



TJODist Bülteni

Mart 2019

Başkandan



Değerli meslektaşlarımız,

TJOD İstanbul Bülteni Mart 2019 sayısı ile hepinize merhabalar, yine dolu dolu bir bülten bulacaksınız, yararlı olacağını umuyoruz.

TJOD İstanbul 2019 dönemi toplantılarına devam ediyoruz. **Halil Aslan** ve **Rıza Madazlı** hocalarımızın başkanlığında “**Maternal mortalite ve morbidite nedenleri ve nasıl azaltabiliriz?**” başlıklı toplantımızı **24 Mart 2019** tarihinde **Hilton İstanbul Bosphorus**'da yapacağız. Detaylı programı içeren PDF dosyasına [bu linkten](#) ulaşabilirsiniz. Katılmanızı ve katkı vermenizi bekliyoruz.

Hocalarımız ile söyleşilere Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları E.A.H.'den emekli olan **H. Cemal Ark hocamız** ile devam ediyoruz, uzun yılların emeği ve bilgi birikiminin özetlenmiş halini bulacaksınız. Kendilerine katkıları nedeniyle teşekkür ederiz.

Ayrıca **Yavuz Ceylan, Atıl Yüksel, Macit Arvas, Önay Yalçın, Bülent Urman** ve **M. Feridun Aksu** hocalarımızın deneyimlerini paylaştığı söyleşileri hatırlatmak isteriz. Yararlı bir arşiv olduğunu düşünüyoruz, ilgilenen meslektaşlarımız [bu adresten](#) tümüne kolaylıkla ulaşabilir.

Bu bültenin hazırlanmasında emeği geçen editoryal üyelerimiz **Barış Ata, Engin Oral, Engin Çelik, Berna Aslan Çetin, Nadiye Dugan, Hakan Erenel, Cihan Kaya, Engin Türkgeldi, Cenk Yaşa** ve webmaster Hakan Köyağası'na teşekkür ederiz. Ayrıca bültenlerimize katkı yapmak veya görüş belirtmek isteyen meslektaşlarımızın editoryal üyelerimiz ile iletişime geçmesi yeterlidir.

Sevgi ve saygılarımızla.

Mart 2019

Dr. Ahmet Gül
TJOD İstanbul Başkanı



TJODist Bülteni

Editörden



Sayın Meslektaşlarım,

Bu ay da dolu bir bültenle karşınızdayız. Röportajlar serimizde **Dr. Cemal Ark** hocamız var.

Hepsi çok yeni olan makalelerimizde **komplike tıbbi durumlarda hormonal kontrasepsiyon rehberi, hirsutizm rehberi, fetal gelişim kısıtlılığına yaklaşım rehberinin** yanında, **HSG'nin spontan gebelik olasılığına etkisini inceleyen** bir makale ve **vaginal disbiyozis ile HPV ve serviks kanseri ilişkisini inceleyen** bir makale var.

Tüm bülten ekibimize tekrar teşekkürler.

Geçen ay yaptığımız **İnfertilite toplantısına** gösterdiğiniz yoğun ilgiden dolayı sizlere ve zamanlarını ayıran tüm konuşmacı hocalara buradan bir kez daha teşekkür etmek isterim.

Toplantı konuları özellikle IVF'ten uzak, birinci ve ikinci basamakta karşılaşılabilecek sorunlardan seçilmişti. En önemli mesajın geçen ayki bültende de vurguladığımız düşük over rezervi ve spontan gebelik olasılığı arasında bir ilişki olmamasıydı bence. Toplantının özetini **Cihan Kaya** hazırladı. Gelecek ayki toplantımızın içeriğini bültende ve web sayfamızda bulabilirsiniz. Her zaman konu önerilerinizi, katkılarınızı ve isteklerinizi bekliyoruz.

Saygılarımla,

Dr. Barış Ata

barisata@ku.edu.tr

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

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. Berna Aslan Çetin

Dr. Engin Çelik

Dr. Nadiye Köroğlu Duğan

Dr. Hakan Erenel

Dr. Cihan Kaya

Dr. Engin Türkgeldi

Dr. Cenk Yaşa



TJOD İSTANBUL ŞUBESİ BİLİMSEL PROGRAMI

Maternal Mortalite ve Morbidite Nedenleri ve Nasıl Azaltabiliriz ?

Toplantı Sorumluları: Halil Aslan, Rıza Madazlı

09:00 - 10:00 Kahvaltı

10:00 - 10:10 Açılış: TJOD İstanbul Başkanı: Ahmet Gül

10:10 - 11:50 1. Oturum

Oturum Başkanları: Mehmet Uludoğan, Süleyman Salman

10:10 - 10:30	Maternal Mortalite: Dünyada ve Türkiye’de güncel durum	Tuğba Saraç Sivriköz
10:30 - 10:50	Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları ve Maternal Mortalite	İbrahim Kalelioğlu
10:50 - 11:10	Sepsis ve Enfeksiyonların Maternal Mortalitedeki yeri	Ebru Çelik
11:10 - 11:30	Önemli bir Maternal Mortalite nedeni olarak Obstetrik Kanamalar	İsmail Özdemir
11:30 - 11:50	Tartışma	

11:50 - 12:00 Kahve Molası

12:20 - 14:00 2. Oturum

Oturum Başkanları: Yavuz Ceylan, Hülya Dede

12:20 - 12:40	Venöz tromboembolizm ve Maternal Mortalite	Gökhan Yıldırım
12:40 - 13:00	Maternal Mortalite ve Morbiditeyi Azaltmaya Yönelik Önlemler	Özlem Pata
13:00 - 13:40	Nearmiss Maternal Morbidite	Halil Aslan
13:20 - 13:40	Medikolegal açıdan Maternal Mortalite	Rıza Madazlı
13:40 - 14:00	Tartışma	

Hocamızla Söyleşi



Dr. Hasan Cemal Ark

Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Şeflerinden Hasan Cemal Ark hocamız bize kendinizi tanıtır mısınız?

1950, İstanbul doğumluyum. Tüm tahsil hayatım Ankara'da geçti. Özikizler ana okulundan sonra orta ve lise tahsilimi Ankara TED'de tamamladım. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mezunuyum. İhtisasımı Ankara Üniversitesi kadın doğum kliniğinde tamamladım. İstanbul Kasımpaşa Deniz Hastanesinde askerliğimi uzman hekim olarak yaptıktan sonra Erciyes üniversitesi Kadın Doğum kliniğinde 2 yıl yardımcı doçent olarak çalıştım. Takiben USA Yale Üniversitesinde 5 ay çalıştım ve Türkiye'ye döndüm. Bakırköy Doğumevine uzman olarak başladım. 6 yıl uzmanlığı takiben 1992 Ağustos ayında şef oldum. 20 Aralık 2015 tarihinde Sağlık Bakanlığına geçmiş olan ünitemizden emekli oldum.

1950'li yıllarda açılan ve 1970'li yıllardan itibaren kadın doğum asistan eğitimini veren bir klinikte 23 yıl eğitim verdiniz, şu günlere baktığınızda kadın doğum eğitimindeki değişimi nasıl yorumluyorsunuz? Asistan ve uzmanlara yönelik önerileriniz nedir?

Gelişen tıbbi imkanlar ve ilerleyen bilim aydınlığında eğitici doçent ve profesörlerin artan sayısı ile daha kaliteli buluyorum. Tabi ki ideal kadrosu tam olan klinikler için geçerli.

Geçmişe kıyasla hekim-hasta ilişkilerinde ne gibi değişiklikler yaşandı?

Tüm toplum neredeyse ciddi bir tarzda hekime saygısını ve güvenini kaybetti. Ana sebep artan hekim, ilaç ve hastane ücretleri ile halka ciddi bir külfetin gelmesinin yanında artan hasta sayısı ve medyanın yanlış tavırları ve yanlış hukuk kararları sebebiyle tıp camiasında da şefkat eksikliğinin belirginleşmesidir. Tabi ki son yirmi yılın yanlış politikasını unutmamalıyız.

Hobileriniz var mı ? Emeklilik hayatınızı nasıl geçiriyorsunuz?

Hobilerim seyahat etmek, yürümek, arkadaş çevrem ile iletişimimi canlı tutmak ve okumak.

Hocam son olarak genç meslektaşlarımıza önerileriniz nedir?

Genç hekimlere sadece sabır öneririm. Toplumun eğitim seviyesi arttıkça politikacılar bu günkü gibi halkı kolay aldatamayacak ve yanlış gören halk, hekime gereken saygıyı gösterecektir. Sabır, tüm topluma doğru tedavi ve fazlasıyla şefkat o güzel günlere kadar.

TJODist Bülteni

FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI

INTERIM UPDATE



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



Society for
Maternal-Fetal
Medicine

ACOG PRACTICE BULLETIN

Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists

Özetleyen: **Dr. Hakan Erenel**

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30681542>

İntrauterin gelişim kısıtlılığı olarak da bilinen fetal gelişim kısıtlılığı, gebelikte sık karşılaşılan çeşitli olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili bir komplikasyondur. Fetal gelişim kısıtlılığının terminolojisi, etiyolojisi ve tanı kriterlerine ilişkin konsensüs sağlanabilmiş değildir ve bu belirsizlik, fetal gelişim kısıtlılığı olan fetüslerin optimum yönetimi ile doğum zamanlamasını da kapsamaktadır. Yapısal olarak küçük olan ancak büyüme potansiyelini karşılayan fetüsler ile altta yatan patolojik bir durum nedeniyle büyüme potansiyelini karşılayamayan küçük fetüsler arasında ayırımın sağlanması da ilave bir sorundur. Bu belgenin amacı, terminoloji, etiyoloji, tanı ve takip araçlarına odaklanarak ve takip ile doğum zamanlamasına kılavuz olacak biçimde fetal gelişim kısıtlılığını yeniden gözden geçirmektir.

ARKA PLAN

Terminoloji

Normal ağırlığına ulaşamamış fetus ve yenidoğanları sınıflandırmakta kullanılan terminoloji tutarsızdır. Obstetrik ve yenidoğan branşları arasındaki iletişim, fetus ve yenidoğanın ağırlığını, mutlak ağırlık veya verilen gebelik haftası için ağırlığın persentiline göre belirleyen net tanımlanmış terimler kullanılarak kolaylaştırılmıştır. Bu belgede, "fetal gelişim kısıtlılığı" terimi, tahmini fetal ağırlığı gebelik haftasına göre 10. persentilin altında olan fetüsleri tanımlamakta kullanılacaktır. Öte yandan, gebelik haftası için küçük (SGA) terimi, özel olarak doğum ağırlığı 10.persentilin altında olan yenidoğanları tanımlamak için kullanılacaktır.

Sıklık

Fetal gelişim kısıtlılığının sıklığı kullanılan tanıma bağlıdır. Daha önce belirtildiği gibi, Birleşik Devletler'de fetal gelişim kısıtlılığı için en sık kullanılan tanım, tahmini fetal ağırlığın gebelik haftası için 10. persentilin altında olmasıdır. Ancak, bu tanımlama, her bir fetüsün bireysel büyüme potansiyelini dikkate almamaktadır. Bu tanımın kullanılması, büyüme potansiyeline ulaşamamış büyük fetüsleri tanımlamakta yetersiz olabilir, dolayısıyla olumsuz sonuçların gözden kaçma riskini beraberinde taşır. Bunun aksi biçimde, bu tanım, yapısal olarak küçük bazı fetüslerin yanlışlıkla fetal gelişim kısıtlılığı tanısı almasıyla sonuçlanacaktır. Yenidoğan ve fetüslerin uygun büyüme eğilimini gösterip göstermediğini daha doğru değerlendirmek amacıyla, araştırmacılar, bireyselleştirilmiş büyüme standartları için çeşitli formüller türetmişlerdir. Ancak böyle formüllerin kullanılmasının sonuçları olumlu etkilediği gösterilememiştir.

Etiyoloji

Fetal gelişim kısıtlılığının etiyojisi kabaca maternal, fetal ve plasental olarak sınıflandırılabilir (bak. Kutu 1). Bu durumların altında yatan primer patofizyolojik mekanizmalar farklı olsa da, sıklıkla (ancak her zaman değil) aynı son ortak yolu izler: suboptimal uteroplakental perfüzyon ve fetal beslenme.

Box 1. Etiology of Fetal Growth Restriction	
•	Maternal medical conditions
○	Pregestational diabetes mellitus
○	Renal insufficiency
○	Autoimmune disease (eg, systemic lupus erythematosus)
○	Cyanotic cardiac disease
○	Pregnancy-related hypertensive diseases of pregnancy (eg, chronic hypertension, gestational hypertension, or preeclampsia)
○	Antiphospholipid antibody syndrome
•	Substance use and abuse (eg, tobacco, alcohol, cocaine, or narcotics)
•	Multiple gestation
•	Teratogen exposure (eg, cyclophosphamide, valproic acid, or antithrombotic drugs)
•	Infectious diseases (eg, malaria, cytomegalovirus, rubella, toxoplasmosis, or syphilis)
•	Genetic and structural disorders (eg, trisomy 13, trisomy 18, congenital heart disease, or gastroschisis)
•	Placental disorders and umbilical cord abnormalities

Maternal Bozukluklar

Fetal gelişim kısıtlılığı veya SGA ile sonuçlanan maternal medikal durumlar, gebelikle ilişkili hipertansif bozukluklar gibi vasküler hastalıklarla ilişkili tüm kronik tabloları kapsar. Edinilmiş immün aracılı trombofilik bir durum olan antifosfolipid sendromu, fetal gelişim kısıtlılığı ile ilişkilidir. Aksine, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin mutasyonu veya metilentetrahidrofolatredüktaz gen mutasyonları gibi herediter trombofililer, tutarlı biçimde fetal gelişim kısıtlılığı veya SGA ile ilişkili bulunmamıştır.

