



TJODist Bülteni

Başkandan



Herkese ve yaza merhaba diyelim. **Haziran 2025** bültenimizi hazırladık ve sizlere sunuyoruz.

Biz TJOD İSTANBUL yeni yönetim kurulu olarak geçen mart ayından beri ne yaptık diye baktığımızda **13 toplantı, 2 webinar ve 4 asistan okulu toplantısı** yapmış olduğumuzu gördük. İki ayda bir çıkardığımız bültenlere devam ediyoruz. 2024-2025 akademik yılını bu ay yaptığımız menopoz toplantısıyla kapattık. Eylül ayından itibaren 2025-2026 akademik toplantılarını sürdürmeye devam edeceğiz.

Bu ayki bültende her ay yaptığımız üzere bir sağlık kuruluşunun kadın hastalıkları ve doğum kliniğini tanıtıyoruz. Bu bültende İstanbul Tıp Fakültesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden sonra 3. üniversite kliniği olarak kurulan **Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nı** tanıtacağız. Bildiğiniz gibi Marmara Üniversitesi İstanbul'un en eski üçüncü üniversitesidir. Özellikle genç meslektaşlarımıza burayı tanıtmak istedik.

Yeni akademik yılda buluşmak üzere herkese sağlıklı, huzurlu bir yaz tatili diliyorum.

Saygılarımla

TJOD İstanbul Şubesi Yönetim Kurulu Adına

Başkan

PROF. DR. ENGİN ORAL



TJODist Bülteni

Değerli Meslektaşlarımız,

2025 yılı yaz dönemine girerken sizler için hazırladığımız Haziran 2025 Bülteni'ni yayınlamaktayız. Bu ayki bültenimizde de sizler için faydalı olacağını düşündüğümüz güncel makaleleri özetleyerek çevirdik. Ayrıca bültenimizde **Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği**'nin tarihçesine yer verdik. Ayrıca 3-4 Mayıs'ta İstanbul'da ilgili hocalarımızın büyük emekleriyle düzenlenen **ISUOG onaylı İleri Düzey Fetal Kalp ve Beyin Kursu**'nda bahsedilen önemli noktaların notlarını tutarak sizinle paylaştık.

Prof. Dr. Tanju Pekin ve **Doç. Dr. Gökçe Anık İlhan** hocalarımız bizlere **Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği**'nin tarihçesini özetledi. Kendilerine çok teşekkür ediyoruz.

Dr. Doğa Nur Mutlu Oruç en temel konularımızdan biri olan **erken gebelik kaybının tanısı ve yönetimi** ile alakalı güncel bir Kanada kılavuzunu özetledi. **Dr. Hevra Ekin Ulusoy** ise **perimenopozda kontrasepsiyon** başlıklı bir derlemeyi özetledi. **Dr. İpek Evrücke** pratikte bizlere çok faydası olacak olan **tekrarlayan erken gebelik kayıplarının araştırılması ve yönetimi** ile ilişkili bir kılavuzu özetledi. **Dr. Reyhan Aslancan Bayram** gebelikte sıkça karşımıza çıkan **kolestaz** ile alakalı bir kılavuzu özetledi. **Dr. Melike Makul Öner** İstanbul'da düzenlenen **fetal kalp ve beyin kursu** notlarını aktardı.

Seçtiğimiz makaleleri ve öteki içerikleri beğenerek okuyacağınızı umarak, bültenin hazırlanmasına katkıda bulunan tüm hocalarımıza ve meslektaşlarımıza yönetim kurulu adına teşekkür ederiz. Görüş ve önerilerinize her zaman açık olduğumuzu belirtmek isteriz. Keyifli bir yaz dönemi dileriz.

Sevgi ve saygılarımızla,



Dr. ÖZLEM DURAL

İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD



Dr. HAKAN ERENEL

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Perinatoloji Kliniği

Tjod İstanbul Yönetim Kurulu



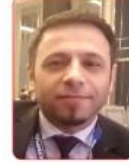
Dr. Engin Oral
Başkan



Dr. Samet Topuz
2. Başkan



Dr. Ayşe Seyhan
Genel Sekreter



Dr. A. Serdar Açıkgoz
Sayman



Dr. Özlem Dural



Dr. Hakan Erenel



Dr. Funda Güngör Uğurlucan



Dr. Veli Mihanlı



Dr. Özlem Pata



Dr. Hale Göksever Çelik



Dr. Süleyman Salman



TJODist Bülteni

Bu Sayımıza Katkılarından Dolayı Teşekkürler

Soyadı Sırasıyla

Dr. Reyhan Aslanca Bayram

Dr. Gökçe Anık İlhan

Dr. İpek Evrücke

Dr. Melike Makul Öner

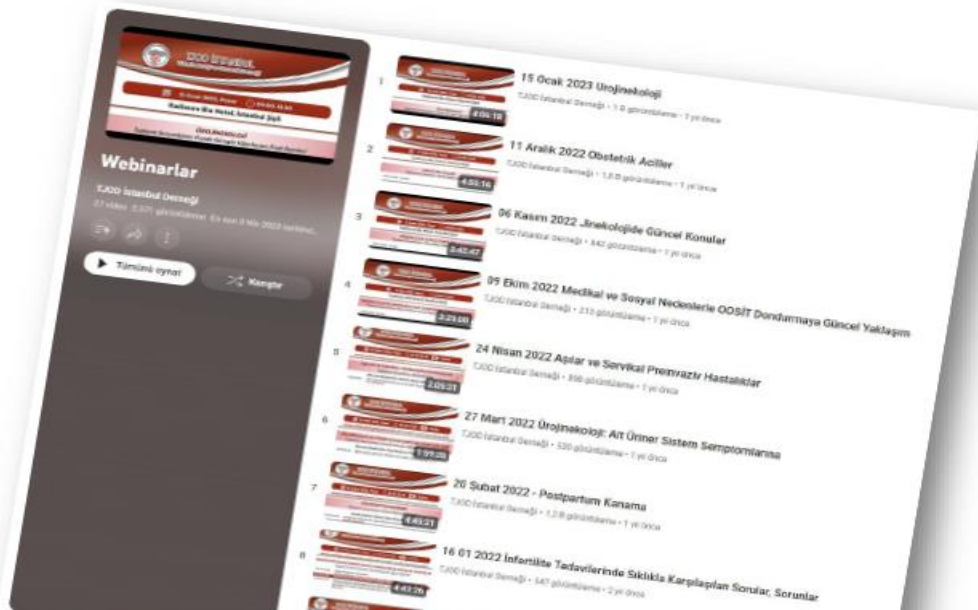
Dr. Doğa Nur Mutlu Oruç

Dr. Tanju Pekin

Dr. Hevra Ekin Ulusoy



Youtube Kanalımıza abone olabilirsiniz.
Webinarların tekrarını izleyebilirsiniz.



İÇİNDE

MUTLULUK

**İÇİNDE O
VAR**

NBL

PREGNA OMEGA

• Omega 3 • Folik Asit • 10 Vitamin • 6 Mineral

*İçeriğindeki omega 3,
folik asit, multivitamin ve
multiminerallerle,
gebelik ve emzirme sürecinde
o hep yanınızda!*



www.nblturkiye.com

 [nblturkiye](https://www.instagram.com/nblturkiye)

 [nblturkiye](https://www.facebook.com/nblturkiye)

 [nblturkiye](https://www.youtube.com/nblturkiye)



NBL VARSA HER ŞEY TAMAM

İlaç değildir, takviye edici gıdadır.
Takviye edici gıdalar sağlıklı, dengeli ve çeşitli beslenmenin yerine geçmez.



TJODist Bülteni

GEÇMİŞİN BİRİKİMİYLE, GELECEĞE AZIMLE: MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

Hazırlayan: Prof. Dr. Tanju Pekin, Doç. Dr. Gökçe Anık İlhan

Kadın sağlığının her aşamasında bütüncül bir bakış açısıyla yaklaşan, etik ilkeleri rehber edinmiş ve bilimsel veriler ışığında şekillenen uygulamalarıyla Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum; kapsamlı eğitim ve hizmet sunmayı amaçlayan güçlü ve köklü akademik kadrosu ve birikimi, klinik uygulama deneyimi, dinamik klinik yapılanması ve süreklilik arz eden bilimsel üretimiyle, bugün ülkemizin önde gelen referans merkezlerinden biridir.

Kliniğimizin temelleri olan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, ilk olarak 1985 yılında İstanbul Altunizade’de yer alan bir huzurevi binasının bir bölümünün kiralanmasıyla faaliyete geçmiş; sınırlı fiziksel imkânlarla karşın, 2 öğretim üyesi, 1 uzman ve 3 asistan kadrosuyla hizmet vermeye başlamıştır. O dönemde 10 jinekoloji ve 5 doğum yatağı olan bir servis ile, aynı yıl birer jinekoloji ve obstetrik polikliniğiyle birlikte hasta kabulüne de başlanmıştır.

İlerleyen yıllarda, üniversitemizin kurumsal desteği ve hastane olanaklarının genişlemesiyle birlikte; artan akademik kadronun ve kliniğimizde görev yapan tüm sağlık çalışanlarının özverili katkıları sayesinde, Anabilim Dalımız kısa sürede bilimsel, eğitsel ve klinik anlamda hızlı bir gelişim göstermiştir. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, jinekoloji ve obstetrik polikliniklerinin yanı sıra, henüz kadın hastalıkları ve doğumda yan dal uzmanlıklarının mevcut olmadığı yıllarda dahi birçok alanda öncü bir yapılanma örneği sergileyerek özelleşmiş poliklinikleri hayata geçirmiştir. Bu doğrultuda; reproduktif endokrinoloji ve infertilite alanında menopoza, PCOS–hirsutizm ve infertiliteye yönelik özel poliklinikler ile birlikte Tüp bebek (IVF) ünitesi, Jinekolojik Onkoloji, Maternal-Fetal Tıp Ünitesi de hizmete sunulmuştur. Tüm bu birimlerde multidisipliner bir yaklaşım benimsenmiş; yalnızca nitelikli hasta hizmeti değil, aynı zamanda Tıpta uzmanlık ve Tıp fakültesi eğitimi düzeyinde kapsamlı uygulamalı eğitimler de yürütülerek kliniğin eğitsel misyonu pekiştirilmiştir. Böylece, Anabilim Dalımız dönemin olanakları içinde kadın sağlığına dair çok boyutlu bir akademik ve klinik model inşa ederek alanda öncülüğünü pekiştirmiştir.

Geçen yıllar içerisinde tüm klinik bilimlerin kadrolarının artması, öğrenci sayısının fazlaşması ile birlikte mevcut yerdeki hastane binasının fiziki ve diğer şartları yetersiz kalınca, 2010 yılında İl Özel İdaresi tarafından Pendik-Kaynarca’da inşa edilen 650 yatak kapasiteli yeni hastane binasına taşınmıştır.



TJODist Bülteni

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda; 7 profesör (2 Jinekolojik Onkoloji, 3 Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite, 1 Perinatoloji, 1 Ürojinekoloji) ve 4 doçent (2 Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite, 1 Perinatoloji, 1 Jinekolojik Onkoloji) olmak üzere toplam 11 öğretim üyesi görev yapmaktadır. Anabilim Dalı öğretim üyeleri, Başbüyükte yer alan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 3. ve 5. sınıf öğrencilerine Kadın Hastalıkları ve Doğum dersleri vermektedir. Bununla birlikte, alanında akredite edilen ilk ortak tıp programı olma niteliği taşıyan Marmara Üniversitesi – Doğu Akdeniz Üniversitesi Ortak Tıp Programı çerçevesinde, Doğu Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerine de Marmara Üniversitesi öğrencileriyle eş zamanlı olarak eğitim sunulmaktadır. Ayrıca, Tıp Fakültesi bünyesinde, öğrenci değişim programları kapsamında uluslararası öğrencilere yönelik eğitim faaliyetleri de başarıyla sürdürülmektedir.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerimiz, klinik öncesi dönemden itibaren öğretim üyeleri eşliğinde çeşitli akademik çalışmalara aktif olarak katılmakta; bu kapsamda, kendi çalışmalarını da sunabildikleri MaSCo (Marmara Öğrenci Kongresi) gibi akademik platformlar da üniversitemiz bünyesinde yer almaktadır.

Kliniğimizde hâlihazırda 38 tıpta uzmanlık öğrencisi eğitim almaktadır. Uzmanlık öğrencilerimiz, öğretim üyeleri eşliğinde yürütülen düzenli eğitim toplantılarına, bilimsel araştırmalara ve tez çalışmalarına aktif biçimde katılım sağlamaktadır.

Bununla birlikte, Tıp fakültesi öğrencilerimiz ile Tıpta uzmanlık öğrencilerimiz; T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Başbüyük yerleşkesinde bulunan Prof. Dr. Asaf Ataseven Ek Hizmet Binası'nda gerçekleştirilen kadın hastalıkları ve doğum takip ve uygulamalarına, ameliyat ve cerrahi girişimlere, poliklinikte hasta değerlendirme ve muayenelere; doğumhane, servis ve yan dal ve tüp bebek ünitelerinde klinik uygulamalara aktif olarak katılmaktadırlar.

T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde görev yapan akademik kadroya ek olarak, 12 Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı ile 2 Jinekolojik Onkoloji yan dal uzmanı aktif olarak klinik hizmeti sunmaktadır. Pendik'te yer alan hastanede; 4 Kadın Hastalıkları ve 2 Gebe polikliniğine ek olarak Jinekolojik Onkoloji ve Perinatoloji yan dal poliklinikleri ile 2 adet İnfertilite-Menopoz polikliniği hizmet vermektedir. Ayrıca obstetri ve jinekoloji servisleri, doğumhane ve Tüp Bebek (IVF) ünitesi, kliniğimizin önemli uygulama ve eğitim alanları arasında yer almaktadır. Doğumhanemizde, her gebenin bireysel olarak izlenebileceği, tam donanımlı ve ayrı travay odaları bulunmaktadır. Ayrıca, doğumhane ünitesi içerisinde, acil sezaryen müdahalelerinin hızlı ve güvenli şekilde gerçekleştirilebilmesini sağlayan, ayrı bir operasyon odası da yer almaktadır.

Kliniğimizde Perinatoloji ve Jinekolojik Onkoloji alanlarında yan dal eğitim programları aktif olarak yürütülmektedir. Her iki birimde de ileri düzey tanı, izlem ve tedavi süreçleri, multidisipliner iş birliği ve güncel bilimsel kılavuzlar doğrultusunda sürdürülmektedir. Modern tıp teknolojileriyle desteklenen klinik altyapı sayesinde yalnızca rutin uygulamalarla sınırlı kalmayan, nadir, kompleks ve özellikli olguların tanı, takip, tedavi süreçleri, cerrahi ve girişimsel işlemleri de başarıyla yürütülmektedir. Eğitim, klinik hizmet ve bilimsel araştırmaların entegre biçimde sürdürüldüğü bu iki yan dal biriminde yan dal uzmanlık eğitimleri nitelikli ve etkin bir şekilde yürütülmektedir. Kliniğimizde hâlihazırda toplam üç yan dal uzmanlık öğrencisi aktif olarak eğitimlerine devam etmektedir.



TJODist Bülteni

Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite birimi, modern tıbbı uygun şekilde yapılandırılmış gelişmiş embriyoloji ve androloji laboratuvarları ile Tüp Bebek (IVF) Ünitesi, menopo ve infertilite poliklinikleriyle entegre bir yapı içerisinde hizmet sunmaktadır. Üroloji, Tıbbi Genetik ve diğ er ilgili uzmanlık alanlarıyla sürdürülen multidisipliner yaklaşım, hem klinik hizmetlerde hem de tıp eğitimi süreçlerinde bilimsel bütünlüğü ve yüksek kaliteyi esas almaktadır.

Başbüyük yerleşkesinde bulunan T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prof. Dr. Asaf Ataseven Ek Hizmet Binası'nda bir jinekoloji servisi ile birlikte, ürojinekoloji hastalarının da değerlendirildiği üç adet jinekoloji polikliniği hizmet vermektedir.

Her iki hastanede de modern tıp teknolojileriyle donatılmış ameliyathanelerde jinekolojik, endoskopik ve onkolojik cerrahiler başarıyla gerçekleştirilmektedir. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğimiz; bilimsel gelişmeleri yakından takip eden, güncel tanı ve tedavi yaklaşımlarını esas alan, yüksek donanımlı ve uzman bir kadroyla kadın sağlığı alanında kapsamlı hizmet sunmaya devam etmektedir.

Bu satırlar, geçmişin özverili ve değerli emekleri üzerine inşa edilen; köklü bir geçmişten alınan güçle, bugün bilgi, birikim ve deneyimle şekillenen; geleceğe ise ilham, vizyon ve kararlılıkla yürüyen Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin çok yönlü akademik ve klinik yolculuğunun yalnızca kısa bir yansımasıdır.

Anlatılacak çok daha fazla başarı, paylaşılacak çok daha fazla emek; teşekkür edilecek nice kıymetli isim vardır. Akademik mirası özveriyle yaşatıp geliştiren tüm öğretim üyelerimize, hekimlerimize, sağlık çalışanlarımıza, üniversitemizin ve hastanemizin değerli yönetimlerine ve kliniğimizi destekleyen, katkılarıyla bu yapıyı her geçen gün daha da güçlendiren herkese ithafen teşekkürlerimizle. Bu güçlü serüven, anlatılmaya değer pek çok hikâyeye devam etmektedir. Daha fazlasını paylaşmak üzere sizleri görmekten onur duyarız.

