorokin-Hydroxychloroquine to improve Pregnancy Outcome in women with Antiphospholipid Antibodies), aPL olan kadınlarda plaseboya karşı HCQ'in rolünü değerlendirecek ve umut ediyoruz ki bu düzende HCQ kullanımı için en kesin kanıtları sunacaktır.

6. Özet

APS, tekrarlayan ilk trimester gebelik kayıplarının tedavi edilebilir nedenleri için en sık görülen edinilmiş risk faktörüdür. aPL, ölü doğum, intrauterin ölüm, preeklampsi, prematür doğum ve fetal gelişim kısıtlılığı gibi iskemik plasental disfonksiyon durumlar ve gebelikte tromboz için risk artışıyla beraberdir. Obstetrik APS'nun güncel standart tedavisi aspirin ve DMAH'e dayanmaktadır. Gebelik sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan yeni yaklaşımlar immün modülatör HCQ'yi içermektedir.

Tablo 1

St Thomas Hastanesi'nde yerel ünitemizdeki tedavi önerilerimiz

Klinik tablo	Tedavi	Kanıt
Geçirilmiş olumsuz gebelik sonucu olmaksızın ilk gebelikte veya ilk gebelikten önce persistan aPL varlığı	Fetus ve annenin gebelik boyunca DDA tedavisiyle yakın takibi	Veriler yüksek riskli gebeliklerde PET gelişimini önlemek için DDA kullanımını desteklemektedir, ancak APS için yapılmış çalışma bulunmamaktadır
Persistan aPL pozitifliği ve tekrarlayan ilk trimester gebelik kaybı öyküsü (geçirilmiş tromboz öyküsü olmaksızın)	Profilaktik DMAH veya anfraksiyone heparin ile birlikte ya da tek başına DDA	Düşük kaliteli randomize kontrollü çalışmalar
Düşük öyküsü veya geçirilmiş iskemik plasenta aracılı komplikasyon öyküsü	Profilaktik DMAH veya anfraksiyone heparin ile DDA	Düşük kaliteli randomize kontrollü çalışmalar
Trombotik APS (venöz veya arteriyel) olan hastalar	DDA ve düşük doz, orta doz veya tam doz DMAH	Bir prospektif gözlemsel çalışmaya dayanarak
Postpartum aPL varlığı	Postpartum ≥ 1 hafta süreyle DMAH ile tromboprofilaksi, tromboz için ilave risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak bireysel özelliklere göre 6 haftaya kadar uzatılabilir. Trombotik APS olan kadınlar hemostaz sağlandıktan sonra tekrar antikoagülasyona başlayabilir. K vitamini antagonistleri emzirmede güvenlidir, direkt oral antikoagülanlar için güvenlik verisi bulunmamaktadır.	Olgu-kontrol ve kohort çalışmalarına dayanarak

Tedavi seçeneği, hastanın gebelik danışmanlığı sırasında değerlendirilen klinik fenotipine göre belirlenir. Hastalar gebelik süresince düzenli takip gereksinimleri olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

-  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