Madde Kullanımı ve Suistimali

SGA riskinde 3,5 kat artışla ilişkili olan gebelikte sigara kullanımı, değiştirilebilir bir risk faktörüdür. SGA ile ilişkili olan diğer maddeler, alkol, kokain ve narkotiklerdir. Alkol tüketimi ile ilişkili olan SGA riski, günde yalnızca 1-2 içecek ile bile artmaktadır.

Maternal Beslenme

Açlık dönemlerinde gebe kalan ve doğum yapan kadınlar üzerinde yapılan longitüdünel çalışmalar, SGA ile maternal malnütrisyon arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda, 26. gebelik haftasından önce ileri derecede zayıf protein alımı SGA ile, ciddi kalori kısıtlılığı (örn, 600-900 kcal/gün) doğum ağırlığında hafif gerilik ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, gerçek maternal malnütrisyon durumunun yokluğunda, ilave besin alımının fetal ağırlığı arttırdığını veya şüpheli fetal gelişim kısıtlılığı olgularında sonuçları olumlu yönde etkilediğini gösteren yüksek kalitede kanıt bulunmamaktadır.

Çoğul Gebelik

İkiz gebelikler Birleşik Devletler'de canlı doğumların ancak %2-3'üne karşılık gelse de, olumsuz neonatal sonuçların %10-15'ini oluşturur ve erken ve SGA doğumların sıklığında artışla ilişkilidir. Çoğul gebeliklerde

TJODist Bülteni

SGA riskinin, ikiz gebelikler için %25, üçüz ve dördüz gebeliklerde ise %60 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, monokoryonik ikiz gebeliklerde, dengesiz plasenta paylaşımı ve ikizden ikize transfüzyon sendromu nedeniyle SGA riski artmıştır.

Teratojen Maruziyeti

Annenin bazı ilaçlara maruziyeti, fetal gelişim kısıtlılığı ile ilişkilidir. Herhangi bir özel ilacın etkisi, o ilacın kendi teratojenitesine, maruziyet zamanlama ve süresine, dozuna ve bireyin ilaç metabolizması için genetik yatkınlığına bağlıdır. Bazı antineoplastik ilaçlar (örn, siklofosfamid), antiepileptik ilaçlar (örn, valproik asit) ve antitrombotik ilaçlar (örn, warfarin) fetal gelişim kısıtlılığında artmış risk ile ilişkilidir.

Enfeksiyon Hastalıkları

Fetal gelişim kısıtlılığı olgularının yaklaşık %5-10'unda altta yatan primer etiolojinin intrauterin enfeksiyon olduğu tahmin edilmektedir. Dünya genelinde, enfeksiyonla ilişkili fetal gelişim kısıtlılığı olgularının çoğunu malarya oluşturur. Fetal gelişim kısıtlılığı nedeni olduğu düşünülen diğer enfeksiyonlar, sitomegalovirus, rubella, toksoplazmozis, varisella ve sifilistir.

Genetik ve Yapısal Bozukluklar

Fetal gelişim kısıtlılığı bazı kromozom anomalileriyle ilişkilidir: trizomi 13 veya trizomi 18 olgularının en az yarısında fetal gelişim kısıtlılığı mevcuttur. Koryon villus örnekleme ile saptanan sınırlı plasental mozaisizm de fetal gelişim kısıtlılığı ile ilişkilidir. Ayrıca, yapısal malformasyonların pek çok tipine sahip olan (ancak genetik veya kromozomal anomalisi olmayan) fetuslarda fetal gelişim kısıtlılığı açısından artmış risk altındadır. Örneğin, konjenital kalp hastalığı olan fetus ve yenidoğanlarda, bu malformasyonların olmadığı fetus ve yenidoğanlarla karşılaştırıldığında, fetal gelişim kısıtlılığı ve SGA riski artmıştır. Gastroşizis de fetal gelişim kısıtlılığı ile sıkça ilişkili olan bir diğer malformasyondur ve bu olguların yaklaşık %25'inde fetal gelişim kısıtlılığı görülür.

Plasental Bozukluklar ve Umbilikal Kord Anormallikleri

Kötü plasental perfüzyon ile sonuçlanan anormal plasentasyon (örn, plasental yetmezlik) fetal gelişim kısıtlılığı ile ilişkili en yaygın patolojilerden biridir. Fetal gelişim kısıtlılığı ile bazı plasental bozukluklar (örn, ablasyo, enfarkt, sirkumvallat şekil, hemanjiyom ve koranjiyom) ve umbilikal kord anormallikleri (örn, velamentöz veya marjinal kordinsersiyonu) arasında ilişki olduğu da öne sürülmüştür. Ancak, plasenta previa ve akreta gibi diğer plasental bozukluklar fetal gelişim kısıtlılığı ile tutarlı biçimde ilişkili bulunmamıştır. Tüm gebeliklerin yaklaşık %1'i tek umbilikal arter varlığı ile komplikedir. İlave anatomik veya kromozomal anomalilerin yokluğunda tek umbilikal arter saptanması, kimi çalışmalarda fetal gelişim kısıtlılığı ile ilişkili bulunmuştur, bazı çalışmalarda ise bu ilişki desteklenmemiştir.

Perinatal Morbidite ve Mortalite

Fetal gelişim kısıtlılığı, intrauterin kayıp, neonatal morbidite ve neonatal ölüm risklerini artırır. Dahası, epidemiyolojik çalışmalar, gelişme kısıtlılığı olan fetusların, çocuklukta kognitif fonksiyonlarda geriliğe ve erişkin çağı hastalıklarına (örn, obezite, tip 2 diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve inme) daha yatkın olduğunu ileri sürmektedir.

Fetal gelişim kısıtlılığı, ölü doğum oranlarında belirgin derecede artışla ilişkilidir ve en ciddi biçimde etkilenen fetus en büyük risk altındadır. Fetal ağırlığı gebelik haftası için 10. persentilin altında olanlarda, fetal ölüm riski yaklaşık %1,5'tur ve bu oran, normal gelişim gösteren fetuslardakinin yaklaşık iki katıdır. Karşılaştırılacak

olursa, fetal ağırlığı gebelik haftası için 5. persentilin altında olanlarda, fetal ölüm riski %2,5'a yükselmektedir. Umbilikal arterde kaybolmuş veya ters dönmüş diyastol sonu akım ile birlikte gelişim kısıtlılığı olan fetuslar, olumsuz sonuçlar açısından özellikle artmış risk altındadır ve bu fetuslarda neonatal mortalite ile morbidite daha sık görülür.

Gebelik haftasına göre küçük (SGA) yenidoğanlar, hipoglisemi, hiperbilürubinemi, hipotermi, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, nöbetler, sepsis, respiratuar distres sendromu ve neonatal ölüm gibi komplikasyonlara daha yatkındırlar.

Fetal Gelişim Kısıtlılığı için Tarama

Ultrasonografik Tanı ve Değerlendirme

Fetal gelişim kısıtlılığının değerlendirilmesinde yaygın olarak 4 biyometrik ölçüm kullanılır: 1) bipariyetal çap, 2) baş çevresi, 3) karın çevresi ve 4) femur uzunluğu. Bu biyometrik ölçümler, tahmini bir fetal ağırlık hesaplanması için kombine edilebilir. Tahmini ağırlık, olguların %95'inde doğum ağırlığına göre %20 oranında sapma gösterebilir, olguların kalan %5'inde ise sapma %20'nin bile üzerinde olabilir. Ultrasonografik olarak tahmin edilen fetal ağırlık, gebelik haftasına göre 10.persentilin altındaysa, amniyotik sıvının değerlendirilmesi ve umbilikal arterde Doppler kan akım çalışmaları gibi ileri tetkik yöntemleri uygulanmalıdır. Gelişim kısıtlılığı olan fetuslarda yapısal ve genetik anormalliklerle daha sık karşılaşıldığı için, daha önce yapılmadıysa, fetal anatominin detaylı biçimde değerlendirilmesi de önerilir.

Fetal gelişim kısıtlılığı olgularında, özellikle umbilikal arterde Doppler değerlendirmesinin kullanılabilirliği kapsamlı biçimde çalışılmış ve derlemelerde incelenmiştir. Umbilikal arterde kaybolmuş veya ters dönmüş enddiastolik akım varlığı, artmış perinatal mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Fetal gelişim kısıtlılığının değerlendirilmesinde, standart antepartum testlere umbilikal arter Doppler çalışmalarının da eklenmesiyle, perinatal ölüm oranları %29 oranında azalmaktadır. Fetal durumun değerlendirilmesi amacıyla duktus venosus'taki akım da ölçülmüştür, ancak bu parametrenin kullanılmasının sonuçları iyileştirdiği gösterilememiştir.

KLİNİK DURUMLAR ve ÖNERİLER

- **Daha önce gebelik haftasına göre küçük bir yenidoğan öyküsü olan bir kadın nasıl değerlendirilmelidir?**

SGA doğumun tekrarlama riski yaklaşık olarak %20 kadardır. İlave risk faktörlerini, özellikle değiştirilebilir risk faktörlerini belirleyebilmek için, daha önce SGA bebek öyküsü bulunan tüm hastaların medikal ve obstetrik öyküleri detaylıca gözden geçirilmelidir. Bu hastalarda, optimum takip şekli henüz tanımlanmış olmasa da, büyümenin değerlendirilmesi için seri ultrasonografi yapılması mantıklı olacaktır. SGA yenidoğan öyküsü olan bir annenin mevcut gebeliğinde normal fetal gelişim izleniyorsa, antenatal fetal kalp monitorizasyonu, biyofizik profil testi veya umbilikal arter Doppler değerlendirmesi için endikasyon bulunmamaktadır.

SGA için diğer maternal risk faktörleri de değerlendirilmiştir. Önceki gebelikte 34. gebelik haftasından önce doğum gereksinimi olmuş, morfolojik olarak normal, gelişim kısıtlılığı olan fetus öyküsü antifosfolipid sendromu tanısı için bir kriterdir. Ancak, takip eden gebelikte yapılacak tarama ve tedavinin sonuçları iyileştirdiğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Kalıtsal trombofililer (örn, Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin mutasyonu) için heterozigosite, fetal gelişim kısıtlılığı ile ilişkili bulunmamıştır ve bu trombofililer açısından maternal testler yapılması endike değildir.

TJODist Bülteni

- **Fetal gelişim kısıtlılığı olgusunda ne zaman genetik danışmanlık ve prenatal tanı testi önerilmelidir?**

Tek başına fetal gelişim kısıtlılığı anöploidi ile ilişkili olabilir, ancak fetal yapısal anormallikler de mevcutsa anöploidi riski artmaktadır. Bu nedenle, fetal gelişim kısıtlılığı ile yapısal defekt bir arada bulunuyorsa, hastaya süratle anomali tipi hakkında danışmanlık verilmeli ve prenatal tanı testleri önerilmelidir. Ayrıca, gebeliğin daha erken döneminde tespit edilen fetal gelişim kısıtlılığı anöploidi ile daha sık ilişkili olduğu için, ikinci trimesterde başlayan fetal gelişim kısıtlılığı da genetik danışmanlık ve prenatal tanı testi önerilmesi için bir endikasyondur.

- **Fetal gelişim kısıtlılığı ile komplike olan bir gebelik nasıl değerlendirilmeli ve yönetilmelidir?**

Gelişim kısıtlılığı olan fetusların değerlendirilmesinde ultrasonografi halen en iyi yöntemdir. Gelişim kısıtlılığı olan bir fetusun takibi, fetal biyometri ve amniyotik sıvı hacminin seri ultrasonografik ölçümlerini içerir. Fetal gelişimin değerlendirilmesi için optimum zaman aralıkları ve optimum takip planı henüz tanımlanmamıştır. Gelişim kısıtlılığı olan fetusların çoğu her 3-4 haftada bir seri ultrasonografi ile yeterli biçimde değerlendirilebilir; büyümenin ultrason ile değerlendirilmesi 2 haftadan daha sık aralıklarla yapılmamalıdır, çünkü ultrasonografik ölçümlerin kendisinden kaynaklanan hatalar iki muayene arasındaki büyümenin doğru değerlendirilmesini engelleyebilir.