GUIDELINE NO. 460: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF INTRAUTERINE EARLY PREGNANCY LOSS

ERKEN GEBELİK KAYBININ TANISI VE YÖNETİMİ

SOGC Clinical Practice Guideline Volume 47, Supplement 1102914 June 2025

Özet ve Çeviri: Dr. Doğa Nur Mutlu Oruç

Giriş

Gebeliklerin yaklaşık %15'inin erken gebelik kaybı ile sonlandığı tahmin edilmektedir ve oranlar yaşa ve önceki gebelik kayıp sayısına göre değişmektedir. Erken gebelik kaybı yaşayan birçok kişi, erken gebelikte vajinal kanama ile karşılaşmaktadır. Erken gebelik kaybı yaşayan hastalar genellikle bu bilgiyi arkadaşları ve aileleriyle paylaşmaktan kaçınır, bu da izolasyonu ve kendini suçlamayı artırır. Erken gebelik kaybının bazı değiştirilebilir nedenleri olsa da çoğu zaman hastanın sonucu etkilemek için yapabileceği hiçbir şey yoktur.

Gebelik kaybı ile kaygı, depresyon ve travma sonrası stres bozukluğu arasında bir ilişki vardır. Tekrarlayan gebelik kaybının mevcut tanımı, üç veya daha fazla ardışık açıklanamayan ilk trimester gebelik kaybını içermesine rağmen artık RCOG klinisyenleri, erken gebelik kayıplarının patolojik ve sporadik nitelikte olmadığından şüpheleniyorsa, iki ilk trimester gebelik kaybindan sonra kapsamlı bir değerlendirme önermektedir.

Erken gebelik kaybının tanısı

Ultrason, gebelik lokasyonunu ve canlılığını belirlemede esastır. **Embriyonik kutup olmadan 25mm'den büyük bir intrauterin gebelik kesesinin veya endovajinal görüntülemeye kalp atışı olmadan 7 mm'lik bir CRL'ye sahip embriyonun bulguları erken gebelik kaybı için tanısaldır.**

Bu eşiklerin altındaki ölçümlerde bulgular genellikle intrauterin yeri belirler ancak canlılığı belirlemez, bu nedenle **ultrason ile takip endikasyonu** mevcuttur.

Erken Gebelik Kaybı İçin Endovajinal Ultrason Tarama Kriterleri:

- Ortalama gebelik kesesi çapı 25 mm ve embriyonun görülmemesi
- CRL 7 mm olan embriyonun hala kalp aktivitesinin olmaması

Endovajinal ultrason gebelik kaybının %100 tanısını sağlayabilir. Erken gebelik kaybı için ultrason kriterleri karşılanmadığında ve intrauterin gebelik olasılığı yüksek olduğunda tekrar ultrason taraması yapılmalıdır (Resim 1'e bakınız).

Ektopik gebelik tanısını atlamamak için komplet ya da inkomplet erken gebelik kaybindan şüpheleniliyorsa ve daha önce yolk sac veya embriyo içeren bir gebelik kesesi gösterilmediyse, tanı için hCG testini uygulamak ve 48 saat sonra hCG testini tekrarlamak gereklidir.

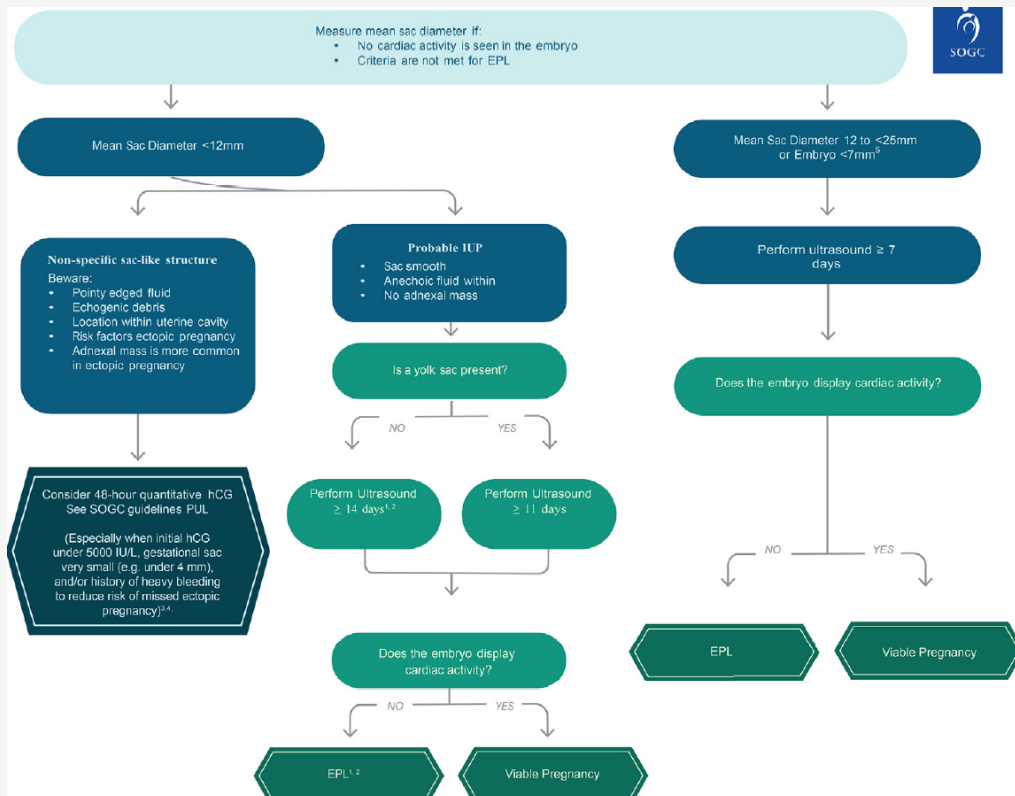
Endovajinal ultrasonda, ortalama kese çapı 8 mm, 12 mm, 16 mm ve 20 mm olan bir gebelik kesesinin içinde yok sac bulunmaması, sırasıyla %73, %83, %90 ve %96 oranında erken gebelik kaybını öngörür. Benzer şekilde, 3, 4, 5 ve 6 mm CRL'ye sahip bir embriyonun endovajinal taramasında kardiyak aktivitenin bulunmaması, sırasıyla %94, %96, %97 ve %98 oranında gebelik kaybı oranını öngörür. Yavaş kalp aktivitesi (örn. 6 hafta 3günden önce dakikada 90 atışın altında veya 6 hafta 3 gün ile 7 hafta arasında dakikada 110 atışın altında) %60 oranında gebelik kaybı riskiyle ilişkilendirilmiştir.

826 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada erken gebelikte kanama ve/veya pelvik ağrının antenatal komplikasyonların riskini hafifçe artırdığı gösterilmiştir. İlk trimester subkoryonik kanamanın varlığı ultrasonda 7 haftadan önce teşhis edildiğinde bazı çalışmalarda gebelik kaybı riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir ancak sonuçlar çelişkilidir.

Subkoryonik hematoma ayrıca preterm doğum riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir ve bu da doğum öncesi bakım sırasında daha dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Gebelik, kardiyak aktivite ile intrauterin olarak doğrulandıktan sonra, vajinal kanama kötüleşirse veya 14 günden fazla sürerse tekrar ultrason ile değerlendirme düşünülmelidir.

Normal gelişen gebeliklerde hCG seviyeleri yaklaşık gebeliğin 8-10. hafta civarında plato yapar, sonra düşer. Bu nedenle gebelik kaybını teşhis etmek için ultrason olmadan yalnızca hCG kullanılması tanısal değildir. Tanısal kesinlik için ultrason gereklidir.

Şekil 1 Erken gebelik kaybı tanısı koyulamıyorsa ultrason ile takip algoritması



PSİKOSOSYAL VE İLETİŞİM HUSUSLARI

İrksal Eşitsizlikler ve Erken Gebelik Kaybı Oranları

Erken gebelik kaybı ile ilgili olarak ırksal eşitsizlikleri inceleyen araştırmalar sınırlıdır ancak ırkın erken gebelik kaybı riskini etkileyebileceğini öne sürmektedir. Bir raporda, siyahi kadınların beyaz ırka göre erken gebelik kaybı olasılığının %57 daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu fark yaş ve alkol tüketimi için yapılan iyileştirmelerden sonra da devam etmiştir. Benzer şekilde, 2021'de yapılan bir çalışmada siyah ırkın beyaz ırka kıyasla daha yüksek erken gebelik kaybı riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu eşitsizliklere sebep olan faktörler büyük ölçüde keşfedilmemiştir.

Erken Gebelik Kaybı ve Ruh Sağlığı

Erken gebelik kaybindan sonra güçlü olmayan, zayıf psikolojik durum aylarca devam edebilir. Bu durumu yaşayan hastalarda depresyon, anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) oranları daha yüksektir. Gebelik kaybindan sonra majör depresif bozukluk tanısına bakan bir çalışma, hastaların %10,9'unun depresyon kriterlerini karşıladığını, bunun gebe olmayan hastalara göre 2,5 kat daha yüksek olduğunu bulmuştur. Prospektif çok merkezli bir kohort çalışmasında, yakın zamanda gebelik kaybı yaşayan kişilerde TSSB (%29), anksiyete (%24) ve depresyonun (%11) mevcut olduğu ve bu ruh sağlığı durumlarının 9 ay sonra sırasıyla %18, %17 ve %6 oranlarında devam ettiği gösterilmiştir. Erken gebelik kayıplarında olumsuz ruh sağlığı sonuçları yaygındır ve kaybın ardından bir ay sonra insanların %30'u kadarında görülür. Depresif semptomlar, yas semptomlarını gösteren kişilere ve/veya depresyon taraması pozitif olan kişilere depresyon tedavisi sunulmalı ve ruh sağlığı bakım hizmetlerine yönlendirilmelidir.

Dil ve İletişim

Hastalar sıklıkla gebelik kaybını düşük olarak tanımlamayı tercih ederler, ardından erken gebelik kaybı terimi gelir. Hastalar erken gebelik kaybı ve kendiliğinden düşük terimlerinin daha az tercih edildiğini ve iyi anlaşılmadığını bildirmiştir. Erken gebelik kaybı genellikle hem hastalar hem de sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından yanlış anlaşılır ve bu kayıpların ne sıklıkla meydana geldiği ve buna neyin sebep olduğu konusunda farkındalık eksikliği vardır. Hastalar genellikle suçluluk veya utanç duyguları bildirir, yanlış bir sorumluluk duygusuna yönlenebilirler. Hastalara, çoğu döllenme sırasında meydana gelen kromozomal anormalliklerle ilişkili olduğundan, kayıptan kendilerinin sorumlu olmadığı konusunda güvence verilmelidir.

Erken Gebelik Değerlendirme Klinikleri (EPAC) ve Sağlık Eşitsizlikleri

Erken gebelikte vajinal kanama nedeniyle acil servise yapılan ziyaretler yaygındır ve ABD'de yılda yaklaşık 900.000 hasta bu nedenle acil servise başvurur (tüm ziyaretlerin %2,7'si). Yetersiz hizmet alan topluluklar daha yüksek oranda erken gebelik kaybı yaşarlar ve erken gebelikte vajinal kanama dahil olmak üzere erken gebelik komplikasyonları nedeniyle daha sık acil servise başvururlar. EPAC'ler, erken gebelik komplikasyonlarının hızlandırılmış değerlendirmesini sağlayarak acil servise bir alternatif olarak hizmet verir.



TJODist Bülteni

Acil servise bir alternatif olan EPAC'ler, ultrasonografi, erken gebelik komplikasyonlarının teşhisi ve tedavisi ve gebelik kayıpları için duygusal kaynaklar dahil olmak üzere, kolaylaştırılmış ve kapsamlı erken gebelik bakımı sağlayan ayakta tedavi üniteleridir. EPAC'ler yüksek değerli ve uygun maliyetli erken gebelik bakımı sunar.

EPAC'ler erişimi iyileştirerek, yetersiz hizmet alan ve tarihsel olarak dışlanmış hasta popülasyonlarına uygun danışmanlık, yönetim ve multidisipliner kaynaklar sağlayabilir. EPAC'ler, hasta merkezli bakım sağlamada ve sağlık eşitliğini teşvik etmede önemli bir bileşendir.

ERKEN GEBELİK KAYBININ YÖNETİMİ VE TAKİBİ

Erken gebelik kaybının önerilen yönetimi klinik duruma bağlıdır. Cerrahi aspirasyon; ağır kanaması, enfeksiyon belirtileri, önemli anemi veya kanama bozukluğu olan hastalar için endikedir. Klinik olarak stabil hastalar için bekleme, tıbbi veya cerrahi tedavi seçeneklerinin hepsi uygundur. Son Cochrane analizinde, misoprostol gibi ajanlarla servikal hazırlık ile vakum aspirasyonu yapılan hastaların 7 gün içinde başarılı olma olasılığı en yüksek olarak bulunmuştur. Bunu yalnızca vakum aspirasyonu izledi. Bir yönetim ve takip planı oluştururken hastanın sağlık geçmişi (anemi, kanama bozuklukları), sosyal koşulları (evden uzaklık, diğer aile ihtiyaçları, iş) ve acil bakıma erişim dikkate alınmalıdır.

Erken Gebelik Kaybında Bekleme (Ekspektan) Yönetimi

Bekleme yönetimini seçen hastalara acil müdahale durumları için ihtiyaç halinde danışmanlık yapılmalı ve aşırı kanama, ağrı veya enfeksiyon belirtileri ortaya çıkarsa tıbbi değerlendirme için ne zaman ve nereye başvurmaları gerektiği konusunda sözlü ve yazılı talimatlar verilmelidir. Hastalarda ultrasonda gebelik kesesinin görüntülediği durumlarda, bekleme yönetiminin başarı oranlarının 7 gün içinde yaklaşık %64 olduğu tahmin edilmektedir. Bekleme yönetimi ve misoprostol ile erken gebelik kaybının yönetimi randomize bir deneme ile karşılaştırılmıştır. 800 mcg vajinal misoprostol verilen kadınların %85'inde (76/89) ve bekleme yönetimi ile takip edilen hastaların %65'inde (54/83) 31 gün içinde prosedürel tahliye olmaksızın komplet olarak düşük yaptığı görülmüştür.

Gebelik ürünü retansiyonu olan asemptomatik olguların spontan izlemi efektif bir yaklaşımdır. Komplet erken gebelik kaybı olan vakaların intrauterin gebelik olduğu kesinse, kanama ve kramp gibi semptomlar yok ise ultrason ile takibine gerek yoktur.

Erken Gebelik Kaybının Tıbbi (Medikal) Yönetimi

İlk trimester gebelik kaybı olan ve mifepriston veya misoprostol için kontrendikasyonları olmayan veya stabil hastalara (yani enfeksiyon belirtileri veya semptomları, belirgin anemi, kanama diatezleri olmayan vb.) tıbbi tedavi önerilebilir. Başarılı tıbbi tedavi, cerrahi bir prosedüre ve bununla ilişkili olarak cerrahi ve anestezi komplikasyonlarını en aza indirger. Hastalara acil bir cerrahi prosedüre ihtiyaç duyma olasılığının yaklaşık %10 olduğu anlatılmalıdır. Vakumlu aspirasyona ihtiyaç duyabilecekleri durumlar konusunda danışmanlık yapılmalıdır.

Bu durumlar uzun süreli veya ağır kanama, enfeksiyon veya şiddetli ağrı olabilir. Bazı hastalar cerrahi bir işleminden daha "doğal" hissettirdiği için tıbbi tedaviyi tercih ettiklerini ifade etmektedir. Tıbbi tahliye yönetimin temel dayanağı, miyometriyumun kasılmasını ve serviksin genişlemesini sağlayan ve uterus içeriğinin dışarı atılmasını sağlayan sentetik bir prostaglandin E1 analogu olan misoprostoldür. Çeşitli dozaj rejimleri ve uygulama yolları incelenmiştir. 800 mcg vajinal veya bukkal misoprostol tercih edilen doz ve yollardır. Son yıllarda, erken gebelik kaybı için tıbbi yönetim ortamında mifepristonun eklenmesiyle ilgili araştırmalar faydalı olduğunu göstermiştir. Bir antiprogesterin olan mifepriston, endojen prostaglandinlerin salınımını teşvik eder ve miyometriyumun misoprostolün etkilerine daha duyarlı hale gelmesine yardımcı olur.

Erken Gebelik Kaybı İçin Misoprostol

Misoprostol, serviksi yumuşatan ve uterin kasılmalarına ve uterin içeriğin dışarı atılmasını sağlayan sentetik bir prostaglandin E1 analogudur. Misoprostolün yan etkileri dozla ilişkilidir ve bulantı, kusma, ishal, ateş ve titreme yapabilir. Hastaların muhtemelen farklı hassasiyetleri vardır ve nadir görülen şiddetli hipertermi vakaları gözlemlenmiştir. Çeşitli oral ve transmukozal dozaj rejimleri ve uygulama yolları incelenmiştir. Oral, vajinal, bukkal ve dilaltı yolların hepsinin tedavide etkili olduğu gösterilmiş olsa da oral ve dilaltı ile artan muhtemel gastrointestinal yan etkiler nedeniyle vajinal veya daha az yaygın olarak bukkal misoprostol daha sık tercih edilir.

Misoprostol tek başına, vakaların yaklaşık %83'ünde gebelik ürünlerinin tamamen atılmasını sağlar. Dozaj, uygulama yolu ve takip protokolündeki çeşitlilik, yayınlanan çalışmalarda görülen çeşitliliği açıklar. Çoklu doz rejiminin (2 veya daha fazla misoprostol dozu) tek dozdan daha etkili olduğunu gösteren bulgular vardır. Çoklu doz misoprostol rejimleri, vajinal veya dilaltı olarak 3 doza kadar her 3 saatte bir 600 mcg misoprostol içerir. Önerilen tedavi seçenekleri için Tablo 1'e bakın.