- **Fetal gelişim kısıtlılığı ile komplike olan bir gebeliğin değerlendirilmesinde Doppler ölçümlerinin rolü nedir?**

Umbilikal arter Doppler, fetal gelişim kısıtlılığı tanısı ile komplike olmuş gebeliklerin yönetiminde önemli rol oynar. Nonstres test, biyofizik profil veya ikisinin bir arada değerlendirildiği standart antenatal izleme bir arada kullanılmasıyla, fetal gelişim kısıtlılığı olan fetuslarda gebelik sonuçlarını düzeler. Doppler değerlendirmesi, fetal gelişim kısıtlılığının etiyolojisinin anlaşılmasını da sağlar, çünkü umbilikal arterde direnç artışı gebeliğin altında yatan bir plasental yetmezlik ile komplike olduğuna işaret eder. Ayrıca, umbilikal arterde kaybolmuş veya tersine dönmüş enddiastolik akım, artmış perinatal mortalite sıklığı ile bir aradadır ve fetal gelişim kısıtlılığı kapsamında doğum zamanlamasına ilişkin verilecek kararları belirler. Fetal gelişim kısıtlılığının yönetiminde orta serebral arter ve prekordiyalvenöz sistem gibi diğer kan damarlarının Doppler çalışmaları da araştırılmıştır. TRUFFLE çalışmasının 2 yıllık izlem sürecinde, araştırmacılar, duktus venosus Doppler'indeki geç dönem değişikliklere göre gerçekleştirilen doğumun, fetal kalp hızı trasesindeki değişikliklere göre planlanan doğumla karşılaştırıldığında, 2 yaşına ulaşan bebeklerde daha az nörogelişimsel defekt ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır, öte yandan bu yönetim biçiminin perinatal ve infant mortalitesinde artışla ilişkili olduğu görülmüştür. Bu nedenle, bu akım ölçümlerinin perinatal sonuçları düzelttiği gösterilememiştir ve klinik uygulamadaki yerleri halen belirsizdir.

- **Gelişim geriliği olan bir fetus ne zaman doğurtulmalıdır?**

Gelişim kısıtlılığı olan fetusun optimum doğum zamanı, (eğer biliniyorsa) gelişim kısıtlılığının altında yatan etiyolojiye, tahmini gebelik haftasına ve antenatal fetal izlem gibi diğer klinik bulgulara bağlıdır. Örneğin, anöploidisi veya konjenital enfeksiyonu bulunan fetuslarda doğum zamanının değiştirilmesi sonuçları olumlu yönde etkilemeyecektir. Ayrıca, bazı durumlarda hasta müdahale edilmemesini tercih edebilir. Örneğin, bazı kadınlar, fetal ölüm riski yüksek olsa bile, 25. gebelik haftasında ileri derecede gelişim kısıtlılığı bulunan bir fetusun doğurtulmasını seçebilir. Yönetim, bireyselleştirilmiş ve multidisipliner bir yaklaşımla kuvvetlendirilebilir. Perinatal kazanç için müdahale edilmesi tercih edilen seçenek olduğunda, antenatal fetal izlem doğum zamanlamasının belirlenmesine yardımcı olabilir. Tek başına fetal gelişim kısıtlılığı sezaryen için bir endikasyon değildir ve doğum şekli diğer klinik durumlara göre belirlenmelidir.

Gelişim Kısıtlılığı Müdahale Çalışması, erken preterm (34 haftanın altında) gelişim kısıtlılığı olan fetuslarda doğum zamanlamasını değerlendirmiştir. Bu çalışmada, obstetrisyenlerin doğumun faydalı olup olmayacağına karar veremediği, gelişim kısıtlılığı olan fetuslar, erken doğum grubuna (48 saat içinde doğum) veya ekspektan yönetim grubuna (doğumun daha fazla ertelenemeyeceği hissedilen noktaya kadar antenatal izlem) randomize edilmiştir. Her iki grupta betametazon uygulama oranları benzerdir. Perinatal sağkalım oranları benzer bulunmuştur ve 6-12 yıllık takip sürecinde, erken doğum grubu ile ekspektan yönetim grubundaki kadınların çocukları arasında, kognitif, dil, davranış veya motor becerilerde farklılık bulunmamıştır.

34-36. gebelik haftaları arasında gelişme kısıtlılığı olan fetuslar için optimum doğum zamanının belirlenmesine yönelik yeteri kadar güçlü randomize çalışmalar yürütülmemiştir. Doğum zamanlamasına ilişkin var olan verilere ve uzman fikir birliğine dayanarak, Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü, Maternal Fetal Tıp Birliği ve Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği, fetal gelişim kısıtlılığı durumunda şu iki zamanlama stratejisinin kullanılmasını önermiştir: 1) izole fetal gelişim kısıtlılığı olgularında 38 0/7-39 6/7 gebelik haftaları arasında doğum ve 2) olumsuz sonuçlar için ilave risk faktörleri (örn, oligohidramnios, anormal umbilikal arter Doppler sonuçları, maternal risk faktörleri veya komorbiditeleri) olan fetal gelişim kısıtlılığı olgularında 32 0/7-37 6/7 gebelik haftaları arasında doğum. Bu gebelik haftaları arasında, umbilikal arterde ters dönmüş enddiastolik akım varlığı gibi en ciddi olgularda, erken doğum endike olabilir.

Fetal gelişim kısıtlılığı için doğum 34. gebelik haftasından önce düşünülüyorsa, neonatal yoğun bakım ünitesi olan bir merkezde ve ideal olarak, bir maternal fetal tıp uzmanına konsülte edildikten sonra planlanmalıdır. Doğum 33 6/7 gebelik haftasından önce planlanıyorsa, antenatal kortikosteroidlerin verilmesi önerilmektedir, çünkü kortikosteroidle preterm neonatal sonuçlarda düzelme ile ilişkilidir. Ayrıca, doğumun 34 0/7 ile 36 6/7 gebelik haftaları arasında gerçekleştirilmesi düşünülen, 7 gün içinde erken doğum riski olan ve daha önce antenatal kortikosteroid verilmemiş kadınlara da antenatal steroid uygulanması önerilmektedir. Doğumun 32. gebelik haftasından önce gerçekleşeceği olgulara, fetal ve neonatal nöroproteksiyon amacıyla, kabul edilmiş ve yayınlanmış herhangi bir protokole uygun olarak magnezyum sülfat verilmesi düşünülebilir.

ÖNERİLERİN ÖZETİ VE SONUÇLAR

Aşağıdaki öneriler ve sonuçlar, iyi ve tutarlı bilimsel kesinliğe dayanmaktadır (Level A):

- Nonstres test, biyofizik profil veya ikisinin bir arada değerlendirildiği standart antenatal izlemle birlikte umbilikal arter Doppler bakılması, fetal gelişim kısıtlılığı tanısı olan fetuslarda gebelik sonuçlarını düzeltir.
- Doğum 33 6/7 gebelik haftasından önce planlanıyorsa, antenatal kortikosteroidlerin verilmesi önerilmektedir, çünkü kortikosteroidler preterm neonatal sonuçlarda düzelme ile ilişkilidir. Ayrıca, doğumun 34 0/7 ile 36 6/7 gebelik haftaları arasında gerçekleştirilmesi düşünülen, 7 gün içinde erken doğum riski olan ve daha önce antenatal kortikosteroid verilmemiş kadınlara da antenatal steroid uygulanması önerilmektedir.
- Doğumun 32. gebelik haftasından önce gerçekleşeceği olgulara, fetal ve neonatal nöroproteksiyon amacıyla, magnezyum sülfat verilmesi düşünülebilir.
- Besinsel veya diyete eklenen takviye yaklaşımları, fetal gelişim kısıtlılığının önlenmesinde etkili değildir ve önerilmemektedir.

Aşağıdaki öneriler ve sonuçlar, esas olarak konsensüs ve uzman görüşlerine dayanmaktadır (Level C):

- Tek başına fetal gelişim kısıtlılığı sezaryen doğum için bir endikasyon değildir.
- Gelişim kısıtlılığı olan fetusun optimum doğum zamanı, (eğer biliniyorsa) gelişim kısıtlılığının altında yatan etiyoolojiye, tahmini gebelik haftasına ve antenatal fetal izlem gibi diğer klinik bulgulara bağlıdır.

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE HİSTEROSALPİNGOGRAFİNİNİN TERAPÖTİK ETKİSİ: PROSPEKTİF ÇOK-MERKEZLİ BİR KOHORT ÇALIŞMANIN ANALİZİ

The Therapeutic Effect Of Hysterosalpingography in Couples With Unexplained Subfertility: A Post-Hoc Analysis Of A Prospective Multi-Centre Cohort Study

K Dreyer, R van Eekelen, RI Tjon-Kon-Fat, JW van der Steeg, P Steures, MJC Eijkemans, F van der Veen, PGA Hompes, BWJ Mol, N van Geloven Reproductive Biomedicine Online

Özetleyen: **Dr.Engin Türkgeldi**

Link <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.11.005>

Giriş

1 yıl boyunca düzenli korunmasız cinsel ilişkiye giren çiftlerin %10'u gebelik elde edememektedir. Histerosalpingografi (HSG), bu sorunu yaşayan çiftlere önerilen standart incelemelerden biridir.

Her ne kadar tanınan bir inceleme olarak kullanıma girdiyse de, bir Cochrane derlemesinde yağ bazlı kontrast maddeyle çekilen HSG sonrası ilk aylarda gebelik oranlarının arttığı gösterilmiştir (OR 3.59, 95% CI 2.06-6.26) (Mohiyiddeen et al., 2015). Bu derlemedeki çalışmalar küçük örnekli ve düşük metodolojik kaliteye sahip olduğu unutulmamalıdır. Yakın zamanda Dreyere ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada su bazlı medyumlarla kıyasla yağ bazlı medyumla çekilen HSG'den sonra gebelik oranlarının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Net bir cevabı olmayan soru ise herhangi bir kontrast madde ile çekilen HSG'nin, hiç çekilmemesine göre gebelik oranlarını artırıp artırmadığıdır.

Materyal Metod

Bu prospektif kohort çalışma 2002-2004 yılları arasında Hollanda'daki 38 merkezde yürütülmüştür. Hollanda Obstetri ve Jinekoloji Derneği'nin yönergesine göre infertilite araştırması yapılan 7860 çifte ait veriler incelenmiştir. Yerel protokollere göre hastalara ya doğrudan HSG yapılmış ya da önce klamidyaya antikor testi uygulanıp pozitif çıkan hastalara HSG çekilmiştir. Katılan kliniklerin çoğunda su bazlı kontrast madde kullanılmıştır.

Sonlanım noktası, 12. haftadaki canlı gebelik olarak belirlenmiştir. Bu oranlar değerlendirilirken HSG sonrası dönem (HSG sonrasındaki ilk 6 ay) ve HSG'siz dönem (HSG sonrası 6-24 ay) olarak iki dönem tanımlanmıştır.

Sonuçlar

Çalışmaya toplam 4556 çift dahil edilmiştir. Bunların 2196'sı fertilitate kliniğine ilk vizitlerinden sonraki 24. aya kadar geçen dönemde HSG yaptırmış, 2360 çift ise HSG yaptırmamıştır. HSG yaptıran 2196 kadından %61'inde su bazlı, %15'inde yağ bazlı ve %1'inde izoviskoz kontrast madde kullanmıştır. Yüzde 23'ünde kullanılan kontrast madde hakkında bilgi elde edilememiştir

HSG yaptıran kadınların 6 ay içinde doğal yollarla hamile kalma şanslarının, yaptırmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (hazard ratio: 1.59; 95% CI 1.37-1.85). Prognostik faktörler düzeltildiğinde gebelik oranları yine anlamlı olarak HSG lehine bulunmuştur (hazard ratio 1.48 (95% CI 1.26-1.73). Bir başka deyişle, fertilitate kliniğine başvuran bir kadının HSG sonrası 6 ay içinde 12 haftalık canlı gebeliğe ulaşma oranı %21'ken (95% CI 18-24), HSG yaptırmayanlarda bu oran %15'te kalmıştır (95% CI 14-16). Gebelik oranlarında mutlak artış %6'dır.

İkincil analizde sadece su bazlı kontrast madde kullananlarla hiç HSG yaptırmayanlar kıyaslandığında gebelik oranları düzeltilmemiş haliyle (hazard ratio 1.49 (95% CI 1.25-1.79) ve düzeltilmiş haliyle (hazard ratio 1.40 (95% CI 1.16-1.70) su bazlı kontrast madde lehine bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmanın sonuçları, bu konudaki literatür ile uyumludur. Daha önce su bazlı kontrast madde sonrası gebelik oranları ile hiç HSG çekilmemesi halindeki gebelik oranları araştırılmamıştır. HSG'nin tubal yıkama/temizleme mekanizması ile fayda sağladığı düşünülmektedir.

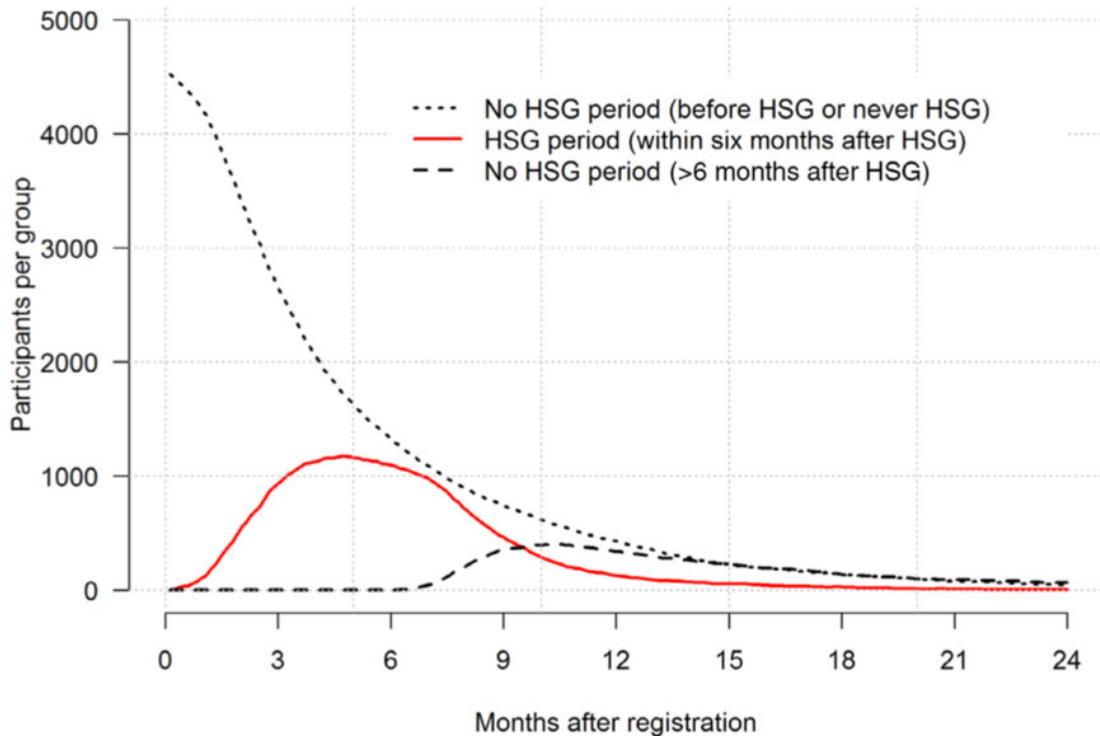
Bu çalışmanın zayıf yanları geçmiş dosyaların taranmış olması ve merkezlerdeki yerel uygulamalardaki farklılıklar (Klamidya antikoruna sonrası HSG çekilen yerler oldu) artok

Özetle, açıklanamayan infertilite grubundaki hastalarda HSG yapılmış olmasının, doğal yollarla gebe kalma şansını artırdığı gösterilmiştir. Bu faydanın su bazlı kontrast madde ile de gözlemlendiği ortaya koyulmuştur. Bu fikirle HSG'nin sadece tanıda değil tedavide de yeri olduğu gösterilmiştir.

TABLE 2 RESULTS FROM COX MODELS: EFFECT OF HYSTEROSALPINGOGRAPHY ON ONGOING PREGNANCY

Analysis	Hazard ratio (95% CI)
Primary outcome	
HSG versus no HSG, unadjusted	1.59 (1.37 to 1.85)
HSG versus no HSG, adjusted ^a	1.48 (1.26 to 1.73)
Secondary	
Water-based contrast HSG versus no HSG, unadjusted	1.49 (1.25 to 1.79)
Water-based contrast HSG versus no HSG, adjusted ^a	1.40 (1.16 to 1.70)

^a Adjusted by applying inverse probability of treatment weights that were estimated using female age at registration, duration of subfertility at registration, total motile count, primary or secondary subfertility, referral status and chlamydia antibody testing.



PREMENOPOZAL KADINLARDA HİRSUTİZMİN DEĞERLEİDİRİLMESİ VE TEDAVİSİ: ENDOCRİNE SOCIETY KLİNİK UYGULAMA REHBERİ

Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

Kathryn A. Martin,¹ R. Rox Anderson,¹ R. Jeffrey Chang,² David A. Ehrmann,³ Rogerio A. Lobo,⁴ M. Hassan Murad,⁵ Michel M. Pugeat,⁶ and Robert L. Rosenfield³

¹Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts 02114; ²University of California, San Diego, La Jolla, California 92037; ³University of Chicago, Chicago, Illinois 60637; ⁴Columbia University, New York, New York 10032; ⁵Mayo Clinic Evidence-Based Practice Center, Rochester, Minnesota 55905; and ⁶Hospices Civils de Lyon, Bron, France F-69677

Özetleyen: Dr. Berna Aslan

Link <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29522147>

*Co-Sponsoring Associations: Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society and European Society of Endocrinology.

Amaç: 2008 de yayınlanan "Premenopozal Kadınlarda Hirsutizmin Değerlendirilmesi ve Tedavisi: Endokrin Topluluğu Klinik Uygulama Rehberi"ni güncellemektir.

Katılımcılar: Katılımcılar, Endokrin Birliğinin yedi uzmanı ve bir metodolojistten oluşmaktadır.

Kanıt: Bu kanıt dayalı kılavuz, Önerilerin Derecelendirilmesi, İncelenmesi, Geliştirilmesi ve Değerlendirilmesi sistemini kullanarak önerilerin ve kanıtların kalitesinin gücünü tanımlamak için geliştirildi. İki sistemik derleme ve diğer sistemik derlemelerdeki ve bireysel çalışmalardaki ulaşılabilir en iyi kanıtlar kullanıldı.

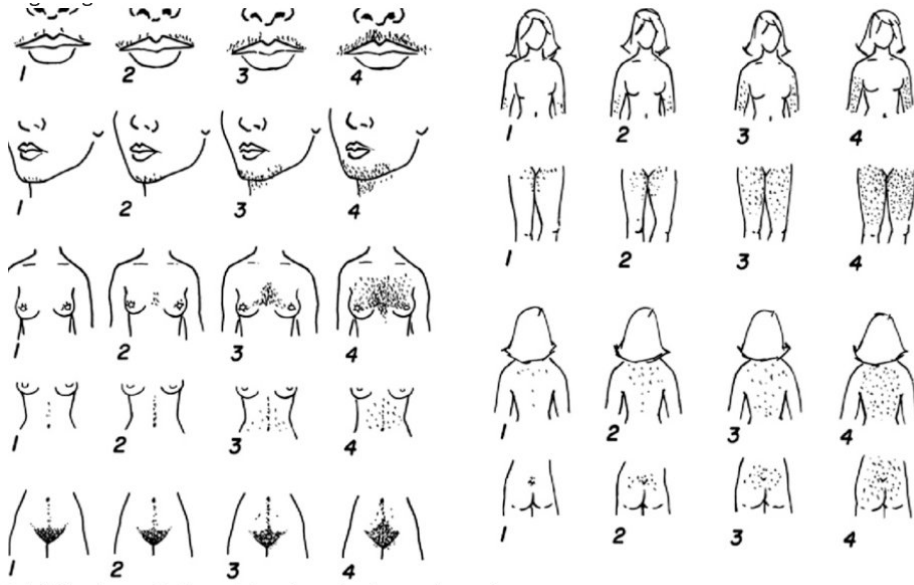
Konsensus Süreci: Grup toplantıları, konferans görüşmeleri ve e-mail iletişimi konsensus gelişimini kolaylaştırdı. Endokrin Topluluğu komiteleri, üyeleri ve destekleyici organizasyonlar, kılavuzların ön taslaklarını değerlendirdi.

Sonuç: Anormal hirsutizm skoru olan bütün kadınlarda androjen değerlerinin ölçümünü öneriyoruz. İstenmeyen lokal kıl artışı olan normal sikluslu kadınlarda androjen değerlerinin ölçümünü önermiyoruz (anormal hirsutizm skoru olmayan). Kozmetik önlemlere rağmen (tıraş, ağda) hastayı rahatsız eden hirsutizme sahip olan çoğu kadın için, farmakolojik tedaviye başlanmasını ve ek kozmetik fayda sağlamak isteyenler için doğrudan tüy alma yöntemlerinin (elektroliz, fotoepilasyon) eklenmesini öneririz. Hafif hirsutizmi olan ve endokrin bozukluğu olmayan kadınlar için farmakolojik tedavi veya doğrudan tüy alma yöntemlerini öneriyoruz. Farmakolojik tedavi için, kadınların çoğunluğu için oral kombine östrojen-progestin kontraseptifleri öneriyoruz, eğer yanıt yetersiz ise 6 ay sonra bir antiandrojen ekliyoruz. Yeterli kontrasepsiyon kullanılmadığı sürece antiandrojen monoterapisini tavsiye etmiyoruz. İnsülin düzeyini düşürücü ilaçların kullanılmasını önermiyoruz. Tüy alma tedavisini tercih eden kadınlar için lazer/fotoepilasyon öneriyoruz. (**J Clin Endocrinol Metab 103: 1233–1257, 2018**)

Hirsutizm, kadınlarda erkek şeklinde görülen aşırı terminal kıllanmadır. Bazı cinsel kıllanmalar normaldir, ancak klinisyenler hirsutizmi Ferriman-Gallwey skorunun toplumun 95inci persantilinin üzerinde olması olarak kabul ederler (Akdeniz ve Orta Doğulu kadınlarda Ferriman-Gallwey skorunun $\geq 9-10$ olması). Hirsutizm hipertrikozdan ayırt edilmelidir. Hipertrikozda, kıllar cinsel olmayan bir düzende (özellikle ön kollarda veya bacaklarda) dağılır ve serum androjen seviyesinin yüksekliğine bağlı değildir.

Cinsel saç büyümesi tamamen androjen bağımlıdır. Tüyler senkronize olmayan döngülerde büyür ve yüzdeki kıllar için büyüme süresi (vücut bölgesine göre değişir) yaklaşık 4 aydır. Uzun saç büyüme döngüsü nedeniyle

TJODist Bülteni



Şekil Ferriman-Gallwey hirsutizm skorlama sistemi

hormonal tedavinin etkilerini tespit etmek için 6 ay, bu etkilerin maksimuma çıkması için 9 ay gereklidir. Hirsutizm, plazma androjenleri ile kıl folikülünün androjene duyarlılığı arasındaki etkileşimin sonucudur.

Hirsutizmin çoğunluğu androjen fazlalığından (\geq % 80) kaynaklanmaktadır ve hirsutizmi olan kadınların çoğunda (% 70 - 80) PKOS vardır.

Birçok kadında hiperandrojenemi olmadan hirsutizm vardır. Buna idiyopatik hirsutizm adını veriyoruz. İdiyopatik hirsutizm hirsutizimli kadınların% 5 - 20'sini oluşturur.

Androjen aşırı üretiminin diğer nedenleri nadirdir, Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi bunların en sık görülenidir. Hirsutizmin ayırıcı tanısında Cushing sendromu, akromegali, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi ve ekzojen androjen, anabolik steroid veya valproik asit kullanımı da akılda bulundurulmalıdır.

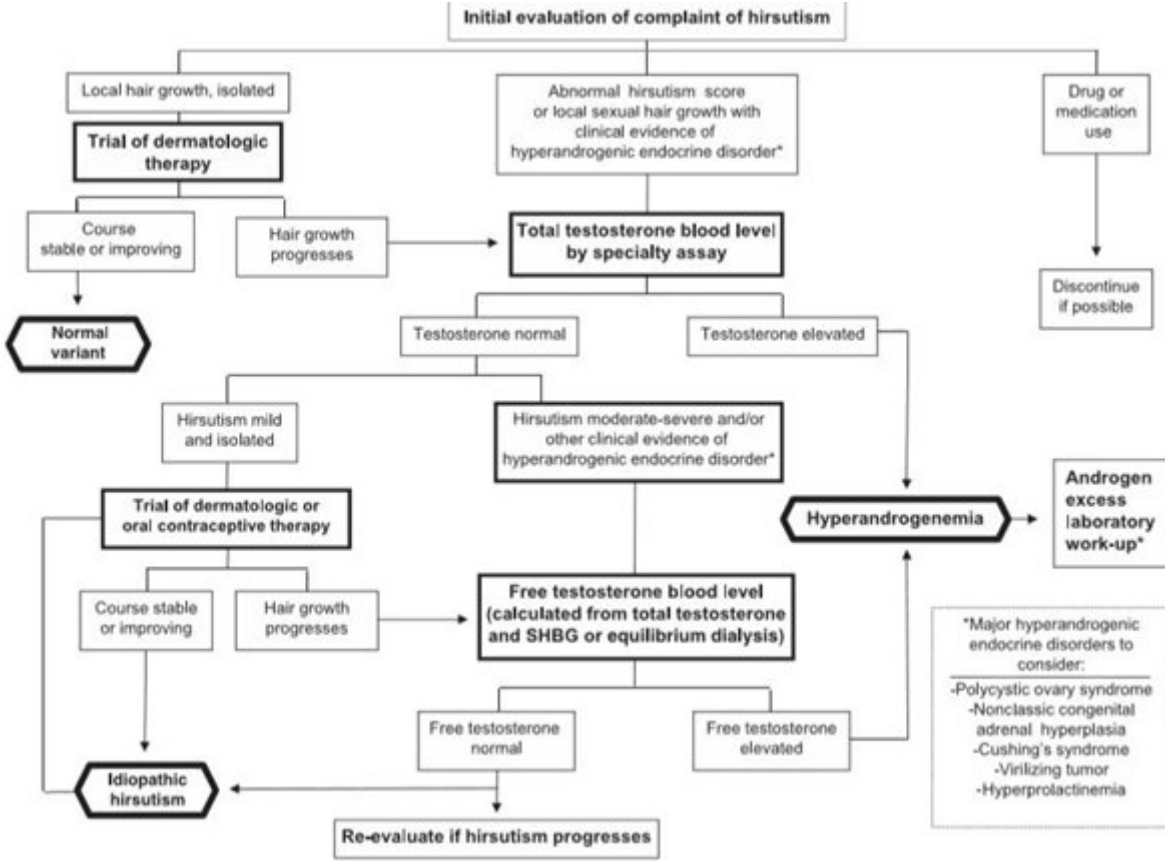
Hirsutizm klinik bir tanıdır. Hirsutizm yönetimi, etiyojiden önemli ölçüde bağımsızdır. Bununla birlikte, hirsutizm, tedavi gerektirebilecek altta yatan bir hiperandrojenik bozukluğun potansiyel bir göstergesidir.