Table 1. Recommendations for Medical Management of Early Pregnancy Loss and Incomplete Early Pregnancy Loss

Timing	Recommended Regimen
EPL (gestational sac present)- use with caution over 10 weeks gestational sac size given limited data in this size cohort	
<14 Weeks:	Mifepristone 200 mg orally followed in 1-2 days by misoprostol 800 mcg administered by any route (vaginal, buccal, sublingual). Misoprostol may be repeated in 3-24 hours. ⁵⁷ Some evidence that administering misoprostol as soon as 10 hours after mifepristone is equivalently effective. ^a
9-14 Weeks:	Consider at least one additional dose of misoprostol 400-800 mcg (vaginal, buccal, sublingual) at a 3-24 hour intervals until expulsion. ^b
Alternative Options for EPL	
<9 Weeks:	Misoprostol 800 mcg administered by any route (vaginal, buccal, sublingual). Suggest giving multiple doses of misoprostol 800 mcg at 3-hour intervals until expulsion. ^b
9-14 Weeks:	Misoprostol 800 mcg administered by any route (vaginal, buccal, sublingual). Give at least one additional dose of misoprostol 400-800 mcg at a 3-hour interval. Suggest additional doses of misoprostol 400-800 mcg at 3-hour intervals until expulsion. ^b
Incomplete EPL (no gestational sac present)	
<14 Weeks:	Misoprostol 600-800 mcg by any route (vaginal, oral or sublingual) ^{b, c}
13-17 weeks	Misoprostol 400 mcg by sublingual/buccal routes every 3-hours ^b

^aFlynn AN, Roe AH, Koelper N, McAllister A, Sammel MD, Schreiber CA. Timing and efficacy of mifepristone pretreatment for medical management of early pregnancy loss. Contraception. 2021;103(6):404-7.

^bBased on expert opinion and medical abortion studies for unplanned pregnancies and modified from FIGO Mifepristone and Misoprostol and Misoprostol only Dosing Charts 2023 <https://www.figo.org/sites/default/files/2023-12/FIGO-MifeMiso-Chart-11-2023-FINAL.pdf> <https://www.figo.org/sites/default/files/2023-12/FIGO-Miso-Chart-11-2023%20FINAL.pdf>

^cModified from the NICE guidelines Ectopic pregnancy and Miscarriage: Diagnosis and Initial Management updated on August 2023

Her iki rejimin tamamlanmasından sonra kanama ve kramplar devam ederse aspirasyon için yeniden değerlendirme yapılması gerekir.

Mifepristone + Misoprostol Rejimleri

Son yıllarda, erken gebelik kaybı için tıbbi yönetim ortamında mifepristone eklenmesine yönelik araştırmalar, faydalı bir antiprogesterin olduğunu göstermiştir. Mifepristone, trofoblastı serbest bırakan, endojen prostaglandin üretimini teşvik eden, serviksi yumuşatan ve miyometriyal misoprostole karşı duyarlılığı artıran bir antiprogesterindir. 200 mg mifepriston artı 800 mcg misoprostol ile tek doz 800 mcg misoprostolün karşılaştırıldığı iki yeni çalışmada mifepriston ile ön tedavi alan grupta tedavi başarısının daha yüksek olduğu bulundu. Çalışmaya katıldıktan 2-3 gün sonra yapılan ilk takipte, Schreiber ve arkadaşları, mifepriston ve misoprostol beraber verilen grubun %83,8 tedavi başarısı oranına sahip olduğunu (ultrasonda gebelik kesesinin atılması olarak tanımlanır) ve yalnızca 800 mcg misoprostol verilen grupta atılma oranını %67,1 olarak buldu. Sonuç olarak 30 güne kadar uterus aspirasyonu ihtiyacı mifepriston-misoprostol grubunda %8,8 iken yalnızca misoprostol grubunda %23,5'ti. Chu ve diğerleri, 7 günlük tedavi başarısızlık oranının mifepriston-misoprostol grubunda %17 ve tek başına misoprostol grubunda %24 olduğunu buldu. Mifepriston ön tedavisi verildikten 24 saat sonra rutin olarak ikinci bir vajinal misoprostol dozu verilen prospektif bir kohort çalışmasında, gebelik kesesinin %93'ünde gün içinde tamamen atıldığını tespit etmiştir. Bu durum rutin olarak ek bir misoprostol dozu kullanılmasını düşündürmüştür.

Tıbbi Yönetim Özeti

Mevcut kanıtlar, çok dozlu misoprostol rejiminin tek doz misoprostol rejiminden daha üstün olduğunu ve tek doz misoprostol mifepriston eklenmesinin tek doz misoprostol rejiminden daha üstün olduğunu göstermektedir. Tıbbi yönetim rejimi seçerken diğer önemli hususlar arasında yan etkiler, hastanın tedaviden memnuniyeti ve erişilebilirlik yer almaktadır. Özetle, gebelik kesesi mevcut olduğunda mifepriston artı misoprostol veya misoprostolün çoklu dozları şu anda erken gebelik kaybının yönetimi için en etkili, kanıta dayalı rejimlerdir, ancak mifepriston artı misoprostol ile sadece misoprostolün çoklu doz rejimi arasında doğrudan karşılaştırmalı bir çalışma yapılmamıştır. Maliyet yükleri de dahil olmak üzere herhangi bir nedenle mifepristona erişim eksikliği, sadece misoprostol içeren rejimlerle tıbbi yönetimi engellememelidir. Sadece misoprostol içeren tıbbi yönetim makul derecede etkili bir alternatiftir.

Medikal İzlem ve Spontan Takip Sonrası İzlem

Spontan ya da tıbbi olarak yönetilen erken gebelik kaybı (EPL) yaşayan hastalara, genellikle normal adet kanamasından daha yoğun bir kanama yaşayacakları, bunun ardından 1-2 hafta süren, giderek hafifleyen bir kanamanın olacağı bilgisi verilmelidir.

Bu süreç bu şekilde ilerlediği sürece, hastalar klinik olarak takip edilebilir; ultrason ise sadece aşağıdaki inkomplet erken gelik kaybı bulguları olduğunda düşünülmelidir:

- Uzun süren kanama veya kramp,
- 8 haftadan uzun amenore,
- Açık serviks ile büyük uterus varlığı.

Retained products of conception (gebelik materyali kalıntısı) varlığını dışlamak için rutin ultrason yapılması gerekmez. Eğer ultrason yapılmışsa, gebelik kesesinin olmaması ve devam eden yoğun kanama, ağrı veya enfeksiyonun bulunmaması, hastayı spontan takip etmek için yeterlidir.

Doğrulanmış canlı olmayan intrauterin gebeliklerin yönetiminde veya takibinde seri hCG ölçümleri gerekli değildir. Ancak, spontan EPL'den bir hafta sonra beklenen hCG düşüşü, başlangıç hCG düzeyi 5000 IU/L veya daha düşükse, en az %86 ila %94 arasında olmalıdır. Tıbbi tedavi sonrası yapılan bir çalışmada, hCG'nin bir haftada %87 veya daha fazla düşmesi, rahim içinde gebelik kesesi olmadığını öngörmek için en uygun eşik değeri olarak bulunmuştur. Bu değere karşılık, rahminde gebelik kesesi bulunan kişilerde ortalama hCG düşüşü %59 olmuştur.

Gebelik materyali kalıntısı şüphesi durumlarında klinik değerlendirme yapılmalı ve bulgulara göre ek tetkikler planlanmalıdır. Gebelik materyali kalıntısı ile ilişkili klinik bulgular şunlardır:

- 2 haftadan uzun süren yoğun kanama,
- Devam eden ağrı veya kramp,
- 6–8 hafta boyunca adet görülmemesi,
- Fizik muayenede büyük uterus veya açık serviks varlığı.

Gebelik materyali kalıntısı şüphesi ve menstruasyonun başlamamış olması durumunda, tanı veya tedaviden en az 6–8 hafta sonra evde yapılan idrar gebelik testi ile değerlendirme yapılması düşünülebilir.

Erken Gebelik Kaybının Cerrahi (Prosedürel) Yönetimi

Cerrahi yönetim, ağır kanama (hastalar 2 ardışık saat boyunca saatte 2 veya daha fazla ped kullanıyorsa), enfeksiyon, belirgin maternal anemi veya oral ağrı kesicilere rağmen şiddetli ağrı olduğunda önerilir. Bazı hastalar, özellikle acil servislerden uzakta yaşıyorlarsa kesin yönetimi tercih edebilirler. Cerrahi tedavi sırasında ultrason kullanımı düşünülebilir.

Uterusun cerrahi boşaltımı manuel veya elektrikli vakum aspirasyon ile yapılmalıdır; keskin küretaj kullanımı ağrıyı ve potansiyel olarak uterin yapışıklık riskini azaltmak için en aza indirilmeli veya kaçınılmalıdır.

Rh İmmüoglobulin (RhIG) Testi ve Tedavisi Erken Gebelik Kaybı İçin Ne Zaman Gereklidir?

Herhangi bir endikasyon için ilk 12 haftada Rh testi ve RhIG tedavisinin sınırlandırılmasını öneren kanıtlar giderek artmaktadır. Mevcut kanıtlar, maternal dolaşımdaki fetal kan miktarının gebeliğin ilk 12 haftasında alloimmünizasyonu indükleyecek seviyeye ulaşmadığını göstermektedir. Rh testi ve RhIG, 12 haftadan daha kısa gebelik kaybı için önerilmez ancak gebelik yaşı belirsizse veya 12 haftayı aşıyorsa önerilmelidir.

Erken gebelik kaybının yönetiminde profilaktik antibiyotikler endike midir?

Prosedürel (cerrahi kürtaj) yönetiminde profilaktik antibiyotiklerin uygulanması enfeksiyon riskini %40'tan fazla azaltır. Antibiyotik seçimi ve dozajı için öneriler, mevcut SOGC kılavuzunda indüklenmiş kürtajla ilgili olarak verilmiştir. Yakın zamana kadar, hiçbir çalışma cerrahi yönetiminde profilaktik antibiyotiklere olan ihtiyacı özel olarak değerlendirmemiştir. 2019'da Lissauer ve ark., antibiyotiklerin ilk trimesterde gebelik kaybının cerrahi tedavisinden sonra enfeksiyon riskini azaltıp azaltmayacağını değerlendiren çok merkezli, çok ülkeli (Malavi, Pakistan, Tanzanya, Uganda), çift kör, randomize bir çalışma yayınladı. Bulgular, plaseboya kıyasla antibiyotik alan randomize hastalarda enfeksiyon oranlarında genel bir fark olmadığını göstermektedir. **ACOG veri eksikliğine rağmen, erken gebelik kaybı olan hastalar için antibiyotik profilaksisinin düşünülmesi gerektiğini söylüyor.**

Erken gebelik kaybının tıbbi yönetimi için antibiyotikler

İndüklenen tıbbi kürtaj için SOGC kılavuzu antibiyotik profilaksisini önermemektedir. Retrospektif bir kohort çalışmasında, indüklenen tıbbi kürtaj yaptıran hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin, misoprostolün vajinal uygulanması ve antibiyotik kullanılmaması sonrasında yaklaşık 1/1000 olduğu görülmüştür. Bukkal misoprostol'e geçilmesi ve 7 günlük bir doksisisiklin kürü (100 mg po bid) eklenmesi, riski yaklaşık 1/10.000'e düşürmüştür. İlaçla kürden sonra ciddi enfeksiyon görülme sıklığının nadir olması nedeniyle antibiyotiklerin erken gebelik kaybının **tıbbi yönetimi için de endike olduğu düşünülmemektedir.** Erken gebelik kaybı ile gelen bireyler, genel nüfusa kıyasla cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBE) açısından artmış risk altında değildir; tarama standart önerilere göre yapılmalıdır.

İnkomplet Erken Gebelik Kaybının Yönetimi

Hemodinamik olarak stabil olmayan ve buna ağır kanamanın, krampların eşlik ettiği hastalar inkomplet gebelik kaybı açısından değerlendirilebilir. Birkaç çalışmada, minimal veya hiç semptomu olmayan hastalarda tıbbi yönetiminden sonra rutin olarak ultrason ile görüntüleme kullanılmıştır. Bu hastalarda, endometrial kalınlığın artmış olması yaygındır; ancak büyük çoğunluğu zamanla geçer. **Erken gebelik kaybindan sonra gebelik kesesi kaybolduysa endometrial kalınlık tek başına tedavi ihtiyacını belirlemede kullanılmamalıdır. İnkomplet erken gebelik kaybı sonrası spontane bekleme ve izleme tedavisi ilk seçenek olmalıdır.** Hastaların %90'ında başarı rapor edilmiştir. Aşırı Misoprostol ile başarılı bir şekilde tedavi edilen 80 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada, medyan endovajinal endometrial kalınlığın zamanla azaldığı gösterilmiştir.



TJODist Bülteni

Histeroskopik veya ultrason rehberliğinde revizyon, ulaşılması zor intrauterin yerleşim yerleriyle ilişkili ya da tekrarlayan cerrahi prosedür gerektiren seçilmiş vakalarda düşünülebilir, ancak şu anda rutin kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur.

ERKEN GEBELİK KAYBINDAN SONRAKİ GEBELİKLERİN YÖNETİMİ

Gebelik kaybı öyküsü olan yeniden gebe kalan asemptomatik hastalar için gebeliğin 7. haftasında ultrason önerilir. Bu intrauterin gebeliği belirlemek için en iyi zamandır. 7. haftada erken bir ultrason, hastaya güvence sağlama, gebelik kaybı için değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve gelecekte kanama yaşamaları durumunda ayakta tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi için fırsat sağlar.

NICE yönergeleri, bir hasta bir veya daha fazla gebelik kaybı yaşadıysa, bu gebeliğinde 12 hafta altı vajinal kanama olması halinde kanama başlangıcından itibaren 4 gün içinde, günde iki kez 400 mg vajinal mikronize progesteron verilmesini ve 16. haftaya kadar devamını önermektedir.

Gebe kalmak isteyen hastalar üzerinde yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, gebelik kaybindan sonraki 3 ay içinde tekrar gebe kalanların, gebe kalmaları daha uzun süremlere göre tekrar gebelik kaybı oranının biraz daha düşük olduğunu göstermiştir. Klinisyenler, bir sonraki gebeliklerinin zamanlamasını önerirken, geri döndürülebilir risk faktörlerini, örneğin kötü kontrol edilen diyabet, yetersiz beslenme, sigara kullanımı ve hastanın ruh sağlığını göz önünde bulundurmalıdır.

DÜŞÜK KAYNAKLI ORTAMLARDA EN İYİ BAKIM

Gebelikte vajinal kanama yaşayan birçok hasta, bakım için acil servise başvurursa da bu genellikle tıbbi bir acil durum değildir. Gebelik kaybını önlemek için yapılabilecek hiçbir şey yoktur ve hastalara semptomlardan önce bu konuda danışmanlık yapmak faydalı olabilir. Klinisyenler, (ektopik gebelik için risk faktörü olmayan gebelerde) vajinal kanama yaşayan 6 hafta altındaki hastalara gözlem önermelidir. Kanama devam ederse veya ağrı gelişirse gebelik testini tekrarlamalı ve ultrason ile muayene etmelidir. Erken gebelik değerlendirmesi için, endovajinal ultrason genellikle transabdominal ultrasondan daha üstündür; ancak, bazı hastalar bu muayeneyi kabul etmekte isteksizdir. Gebelik yerinin belirsiz olduğu ve endovajinal ultrasonu reddeden hastalar ektopik gebelik için yakın takip edilmelidir. İntrauterin gebelik belirlendiyse, kesin bir canlılık değerlendirmesi için 2 hafta ara ile tekrar ultrason düşünülmelidir.

Ağrı yönetimi anestezist olmadığında, oral ilaçlar ve paraservikal blok ile sağlanabilir. Herhangi bir nedenle daha derin sedasyon tercih eden hastalar için ameliyathane ortamı tercih edilir. Önemli tıbbi eşlik eden hastalıkları, şiddetli anksiyetesi veya opioid kullanımı olan hastalar ameliyathanede daha iyi hizmet alabilir.



TJODist Bülteni

SONUÇ

Erken gebelik kaybı yaygındır ve tedavi önceliği olarak sıklıkla göz ardı edilir. Bir veya daha fazla gebelik kaybı yaşayan kişiler için önemli zihinsel-ruhsal sağlık endişeleri vardır. Irklar arasında gebelik kaybı yönetimi ve bakımında eşitsizlikler mevcuttur. Erken gebelik bakımı yapan klinikler bakıma erişimi, bakım verimliliğini ve hasta deneyimini iyileştirirler ve bakımdaki mevcut engelleri ve eşitsizlikleri ortadan kaldırmaya yardımcı olabilirler. Erken gebelik kaybının tanı ve tedavisinde hastanın memnuniyetini artırmak, ruh sağlığını iyileştirmek ve desteklemek, hasta merkezli olmak, sonuçları iyileştirmek için önemlidir.

Menopause Volume 32, Number 5, May 2025

PERİMENOPAZDA KONTRASEPSİYON

Barbara A. Soltes, MD, FACOG, MSCP

Özet ve Çeviri: Dr. Hevra Ekin Ulusoy

Perimenopozal dönem, menopozdan önceki 5 ila 10 yıl boyunca geniş hormonal dalgalanmalar ve düzensiz menstrüel sikluslar ile karakterizedir ve 12 ay süreyle amenore gerçekleşene kadar devam eder. Bu dönem, fertilitenin azaldığı reproduktif geçiş sürecini temsil eder. Ancak, istenmeyen gebelikler meydana gelebilir ve bu durum, kötü gebelik sonuçları ve maternal komplikasyonlar açısından yüksek risk taşır. Perimenopozal dönemdeki tüm kadınlar, bu süreçte yeterli şekilde danışmanlık almalıdır. Perimenopozal dönemdeki kadınlara yönelik, kişisel ve tıbbi ihtiyaçlara uygun, yüksek etkinlik gösteren, pek çok hormonal ve hormonal olmayan kontraseptif yöntem mevcuttur. Kontrasepsiyon, menopoza geçiş kesin olarak doğrulanana kadar sürdürülmelidir.

Kontraseptif danışmanlık, tüm kadınlar için yaşam boyu önemlidir. Bu, özellikle menopoza yaklaşan kadınlar için geçerlidir. Araştırmalar, kadınların %25'inin 40'larının sonları ve 50'lerinin başlarında cinsel olarak aktif kaldığını göstermektedir. Kadınlar cinsel olarak aktif kalmaya devam ederken ve menopozun erken dönemine geçiş yaparken, kontrasepsiyon ve istenmeyen gebelik riski konusunda yeterince bilgilendirilmemiş olabilirler.

Giriş

Perimenopoz; düşük AMH seviyeleri, FSH seviyelerinde progresif artışlar ve düşük veya değişken E2 seviyeleri ile tanımlanır. E2 seviyeleri düştükçe, ovülasyon için gerekli olan LH pikini tetikleyemez hale gelir; bu da anovülasyona ve menstrüel sikluslarda değişkenliğine yol açar. 40 ile 44 yaş arasındaki bir kadının fekundite oranı, her döngüde %10 iken, 45 ile 49 yaş arasındaki bir kadında bu oran %2'ye, 50 yaş ve üzerindeki bir kadında ise %1'in altına düşer.

Kaynaklar

CDC (Centers for Disease Control and Prevention), kontraseptif tedaviye nasıl başlanacağına dair yönergeleri, SPR (US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use) aracılığıyla sağlamış ve tıbbi durumu olan kadınlar için uygun kontraseptif yöntemleri, MEC (US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use) aracılığıyla belirtmiştir. Her ikisi de ücretsiz CDC kontraseptif telefon uygulamaları olarak mevcuttur. Yaş tabanlı tablosu, kolay kullanılabilen bir kılavuz olup, birden fazla tıbbi durumu ve kontraseptif yöntemler için nispi riskleri listelemektedir. MEC, yalnızca yaşa dayalı olarak hiçbir kontraseptif yöntemin kontrendike olmadığını göstermektedir. Bu araçlar, perimenopozal kadınlarla güvenli ve bilinçli bir kontraseptif seçim yapmaya yönelik dinamik bir tartışmayı desteklemektedir.

Yönetim Seçenekleri

CDC, perimenopozal kadınlar için uygun olan hem hormonal hem de hormon içermeyen kontraseptif yöntemleri ele almıştır. Fertilite farkındalığına dayalı kontraseptif yöntemler önerilmemektedir. Düzensiz sikluslar ve öngörülemez ovülasyon, bu yöntemleri güvensiz hale getirir ve kadınları istenmeyen gebelik riski ile karşı karşıya bırakır. Östrojen içeren ve içermeyen hormonal kontrasepsiyon ile rahim içi araçlar (RİA), etkili kontrasepsiyon sağlayan seçeneklerdir, ancak eşlik eden tıbbi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, hiçbir hormonal kontrasepsiyonun veya RİA'nın cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara karşı etkili olmadığını vurgulamak önemlidir ve bariyer yöntemlerinin tavsiye edilmesi gerekmektedir.

Hormonal Kontrasepsiyon

Sağlıklı, sigara içmeyen, perimenopozal kadınlar, eğer siklus (over) supresyonu istiyorlarsa ve kişisel ya da ailesel tromboembolik hastalık öyküsü bulunmuyorsa, KOK'lardan fayda görebilirler. Etkili kontrasepsiyon sağlarken adet döngülerini düzenlemek amacıyla, 10 ila 20 µg etinil E2 içeren düşük doz KOK kullanılması önerilmektedir. Venöz tromboembolik risklerin, 45 yaş ve üzerindeki kadınlarda daha yüksek olduğu bilinmekle birlikte, bu durum görece riskte bir artışa değil, yaşla birlikte artan risklere bağlıdır. Buna karşılık, miyokard infarktüsü ve inme gibi durumların görece riskleri, KOK kullananlarda, kullanmayanlara kıyasla daha yüksek görünmektedir. Ancak, 45 yaş ve üzeri yaştan bu riskleri değiştirdiğine dair bir bulgu bulunmamaktadır. Daha düşük dozda kombine kontrasepsiyonla ilişkili gelişmiş güvenlik ve bu yöntemlerin gebelik, over ve uterus kanserlerine karşı güvenilir koruma sağlaması, risk-fayda dengesinin olumlu olmasına yol açmaktadır. Kontrendikasyon veya önemli komorbiditeler olmadığı sürece, kadınlar, vajinal halka ve kontraseptif yamalar dahil olmak üzere düşük dozlu kombine hormonal kontrasepsiyon (KHK) kullanmaya 55 yaşına kadar devam edebilirler.

Östrojen kullanamayan veya tolere edemeyen kadınlar için günlük oral progestin, örneğin norethindron, iyi bir seçenektir. Fekunditenin azalması nedeniyle, norethindron veya "minipil", 40 yaş ve üzerindeki kadınlarda neredeyse tamamen etkili bir kontrasepsiyon sağlar. Anovülatuar bir siklusta, karşılıksız östrojene karşı endometriyal koruma sağlar ve bu şekilde anormal kanamayı minimize eder. Progestinler, yeterli kontrasepsiyon sağlar ve sıcak basmalarını ve menstrüel migrenleri azaltabilir. Sigara içen yaşlı kadınlar, obezite, hipertansiyon, auralı migren veya vasküler hastalığı olanlar, sadece progestin içeren bir ilaç kullanmaya teşvik edilmelidir. Enjeksiyonluk medroksiprogesteron da anormal kanamayı kontrol eder, ancak kemik kaybı ve kilo artışı gibi, perimenopozda yaygın ve istenmeyen problemlerle ilişkilendirilebilir.

Uzun Etkili Kontrasepsiyon

5 ila 10 yıl boyunca uzun süreli kontrasepsiyon isteği olan kadınlar, RİA açısından değerlendirilebilir. Bu araçlar güvenli ve etkili olup, ofis koşullarında kolayca yerleştirilebilir. Kalıcı sterilizasyondan daha ucuz ve daha az invazivdirler. Kadının tercihini ve risk profilini göz önünde bulundurarak, hormon içeren (levonorgestrel RİA) veya hormon içermeyen (bakırlı RİA) seçenekler mevcuttur. Levonorgestrel RİA'nın, perimenopozal kadınlarla tartışılması gereken birçok avantajı vardır. Menstrüel kanama miktarında, endometriyal ablasyon veya histerektomi sonrası görülen sonuçlarla karşılaştırılabilir önemli bir azalma sağlanır. Oral progestin kadar etkilidir ancak olumsuz yan etkiler meydana gelmez. Ayrıca, levonorgestrel RİA, perimenopozal dönemde yaygın görülen hiperplaziye karşı endometriumu etkili bir şekilde korur. Bu nedenle, off-label olarak kullanılan levonorgestrel RİA ile östrojen tedavisi, menopoza bağlı semptomlar için kabul edilebilir bir hormon tedavisi (HT) rejimi olabilir. Son olarak, laparoskopik sterilizasyon, en kalıcı doğum kontrol yöntemidir. Cerrahi bir işlemdir, ancak perimenopozal semptomlarda herhangi bir rahatlama sağlamaz. Menopozal semptomları tedavi etmek için kullanılan çoğu HT rejimi, kontrasepsiyon sağlamaz. Gebeliği önlemek için onaylanmış herhangi bir postmenopozal HT rejimi bulunmamaktadır, ancak bazı formülasyonlardaki dozlar KOK'lardaki progestojen dozlarıyla karşılaştırılabilir. Kombine KHK ve HT kullanımı önerilmemektedir.

Yönetim Kılavuzları

Kontrasepsiyon kullanan kadınlarda, HT'ye geçiş yapılmadan önce menopoza geçişin doğrulanması gerekmektedir. Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Fakültesi'ne (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare) göre; 40 ila 50 yaş arasında 2 yıl süren amenore veya 50 yaş sonrasında 1 yıl süren amenore, menopoza geçişi doğrulamak için önerilmektedir. Kadınların %90'ı 55 yaşına kadar menopoza girecektir. KHK kullanmayı bırakan perimenopozal kadınların, 2 hafta sonra hormon düzeylerinin yeniden kontrol edilmesi gerekmektedir. FSH düzeyinin 25 IU/L'den yüksek, E2 düzeyinin 20 IU/L'den düşük ve AMH düzeyinin 0.0 IU/L olması, postreproduktif durumu doğrular. Menopoz doğrulandıktan sonra, daha düşük hormon dozları ve daha az yan etki riski sağlayan HT'ye geçiş yapılabilir.

İpuçları

Perimenopoz, birçok zorlukla doludur, ancak istenmeyen gebelik bunlardan biri olmamalıdır. Güvenli ve etkili kontraseptif seçenekler konusunda klinik bilgi ve tarafsız danışmanlık, kadının bu dönemi geçirmesinde yardımcı olacaktır. SPR ve MEC, çeşitli tıbbi durumlar için kabul edilebilir kontraseptif yöntemler hakkında rehberlik sunmaktadır. Bir kadının risk profilinin gözden geçirilmesi ve menopoz doğrulanana kadar en yüksek uyum için kabul edilebilir seçeneklerin belirlenmesi kritik öneme sahiptir.

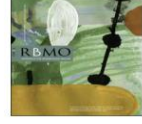


TJODİst Bülteni

RBMO

AFFILIATED SOCIETY GUIDELINE

The investigation and management of recurrent early pregnancy loss: a Canadian Fertility and Andrology Society clinical practice guideline



TEKRARLAYAN ERKEN GEBELİK KAYIPLARININ ARAŞTIRILMASI VE YÖNETİMİ: KANADA ÜREME TIBBİ VE ANDROLOJİ DERNEĞİ KLİNİK UYGULAMA REHBERİ

Link: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(24\)00645-X/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(24)00645-X/fulltext)

Özet ve Çeviri: **Dr. İpek Evrûke**

Gebelik kaybı, birçok hasta için yaygın ancak zorlu bir deneyimdir. Gebelik ve gebelik kaybının doğal seyri üzerine yapılan erken dönem çalışmalarda, tüm konsepsiyonların %50'sinden fazlasının erken gebelik kaybı ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Bu kayıpların çoğu, gebelik fark edilmeden önce meydana gelmektedir.

Kayıp sayısı arttıkça, ileri anne yaşı gibi faktörlere göre yapılan düzeltmelere rağmen, yeni bir gebelik kaybı riskinin arttığına dair kanıtlar mevcuttur. Bu artan risk ve gebelik kaybının hastalar üzerinde yarattığı belirgin psikolojik sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, **tekrarlayan erken gebelik kaybı (TEGK)** olgularının değerlendirilmesi ve yönetimi gereklidir.

Bu kılavuzun amacı, TEGK olan hastaların değerlendirilmesi ve yönetimi için öneriler sunmaktır.

Gebelik Kaybının Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Dokuz büyük kohort çalışmasının birleştirilmiş verileri, toplamda 4,6 milyondan fazla gebeliğe ait olup, genel gebelik kaybı oranını %15,3 olarak bildirmiştir. İki gebelik kaybı öyküsü olan hastaların ortalama prevalansı %1,9 iken, üç veya daha fazla gebelik kaybı olanlarda bu oran %0,7'dir.

Yaşla birlikte anöploidi riski artar. 35 yaş altındaki kadınlarda risk <%15 iken, 35–39 yaş aralığında yaklaşık %20, 40–44 yaş aralığında %37 ve ≥45 yaşta %65 olarak bildirilmiştir. Önceki gebelik sonuçları da gelecekteki kayıplar için anlamlı ve bağımsız bir risk faktörüdür. Hiç kayıp yaşamamış kadınlarda gebelik kaybı riski %11 iken, her ek kayıpla birlikte bu oran yaklaşık %10 artmakta ve üç ya da daha fazla kaybı olan kadınlarda %42'ye ulaşmaktadır.

Özet Bilgiler:

1. Artan oosit anöploidisine bağlı olarak reproduktif yaşlanma hem sporadik hem de tekrarlayan erken gebelik kaybı için en önemli risk faktörüdür.
2. Gebelik kayıplarının sayısı arttıkça, öploid gebelik kaybı riski de artmaktadır.

Terimler ve Tanımlar

Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM) Uygulama Komitesi, 2012 yılında TEGK'yı “**iki veya daha fazla başarısız klinik gebelik**” olarak tanımlamış ve burada klinik gebelik, ultrasonografi veya histopatolojik inceleme ile doğrulanmış gebelik olarak tanımlanmıştır. Değerlendirme, iki ardışık klinik gebelik kaybı sonrasında önerilmektedir.

Avrupa Üreme Tıbbi ve Embriyoloji Derneği tarafından daha yakın zamanda yayımlanan kılavuz, iki veya daha fazla gebelik kaybı sonrasında TEGK tanısının düşünülebileceğini belirtmiştir. Aynı kılavuz, gebelik tanımını **serum veya β -hCG düzeyleri ile doğrulanan** gebelik olarak yaparak, görülmemiş (biyokimyasal/yeri bilinmeyen) gebelik kayıplarını da kapsamaktadır.

Bu Kanada Üreme Tıbbi ve Androloji Derneği (CFAS) kılavuzunda, **tekrarlayan erken gebelik kaybı (TEGK), 10. gebelik haftasından önce gerçekleşen iki veya daha fazla kayıp** olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, ardışık olmayan ve biyokimyasal gebelik kayıplarını da içermektedir. Ektopik ve molar gebelikler, farklı etyolojiye sahip olmaları ve TEGK çalışmalarında yer almamaları nedeniyle dışlanmıştır.

Öneri:

1. İki gebelik kaybı sonrası hastalarda TEGK değerlendirmesi ve danışmanlığı başlatılabilir, çünkü bu yaklaşımın olası yararları, potansiyel zararlarından daha ağır basmaktadır.

TEGK’de Değerlendirme ve Tedavi Seçenekleri

Anöploidi

<10. gebelik haftasından önce gerçekleşen sporadik erken gebelik kayıplarının yaklaşık %50’70’i, trisomi, monosom ve poliploidi gibi anöploidilere bağlıdır. Anöploidi sıklığı, reproduktif yaşlanma ile artar ve kayıp gerçekleştiğinde gebelik haftası ilerledikçe azalır. Bununla birlikte, TEGK olgularında anöploidi daha az sıklıkta görülmektedir. 234 TEGK olgusuna ait sitogenetik analizlerin 114 sporadik kayıpla karşılaştırıldığı bir olgu serisinde, ilk kayıplardan elde edilen örneklerde anöploidi oranı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %72,3 ve %51,3; $P < 0,05$).

Özet Bilgi:

5. TGK hastalarında, gebelik kaybı sayısı arttıkça ardından gelen öploid kayıp riski de artar.

Konsepsiyon Ürünlerinin Sitogenetik Analizi

İkinci gebelik kaybından elde edilen konsepsiyon ürünlerinin (POC) sitogenetik analizi ile başlatılan bir algoritma, tekrarlayan erken gebelik kaybı olgularında maliyet-etkin bir değerlendirme ve yönetim yaklaşımı olarak önerilmiştir. İkinci kayıptan sonra tam bir değerlendirme başlatmak yerine, sitogenetik sonuçlara göre hastaların ileri inceleme gereksinimi açısından triyajı yapılabilir.

Öneri:

2. Erken gebelik kaybı yaşayan ve en az bir kayıp öyküsü olan hastalara, **POC'un sitogenetik analizi seçeneği** hakkında bilgi verilmelidir (tanı koyma ve ileri yönetim için yol gösterici olması açısından).

Anöploidiler İçin Preimplantasyon Genetik Test (PGT-A)

Erken gebelik kayıplarının yarısından fazlası anöploidiye bağlı olduğundan, PGT-A kullanılarak yapılan IVF uygulamaları, embriyo seçimi ve transferi ile devam eden gebelik elde etme oranını artırmak amacıyla TEGK olgularında gündeme gelmiştir.

Retrospektif bir karşılaştırmalı çalışmada, PGT-A uygulanan ve uygulanmayan dondurulmuş embriyo transfer (DET) siklusları karşılaştırılmıştır. PGT-A grubundaki 4116 DET siklusu, kontrol grubundaki 4288 DET siklusu ile karşılaştırılmış ve canlı doğum oranı daha yüksek bulunmuştur (%48 vs. %34; $P < 0,001$), ayrıca spontan düşük oranı da daha düşük saptanmıştır (%11 vs. %13; $P = 0,02$). PGT-A'nın canlı doğum üzerindeki olumlu etkisi, anne yaşı ilerledikçe artmıştır. Prospektif bir vaka-kontrol çalışmasında ise, PGT-A, TEGK hastalarında IVF tedavisi uygulandığında canlı doğum oranı veya gebelik kaybı oranını iyileştirmemiştir. Retrospektif bir kohort çalışmasında, PGT-A ile ekspektan yönetim karşılaştırılmıştır. İki veya daha fazla gebelik kaybı olan ve normal parental karyotipe sahip 300 hasta dahil edilmiştir. Gruplar arasında canlı doğum oranı veya klinik gebelik kaybı oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

PGT-A, TEGK tedavisinde anöploid embriyoların elenmesi ve kayıp olasılığının azaltılması amacıyla önerilmiştir. Retrospektif ve kohort çalışmalar, öploid embriyo transferiyle canlı doğum oranlarının arttığını gösterse de, IVF siklunun başında hastaların randomize edildiği herhangi bir RKÇ bulunmamaktadır ve IVF uygulamasının ek bir yararı da henüz gösterilmemiştir.

Öneri:

3. TEGK hastalarına, PGT-A'nın canlı doğum oranını artırma, erken kayıpları azaltma veya canlı doğuma ulaşma süresini kısaltma açısından spontan gebeliğe göre açık bir avantajının bulunmadığı bilgisi verilmelidir.