Androjen seviyelerini ölçerken, önce güvenilir bir test kullanarak serum total testosteron seviyelerini ölçmenizi öneririz.

PKOS sıklığının fazla olması nedeniyle, klinisyenler hirsutizimli tüm kadınları anovülasyon (adet düzensizliği), infertilite, merkezi obezite, anormal karbonhidrat ve lipid metabolizması, akantozis nigricans veya ailede tip 2 diyabetes mellitus öyküsü açısından kontrol etmelidir.

Hiperandrojenik kadınların değerlendirilmesi için gerekenler: amenoreik hastalarda gebelik testi; adrenal kaynaklı hiperandrojenizmi taramak için dehidroepiandrosteron (DHEA) sülfatın (DHEAS) ölçülmesi; bulgular mevcutsa Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, akromegali ve hiperprolaktinemi açısından değerlendirilmesi (hepsi hirsutizmin nadir görülen nedenleridir); ve şiddetli veya progresif hiperandrojenizmi olan kadınlarda over kaynaklı neoplazm tespit etmek için pelvik ultrasonografi (tercihen transvajinal) yapılmasıdır.

Hirsutizmin gelişimi çoğunlukla dolaşımdaki androjen konsantrasyonlarına ve kıl folikülünün yerel androjen ortamına verdiği cevaba bağlıdır. Dolayısıyla hirsutizm yönetiminde, tek tek veya kombinasyon halinde kullanılabilecek olan iki ana yaklaşım vardır: (1) androjen üretimi ve etkisini hedefleyen farmakolojik tedaviler ve (2) doğrudan tüy alma yöntemleri (elektroliz ve fotoepilasyon).



Önerilerin Özeti

1.0 Hirsutizmin Tanısı

1.1. Anormal hirsutizm skoru olan tüm kadınlarda androjen seviyelerinin ölçülmesini öneriyoruz (düşük kalitede kanıt). Serum total testosteronun normal olduğu durumlarda seksüel kıllanma orta/şiddetli ise veya seksüel kıllanma hafif, ancak hiperandrojenik endokrin bozuklukla ilgili bulgu var ise (adet düzensizliği veya tedaviye rağmen ilerleme) serum total ve serbest testosteron düzeyinin güvenilir bir analiz ile sabah ölçülmesini öneriyoruz (düşük kalitede kanıt).

1.2. Hiperandrojenik kadınların, 21 hidroksilaz eksikliği nedeniyle gelişen Klasik olmayan Konjenital Adrenal Hiperplazi için foliküler fazda veya amenoreik kadınlarda herhangi bir gün sabah 17-hidroksiprogesteron düzeyi ölçülerek taranmasını öneriyoruz (düşük kalitede kanıt). Konjenital adrenal hiperplazi riski yüksek olan hirsutizimli kadınlarda (aile öyküsü, yüksek riskli etnik grup) serum total ve serbest testosteron düzeyleri normal olsa bile taramayı öneriyoruz (düşük kalitede kanıt).

1.3. Medikal sorun tespit etme ve tedaviyi değiştirme ihtimali düşük olduğu için istenmeyen lokal kıl artışı olan normal sikluslu kadınlarda androjen değerlerinin ölçümünü önermiyoruz (anormal hirsutizm skoru olmayan) (düşük kalitede kanıt).

2.0 Premenopozal kadınlarda hirsutizmin tedavisi

2.1. Kozmetik önlemlere rağmen hastayı rahatsız eden hirsutizme sahip olan çoğu kadın için, farmakolojik tedaviye başlanmasını öneririz (çok düşük kalitede kanıt). Ek kozmetik fayda sağlamak isteyenler için doğrudan tüy alma yöntemlerinin eklenmesini öneririz. Hafif hirsutizmi olan ve endokrin bozukluğu olmayan kadınlar için iki yöntemden birinin kullanılmasını öneriyoruz (çok düşük kalitede kanıt).

2.2. Polikistik over sendromlular da dahil obez hirsutizimli kadınlar için yaşam tarzı değişiklikleri öneriyoruz (güçlü öneri, düşük kalitede kanıt).

3.0. Farmakolojik tedaviler

Başlangıç tedavileri

3.1. Fertilité istemeyen, hastayı rahatsız eden hirsutizimli çoğu kadın için başlangıç tedavisi olarak oral kontraseptifleri öneriyoruz (düşük kalitede kanıt).

3.2. Hirsutizimli kadınların çoğu için antiandrojen monoterapiyi bu kadınlar yeterli kontrasepsiyon kullanmadıkları sürece başlangıç tedavisi olarak önermiyoruz (bu ilaçların teratojenik potansiyeli nedeniyle) (çok düşük kalitede kanıt). Cinsel aktif olmayan, kalıcı sterilizasyon geçiren veya uzun etkili kontrasepsiyon kullanan kadınlar için oral kontraseptifleri veya antiandrojenleri başlangıç tedavisi için öneriyoruz (çok düşük kalitede kanıt). Bu seçenekler arasından ilaç seçimi etkinlik, yan etkiler ve maliyete göre hasta seçimine bağlıdır.

3.3. Çoğu kadın için, belirli bir oral kontraseptifi başlangıç tedavisi için önermiyoruz, çünkü tüm oral kontraseptifler hirsutizm için eşit derecede etkili gibi görünmektedir ve yan etki riski düşüktür. (düşük kalitede kanıt)

3.4. Venöz tromboembolizm riski yüksek olan hirsutizimli kadınlar için (ör. obez veya 39 yaş üstü), başlangıç tedavisi için etinil östradiolün en düşük etkili dozunu (genellikle 20 mcg) ve düşük riskli progestin içeren bir oral kontraseptifi öneriyoruz (Tablo 2). (çok düşük kalitede kanıt)

3.5. Hastayı rahatsız eden hirsutizme sahip olan kadınlarda 6 aylık oral kontraseptif monoterapisine rağmen düzelme olmazsa bir antiandrojen eklenmesini öneriyoruz. (düşük kalitede kanıt)

3.6. Özellikle belli bir antiandrojeni önermiyoruz (düşük kalitede kanıt). Ancak, hepatotoksisite potansiyelinden dolayı flutamid kullanımını önermiyoruz. (güçlü öneri, düşük kalitede kanıt)

3.7. Hirsutizmde tüm farmakolojik tedaviler için, dozda değişiklik, yeni bir ilaca geçmek, veya ilaç eklemek gibi değişiklikler yapmadan önce en az 6 aylık bir deneme yapılmasını öneriyoruz. (çok düşük kalitede kanıt)

3.8. Duygusal bozukluğa yol açan ve/veya geçmişte oral kontraseptif kullanan fakat yeterli etkiyi alamayan ağır hirsutizimli hastalarda oral kontraseptif ile antiandrojenin kombine tedavisini öneriyoruz (düşük kalitede kanıt). Fakat kombine tedaviyi standart ilk basamak tedavi olarak önermiyoruz. (düşük kalitede kanıt)

Diğer ilaç tedavileri

3.9. Sadece hirsutizm tedavisi için insülin düzeyini düşürücü ilaçların kullanılmasını önermiyoruz. (düşük kalitede kanıt)

3.10. Oral kontraseptifler ve antiandrojenlere yetersiz yanıt alınan ağır hiperandrojenemili kadınlar (overyan hipertekozis) dışında GnRH agonistlerinin kullanımını önermiyoruz. (çok düşük kalitede kanıt)

3.11. Hirsutizm için topikal antiandrojen kullanımını önermiyoruz. (çok düşük kalitede kanıt)

4.0. Doğrudan tüy alma yöntemleri

4.1. Doğrudan tüy alma yöntemlerini tercih eden istenmeyen tüyleri kumral, kahverengi veya siyah olan kadınlar için fotoepilasyonu, beyaz veya sarı olanlar için elektrolizisi öneriyoruz. (düşük kalitede kanıt)

4.2. Fotoepilasyonu tercih eden renkli kadınlar için uzun dalga boyu kullanılmasını öneririz. (düşük kalitede kanıt) Akdeniz ve Orta Doğulu kadınları klinisyenler fotoepilasyon tedavisi sonrası paradoksal hipertrikoz gelişimi için uyarmalıdır. (düşük kalitede kanıt)

Bu hastalarda fotoepilasyon yerine topikal tedaviyi veya elektrolizi öneririz.

4.3. Fotoepilasyona daha hızlı cevap isteyen kadınlar için, topikal eflornitin krem eklenmesini öneririz. (düşük kalitede kanıt)

4.4. Epilasyon tedavisini tercih eden bilinen hiperandrojenemili kadınlar için kıl büyümesini azaltmak için farmakolojik tedavi öneriyoruz. (düşük kalitede kanıt)

5.0. Androjen Testleri

Testosteron dolaşımdaki esas androjen olduğu için ölçülmesi gereken androjendir. Over veya adrenal fonksiyonun bir yan ürünü olarak veya yağ ve cilt gibi periferik dokularda salgılanan prohormonların (çoğunlukla androstenedion) ürünleri olarak üretilir. Testosteron seviyeleri epizodik ve diurnal olarak değişkenlik gösterir (sabahın erken saatlerinde en yüksektir ve ortalama% 25 civarında değişir).

Serum serbest testosteron seviyesi, hirsutizmi kadınlarda toplam testosteron seviyesine göre daha fazla yüksek saptanır ve fazla androjen üretimini saptamada toplam testosterondan daha hassastır. Bu tanısal duyarlılığın nedeni, hirsutizmi kadınların genellikle nispeten düşük SHBG seviyesine sahip olmalarıdır.

Önceki Kılavuzdan Beri Değişiklikler

2008 yılında Endokrin Topluluğu "Premenopozal Kadınlarda Hirsutizmin Değerlendirilmesi ve Tedavisi" kılavuzunu yayınladı. Hirsutizm; yaygın olduğu, genellikle altta yatan bir endokrin bozukluğu ile ilişkili olduğu ve önemli kişisel rahatsızlığa neden olduğu için, bu sorunla başvuran çoğu kadın için tedavi gereklidir. Bu güncel versiyonda, 2008 kılavuzundan bu yana yayınlanan konuyla ilgili çalışmalarını dahil etmeye çalıştık. Bu versiyondaki önemli değişiklikler aşağıdaki gibidir:

Değerlendirme

Serum total testosteron konsantrasyonunun ölçülmesi önerisini hirsutizmi tüm kadınları içerecek şekilde genişlettik ve serum total testosteron konsantrasyonunun normal olduğu orta veya şiddetli hirsutizm varlığında veya androjen bağımlı alanlarda kılınma artışı gibi hiperandrojenizm bulgularında serbest testosteron bakılması önerisini genişlettik. Hiperandrojenik kadınların 21 hidroksilaz eksikliği nedeniyle gelişen Klasik olmayan Konjenital Adrenal Hiperplazi için foliküler fazda veya amenoreik kadınlarda herhangi bir gün sabah 17-hidroksiprogesteron düzeyi ölçülerek taranması önerisini ekledik. Konjenital adrenal hiperplazi riski yüksek olan kadınlarda (aile öyküsü, yüksek riskli etnik grup) serum total ve serbest testosteron düzeyleri normal olsa bile taramayı öneriyoruz.

Tedavi

Tedavi için, yeni kılavuzda aşağıdaki değişiklikleri yaptık:

- Hafif hirsutizmi olan ve endokrin bozukluğu olmayan kadınlar için farmakolojik tedaviyi veya doğrudan tüy alma yöntemlerini başlangıç tedavisi olarak öneriyoruz. Hastayı rahatsız eden hirsutizmi olan diğer kadınlar için farmakolojik tedaviyle başlamanızı ve gerekirse doğrudan tüy alma yöntemlerini eklemenizi öneririz.
- Strese neden olan ciddi hirsutizmi olan kadınlarda kombine farmakolojik tedaviyle [oral kontraseptifler ve antiandrojenler] ile başlamanın gerekli olduğunu bildirdik.
- Venöz tromboembolizm (VTE) riski yüksek olan kadınlarda düşük riskli progestin içeren düşük doz östrojenli oral kontraseptiflerin kullanılması önerisini ekledik (örneğin obez, yaş>39). Diğer kadınlar için, yaklaşımımız orijinal kılavuzdakiyle aynıdır: belli bir oral kontraseptifi diğerine karşı önermiyoruz.
- Hirsutizm için flutamid kullanılmaması için daha güçlü bir öneride bulunduk.
- Doğrudan epilasyon yöntemlerini seçen sarı veya beyaz saçlı kadınlarda fotoepilasyon yerine elektroliz önerisi ekledik. Ayrıca, renkli kadınlarda fotoepilasyonun (ve potansiyel komplikasyonlarının) kullanım şeklini açıkladık.
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlara yaşam tarzı önerisi ekledik.

EŞLİK EDEN TIBBİ HASTALIĞI OLAN KADINLARDA HORMONAL KONTRASEPSİYON KULLANIMI

Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions

American College of Obstetricians and Gynecologists' Practice Bulletin. Number 206. Obstet Gynecol.2019 Feb;133(2):128-150. Doi:10.1097/AOG.0000000000003072.

Özetleyen: **Dr. Nadiye Duğan Köroğlu**

Link <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30681544>

Sağlıklı kadınlarda hormonal kontrasepsiyonun etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, altta yatan hastalığı olan veya özel durumları olan kadınlara ait veriler sınırlıdır. Amerika'da 2016 yılında Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği tarafından mevcut olan en iyi kanıt ve uzman görüşüne dayanarak sağlıkçılar için hazırlanmış Kontraseptif kullanımında tıbbi uygunluk kriterleri klavuzu (USMEC) yayınlandı. Bu bültenin amacı klinik pratikte USMEC değerlendirme sisteminin nasıl kullanılacağını ve özellikle belli medikal hastalıklar için değerlendirmeyi anlatmaktır.

Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, diyabet ve inme gibi hastalıklarda istenmeyen gebelik olması durumunda olumsuz sonuçlarla karşılaşma riski artmıştır. Bazı kronik hastalıklarda kullanılan ilaçlar teratojenik olabilir veya hormonal kontrasepsiyonun etkinliğini değiştirebilir. Dolayısıyla, bu hastalarda gebeliğin planlanması hem gebelik öncesi tıbbi durumlarını iyileştirmek hem de maternal ve neonatal sonuçları iyileştirmek için hayatidir.

USMEC her bir kontraseptif metodun uygunluğunu etkileyebilecek medikal durumları 4 gruba ayırır. Dört katmanlı sınıflama sistemi belli özellikleri olan (yaş veya gebelik öyküsü gibi) veya bilinen altta yatan medikal problemleri (diyabet, hipertansiyon gibi) olan kadınlarda kontraseptik kullanımına ilişkin risk ile istenmeyen gebelik ilişkili riski karşılaştırır. USMEC kategori 1'de kontraseptif kullanımına ilişkin hiçbir kısıtlama yoktur. Kategori 2 kontraseptifin yararı risklerinden fazladır ve hasta bu metodu kullanabilir ancak bazı durumlarda ek takip gerekebilir. Kategori 3 kontraseptife ait riskler yararından daha fazladır. Buna rağmen, eğer uygun başka bir metod yoksa veya hasta kabul ediyorsa potansiyel riskleri anlatılarak metod hala kullanılabilir. Hastanın yakından takip edilmesi sürekli kullanımın güvenilir olduğunun teyit edilmesi için gereklidir. Kategori 4 de metod kontraendike ve kullanılmamalıdır. USMEC önerileri 2 kategoriye ayrılabilir: 1) yeni bir kontraseptif metodun başlanması 2) kullanılan kontraseptif metodun devamı. Birden fazla medikal hastalığı olanlarda kontraseptif seçeneğin güvenliğini belirlemek için en yüksek kategori numarası kullanılmalıdır. Örneğin, 25 yaşında auralı migreni olan (USMEC kategori 4) ve romatoid artiriti (USMEC kategori 2) olan bir kadında auralı migreni olmasından dolayı kombine hormonal kontraseptifler kontraendikedir.

Önerilerin Özeti:

Aşağıdaki öneriler iyi ve tutarlı bilimsel kanıtlara dayalıdır (Düzyey A)

- Venöz tromboemboli (VTE) ile ilişkili durumları olan kadınlara hormonal olmayan veya sadece progesterone içeren kontraseptifler önerilmelidir.
- Kombine hormonal kontraseptiflere başlamadan önce ailesel trombotik hastalıklar için rutin tarama yapılmamalıdır.
- Bilinen ailesel trombofilisi olan kadınlarda combine hormonal kontraseptif kullanımı kontraendikedir (USMEC kategori 4). Sadece progestin içeren metodlar ve LNG-RIA bilinen trombojenik mutasyonu olanlarda Kabul edilebilir seçeneklerdir (Kategori 2).
- SLE olan kadınlarda hormonal kontrasepsiyona başlamadan önce antifosfolipid antikoru bakılmalıdır. SLE olan ve antifosfolipid antikoru pozitif olan kadınlarda Kombine hormonal kontraseptifler kontraendikedir (USMEC kategori 4).
- Emzirme durumundan bağımsız olarak, VTE riskinden dolayı doğumdan sonraki ilk 21 günde combine

TJODist Bülteni

hormonal kontraseptifler kontraendikedir (USMEC kategori 4); dolayısıyla sağlıkçılar bu dönemde combine hormonal kontrasepsiyona başlanmamasını önermelidirler. Venöz tromboemboli riski postpartum 21-42.günler arası azalır ancak bu risk VTE için ek risk faktörleri olanlarda kontraseptif yarardan daha fazladır (USMEC kategori 3).

- Kontrasepsiyona başlama zamanında auralı veya aurasız migren tanısı başağrısı öyküsü olan tüm kadınlarda dikkatlice düşünülmelidir.
- Kombine hormonal kontraseptifler aurasız migreni ve inme için diğer risk faktörleri olmayan kadınlarda kullanılmalıdır (USMEC kategori 2). Östrojen-içeren kontraseptifler artmış inme riskinden dolayı auralı migreni olan kadınlarda önerilmemelidir (USMEC kategori 4).
- Kan basıncı 140/90 mmHg altında olan kadınlarda herhangi bir hormonal kontraseptif metodu kullanılabilir. Sistolik kan basıncı 140-159 mmHg veya diastolic kan basıncı 90-99 mmHg olan hipertansif kadınlarda hastaya başka bir metod uygun değilse kombine hormonal kontraseptifler kullanılmamalıdır (USMEC kategori 3). Sistolik kan basıncı 160 mmHg ve üstünde olan veya diastolik kan basıncı 100 mmHg veya üstünde olan veya vasküler hastalığı olan kadınlarda kombine hormonal kontraseptifler kullanılmamalıdır (USMEC kategori 4).
- Komplike olmayan insülin veya insülin bağımlı olmayan diyabeti olan kadınlarda mevcut dataya göre hiçbir hormonal kontrasepsiyon kontraendike değildir (USMEC kategori 2). Ancak, 20 yıldan uzun süreli diyabeti olan veya mikrovasküler hastalığı olanlarda (retinopati, nefropati veya nöropati) combine hormonal kontraseptifler kontraendikedir (hastalığın ciddiyetine bağlı olarak USMEC kategori 3 veya 4).

Aşağıdaki öneriler sınırlı veya tutarlı olmayan bilimsel kanıtlara dayalıdır (Düzyey B)

- Daha eski progesteron formülasyonlarını (Levonorgestrel ve noretindron) ve yeni progesteronlar (oral kontrasepsiyonda desogestrel ve drospirenon ve vajinal halkada etonorgestrel) içeren combine hormonal kontraseptiflerde VTE riski benzerdir ve VTE riski veya öyküsü olan kadınlara benzer ölçüde önerilebilirler.
- VTE, myokard enfarktüsü veya inme riski olan veya öyküsü olan kadınlarda, sadece progesteron içeren ilaçlar, kontraseptif implant veya LNG-RİA uygun seçeneklerdir.
- Emziren kadınlar postpartum dönemde herhangi bir zamanda sadece progesterone içeren kontraseptifleri kullanabilirler ve VTE risk faktörlerine bağlı olarak doğumdan sonraki 4-6 hafta sonra combine hormonal kontraseptifleri kullanabilirler.
- Obez olan kadınlar tüm hormonal kontraseptif metodları kullanabilir ve hormonal kontrasepsiyonun etkinliğinin kilodan anlamlı düzeyde etkilenmediği konusunda bilgilendirilmelidirler.
- Depresif bozukluğu olan kadınlar tüm hormonal kontrasepsiyon metodlarını kullanabilirler (USMEC kategori 1) çünkü depomedroksiprogesteron asetat (DMPA) dahil tüm hormonal kontrasepsiyon metodlarının kullanımı depresif semptomları kötüleştirmemektedir.
- Meme kanseri için aile öyküsü olan (USMEC kategori 1) veya meme kanseri duyarlılık genlerinde (BRCA 1 ve BRCA 2) mutasyon saptanan ancak meme kanseri tanısı almamış olan kadınlarda herhangi bir hormonal kontrasepsiyon kullanımında bir kısıtlılık yoktur.
- Kontraseptif steroid etkinliğini bozabilen rifampin ve karaciğer enzimlerini indükleyen anti epileptik ve antiretroviral ilaç kullanan kadınlar artmış kontraseptif başarısızlığı ile ilgili hiçbir endişe duymaksızın DMPA ve LNG-RİA kullanabilirler (USMEC kategori 1). Combine hormonal kontraseptifler veya sadece progesteron içeren haplar genellikle artmış kontrasepsiyon başarısızlığı nedeniyle önerilmez (USMEC kategori 3).

Aşağıdaki öneriler öncelikle konsensus ve uzman görüşüne dayalıdır (Düzyey C):

- Kardiyovasküler hastalık için spesifik risk faktörü olmayan sağlıklı, sigara içmeyen kadınlar combine hormonal kontrasepsiyona 50-55 yaşına kadar devam edebilir (USMEC kategori 2).
- Hormonal kontrasepsiyon kullanan kadınlarda menopozal durumu belirlemek ve kontrasepsiyona gerek olmayan zamanı belirlemek için folikül uyarıcı hormone düzeylerinin rutin olarak değerlendirilmesi yanıtıcı olabilir ve önerilmemektedir.
- Bariatrik cerrahi geçiren kadınlarda oral ilaçların emilimi etkilenebilir (Roux-en-Y gastrik bypass veya

biliopankreatik diversiyon) ve etkinlik bozulacağından oral kontrasepsiyon önerilmemelidir (USMEC kategori 3). Oral olmayan kontrasepsiyon metodları kısıtlama olmaksızın kullanılabilir.

- Meme kanseri nedeniyle tedavi olmuş kadınlara bakırlı RİA uygun bir kontraseptif seçenektir (USMEC kategori 1).
- Meme kanserli hastalarda LNG-RİA kullanımı vaka bazlı düşünülerek potansiyel yararına karşılık bilinmeyen rekürrens riski ile dengelenmelidir. Bu vakalarda medikal onkolog ile konsültasyon yararlı olabilir.

Table 1. U.S. Medical Eligibility Criteria for Postpartum Initiation of Hormonal Contraception*

Contraceptive Type	Timing of Initiation	
	Breastfeeding	Not Breastfeeding
Combined hormonal contraceptives	During the first 21 days after giving birth (USMEC 4) 21–29 days after giving birth, regardless of VTE risk (USMEC 3) 30–42 days after giving birth: <ul style="list-style-type: none">• With other risk factors for VTE (USMEC 3)• Without other risk factors for VTE (USMEC 2) More than 42 days after giving birth (USMEC 2)	During the first 21 days after giving birth (USMEC 4) 21–42 days after giving birth: <ul style="list-style-type: none">• With other risk factors for VTE (USMEC 3)• Without other risk factors for VTE (USMEC 2) More than 42 days after giving birth (USMEC 1)
Progestin-only (implants, injectable DMPA, pills)	Less than 30 days after giving birth, regardless of VTE risk (USMEC 2) 30–42 days after giving birth, regardless of VTE risk (USMEC 1) More than 42 days after giving birth (USMEC 1)	Any time, including immediately after giving birth (USMEC 1)
IUD-levonorgestrel	Immediately after placental delivery [†] , unless contraindications exist [‡] (USMEC 2) Up to 4 weeks after giving birth, unless contraindications exist [‡] (USMEC 2) At 4 or more weeks after giving birth (USMEC 1)	Immediately after placental delivery [†] , unless contraindications exist [‡] (USMEC 1) Up to 4 weeks after giving birth, unless contraindications exist [‡] (USMEC 2) At 4 or more weeks after giving birth (USMEC 1)

Abbreviations: DMPA, depot medroxyprogesterone acetate; IUD, intrauterine device; USMEC, U.S. Medical Eligibility Criteria; VTE, venous thromboembolism.

*Before initiation of contraception, the obstetrician–gynecologist or other gynecologic care provider should be reasonably certain that the patient is not pregnant with a new pregnancy.

[†]Within 10 minutes after placental delivery in vaginal and cesarean births.

[‡]Immediate postpartum IUD insertion is contraindicated for women in whom uterine infection (ie, peripartum chorioamnionitis, endometritis, or puerperal sepsis) or ongoing postpartum hemorrhage are diagnosed (USMEC category 4).

VAJİNAL DİSBIYOZİSİN VE İNSAN PAPİLLOMAVİRÜS İLE SERVİKS KANSER RİSKİ: SİSTEMATİK DERLEME VE META-ANALİZ

Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis
Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijert J, Verstraelen H. Am J Obstet Gynecol. 2018 Dec 12 [Epub ahead of print]

Özetleyen: Dr. . Engin Çelik

Link

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vaginal+dysbiosis+and+the+risk+of+human+papillomavirus+and+cervical+cancer%3A+systematic+review+and+meta-analysis>

Giriş

Gelişmiş ülkelerde servikal kanser tarama programları ve aşılama neticesinde önlenabilir bir hastalık olarak düşünülmektedir. Fakat tüm dünyada kadınlarda görülen dördüncü en sık kanserdir. Serviks kanseri ve prekürsör lezyonları onkojenik HPV tiplerine bağlı oluşmaktadır.