Yapısal Kromozomal Rearranjmanlar

En yaygın yapısal genetik nedenler arasında dengeli resiprokal veya Robertsonian translokasyonlar yer alır. Daha nadir görülen polimorfizmler ise inversiyonlar, inserasyonlar, delesyonlar veya duplikasyonlar olabilir. Eğer POC sitogenetik analizinde yapısal bir kromozomal rearranjman saptanırsa, yeni gebelik planlanmadan önce her iki eşe de karyotip analizi önerilmeli, genetik danışmanlık verilmelidir. Yapısal genetik faktörle ilişkili TGK olgularında, sınırlı sitogenetik veriler gebelik kayıplarının yaklaşık %36–39'unun dengesiz yapısal rearranjmanlara bağlı olduğunu göstermektedir.

Öneriler:

4. TEGK hastalarına, tanı ve ileri yönetim planlaması amacıyla ebeveyn karyotip analizi önerilebilir.
5. Ailede yapısal kromozomal polimorfizm öyküsü varsa ya da POC analizinde buna dair bulgular saptanmışsa, karyotip analizi yapılmalıdır.
6. Anormal karyotip saptandığında, hastalara genetik danışmanlık sağlanmalıdır.

Yapısal Rearranjmanlar İçin Preimplantasyon Genetik Test (PGT-SR)

Bilinen karyotip anomalisi bulunan hastalarda, PGT-SR gebelik kaybı riskini azaltmak amacıyla önerilmiştir. Retrospektif kohort çalışmaların yakın tarihli sistematik bir derlemesinde, TEGK ve parental karyotip anomalisi bulunan hastalarda spontan konsepsiyon sonrasında gebelik kaybı oranlarının %25.0 ile %55.6 arasında değiştiği bildirilmiştir. PGT-SR uygulamasını takiben gebelik kaybı oranları %5.3 ile %39 arasında daha düşük bulunmuştur.

TEGK popülasyonunda doğal konsepsiyon ile PGT-SR'yi karşılaştıran iyi tasarlanmış randomize kontrollü bir çalışma yayımlanana kadar, klinisyenler danışmanlıklarını mevcut sınırlı verilere dayandırmak zorundadır. PGT-SR'nin olası faydaları, başarısız IVF sikluslarının yaratabileceği duygusal ve finansal yükü dengelenmelidir. Hastalara, IVF ve PGT-SR uygulanıp uygulanmamasına bakılmaksızın konsepsiyon şansları ve gebelik kaybı riskleri hakkında bilgi verilmelidir.

Öneri:

7. TEGK hastalarına, canlı doğum oranlarını artırma açısından PGT-SR'in ekspektan yönetime kıyasla net bir yarar sağlamadığı konusunda danışmanlık verilmelidir. Ancak, dengeli ve öploid bir embriyo transferi mevcut olduğunda ve gebelik oluştuğunda, PGT-SR yapısal kromozomal anomalilere bağlı gebelik kayıplarını azaltabilir.

Endokrin Faktörler

Diabetes mellitus, insülin direnci ve polikistik over sendromu

İyi kontrol altındaki diabetes mellitus TEGK için bir risk faktörü olmasa da birinci trimesterde HbA1c düzeyi yüksek olan bireylerde gebelik kaybı ve fetal malformasyon riski artmıştır. İnsülin metabolizmasının çeşitli belirteçleriyle ölçülen insülin direncinin, TKG'li kadınlarda fertil kontrollerle karşılaştırıldığında daha yaygın olduğu çeşitli olgu-kontrol ve kohort çalışmalarında bildirilmiştir.

Benzer şekilde, retrospektif çalışmalar, TEGK'li bireylerde fertil kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda polikistik over sendromu (PKOS) bulunduğunu da göstermiştir. Bununla birlikte, TEGK'li hastalara ait kohort çalışmalar, PKOS'li ve PKOS'siz kadınlar arasında canlı doğum oranları açısından benzer sonuçlar bildirmiştir.

Metformin ve insülin duyarlılığını artıran ajanlar

PKOS'li bireylerde gebelik kaybı riskini azaltmak amacıyla insülin duyarlılığını artıran tedaviler önerilmiştir. Küçük ölçekli iki kohort çalışması, gebelik sırasında metformin kullanan PKOS hastalarında, kullanmayanlara kıyasla gebelik kaybı riskinin azaldığını bildirmiştir. PKOS'li 320 infertil hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmada, konsepsiyondan önce başlanarak gebeliğin 12. haftasına kadar devam eden metformin ile plasebo karşılaştırılmış, ancak metforminin gebelik kaybı oranını iyileştirdiğine dair bir fark gösterilememiştir.

Sistemik bir derleme, çalışmaların çoğunda metforminden en çok fayda gören grubun, PKOS'li ve TEGK öyküsü olan obez kadınlar olduğunu belirtmiştir. TEGK'li hasta popülasyonunda metformin etkinliğini araştıran herhangi bir RKÇ bulunmamaktadır.

Obezite

Birçok sistematik bir derleme ve meta-analiz, vücut kitle indeksi (VKİ) ile TKG arasındaki ilişkiyi incelemiştir. TKG grubunda ortalama VKİ 20.3 ile 29.3 kg/m² arasında değişirken, kontrol grubunda bu değer 20.1 ile 26.93 kg/m² arasında saptanmıştır. TKG'li hastalarda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bir VKİ bulunmuş olup, ortalama fark 0.7 kg/m² olarak bildirilmiştir. İki çalışmanın meta-analizi, obez bireylerde (VKİ ≥30 kg/m²) TKG riskinin arttığını göstermiştir. Obezitenin kötü reproduktif sonuçlar için bilinen bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Her ne kadar TKG üzerine kilo kaybının etkinliğini gösteren yeterli veri olmasa da üreme ve diğer olumsuz sağlık sonuçları göz önünde bulundurularak kilo yönetiminin desteklenmesi makuldür.

Öneriler:

8. TEGK'li hastalar HbA1c ölçümü ile taranmalı, yüksek değerler konsepsiyon öncesinde yönetilmelidir.
9. PKOS'lu bireylerde, TEGK'li hastalarda gebelik kaybının önlenmesi amacıyla metformin kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Tiroid Bozuklukları

Aşkar tiroid hastalığının TEGK ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir; ancak bu varsayımı destekleyen veri sayısı sınırlıdır. 49 merkezde 19.000'den fazla kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, TEGK ve infertilitesi olan hastalarda aşkar hipo- veya hipertiroidi prevalansının %1'in altında olduğu ve bu oranın genel popülasyonda görülen orana benzer olduğu gösterilmiştir.

TSH değeri 4.5–9.9 mIU/L aralığında olan kadınlarda subklinik hipotiroidi (SKH) prevalansı, TEGK'si olan kadınlar arasında %2.4 olarak bildirilmiştir. SKH, sporadik gebelik kaybı da dahil olmak üzere olumsuz reproduktif sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. SKH ile TEGK arasındaki ilişkiyi inceleyen yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analizde, iki veya daha fazla 20. gebelik haftasından önce gerçekleşen kaybı olan 1777 hastayı içeren beş çalışma değerlendirilmiştir. Bu hastaların %53'ünde (dört çalışma) TSH için üst normal sınır 2.5 mIU/L, kalanında ise 4.5 mIU/L olarak tanımlanmıştır. Çalışmalarda SKH prevalansı %2 ile %63 arasında değişmekte olup, birleşik prevalans %12.6'dır. Bu analizde, bir olgu-kontrol çalışması dışında SKH ile TEGK arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

TEGK ve SKH olan hastalarda levotiroksin tedavisinin sonuçlarını bildiren tek bir retrospektif kohort çalışmada, 10. gebelik haftasından önce iki veya daha fazla kaybı olan (kromozomal anomali kayıplar hariç) ve FT4 düzeyi normal olup TSH>2.5 mIU/L olan hastalar incelenmiştir. Toplamda 39 hastada 69 gebelik meydana gelmiş olup, tedavi edilen ve edilmeyen gebelikler arasında canlı doğum oranı açısından fark saptanmamıştır (%48'e karşı %52; P = 0.83).

Üç veya daha fazla gebelik kaybı veya subfertilite öyküsü olan kadınlar ile bir veya iki kaybı olanlar arasında aşkar tiroid hastalığı, SKH veya TPO antikoru açısından anlamlı fark saptanmamıştır. TABLET (Tiroid Antikorları ve Levotiroksin) çalışmasının takibinde, ötiroid ve antikor pozitif hastaların %7'sinde hipotiroidi veya SKH geliştiği, ancak tedavi durumuna bakılmaksızın kümülatif canlı doğum oranında fark olmadığı gösterilmiştir.

Anti-TPO pozitif, ötiroid ve TEGK'li kadınlarda levotiroksin tedavisinin canlı doğum oranı üzerine etkisini inceleyen çok merkezli tek bir RKÇ olan T4Life çalışmasında, iki veya daha fazla klinik gebelik kaybı olan hastalar konsepsiyon öncesi levotiroksin veya plaseboya randomize edilmiştir. Protokol analizi ve iki ya da üç veya daha fazla kaybı olan hastaların alt grup analizlerinde ya da TSH düzeyine göre (<2.5 mIU/L veya >2.5 mIU/L) yapılan analizlerde de canlı doğum veya kayıp oranlarında fark saptanmamıştır.

Öneriler:

10. TEGK hastalarında TSH düzeyi ile tarama yapılmalıdır.
11. TEGK hastalarına, SKH veya açık hipotiroidi açısından riskli olanları tanımlamak için TPO antikoru taraması önerilebilir.
12. Aşık hiper- veya hipotiroidisi olan hastalar, gebelik planlanmadan önce ötiroid durumda tutulmalıdır.
13. Konsepsiyon öncesi TSH düzeyi 4 mIU/l'nin altında olan ve TEGK'si bulunan bireylerde, antikor durumu ne olursa olsun, gebelik kaybını önlemek amacıyla levotiroksin tedavisi önerilmemektedir.

Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi ile TEGK arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir.

Öneri:

14. Belirgin semptomların yokluğunda, REPL hastalarında rutin hiperprolaktinemi taraması lehine ya da aleyhine yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Progesteron takviyesi

Luteal faz yetersizliği ile gebelik kaybı arasındaki ilişki tartışmalıdır. Buna rağmen, TEGK yönetiminde progesteron desteği sıkça kullanılmaktadır. PROMISE (Progesterone in Recurrent Miscarriage) çalışması, açıklanamayan TEGK'si olan hastalarda progesteron tedavisinin canlı doğum oranlarını artırıp artırmadığını araştırmak amacıyla tasarlanmıştır. Bu çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, üç veya daha fazla gebelik kaybı öyküsü olan 836 katılımcı, günde iki kez uygulanan vajinal mikronize progesteron (400 mg) veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Progesteron grubunda canlı doğum oranı ile plasebo grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde, üç kaybı olanlarla dört veya daha fazla kaybı olanların karşılaştırıldığı alt grup analizinde ya da tedaviye 5. gebelik haftasından önce başlayanlarla 5-6. haftalar arasında başlayanlar arasında da fark gözlenmemiştir.

PRISM (Progesterone in Sporadic Miscarriage) çalışması, ilk trimesterde kanama yaşayan hastalarda progesteron tedavisinin sonuçları iyileştirip iyileştirmedini değerlendirmek üzere planlanmıştır. Ayrıca, önceki gebelik kaybı sayısı arttıkça progesteronun faydasının artıp artmadığını analiz etmek için yeterli örneklem gücüne sahiptir. Bu çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 4153 katılımcı, günde iki kez vajinal mikronize progesteron (400 mg) veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Tedavi, kanama ile başvuran hastalarda başlatılmış ve 16. gebelik haftasına kadar sürdürülmüştür. Progesteron ve plasebo grupları arasında canlı doğum oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, üç veya daha fazla önceki gebelik kaybı olan hastalarda progesteron lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fayda görülmüştür. Bu nedenle, günde iki kez 400 mg vajinal mikronize progesteron, özellikle erken trimester kanaması yaşayan çok sayıda gebelik kaybı olan TEGK hastalarında faydalı olabilir.

Öneriler:

15. TEGK hastalarında progesteron takviyesinin rutin kullanımına ilişkin çelişkili kanıtlar mevcuttur; ancak mevcut en güçlü kanıtlar, canlı doğum oranlarında bir fayda sağlamadığını göstermektedir.

16. Üç veya daha fazla erken gebelik kaybı olan ve birinci trimesterde kanama yaşayan hastalara canlı doğum oranlarını artırmak amacıyla vajinal mikronize progesteron desteği önerilmelidir.

Anatomik Faktörler

Uterin anomaliler, gebelik kaybına yatkınlık oluşturabilir ve TEGK olan kadınların %15'ine kadarında saptanabilir. Uterin kavitenin değerlendirilmesi; histeroskopi, sonohisterografi, 3D ultrasonografi veya MR görüntüleme ile yapılabilir. Uterin septum varlığı, TEGK öyküsü olan vakaların %6–16'sında bildirilmiş olup; bikornuat ya da unikornuat uterus gibi diğer Müllerian kanal füzyon anomalileri daha çok ikinci trimester kayıplar veya erken doğumla ilişkilidir. Yapışan bir çalışmada, en az bir gebelik kaybı olan hastaların alt grubunda, 92'sine septum rezeksiyonu uygulanırken, 50'si ekspektan yaklaşım ile izlenmiştir. Septum rezeksiyonu sonrası canlı doğum oranında fark saptanmamıştır.

Kanada'da yapılmış yeni bir retrospektif kohort çalışması, uterin septumu olan TEGK hastalarında cerrahi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında canlı doğum oranlarını karşılaştırmıştır. Septumu olan 377 hastada canlı doğum elde etme olasılığı yaklaşık %50 oranında azalmış bulunmuştur. Cerrahi uygulanan alt grupta canlı doğum oranı septum rezeksiyonu yapılanlarda ekspektan yaklaşım uygulananlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (46/72, %63.9 vs. 26/72, %36.1) ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İntrauterin adezyonlar (IUA) veya sineşiler; gebelikli veya gebelik dışı uterusun manipülasyonu veya travması ya da enfeksiyon nedeniyle gelişebilir. IUA, gebelik kaybı ve diğer komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. TEGK hastalarında IUA prevalansı %7 ila %27 arasında değişmektedir. İki veya daha fazla gebelik kaybı olan hastalarda, sadece bir kaybı olanlara göre IUA görülme olasılığı daha yüksektir. Ancak, herhangi bir hasta popülasyonunda IUA tedavisi ile ekspektan yaklaşım ile yönetimi karşılaştıran RKÇ bulunmamaktadır.

TEGK hastalarında endometrial polip prevalansı %1 ila %6 arasında değişmektedir. Endometrial poliplerle TEGK arasında net bir ilişki yoktur ve polipektomi ile gebelik kaybı riskinde azalma sağlandığını gösteren yüksek kaliteli kanıt bulunmamaktadır. Edinsel uterin faktörlerin düzeltilmesi yarar sağlayabilir; ancak TEGK hastalarında bunu değerlendiren RKÇ bulunmamaktadır.

Öneriler:

17. TEGK'si olan hastalarda, uterin anomaliler açısından araştırma yapılması göz önünde bulundurulmalıdır.

18. Hastalara, uterin septumun rutin cerrahi rezeksiyonunun gebelik kaybını önlemede veya canlı doğum oranını artırmada belirgin bir yararı olmadığı bilgisi verilmelidir.

19. Hastalara, endometrial polipler, submukozal myomlar veya IUA'nın rutin cerrahi rezeksiyonunun gebelik kaybını önlemede veya canlı doğum oranını artırmada belirgin bir yararı olmadığı bilgisi verilmelidir.

Kalıtsal trombofili ve TEGK

Yakın zamanda yayımlanan, 88 olgu-kontrol ve bir kohort çalışmasını içeren bir meta-analiz ve sistematik derleme, 30.000'den fazla TEGK vakasını inceleyerek trombofili ile TEGK arasında bir ilişki göstermiştir. Faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu ve protein S eksikliği TEGK ile artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Antitrombin III ve protein C eksikliği ise anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Ancak çalışmalardaki heterojenlik yüksektir ve yaş, etnik köken gibi kontrolsüz değişkenler bu ilişkileri etkilemektedir.

Ayrı bir sistematik derleme, üç veya daha fazla gebelik kaybı yaşayan kadınlarda genel trombofili prevalansının %9 olduğunu ve bu oranın genel popülasyona benzer olduğunu raporlamıştır. Kohort çalışmaları fayda öne sürse de iki meta-analiz kalıtsal trombofili hastalarında düşük doz aspirin birlikte ya da tek başına düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımının canlı doğum oranını artırmadığını göstermiştir.

Öneriler:

20. TEGK hastalarında kalıtsal trombofili için rutin test yapılmamalıdır.

21. Kalıtsal trombofili saptanan TEGK hastalarında canlı doğum oranını artırmak veya erken gebelik kaybını azaltmak amacıyla DMAH tedavisi önerilmemelidir.

Antifosfolipid Sendromu (AFAS)

AFAS, antifosfolipid antikorlar (aFL) ile gebelik komplikasyonları ya da vasküler tromboz arasındaki ilişkiyi tanımlar. AFAS'lı kadınlarda yapılan histolojik incelemeler; plasental infarkt, spiral arter remodellinginde bozulma, desidual inflamasyon ve kompleman ürünlerinin birikimini göstermiştir. Bu antikorlar, trofoblast fonksiyonlarını bozar ve implantasyon ile spiral arterlerin remodellingini engelleyerek gebelik kaybına ya da plasental yetersizliğe neden olur. AFAS, TEGK'li kadınların yaklaşık %15'inde saptanırken, sağlıklı fertilité çağındaki kadınlarda bu oran %1-5'in altındadır. Tedavi edilmeyen AFAS'lı TEGK hastalarında canlı doğum oranı %10 kadar düşük bildirilmiştir.