Dünyada çoğu kadın en az bir HPV tipi ile enfekte iken persistansı ve maligniteye dönüşümü sadece bazı bireylerde olmaktadır. Bu da bazı kofaktörlerin oyunda yer aldığını göstermektedir. Vajinal disbiyozis de potansiyel kofaktörlerden biri olabilir.

Bu sistematik derlemeye uzun dönemli kohort çalışmalar dahil edilmiştir. Popülasyonda vajinal disbiyozis olup olmaması ile 1. HPV insidansı 2. HPV persistansı 3. Skuamöz epitelyal lezyonların varlığı ile ilişkisi araştırılmaktadır.

Laktobasillus baskın mikrobiotadan sapma genel olarak vajinal disbiyozis olarak tanımlanmaktadır. Mikroskopik veya moleküler tekniklerle özellikle 16rRNA geni ve cpy60 geni sekanslamasıyla değerlendirilmektedir.

Bulgular

2003 ile 2017 yılları arasında yayınlanan 15 kohort çalışma derlemeye dahil edilmiştir. 5 çalışmada mikroskopik nugent skorum, 2 çalışmada ıslak mikroskopi, 5 çalışmada PAP smear ve 3 çalışmada moleküler yöntemler kullanılmıştır.

7 çalışma vajinal disbiyozis ile HPV insidansı değerlendirilmiştir. 4 mikroskopik çalışmada HPV insidansı vajinal disbiyozisi olanlarda daha yüksek bulunmuştur (RR 1,35, %95 CI,1,18-1,50). Özellikle genç kadınlarda bu fark daha belirgindir (RR (rölatif risk) 1,43; %95CI,1,10-1,85). Moleküler çalışmalarda laktobasillus crispatus dominant vajinal mikrobiotalar referans olarak alınmış ve HPV insidansı L.Crispatus olmayanlarda daha yüksek bulunmuştur (RR 1,85;%95CI,0,47-7,32). 9 çalışmada vajinal disbiyozis ile HPV persitansı değerlendirilmiştir. 7 mikroskopik çalışmada RR 1,14 (%95CI, 1,01-1,28) olarak bulunmuştur. Moleküler çalışmada anaerobik disbiyozis grubunda en yüksek risk saptanmıştır (RR 2,00;%95CI,1,05-3,81). 3 mikroskopik çalışmada vajinal disbiyozis ile servikal sitolojik ve histolojik değişimler karşılaştırılmıştır. ASCUS'da risk 1,44; LSIL'de 1,85 ve HSIL'de 2,00 olarak görülmüştür (RR 1,63, %95CI 1,23-2,01).

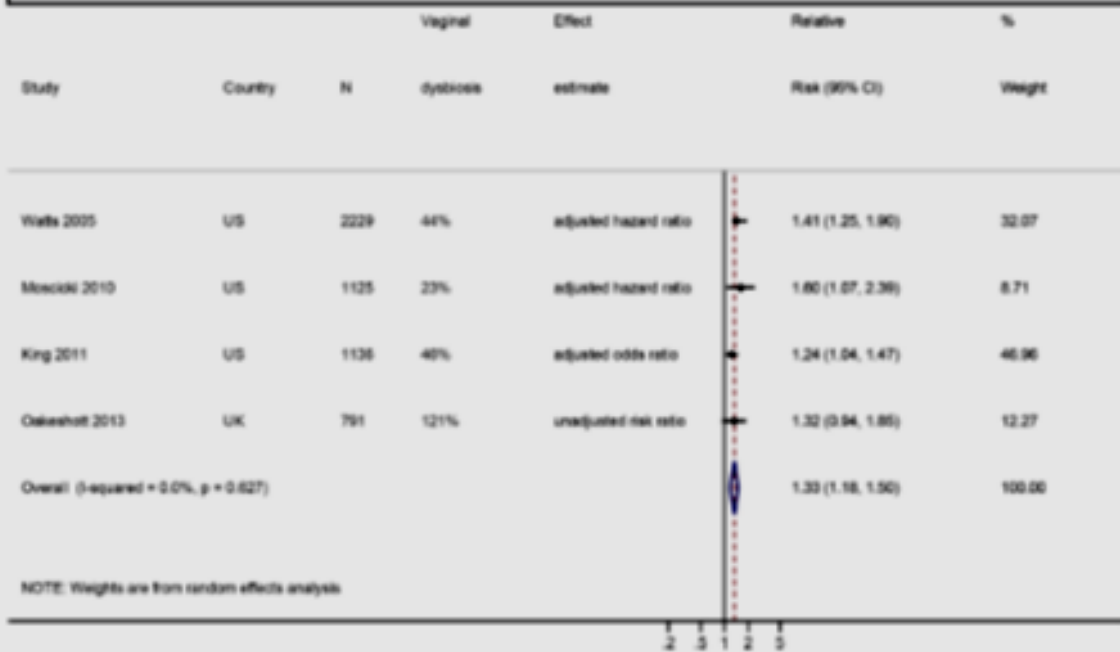
Tartışma

Bu meta-analiz seksüel olarak aktif kadınlarda vajinal disbiyozis ile 1. HPV bulaşının yüksek olduğunu 2. HPV persitansına daha yatkınlık yarattığı 3. Premalignant ve malignant servikal hastalığa progresyon için artmış riske neden olduğu gösterilmektedir.

Vajinal disbiyozis ile HPV enfeksiyonun benzer risk faktörleri (genç yaş, yüksek riskli seksüel davranış gibi) olduğu için bulduğumuz sonuçlarda karmaşıklığa neden olmuş olabilir. Çok az çalışmada ürogenital diğer enfeksiyonların varlığı araştırılmıştı. Ayrıca vajinal disbiyozis tedavisinin HPV ilişkili lezyonları nasıl etkilediği ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır.

Ters açıdan baktığımızda HPV de vajinal disbiyozise yatkınlığa neden olmuş olabilir. HPV immün sistemi baskılayarak mukozal mikroçevrede değişikliklerle vajinal mikrobiotayı etkiliyor olabilir.

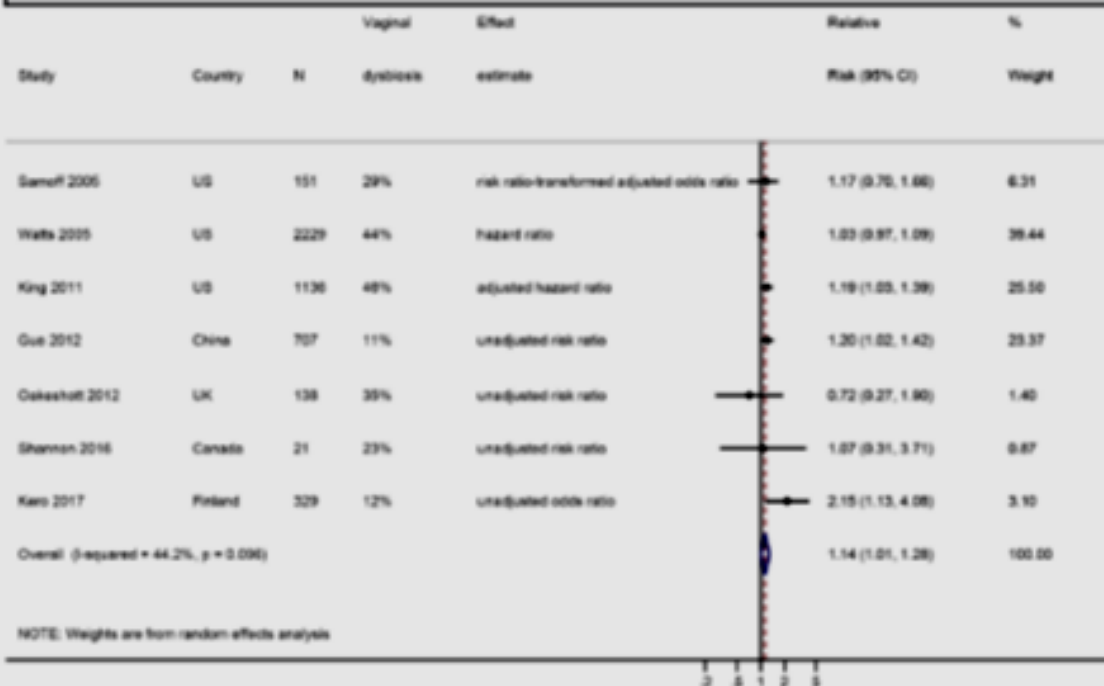
FIGURE 2
Vaginal dysbiosis and incident HPV



Forest plot showing the association between vaginal dysbiosis and the pooled relative risk of incident HPV using no vaginal dysbiosis as reference. HPV, human papillomavirus.

Reviewers: Bacterial vaginosis, HPV, and cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2018.

FIGURE 3
Vaginal dysbiosis and persistent HPV



Forest plot showing the association between vaginal dysbiosis and the pooled relative risk of persistent HPV using no vaginal dysbiosis as reference. HPV, human papillomavirus.

Reviewers: Bacterial vaginosis, HPV, and cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2018.

TJODist Bülteni

FIGURE 4

Vaginal dysbiosis and progression to dysplasia and CIN

Study	Country	Population	vaginal		Effect estimate	Relative Risk (95% CI)	
			dysbiosis	Progression			
Engberts 2007	Netherlands	Screening	92656	6%	Normal > ASCUS	unadjusted odds ratio	1.44 (1.22, 1.71)
Engberts 2007	Netherlands	Screening	91093	6%	Normal > L SIL	unadjusted odds ratio	1.85 (1.28, 2.67)
Engberts 2007	Netherlands	Screening	90996	6%	Normal > H SIL	unadjusted odds ratio	2.00 (1.31, 3.05)
Engberts 2007	Netherlands	Screening	93205	6%	Normal > ASCUS > L SIL > H SIL	pooled odds ratio	1.63 (1.32, 2.01)
Engberts 2007	Netherlands	Screening	91319	6%	Normal > L SIL > H SIL (excl. ASCUS)	pooled odds ratio	1.91 (1.45, 2.53)
Lethovirta 2008	Finland	HFV+	153	12%	Normal/ASCUS/L SIL > H SIL/SCC	adjusted hazard ratio	2.32 (0.95, 5.65)
Denslow 2011	South-Africa	HFV+	503	54%	Normal/ASCUS > L SIL > ASC-H > H SIL	adjusted incidence density ratio	1.27 (0.76, 2.11)
Denslow 2011	South-Africa	HFV+	318	60%	Normal > L SIL > ASC-H > H SIL (excl. ASCUS)	adjusted incidence density ratio	1.78 (0.84, 3.79)
Denslow 2011	South-Africa	HFV+	503	60%	Normal > ASCUS/L SIL > ASC-H > H SIL	adjusted incidence density ratio	1.00 (0.65, 1.53)

Forest plot showing the association between vaginal dysbiosis and the relative risk of progression of dysplasia into cervical intraepithelial neoplasia using no vaginal dysbiosis as reference.

CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

References: Bacterial vaginosis, HPV and cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2018.

TJODist Bülteni

TJOD İSTANBUL PAZAR TOPLANTISI
10 ŞUBAT 2019

İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ ve IVF DIŞI YÖNETİMİ BİLİMSEL PROGRAMI NOTLARI

Özetleyen Dr. Cihan Kaya

İnfertil Çiftin Tedavi Öncesi değerlendirme ve hazırlığı-multivitaminler, Dvitaminii Tiroid, antioksidanlar

Çiftler arasında infertilite görülme oranı %10-15 arasındadır.

Kadın faktörü (1/3), erkek faktörü (1/3), kombine ve açıklanamayan nedenler (1/3) oranındadır.

Vücut kitle indeksi:

Emriyo kalitesini bozabileceği bildirilmiştir, ancak bu konuda net bilgi yoktur. Kullanılan gonadotropin dozu BMI arttıkça artar, artmış siklus iptal oranlarıyla birliktedir.

Yapılan bir metaanalizde BMI>25 olması durumunda klinik gebelik oranlarının azaldığı bildirilmiştir. Ancak kilo vermenin ART sonuçlarını düzeltebileceği net değildir.

Diet (Folik asit, B12, Koenzim Q10, Antioksidanlar, D vitamini, Omega 3-Doymamış yağ asitleri)

Folik asit:

Spontan gebelik oranlarını arttırdığı bildirilmiştir. Sporadik anovulasyon sıklığında azalma ve artmış oosit kalitesi ile birliktedir. Ancak, toplam vaka sayısı az olup, yaş, BMI, infertilite tipi, zaman aralığı net değildir ve doz farkı bulunmaktadır, RCT yoktur,

Koenzim Q10

Antioksidan özelliği bulunmaktadır.

Kadın infertilitesi: RCT sayısı az, 200-600 mg olarak 1-2 ay IVF öncesi kullanımı önerilmiştir, ancak yapılan çalışmaların çoğunda firma desteği bulunmaktadır.

Erkek infertilitesi: 12-26 haftalık tedavi ile motil sperm sayısının arttığı bildirilmiştir ancak, küçük örneklem grupları, RCT eksikliği nedeniyle yararı tartışmalıdır.