Yakın tarihli bir Cochrane derlemesi, kalıcı aFL varlığında ve TEGK öyküsünde ASA ve heparinin etkisini araştırmıştır. Tek başına ASA, canlı doğum oranını artırmamıştır (tek çalışma, kanıt kalitesi çok düşük). Kombine ASA ve heparin tedavisi canlı doğum oranını artırmış görünmektedir; ancak heterojenite nedeniyle kanıt kalitesi düşük olarak değerlendirilmiştir.

2005 tarihli Cochrane derlemesi, APS ile ilişkili TEGK tedavisinde kortikosteroidler veya intravenöz immünoglobulin (IVIG) kullanımının fayda sağlamadığını bildirmiştir. Klinik olarak “10. gebelik haftasından önce meydana gelen açıklanamayan üç veya daha fazla spontan düşük” kriterini karşılamayan hastalarda tedavi tartışmalıdır.

Öneriler:

- 22.** TEGK hastalarında lupus antikoagülanı, antikardiyolipin IgG ve IgM ile anti- β 2-glikoprotein IgG ve IgM testleri ile aFL taraması yapılmalıdır.
- 23.** AFAS tanısı alan hastalar, gebelikte canlı doğum oranını artırmak için heparin ve ASA ile tedavi edilmelidir.
- 24.** Klinik AFAS kriterlerini karşılamayan ancak laboratuvar kriterlerini sağlayan TEGK hastalarında, DMAH ve ASA ile tedavi düşünülebilir.

Kronik endometrit

Kronik endometrit için tanı kriterleri konusunda bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle TEGK hastalarında bildirilen prevalans geniş aralıkta (%9–56) değişmektedir.

Üç çalışma, kronik endometritin antibiyotikle tedavisinin TEGK üzerindeki etkisini incelemiştir. Kronik endometrit saptanan 31 hastada, antibiyotik sonrası canlı doğum oranı %7’den %56’ya yükselmiştir. Bu artış, eş zamanlı kronik endometriti olmayan TEGK hastalarınıninkine (%15’ten %59’a) benzerdir.

Öneri:

- 25.** TEGK hastalarında kronik endometrit için rutin tarama önerilmemektedir.

Erkek Faktörü

TEGK sıklıkla maternal faktörlerle ilişkilendirilse de erkek faktörlerinin etkisi büyük ölçüde araştırılmamış olarak kalmıştır. 19 çalışmayı ve 2413 katılımcıyı içeren yakın tarihli bir meta-analiz, açıklanamayan TEGK'si olan hastalarda sperm total ve progresif motilitesinin azaldığını göstermiştir; ancak dahil edilen çalışmalar arasında önemli heterojenite bulunması, bu ilişkinin gücünü sorgulatmaktadır.

13 çalışmada 901 hastayı içeren başka bir meta-analiz, açıklanamayan TEGK'si olan kadınların eşlerinde, fertil kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeyde sperm DNA fragmentasyonu olduğunu göstermiştir. Sperm DNA fragmentasyonu ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve tanı amacıyla kullanılabilecek öngörücü eşik değerleri belirlemek için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Öneriler:

- 26. TEGK değerlendirme ve yönetimi sürecinde paternal sağlık durumu ve yaşam tarzı faktörlerinin kapsamlı şekilde değerlendirilmesi ve uygun danışmanlık verilmesi önerilir.
- 27. TEGK hastalarında rutin sperm DNA fragmentasyon testi yapılması önerilmemektedir.

Takip Eden Gebeliklerde Yönetim

Çalışmalar, TEGK'si olan bireylerde anksiyete, depresyon ve travma sonrası stres bozukluğu riskinin arttığını göstermektedir. Çoğu çift, gelecek gebelikler hakkında ciddi kaygı yaşamaktadır ve erken gebelik döneminde takip planı talep etmektedir.

Öneri:

- 28. Bu hasta grubunda erken dönemde sağlık hizmetine erişim ve gebelik takibinin sağlanması, önemli bir destekleyici yaklaşım olarak sunulmalıdır.

TEGK'nin Ampirik Tedavisi

Aspirin (ASA)

Açıklanamayan TEGK olgularında antikoagülanların profilaktik veya ampirik kullanımı, desidualizasyonun ve devam eden plasental fonksiyonun immünite ve trombotik aktivitesi olduğu varsayımına dayanmaktadır. Üç RKÇ'de sadece aspirin (günde 50–80 mg) ile plasebo karşılaştırıldığında, açıklanamayan TEGK'si olan kadınlarda canlı doğum oranını artırdığı gösterilememiştir.

EAGeR (Gestasyon ve Reprodüksiyonda Aspirin Etkileri) adlı büyük bir randomize çalışmada düşük doz aspirinin (LDA) konsepsiyon öncesinde başlanması canlı doğum ve erken gebelik kaybı ile ilişkisi incelenmiştir. LDA grubunda 535 kadından 68'inde, plasebo grubunda ise 543 kadından 65'inde gebelik kaybı bildirilmiştir. LDA vajinal kanama ile ilişkilendirilmiş, ancak gebelik kaybı ile ilişkili bulunmamıştır.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

DMAH'nin, trombotik etkilerine ek olarak trofoblast implantasyonu ve plasentasyon üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle açıklanamayan TEGK'nin medikal tedavisinde bir seçenek olarak değerlendirilmiştir. Ancak yapılan çeşitli meta-analizlerde açıklanamayan TEGK'si olan hastalarda DMAH, tedavi almayanlara göre canlı doğum oranını artırmamış ve gebelik kaybını azaltmamıştır.

IVIG

TEGK'de alloimmün disfonksiyon teorisi doğrultusunda, intravenöz immünglobulin (IVIG) süpresif etkileri nedeniyle incelenmiştir. Açıklanamayan TEGK hastalarında IVIG tedavisinin etkisini inceleyen 11 çalışmayı ve 528 katılımcıyı içeren bir meta-analiz, IVIG'nin tedavi almayan, plasebo ya da albümin verilen gruplara kıyasla canlı doğum oranını artırmadığını göstermiştir. Sekonder idiyopatik gebelik kaybı için IVIG tedavisini değerlendiren iki RKÇ mevcuttur. Klinik gebelik ve canlı doğum oranları, tedavi ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur.

Paternal Lökosit İmmünizasyonu (LIT)

Açıklanamayan TEGK'de tartışmalı bir başka tedavi seçeneği paternal lökosit immünizasyonudur (LIT). LIT'nin, fetal reddi önlemek için gerekli olan anti-paternal antikorlar veya bloklayıcı antikorları bulunmayan kadınlarda fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür. Ancak LIT'ye dair meta-analizler çelişkili sonuçlar bildirmiştir.

Açıklanamayan TEGK için uygulanan tedavilere yönelik RKÇ'lerde dikkate değer heterojenite bulunmaktadır ve bu durum gerçek tedavi etkilerini tanımlamayı güçleştirmektedir. TEGK tanımlarındaki farklılıklar, tedavi dozları ve ajanlar, kontrol grupları ve ek tedaviler, çalışmaların metodolojik kalitesi (özellikle eski çalışmalar), ayrıca güvenlik verilerinin eksikliği gibi etkenler, tedavi etkilerinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır.



TJODist Bülteni

Öneriler:

- 29.** Açıklanamayan TEGK hastalarında düşük doz aspirin (LDA-ASA) ampirik olarak önerilmemelidir.
- 30.** Kanıt düzeyinin düşük olması nedeniyle, DMAH'nin ampirik kullanımı yalnızca araştırma ortamları dışında önerilmemektedir.
- 31.** IVIG ve LIT, araştırma ortamı dışında TEGK yönetiminde önerilmemelidir.

SONUÇLAR

TEGK, fertilité çağındaki bireylerin %5'inden azını etkileyen ancak klinik açıdan önemli bir azınlığı temsil eden bir durumdur. Her ne kadar evrensel olarak kabul görmüş bir bakım standardı bulunmasa da bazı uygulamalar faydalıdır. Hastalar danışmanlık, yakın takip ve net bir yönetim planı talep etmektedir. İlk vizit, bu hassas hasta grubunda konsepsiyon öncesi danışmanlık ve güven sağlamak adına önemli bir fırsattır.

TEGK olan çoğu hasta için canlı doğum prognozu genellikle olumludur. Bu nedenle her vaka bireysel olarak değerlendirilmelidir; hastanın deneyimleri, risk faktörleri ve hedefleri dikkate alınarak kişiye özel yaklaşım benimsenmelidir. Pahalı, kanıta dayalı olmayan, invaziv ve potansiyel olarak zararlı tedavilerden kaçınılmalıdır. Hastaya odaklı, vaka bazlı bir yaklaşım önerilmektedir.

KILAVUZ NO. 452: GEBELİĞE BAĞLI İNTRAHEPATİK KOLESTAZIN TANI VE YÖNETİMİ

SOGC Clinical Practice Guideline Volume 46, Issue 8102618 August 2024

Özet ve Çeviri: Dr. Reyhan Aslanca Bayram

TEMEL MESAJLAR

1. Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz, sıklıkla ikinci trimesterin sonlarında veya üçüncü trimesterde ortaya çıkan, anne adayında kaşıntı ve açlık gerekmeksizin ölçülen safra asitlerinde artış (>19 mmol/L) ile seyreden yaygın bir gebelik durumudur.
2. İntrahepatik kolestaza bağlı en önemli perinatal sonuçlar iatrojenik ve spontan preterm doğum, neonatal solunum sıkıntısı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatıştır. Safra asit düzeyleri ≥ 100 mmol/L olduğunda ölü doğum riski artmaktadır.
3. Kaşıntı semptomunun tedavisinde temel yaklaşım, günlük olarak bölünmüş dozlarda uygulanan ursodeoksikolik asit tedavisidir.
4. Antenatal dönemde fetal izlem uygulamalarının perinatal sonuçları iyileştirdiğine dair kanıt bulunmamaktadır. En yüksek tespit edilen safra asidi düzeyine göre planlanan erken doğum, ölü doğum riskini azaltabilir.

ÖZET GÖRÜŞLER

1. Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz, sıklıkla ikinci trimesterin sonlarında veya üçüncü trimesterde ortaya çıkan yaygın bir gebelik durumudur (orta düzeyde kanıt).
2. İntrahepatik kolestazın etiyolojisi karmaşık olup hormonal faktörler, genetik yatkınlık ve çevresel etmenlerin birleşimiyle ilişkilidir (düşük düzeyde kanıt).
3. İntrahepatik kolestaz, dışlayıcı bir tanı olarak değerlendirilir ve esas olarak avuç içleri ve ayak tabanlarında görülen pruritus ile açlık gerektirmeyen ölçümlerde safra asitlerinin >19 mmol/L olması tanıyı oluşturur (orta düzeyde kanıt).
4. İntrahepatik kolestazın perinatal sonuçları arasında preeklampsi, gestasyonel diyabet, preterm doğum, neonatal solunum sıkıntısı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış riskinde artış yer alır (orta düzeyde kanıt). Safra asit düzeyi ≥ 100 mmol/L olan intrahepatik kolestaz hastaları, genel popülasyona kıyasla anlamlı düzeyde artmış ölü doğum riski taşımaktadır (orta düzeyde kanıt).
5. Pruritusun semptomatik tedavisinde temel yaklaşım, günlük 2-3 bölünmüş dozda 10-15 mg/kg/gün olarak uygulanan ursodeoksikolik asit tedavisidir. Bu tedavi preterm doğum riskini azaltabilir; ancak ölü doğum riskini azaltmaz (yüksek düzeyde kanıt).

6. Antenatal dönemde uygulanan fetal izlem yöntemlerinin perinatal sonuçları iyileştirdiğine dair kanıt yoktur (orta düzeyde kanıt).
7. İntrahepatik kolestaza bağlı semptomlar ve biyokimyasal anormalliklerin doğum sonrası 1-2 hafta içerisinde gerilemesi beklenir; ancak bazı bireylerde 4 haftaya kadar sürebilir (orta düzeyde kanıt).
8. İntrahepatik kolestaz tanısı almış bireylerde gelecekte kolesistit, kolelitiazis, pankreatik hastalıklar, guatr ve hipotiroidi gelişme riski artmıştır (düşük düzeyde kanıt).
9. Gelecek gebeliklerde intrahepatik kolestazın tekrarlama oranı yaklaşık %70–90'dır (düşük düzeyde kanıt).
10. İntrahepatik kolestaz öyküsü olan bireylerde hormonal kontraseptif tercih edilecekse, yalnızca progestin içeren seçenekler, gebelik dışı kolestaz gelişme riski açısından en düşük riski taşır (orta düzeyde kanıt).

ÖNERİLER

1. Klinisyenler ikinci trimesterin sonları veya üçüncü trimesterde, özellikle el ayakları veya ayak tabanlarında kaşıntı şikâyeti olan gebelerde ayırıcı tanı kapsamında gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazı göz önünde bulundurmalıdır (güçlü öneri, orta düzeyde kanıt).
2. İntrahepatik kolestaz açısından laboratuvar değerlendirmesi; açlık gerektirmeyen safra asitleri, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama-glutamil transferaz (GGT) ve bilirubin düzeylerini içermelidir. Ek testler veya görüntüleme yöntemleri, klinik bulgular ve ayırıcı tanıya göre yönlendirilmelidir (güçlü öneri, orta düzeyde kanıt).
3. Klinisyenler ve sağlık otoriteleri, serum safra asit düzeylerinin evrensel olarak erişilebilir olmasını ve sonuçlara zamanında ulaşılmasını savunmalıdır (güçlü öneri, düşük düzeyde kanıt).
4. Klinik uygulamalarda intrahepatik kolestaz tanısı için güncel tanım olan açlık gerektirmeyen ölçümlerde >19 mmol/L düzeyinde safra asidi yüksekliğinin esas alınması önerilmektedir (güçlü öneri, orta düzeyde kanıt).
5. Açlık gerektirmeyen laboratuvar testlerinin 2–4 haftada bir tekrarlanması, hastalığın ilerleyişini izlemek ve en yüksek kaydedilen safra asidi düzeyini belirlemek açısından gereklidir (güçlü öneri, düşük düzeyde kanıt).
6. Atipik intrahepatik kolestaz vakaları, perinatoloji ya da dahiliye uzmanına yönlendirilmelidir (güçlü öneri, düşük düzeyde kanıt).

7. İntrahepatik kolestaz tanısı almış hastalara; preeklampsi, gestasyonel diyabet, preterm doğum, neonatal solunum sıkıntısı ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı risklerinin arttığı bilgisi verilmelidir. Ayrıca, safra asit düzeyi ≥ 100 mmol/L olduğunda ölü doğum riski anlamlı şekilde artmaktadır; bununla birlikte, 38. gebelik haftasından itibaren safra asit düzeyi >40 mmol/L olan hastalarda ölü doğum riskinin orta düzeyde arttığına dair bazı kanıtlar mevcuttur (güçlü öneri, düşük düzeyde kanıt).
8. Topikal emoliyanlar ve antihistaminikler reçete edilebilse de gebeliğin intrahepatik kolestazına bağlı pruritus tedavisinde ursodeoksikolik asit (UDCA) önerilmelidir (güçlü öneri, orta düzeyde kanıt).
9. Dekametazon, kolestiramin, fenobarbital, S-adenosilmetiyonin, aktif kömür ve epomediyol intrahepatik kolestaz tedavisinde etkisiz bulunmuştur ve bu amaçla reçete edilmemelidir: (güçlü öneri, orta düzeyde kanıt).
10. Tüm gebe bireylere intrahepatik kolestazda fetal iyilik hâlinin takibinde temel unsur olarak fetal hareketlerin izlenmesi gerektiği ve gerektiğinde zamanında tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirme yapılmalıdır (güçlü öneri, orta düzeyde kanıt).
11. İntrahepatik kolestazda ek fetal izlemler zorunlu olmamakla birlikte yerel sağlık birimleri hasta ile yapılacak görüşme ve ortak karar alma süreci sonrasında bu izlemleri sunabilir (koşullu öneri, düşük düzeyde kanıt). Safra asidi düzeyi 40–99 mmol/L olan hastalarda izlem 1–2 haftada bir obstetrik ultrason ile biyofizik profil değerlendirmesi veya elektronik fetal kalp atım hızı monitorizasyonunu içerebilir. Safra asidi düzeyi ≥ 100 mmol/L olan hastalarda ise izlem haftada bir ya da haftada iki kez bu yöntemlerle yapılabilir.
12. Uzman görüşüne dayalı olarak, klinisyenler doğum zamanlamasını açlık gerektirmeyen ölçümlerde kaydedilen en yüksek safra asidi düzeyine göre danışmanlık vererek planlamalıdır:

20–39 mmol/L için 39+0 – 39+6 haftalar arasında,

40–69 mmol/L için 38+0 – 38+6 haftalar arasında,

70–99 mmol/L için 36+0 – 37+6 haftalar arasında,

≥ 100 mmol/L için ise 36. gebelik haftasına kadar veya eşlik eden risk faktörleri (çoğul gebelik, preeklampsi, gestasyonel diyabet, intrahepatik kolestaza bağlı önceki ölü doğum, şiddetli ve dirençli maternal pruritus) varsa daha erken doğum planlanmalıdır (koşullu ile güçlü öneri, kanıt düzeyi değişken).