Antioksidanlar

Artmış oksijen radikalleri fertilitiyi olumsuz etkilemektedir. Çalışmalarda NAC'nin etkinliği kanıtlanamamıştır. Pentoksifilin klinik gebelik oranlarını %3-28 oranında artırır ancak kanıt seviyesi düşüktür.

Erkek faktörü: İdiopatik oligo-asteno teratospermi vakalarında 3-6 ay kullanımında sperm parametrelerinde özellikle motilite ve konsantrasyonda artma ve DNA fragmantasyonunda azalma bildirilmiştir.

Tiroid

Tiroid hormon hastalıkları bozuk follikülogenezis ve spermatogenez ile ilişkilidir. Hipotiroidizm sperm sayısı, hareketi ve morfolojisini negatif etkilemekte, hipertiroidizm ise anormal sperm hareketi ve DNA hasarıyla ilişkilidir. Anti TPO folikül sıvısında bulunur. Subfertil erkekte ve kadında daha fazla oranda düşük fertilizasyon oranı ve bozulmuş embryogenezis ile ilişkilidir.

D Vitamini

Ovarian steroidogenezisde rolü vardır, endometriumda reseptörü mevcuttur. 11 çalışmayı içeren bir derlemede klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının arttığı bildirilmiştir. 330 male faktör infertilitesi olan grubu içeren bir RCT'de 5 ay boyunca D vit ve Kalsiyum kullanılmıştır, Semen kalitesi aynı fakat oligoazalarda canlı gebelik oranları daha fazla görülmüştür. (%33 vs %18)

Myo-inositol

Myo-inositol, B vitamini kompleksine aittir. Antioksidan özelliği vardır. 6 RCT'yi içeren sistematik derlemede, artmış oosit ve embryo kalitesi elde edilmiştir.

Omega 3

İnflamatuar faktörlerin, steroid hormonların, sperm baş ve kuyruk yapısına katılır. Hayvan çalışmalarında implantasyon ve embryo kalitesi üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Konu ile ilgili RCT yoktur.

TJODist Bülteni

Genetik değerlendirme

Total motil sperm sayısı <5 milyon olduğunda Karyotip, Y mikrodelsiyon (AZFa,b,c) ve obstrüktif azospermi ile Bilateral vas deferens yokluğunda, kistik fibrosis mutasyon taraması istenmelidir.

Otoantikolar

Antifosfolipid antikoların infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilgisi olabilir. ANA ve tiroid otoantikolar düşük IVF sonuçları ile birlikte. Prednizolonun implantasyonu arttırdığına dair kanıtlar yetersizdir.

Alışkanlıklar (Sigara)

Ovarian steroidogenezis, follikulogenezis, embryo gelişimi , implantasyon, tubal ve endometrial fonksiyonları bozar. 10 yıl üzerinde kullananlarda fekundite azalır.

Alışkanlıklar (Kafein)

Kafein tüketen ve tüketmeyen 221 kadında, benzer fertilizasyon ve implantasyon oranları (GİFT sonrası) saptanmıştır. Günlük <2mg alanlar daha yüksek canlı doğum oranlarına sahiptir. Sperm sayı, hareket ve morfolojisini etkilememektedir.

Alışkanlıklar (Alkol)

6 çalışma bulunmakta ancak sonuçlar çelişkilidir, Günde >25 gr kullanımında embryo kalitesi azalmaktadır. Erkeklerde sperm parametrelerini etkilememektedir

Over rezervi-üreme potansiyeline etkisi

Over rezerv testlerin çoğunun prediktif değerleri düşüktür. CCCT ve GAST over rezervinin indirek ölçümünü yapmakta kullanılırlar.

Klinik pratikte en sık kullanılan FSH-E2, AFC, AMH ve yaş'tır

Yaş arttıkça oosit kalitesi azalır, Fekundite azalır, FSH artar , AMH ve Inhibin B azalır, oosit sayısı ve reseptivite azalır. 43 yaş üzeri abort oranı %64'tür.

AMH Primordial havuzla güçlü korrelasyon gösterir, 24 yaş civarında pik yapar. Siklus içinde foliküler fazın geç döneminde en yüksek seviyededir. Kronolojik yaşla ters korelasyon gösterir, Kötü ovaryan cevabı ve OHSS'yi öngörür. Klinik gebelik ve canlı doğumu öngörmez. 3.5 üzeri PCOS düşündürür, <1:düşük over rezervi ve 1-3.5 arası normal kabul edilir.

AFC: Hızlı sonuç, tecrübeli ellerde güvenilirlik yüksektir, Obez hastada ölçümü zor, prediktif değeri düşük, gebeliği öngörmez.

FSH: Belirgin inter ve intra-siklus değişkenlik gösterir. Değerlendirebilmek için fonksiyonel hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksa ihtiyaç vardır. Sadece yüksek değerleri klinik önem taşır. Sensitivitesi düşük, spesifitesi yüksek .E2 ile kombine edilirse sensitivitesi artar ve yanlış negatif sonuç insidansı azalır. Devam eden gebelik oranı ya da zayıf cevabı öngörmez. Over rezervini tam anlamıyla gösteren bir test henüz mevcut değildir.

Yaş, over rezervi için en önemli parametredir. AMH en sensitive ve siklus gününden bağımsızdır.

OVER REZERVİ SPONTAN GEBELİK OLASILIĞI İLE İLİŞKİSİZDİR.

Açıklanamayan infertilite;ne zaman intrauterine seminasyon

IUI için kötü prognostik faktörler; >39 yaş, Uzun infertilite süresi (>3 yıl), endometriosis ve endometrial kalınlığın <7 mm olmasıdır.

FASTT çalışmasında CC+IUI, Gonadotropin+IUI sonrası IVF denenmiş ya da direk IVF yapılarak grupların gebelik etme zamanları değerlendirilmiştir. IVF grubunda 3 ay daha erken gebelik elde edilmiş ancak maliyet oranı artmıştır. FORT-T çalışmasında 38-42 yaş arası 6 aydan fazla sürede infertil olan kadınlarda, 2 siklus CC+IUI, 2 siklus FSH+IUI yada 2 siklus IVF denenmiş klinik gebelik oranları sırasıyla %20, 17, 49 olarak bildirilmiştir. Gebelik hemen oluşmasa da ilk basamak tedavide IUI çiftlerin %20'sini IVF'e gitmekten kurtaracaktır . 3-4 siklus IUI sonrası hastalar IVF'e yönlendirilebilir. > 38 yaş, >3 yıl infertilite süresi, TMC <5 milyon ise IVF önerilebilir.

Kanıt dayalı-intrauterin inseminasyon 2019

Yaş, infertilite süresi, daha önce gebelik hikayesi en önemli prognostik faktörlerdir. 2017 yılında yapılan bir derlemeye göre yatak istirahatinin faydası gösterilememiştir. Sperm hazırlandıktan 40-80 dk arasında IUI uygulamasında artmış başarı bildirilmiştir.

TJODist Bülteni

Çift IUI subfertil erkek grubunda işe yarayabilir. Tek IUI da HCG dozundan ortalama 36 saat sonra IUI, çift IUI' da HCG dozundan 18. ve 40. saatlerde IUI yapılır.

Açıklanamayan infertilite grubunda 2 siklus Gonadotropin ile IUI zorunluluğu gözden geçirilmelidir (Maliyet!) Luteal destek Gonadotropin+IUI grubunda faydalı olabilir. GnRH Antagonisti kullanmak maliyet-etkinlik açısında uygun değildir.

Ovulasyon indüksiyonu panel tartışması/sorular ve cevaplar-letrozol vs cc vs gonadotropin Moderatör Barış ATA (BA), Tartışmacılar: Faruk Buyru (FB), Sedat Kadanalı (SK), Cem Demirel (CD), Tayfun Bağış (TB), Ercan Baştu (EB)

Ovulasyonun değerlendirilmesi:

SK: Düzenli siklus sorgulanır, 21. gün progesteron bakılır,

TB: Progesteron >3 ng/ml olması yeterlidir

PCOS ta indüksiyon öncesi

EB: BMI bakılır, AKŞ, İnsülin, bakılır, patoloji saptanırsa endokrin konsültasyonu istenir

FB: Risk grubundaki hastalarda OGTT 75 gr ve HbA1c istenir

Oral ajan tedavi öncesi HSG istenmeli mi?

SK: İstemiyor

EB: Batın cerrahisi , PID öyküsü yoksa istemiyor.

FB: Gonadotropin öncesi istenmeli

1. Tercih olarak kullanılan oral ajan?

SK,TB,FB,EB: Letrozol

CD: NEJM da yayınlanan yazıya göre özellikle BMI>30 ise Letrozol CC den üstün

BA: ACOG 1. basamak tedavide Letrozol önerilmekte (BMI' dan bağımsız)

Metforminin yeri var mı?

TB: BMI yüksek hastalarda CC başarısını arttırmak için eklenebilir.

CD: İnsülin direnci olan hastaya verilebilir.

SK: Genç, obez, hastalarda infertilite tedavisinin aciliyeti yok ise tedavi öncesi başlanabilir.

Letrozölü nasıl kullanalım?

CD: 3. Gün 2,5 mg 5 gün cevap alınamazsa bir sonraki siklus 5 mg ve max 7,5 mg arttırılabilir.

FB: 3. gün 5 mg, cevap alınamazsa gonadotropin

TB: Günden bağımsız 2,5 mg başlanabilir. 5 mg ve 7.5 mg arası fark yok.

SK: Stair step protokol: 3. Ya da 5. gün başlanıp 7 .gün 10 mm üzeri folikül yok ise aynı siklus içinde doz arttırılabilir. 5 gün daha arttırılmış doz ile devam eder.

FB: 5 mg ya da 7.5 mg günlük tek doz şeklinde verilebilir. Letrozölün endometrial kalınlık artışı biraz geç olabilir.

Kaç siklus ovulasyon indüksiyonu uygulanmalı?

CD: Elde edilen gebeliklerin %70 'i ilk 3 denemede daha fazla denemiyor.

FB: 3 siklustan fazla denemiyor

SK: 6-8 siklus gebelik oranları bilgisi verilerek denenebilir. Adetler düzensiz ile kontrole gelmesi öneriliyor.

























TB: Ovulasyon için 2 siklus takip ediyor, ovülasyon var ise rutin takip etmiyor.

Gonadotropin kullanımı nasıl olmalı?

FB: 75 Ü standart doz eğer cevap alınamazsa 7 gün sonra 112.5 Ü'ye arttırılır. Hasta çok zayıfsa 50 Ü başlanabilir.

TB: 7 gün sonra dozu arttırıyor.

CD: 7 gün ve 14 gün arasında kontrollerde fark olmadığından 7 gün sonra kontrol, E2 200-300 üzerinde ise iptal ya da rescue IVF.

-  17 Şubat 2019 - İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi ve IVF Dışı Yönetimi
-  13 Ocak 2019 Jinekolojide ve Cinsel Yaşamda Sık Karşılaşılan Sorunlar ve Çözümleri
-  23 Aralık 2018 Üreme Endokrinolojisi 2019: Yeni Ne Var?
-  18 Kasım 2018 Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi ve Doğum Zamanlanması
-  14 Ekim 2018 Jinekolojik Onkolojide Preinvaziv Hastalık Yönetimi ve Organ Koruyucu Yaklaşımlar
-  16 Eylül 2018 Ürojinekolojide yenilikler - 2018
-  20 Mayıs 2018 Jinekolojik Onkoloji
-  8 Nisan 2018 İntrapartum Yönetim
-  11 Mart 2018 Jinekolojide Ednoskopik Uygulamalar
-  11 Şubat 2018 Endometriozis ve Genel Jinekoloji
-  14 Ocak 2018 Gebelikte Hipertansif Hastalıklar ve Komplikasyonları
-  17 Aralık 2017 Endokrin + Genel Jinekoloji
-  05 Kasım 2017 Ürojinekoloji + Cinsel Disfonksiyon
-  15 Ekim 2017 Obstetrik Kanamalar ve Malpraktis
-  18 Haziran 2017 Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite
-  28 Mayıs 2017 Prenatal Tanı ve Gebelik İzleniminde Tartışmalı Konular
-  30 Nisan 2017 Jinekolojide Endoskopi Uygulamaları
-  19 Mart 2017 Jinekolojide Karşılaşılan Onkolojik Sorunlar
-  12 Şubat 2017 Ürojinekoloji, Pelvik Ağrı ve Cinsel Disfonksiyon
-  15 Ocak 2017 Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite
-  20 Kasım 2016 Pazar - Preterm Eylem ve Doğum (Güncel Bilgiler)
-  16 Ekim 2016 Pazar - Jinekolojide Tartışmalı Cerrahi Endikasyonlar
-  27 Mart 2016 Pazar - Anormal Uterin Kanama (Dr Hayri Ermiş'in Anısına)
-  21 Şubat 2016 Pazar - Preterm Eylem, Erken Membran Rüptürü, Tokoliz



TJOD İSTANBUL
Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği

TJOD İSTANBUL ŞUBESİ PAZAR TOPLANTILARI

24 Mart 2019
Hilton İstanbul Bosphorus

*Maternal Mortalite ve Morbidite Nedenleri
ve Nasıl Azaltabiliriz ?*

Bilimsel Program

www.tjodistanbul.org