13. İntrahepatik kolestaz tanısı almış hastalara doğum sırasında sürekli elektronik fetal kalp atım hızı monitorizasyonu önerilmelidir (koşullu öneri, düşük düzeyde kanıt).
14. Klinisyenler postpartum 6. haftada pruritusun gerileyip gerilemediğini değerlendirmeli, semptomların devam ettiği durumlarda safra asidi ve karaciğer transaminaz düzeylerini yeniden kontrol etmelidir (koşullu öneri, düşük düzeyde kanıt).
15. Doğum sonrası dönemde semptomların veya biyokimyasal bozuklukların devam ettiği hastalarda ileri tetkik yapılmalı ya da ilgili uzmanlık alanlarına yönlendirme düşünülmelidir (koşullu öneri, düşük düzeyde kanıt).
16. Klinisyenler intrahepatik kolestaz geçirmiş bireyleri ve ailelerini, gelecekteki gebeliklerde intrahepatik kolestaz riskinin daha yüksek olduğu konusunda bilgilendirmelidir (koşullu öneri, düşük düzeyde kanıt).

KISALTMALAR

ALT	Alanin aminotransferaz
ANA	Antinükleer antikorlar
AST	Aspartat aminotransferaz
FGR	Fetal büyüme geriliği
GGT	Gama-glutamil transferaz
ICP	Gebeliğe Bağlı İntrahepatik Kolestaz
NICU	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
PT	Protrombin zamanı
PTT	Parsiyel tromboplastin zamanı
TSBA	Total serum safra asitleri
UDCA	Ursodeoksikolik asit

GİRİŞ

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz (ICP), gebeliğe özgü en yaygın hepatik hastalık olup bazı popülasyonlarda %0.1'den %27'nin üzerine kadar değişen bir insidansa sahiptir. Bu çok faktörlü hastalık genellikle gebeliğin ikinci trimesterinin sonlarında ya da üçüncü trimesterde ortaya çıkar ve tipik olarak kaşıntı şikâyeti ile birlikte maternal safra asit düzeylerinde artış ile karakterizedir. ICP'nin etiyolojisinin hormonal faktörler, genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerin birleşimi ile ilişkili karmaşık bir yapıya sahip olduğu düşünülmektedir (Figür 1).

ICP, ciddi kaşıntı ve rahatsızlığa neden olsa da anne açısından önemli komplikasyonlarla ilişkilendirilmez. ICP'nin en önemli perinatal sonuçları arasında iatrojenik ve spontan preterm doğum, yenidoğanda solunum sıkıntısı, yenidoğan yoğun bakım ünitesine (NICU) yatış ve ölü doğum yer alır. ICP'ye yönelik mevcut farmakolojik tedaviler kaşıntının hafifletilmesini hedefler ve perinatal sonuçları iyileştirmez. Fetal veya neonatal morbidite ve mortalite riskini azaltmak amacıyla doğumun erken planlanması tercih edilir. Doğum sonrası dönemde ICP genellikle hızla düzelir ve uzun dönem karaciğer etkileri nadirdir; ancak sonraki gebeliklerde ICP tekrar etme riski artmıştır.

Son yıllarda ICP'ye bağlı olumsuz sonuçların en aza indirilmesi için tanı ve yönetim yaklaşımlarına ilişkin farklı görüşler ve rehberlikler ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda tanı koymada kullanılacak safra asidi düzeyleri, evrensel ve zamanında test erişimi, fetal iyilik hâli takibi, ölü doğum riski ve doğum zamanlaması gibi konular önemli tartışma başlıklarını oluşturmuştur. Bu klinik uygulama rehberi, ICP'ye ilişkin mevcut literatürü değerlendirmek ve özetlemek, ayrıca klinik bakım uygulamalarını yönlendirmek ve perinatal sonuçları iyileştirmek amacıyla pragmatik ve kanıta dayalı öneriler sunmak üzere hazırlanmıştır. Tanı ve tedavi süreçlerinin tüm aşamalarında bireysel hasta tercihlerini esas alan bilgilendirilmiş ve ortak karar verme yaklaşımı benimsenmelidir.

EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

ICP spesifik olarak karaciğeri hedefleyen en yaygın gebelik hastalığıdır. Buna karşılık preeklampsi veya HELLP (hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış ve düşük trombosit sayısı) karaciğer disfonksiyonu yapabilmekle birlikte genellikle multisistem ya da fetoplasental etkileşimlerle birlikte seyreder. Ayrıca bu hastalık süreçleri ICP ile birlikte de görülebilir.

ICP insidansı coğrafi bölgelere ve etnik kökene göre önemli farklılıklar göstermektedir. Kuzey Amerika'da %0.1–0.3 oranlarında bildirilmişken, Kuzey Avrupa'da %1.5–3.2, Şili'de ise %4.0–6.5 arasında değişmektedir. Daha yüksek insidans oranları Latin Amerika kökenli (%5.6) ve Güney Asya kökenli (%1.2–1.5) bireylerde bildirilmiş olup, Şili yerlisi olan Mapuçe toplumunda bu oran %27'nin üzerine çıkmaktadır.

ETİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE PATOFOZYOLOJİ

Safra asitleri sitotoksik özelliklerinden dolayı karaciğerde sıkı şekilde düzenlenen bir mekanizma ile üretilir ve gebeliğin kolestatik bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. Fetal kompartımandaki safra asitleri hem fetusun kendi üretiminden (gebeliğin 12. haftası gibi erken bir dönemde başlar) hem de plasenta aracılığıyla maternal geçişten kaynaklanır. ICP tanısı olmayan gebeliklerde safra asitlerinin temizlenmesini ve fetüsü toksik etkilerinden korumayı sağlamak için fetüsten anneye doğru bir geçiş bulunur. ICP'de maternal safra asidi düzeylerinin anlamlı derecede artması bu geçişi tersine çevirir ve fetal kompartımanda birikime neden olur.

Gebeliğin erken döneminde oral progesteron kullanımı artmış ICP riskiyle ilişkilendirilmiştir. Hayvan modellerinde östrojenin, safra asidi homeostazında rol oynayan karaciğer taşıyıcı proteinlerinin ve reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirebildiği gösterilmiştir. Gebelikteki fizyolojik hormonal değişikliklerin patolojik sonuçlar doğurabilmesi, genetik yatkınlık ile ilişkili olabilir. Özellikle ABCB4, ABCB11 ve ATP8B1 gibi safra asidi sentezi ve homeostazıyla ilişkili bazı genlerdeki heterozigot varyantlar, ICP ile ilişkilendirilmiştir. Bu genler ayrıca benign rekürren hepatik kolestaz ve kolelitiazis gibi diğer hepatobilier hastalıklarla da ilişkilidir.

Çevresel etkenler de ICP için risk faktörü oluşturabilir, bunlar arasında selenyum veya D vitamini eksikliği ile kış mevsiminde gebelik yer alır. ICP ileri anne yaşı, multiparite, çoğul gebelik, in vitro fertilizasyon sonrası gebelik, diabetes mellitus, gebelik hipertansif hastalıkları, sigara kullanımı ve bireysel veya ailede ICP öyküsü olanlarda daha sık görülmektedir. Son olarak, hepatit C gibi önceden var olan karaciğer hastalıkları olan bireylerde de ICP riski artmış olabilir (Şekil 2).

KLİNİK BULGULAR

Klinik Seyir

ICP'nin en yaygın klinik bulgusu genellikle geceleri daha da kötüleştiği bildirilen, ellerin avuç içleri ve ayak tabanlarında görülen kaşıntıdır. Kaşıntı genellikle ikinci trimesterin ikinci yarısında ya da üçüncü trimesterin başında ortaya çıkar ve anormal laboratuvar bulgularından 3-4 hafta önce görülebilir.

Daha nadir görülen belirtiler arasında bulantı, yorgunluk, karın ağrısı, açık renkli dışkı veya steatore, koyu renkli idrar ve halsizlik sayılabilir; ancak sistemik şikayetler tipik değildir ve ayırıcı tanı açısından ileri değerlendirme gerektirir.

Fizik Muayene

ICP'ye özgü primer dermatolojik lezyonlar bulunmaz, ancak hastanın kaşıma eylemine bağlı sekonder ekskoriyasyonlar ve prurigo nodülleri yaygındır. Olguların %10–15'inde kaşıntıdan yaklaşık 3–4 hafta sonra sarılık gelişebilir. Ensefalopati ya da fulminan karaciğer yetmezliğine ait bulgular nadirdir ve görüldüğünde uzman değerlendirmesi gerektirir.

Laboratuvar Bulguları

Yukarıda tariflenen klinik tabloya eşlik eden en yaygın laboratuvar bozukluğu serum safra asit düzeylerinde artıştır. İlk başvuruda safra asit düzeyleri normal olabilir ancak takip eden dönemde artış sıklıkla, bu nedenle düzenli izlem önerilir. Diğer yaygın anormallikler arasında serum aminotransferaz (ALT/AST) düzeylerinde yükselme yer alır. Gama-glutamil transferaz (GGT) normal veya hafif yüksek olabilir. Laboratuvar anormallikleri genellikle doğum sonrası düzelir. Doğumdan sonra 6 haftadan uzun süren laboratuvar anormallikleri ICP dışı etiyolojiler açısından ileri incelemeyi gerektirir.

Görüntüleme Bulguları

Bazı uluslararası kuruluşlar tanı amacıyla görüntüleme önermektedir; ancak ICP'ye özgü patognomonik bir görüntüleme bulgusu bulunmamaktadır.

TANISAL YAKLAŞIM

Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde kaşıntı (özellikle el ve ayaklarda) olan bir gebede ICP şüphesi oluştuğunda tanı, karaciğer transaminazları yüksek olsa da olmasa da total serum safra asidi (TSBA) düzeyinin yüksekliği ile doğrulanır. Ancak ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene bazı hastalarda atipik bulguları ortaya koyabilir. Deri döküntüsü, sarılık veya gebeliğin erken döneminde başvuru gibi atipik durumlar, klinisyeni alternatif tanılara yönlendirmelidir. Safra asitlerinin yüksek düzeyleri fetal olumsuz sonuçlarla güçlü biçimde ilişkilidir ve artışın derecesi sonuçların şiddeti ile koreledir. Normal safra asidi düzeyleri laboratuvaradan laboratuvara değişmekle birlikte, gebe olmayan bireyler için genellikle 10 mmol/L kabul edilmektedir. Tokluk sonrası safra asidi artışı bilinen bir durumdur. Ayrıca gebelikte hem açlık hem de tokluk safra asit düzeyleri artar; bu durum östrojen ve progesteron düzeylerinin yüksekliğine bağlanmaktadır.

Güncel tanım olarak 19 mmol/L üzerinde safra asidi düzeyi ICP olarak kabul edilmelidir ve testlerin hasta aç değilken yapılması önerilmektedir. Bu öneri, hafif ve ağır ICP tanılı gebeler ile sağlıklı gebeler arasında safra asidi düzeylerini karşılaştıran bir çalışmaya dayanmaktadır. Söz konusu çalışmada standart bir öğün sonrası sağlık gebelerde safra asidi düzeylerinin 19 mmol/L'ye kadar çıktığı saptanmıştır. Benzer şekilde, 37. gebelik haftasından sonra test edilen 293 sağlıklı asemptomatik gebelikte TSBA üst sınırları açlıkta 14.1 mmol/L, toklukta 20.1 mmol/L olarak bulunmuştur. Hafif ICP'si olan hastalarda bile açlık safra asidi düzeyleri gebe olmayan bireyler için kabul edilen eşik olan 10 mmol/L'nin altında olabilir, bu da testlerin tok alınmasının duyarlılığı artırmak açısından önemini vurgular.

Kaşıntısı olan, ICP'den kuvvetle şüphelenilen ve tok durumda safra asit düzeyi 19 mmol/L altında olan gebelerde TSBA düzeylerinin 2–4 haftalık aralıklarla izlenmesi önerilir. Çünkü semptomlarla safra asidi artışı arasında gecikme olabilir.

Karaciğer transaminazları (AST/ALT) ICP'de genellikle yüksektir ve safra asidi artışından önce yükselebilir. Ancak yapılan bir meta-analiz, bu enzim düzeylerinin obstetrik sonuçlarla ilişkili olmadığını göstermiştir. Bu nedenle bu değerler tanı koymak ya da prognoz tahmin etmek amacıyla kullanılmamalıdır.

ICP hâlâ bir dışlama tanısı olarak kabul edilmektedir, bu da hangi testlerin yapılması gerektiği sorusunu gündeme getirir. Safra asitleri ve ALT/AST yüksekliğiyle birlikte bilirubin ve GGT'nin normal olması ICP için tipiktir. Bu tablo dışındaki bulgular (örneğin yüksek GGT/bilirubin) başka tanıları düşündürmelidir.

Viral enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar gibi diğer durumlara yönelik rutin testlerin faydasının düşük olduğu gösterilmiştir. Yüksek safra asidi bulunan 531 gebeden oluşan retrospektif bir çalışmada, olguların %75'ine çeşitli viral (EBV, CMV, hepatit A, B, C) ve otoimmün (ANA, SMA, AMA) testler yapılmış ancak yeni bir tanı saptanmamıştır. Karaciğer görüntülemesi yapılan hastaların %26'sında safra kesesiyle ilişkili bulgular (çamur, taş) saptanmış ancak karaciğere özgü anlamlı bir patoloji bulunmamıştır.

Bu nedenle ICP değerlendirmesinde EBV, CMV ve hepatit C için rutin test yapılması önerilmez (hepatit B birinci trimesterde rutin olarak taranmaktadır). Abdominal görüntüleme ve diğer ileri tetkikler sadece seçilmiş vakalarda yapılmalıdır.

ICP ile ilişkili nadir vakalarda K vitamini eksikliği ve buna bağlı koagulopati bildirilmiştir ancak bu vakaların çoğu, şiddetli steatore nedeniyle yağda çözünen vitaminlerin emilim bozukluğuna ya da kolestiramin gibi ilaçlara bağlıdır. Günümüzde kolestiramin rutinde kullanılmadığından klinik bulgu yoksa (örneğin kolay morarma, peteşi, ciddi burun veya diş eti kanaması, hematüri, hemartroz) K vitamini eksikliği ya da koagulopati için rutin test önerilmez.

Aşağıdaki durumlarda alternatif tanımlar düşünülmelidir: İkinci trimesterin erken döneminde semptom başlangıcı, döküntü (ekskoriyasyon dışında), sarılık, anormal bilirubin veya GGT, sistemik semptomlar (ateş vb.).

MATERNAL VE FETAL SEKEL

Maternal Etkiler

ICP'ye özgü semptomlara ek olarak bu hastalarda hem tekil hem de çoğul gebeliklerde preeklamps (ağır özellikler olsun ya da olmasın) gelişme riski artmıştır. Preeklamps genellikle ICP tanısından sonraki 2–4 hafta içinde tanı alır. Ayrıca gestasyonel diyabet mellitus riski de artmıştır.

Fetal Etkiler

ICP'nin fetusa etkileri arasında ölü doğum, mekonyumla boyanmış amniyotik sıvı, spontan ve iatrojenik preterm doğum, yenidoğan solunum sıkıntısı ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi yer alır. ICP düşük doğum ağırlığı ile ilişkili değildir.

2019 yılında yayımlanan bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışması ICP'de biyokimyasal belirteçler ile perinatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Çalışmaya göre spontan preterm doğum, mekonyum ile boyanmış amniyotik sıvı ve NICU yatış oranı ICP hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Tekil gebeliklerde ölü doğum riski kaydedilen en yüksek safra asidi düzeyine pozitif olarak bağlı bulunmuştur. Safra asidi <40 mmol/L olan hastalarda ölü doğum oranı 2310 vakada 3 olgu (0.12%; [95% CI 0.02-0.38]), 40–99 mmol/L olanlarda 1412 vakada 4 olgu (0.28%, [95% CI 0.08-0.72]) olarak saptanmıştır. Safra asit düzeyi ≥ 100 mmol/L olan hastalarda ölü doğum riski belirgin şekilde artmış, olasılık oranı (OR) 30.50 (95% CI 8.83-105.30) ($P < 0.0001$) olarak bulunmuştur.

Fizyopatolojik açıdan safra asitlerinin koyun modellerinde barsak motilitesini artırdığı ve insan miyometriyal hücre kültürlerinde oksitosin reseptör ekspresyonu ve kasılmayı artırdığı gösterilmiştir. Fetal ölüm mekanizması net olmamakla birlikte, plasental vazospazm veya ani fetal kardiyak olayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

YÖNETİM

ICP yönetiminde temel hedefler; maternal pruritus semptomunun hafifletilmesi ve fetal sonuçların iyileştirilmesidir. Kaşıntının giderilmesine yönelik kullanılabilecek tedaviler arasında topikal emolienler ve hidrokortizon gibi antihistaminikler yer almakta olup gebelikte güvenli kabul edilirler, ancak ICP tedavisinde etkinliklerine ilişkin özel bir değerlendirme mevcut değildir.

Ursodeoksikolik asit (UDCA), ICP tedavisinde en sık kullanılan farmakolojik ajandır. Bir safra asidi olan UDCA, gebe olmayan bireylerde çeşitli karaciğer hastalıklarında etkinliği kanıtlanmış bir ajan olup genel olarak güvenli bir yan etki profiline sahiptir. En sık bildirilen advers etki gastrointestinal yakınmalardır.

UDCA total safra asitlerinin bileşimini değiştirerek zararlı safra asitlerinin %60'ını zararlı olmayan safra asitleriyle replase eder. Bu durum bazı çalışmalarda UDCA'nın plaseboya kıyasla total safra asidi düzeylerini düşürmemesini ve bu nedenle klinik etkinliği konusundaki kafa karışıklığını açıklayabilir. Rodent kardiyomiyositleriyle yapılan kültür çalışmaları, UDCA'nın parsiyel bir kardiyak koruyucu etki sağlayabileceğini göstermiştir, ancak fetal kardiyak parametrelerin değerlendirilmesinde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Bu konuda yapılmış önemli çalışmalardan biri olan PITCHES çalışması, 20 ile 40. gebelik haftaları arasında başlanan ve günde iki kez 500 mg dozunda verilen UDCA'nın perinatal ölüm, erken doğum ya da NICU yatışı gibi birincil sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur. Total safra asidi düzeylerinde azalma sağlanmamış, 100 mmol/L'nin üzerindeki şiddetli vakaların alt grup analizinde ise (tedavi grubunda 23, plasebo grubunda 17 kişi) sonuçlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, bireysel hasta verilerinin değerlendirildiği kapsamlı bir meta-analiz, UDCA tedavisinin preterm doğum riskini azalttığını bildirmiştir. 2020 tarihli Cochrane derlemesi ise UDCA'nın fetal komplikasyonlar ve ölü doğum üzerindeki etkileri konusunda kesin bir yargıya varamamıştır.

UDCA'nın pruritus üzerindeki semptomatik faydası, preterm doğum riskini azaltabileceğine ilişkin olasılık ve benign yan etki profili dikkate alındığında, şiddetli ICP olgularında (açlık dışı safra asit düzeyi ≥ 100 mmol/L) doğum endikasyonu yoksa UDCA tedavisinin başlanması önerilmektedir. Önerilen doz 10-15 mg/kg/gün olup bu doz 2-3 bölünmüş doz hâlinde oral yolla uygulanmalıdır. Başlangıç dozu genellikle 12 saatte bir 500 mg'dır. Pruritus 2 hafta içinde tolere edilebilir düzeye gerilemezse doz 1-2 haftalık aralıklarla maksimum 20 mg/kg/gün'e kadar titre edilebilir.

Refrakter vakalar altta yatan tıbbi/genetik yatkınlık açısından değerlendirilmek üzere hepatoloji, dahiliye veya perinatoloji uzmanlarına yönlendirilmelidir. Başka bir hastalık saptanmaz ise rifampisin (300-1200 mg/gün) gibi safra asidi düzeylerini düşürebilen yarı sentetik antibiyotiklerin eklenmesi düşünülebilir. Ancak bu ajanların kullanımı gebelikte karaciğer hastalıkları konusunda deneyimli uzmanlarla birlikte planlanmalıdır. Vitamin K eksikliği ve/veya anormal PT saptanan koagülopati vakalarında 10 mg/gün oral vitamin K takviyesi uygulanabilir.

Deksametazon, kolestiramin, fenobarbital, S-adenosilmetiyonin, aktif kömür ve epomediol gibi diğer ajanlar, ICP tedavisinde etkisiz bulunmuştur.

Laboratuvar Takibi ve İzlem

Tanı konulduktan sonra safra asidi düzeylerinin izlenmesi fetal riskin şiddetinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. İzlem sıklığı semptomların ciddiyetine ve gestasyonel haftaya göre belirlenmelidir. Hafif ve erken tanılı olgularda 2-4 haftada bir, şiddetli ve/veya geç tanılı olgularda ise 1-2 haftada bir laboratuvar izlemi önerilmektedir.

Fetal İzlem

Kardiyotokografi ya da ultrason ile fetal izlem artmış fetal ölüm riskini öngörmede yeterli hassasiyete sahip değildir. Bununla birlikte son veriler ICP'li gebeler için risk sınıflamasını mümkün kıldığı için, merkezler yerel tercih ve kaynaklara bağlı olarak fetal izlem protokolleri geliştirebilir. Tüm gebelere fetal hareket takibi önerilmeli ve anormallik durumunda tıbbi değerlendirme için başvurmaları konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.

Kanıtı dayalı bir fayda gösterilememiş olsa da kaynakları yeterli olan merkezlerde aşağıdaki izlem algoritması uygulanabilir:

- Safra asidi düzeyi 40-99 mmol/L olan olgular: 1-2 haftada bir obstetrik ultrason ile biyofizik profil ya da elektronik fetal kalp hızı monitorizasyonu.
- Safra asidi düzeyi ≥ 100 mmol/L olan olgular: Haftada bir ya da haftada iki kez biyofizik profil ya da elektronik fetal kalp hızı izlemleri. Bazı merkezlerde günlük elektronik fetal izlem için hastaneye yatırılarak izlem uygulanabilir. Ayaktan ya da yatarak izlem kararı hasta risk faktörlerine ve klinik ile hasta tercihinine göre verilmelidir. Mevcut kanıtlar, yatarak izlem uygulamasının sonuçları iyileştirdiğine dair bir destek sunmamaktadır.

Fetal gelişme geriliği (FGR), ICP ile ilişkili değildir. Bu nedenle, rutin büyüme ultrasonunun gebelik yönetimini değiştirmesi olası değildir.

Doğum Zamanlaması

Geçmişteki bazı kılavuzlar ICP varlığında safra asidi düzeyine bakılmaksızın 36-38. gebelik haftalarında elektif doğum önermekteydi. Bu yaklaşım prematüriteye bağlı komplikasyonları artırabileceğinden, güncel obstetrik gruplar ICP'ye bağlı riskleri yeniden değerlendirmeyi önermektedir.

Doğum zamanlaması, ilgili gebelikte ölçülmüş en yüksek açlık dışı safra asidi düzeyine göre belirlenmelidir. Safra asidi düzeyleri <40 mmol/L olan gebelerde ölü doğum riski genel popülasyonla benzer olup, doğumun en geç 40. gebelik haftasında gerçekleştirilmesi önerilir. Düzeylerin 40-99 mmol/L arasında olduğu olgularda risk 38. haftadan sonra artabilir. Bu nedenle:

- 40-69 mmol/L arası: Doğum 38+0 ile 38+6 haftalar arasında planlanmalıdır.
- 70-99 mmol/L arası: Doğum 36+0 ile 37+6 haftalar arasında planlanmalıdır.
- ≥ 100 mmol/L: Artmış ölü doğum riski nedeniyle doğum 36. gebelik haftasında veya daha erken (komorbiditeler, çoğul gebelik, preeklampsi, gestasyonel diyabet, önceki gebelikte ICP'ye bağlı ölü doğum öyküsü, şiddetli ve persistan pruritus varlığında) planlanmalıdır.

Doğum zamanlamasına ilişkin kararlar, bireysel risk faktörleri ve klinik durum doğrultusunda verilmelidir. Doğumun 7 gün içerisinde gerçekleşme riski yüksek olan olgularda gestasyonel yaşa göre antenatal kortikosteroid uygulanması önerilmektedir. ICP varlığı vajinal doğum ya da sezaryen endikasyonu açısından tek başına belirleyici değildir.

Kanıt eksikliğine rağmen artmış olumsuz obstetrik sonuçlar nedeniyle ICP tanılı hastalarda doğum sırasında sürekli elektronik fetal kalp hızı izlemi önerilir. Doğum sırasında tekrar safra asidi düzeyi ölçülmesi genellikle uygulanmaz. Ağrı kesici ya da anestezi seçeneklere ilişkin özel bir öneri bulunmamaktadır. Üçüncü evreye yönelik alternatif yönetim stratejilerine dair de kanıt temelli bir öneri mevcut değildir.

POSTPARTUM SONUÇLAR, KONTRASEPSİYON ÖNERİLERİ VE TEKRARLAMA RİSKİ

ICP tanılı gebelerde görülen semptomlar ve ilgili biyokimyasal anormalliklerin postpartum dönemde genellikle 1-2 hafta içerisinde gerilemesi beklenir, ancak bazı olgularda bu durum 4 haftaya kadar uzayabilir. Semptomları devam eden hastalar için yaklaşık 6. haftada yapılacak bir takipte semptomların düzeldiği doğrulanmalı ve safra asitleri ile karaciğer transaminaz düzeyleri yeniden değerlendirilmelidir. Belirtilerin, biyokimyasal anormalliklerin veya atipik klinik özelliklerin devam ettiği nadir olgularda alternatif bir etiyoloji açısından ileri değerlendirme yapılması gerekir. Bu tür durumlarda perinatoloji, hepatoloji veya iç hastalıkları uzmanları ile iş birliği içinde multidisipliner danışmanlık önerilir. Öte yandan, postpartum dönemde karaciğer enzimlerinin ve safra asitlerinin normalleşmiş olması, altta yatan kronik karaciğer hastalığını dışlamaz. Bu nedenle değerlendirme dikkatle yapılmalıdır.

Postpartum görüşme ayrıca aile bireylerinde (özellikle kız kardeşlerde) ICP gelişme riskinin tartışılması açısından da önemli bir fırsat sunar. Eğer ICP 32. gebelik haftasından önce ortaya çıkmışsa hastada %20 oranında ABCB11 veya ABCB4 genlerinde patojenik bir varyant taşıma olasılığı bulunmaktadır. Bu bireylerde genetik, iç hastalıkları veya perinatoloji uzmanları ile genetik test açısından danışmanlık yapılması önerilmektedir. Ayrıca, ICP tanısı almış bireylerde kolesistit, kolelitiazis, pankreas hastalıkları ve ilginç şekilde guatr ile hipotiroidi gelişme riski artmıştır. Hepatobilier sistem hastalıklarına olan bu yatkınlığın bir kısmı, daha önce de belirtildiği üzere, paylaşılan genetik risk faktörlerinden kaynaklanıyor olabilir.

ICP tanısı alan bireylerden doğan bebeklerde biyopsikososyal gelişim normal seyretmektedir, ancak bu çocuklarda ilerleyen yaşlarda metabolik hastalık gelişme riski artabilir. Özellikle 16 yaşına gelindiğinde lipid profillerinde bozulma ve vücut kitle indeksinde (VKİ) artış görülebileceğine dair bulgular mevcuttur.

ICP'nin gelecekteki gebeliklerde tekrarlama riski genel olarak %70 düzeyindedir, eğer genetik yatkınlık mevcutsa bu oran %90'a kadar çıkabilmektedir. Bu nedenle rekürrens riski konusunda hastaya antenatal dönemde bilgi verilmemişse doğum sonrası görüşmede mutlaka danışmanlık sağlanmalıdır.



TJODist Bülteni

Dünya Sağlık Örgütü ICP öyküsü olan bireylerde postpartum dönemde kombine östrojen-progestin içeren kontraseptiflerin kullanımını kabul edilebilir olarak değerlendirmiştir. Bununla birlikte bu bireylerde kombine hormonal kontrasepsiyon kullanımına bağlı olarak gebelik dışı kolestaz gelişme riski de artmıştır. Bu risk daha düşük doz östrojen içeren preparatların tercih edilmesiyle azaltılabilir. Dolayısıyla bu tür kontraseptif kullanımı sırasında kolestaz semptomlarının gelişmesi hâlinde, kombine hormonal kontraseptiflerin kesilmesi gerekmektedir. Öte yandan yalnızca progestin içeren kontraseptiflerin gebelik dışı kolestaz riskini anlamlı düzeyde artırmadığı bildirilmektedir.

SONUÇ

ICP yalnızca gebelik dönemine özgü multifaktöriyel bir karaciğer hastalığıdır. Bu nedenle gebelik takibi yapan tüm sağlık profesyonelleri bu durumun klinik özellikleri, tanı yöntemleri ve güncel tedavi yaklaşımları hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Bu kılavuzun amacı mevcut en güncel kanıtları derleyerek pratik ve klinik açıdan uygulanabilir bir kaynak oluşturmak, böylece standartlaştırılmış bir hasta yönetimi ile en iyi perinatal sonuçlara ulaşılmasını sağlamaktır.

KONGRE ÖZETİ

ISUOG APPROVED ADVANCED PERSPECTIVES IN FETAL HEART AND FETAL CENTRAL NERVOUS SYSTEM ULTRASONOGRAPHY COURSE İSTANBUL

İLERİ DÜZEY FETAL KALP VE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ULTRASONOGRAFİSİ KURSU (3-4 MAYIS)

Özet ve Çeviri: Dr. Melike Makul Öner

1. FETAL EKOKARDİYOĞRAFI: ENDİKASYONLAR VE İÇERİK

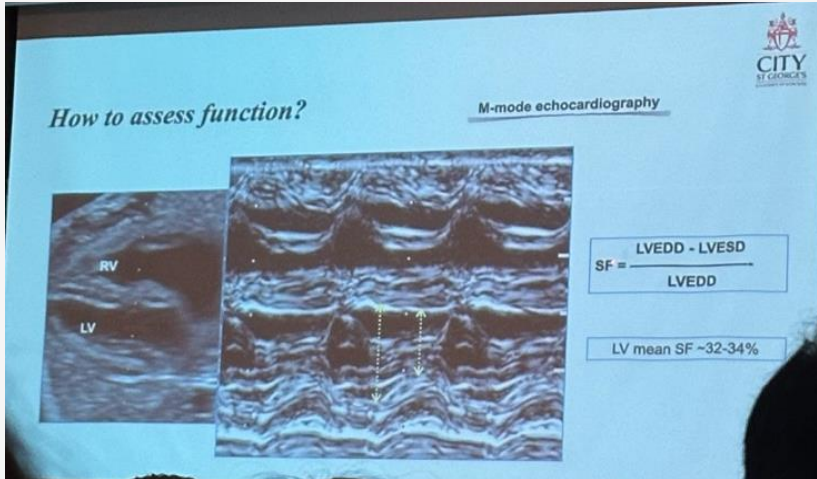
- Fetaleko yapılımasını gerektiren fetal sebepler; ekstrakardiyak anomaliler, nonimmün hidrops, aritmiler, anormal 4 odacık görüntüsü, anormal kardiyak aks gibi kardiyak bulgulardır.
- Maternal sebepler; maternal konjenital kalp hastalıkları, teratojen kullanımı, fetal aritmiye sebep olabilecek otoimmün hastalıklar, diyabetes mellitus, fenilketonuri ve MTHFR enzim defekti gibi metabolik hastalıklardır.
- Ailesel sebepler ise; konjenital kalp hastalığı olan çocuk doğurma öyküsü, babada konjenital kalp hastalığı varlığı, mendelian kalıtılan tuberoskleroz, Noonan sendromu, Di George gibi hastalıklardır.

2. FETAL EKOKARDİYOĞRAFİDE TEKNİKLER VE UYGULAMA MODLARI – DR GİHAD CHALOUHİ

- ‘Doğru color box, doğru PRF, doğru gain ’ile bakmalıyız.
- Hastanın cilt altı yağ dokusu kalınlığı arttıkça görüntü kalitesini artırmak için frekansı artırmak gerekir.
- Cineloop; daha çok görüntü yakalayıp aradığımız kesite daha kolay ulaşmamızı sağlar.
- M mode bir çizgi üzerindeki tüm dokuların hareketini ayırd edip kaydeder.
- Cineloop ve m mode birlikte kullanıldığında oldukça etkilidir. Cineloop ile görüntü aldıktan sonra offline m mode ile çizgi hattını değiştirip farklı dokulardan farklı zaman dilimlerine ait görüntüleri yakalamak mümkündür.
- Yeni çıkan slow flow teknolojisi ilk trimesterde bile pulmoner venleri görebilmemizi sağlamaktadır.
- Yapay zeka ve otomatize USG, biz problemlerin üzerinden geçerken otomatik olarak planları çıkarıp hazırlayabilmektedir.

3. FETAL KARDİYAK MKORFOLOJİ, RİTİM VE FONKSİYON-PROF. DR. JULENE CARVALHO

- Situs için önce lateralite bakmalıyız; normal abdominal situs=normal atriyal situs
- Kardiyak biyometride kapakların genişlikleri ölçülmelidir (Fetal Parameterz sitesi z skorları ve kontrol için şu sıralar oldukça popüler)
- Pulmoner venleri aksiyal kesitte ve 4 oda kesitinde görebiliriz, ideal olarak mutlaka renkli dopler ile değerlendirilmeli.
- İsuog önerilerinde yok ancak bicaval görüntü alınması faydalı olacaktır.
- Ritm hakkında bilgi sahibi olmak için atrium ve ventrikül hareketlerini değerlendirmeli, bunun için de mutlaka M mode değerlendirme yapmalıyız.
- Sol ventrikül fonksiyonu hesaplamak için;



SEPTAL DEFEKTLER, KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI

1. SEPTAL DEFEKTLER

- VSD'ye eşlik eden başka kardiyak anomali varsa prognoz daha kötüdür.
- Perimembranöz VSD'lerin %50'sinde postnatal cerrahi ihtiyacı görülebilir.
- AVSD'de AV kapaklarda offset kaybı görülür.
- İlk trimesterde triküspit regürjitasyon varsa ve tanı koyamıyorsak ilerleyen haftalarda altında AVSD çıkabilir.
- Geniş koronerler ile ASD ayırıcı tanısında akım yönü bize yardımcı olur; koroner genişlemesinde sol SVC olması sebebiyle soldan sağa geçiş olurken ASD'de sağdan sola doğru akım yönü görülür.

2. HİPOPLASTİK SOL KALP SENDROMU (HLHS)

- HLHS olması için sol ventrikülün ya önünde bir darlık vardır; atletik aortik kapak ya da stenoz gibi ya da ventrikülün kendisi yapısal olarak küçüktür.
- Prognozu gösteren bulgulardan biri foramen ovaleden geçen kan akışıdır, bunu değerlendirirken de pulmoner venöz spektrumlu doppler önemlidir.
- M mode değerlendirirken sistolik ve diastolde mesafeler eşit olmamalıdır.
- HLHS'de santral sinir sistemi anomalileri de görülebilmektedir, öncesinde değerlendirme yapıp ilerleye dönemlerde SSS değişikliklerini takip etmek de önemlidir.
- Kritik aort stenozunun ağır kalp yetmezliğine ilerlemesi ancak balon valvuloplasti ile önlenabilir.

3. BİKÜSPİT AORTİK KAPAK, AORT STENOZU VE KRİTİK AORT STENOZU

- Aort kapağı kısa eksen bazal görüntüde tam ortada görülebilir ve mercedes işareti şeklindedir.
- Aortik kapağın 5 oda görüntüsünde görülmesi gerekir, eğer sistolde kapağı görüyorsak kalınlaşmış demektir.
- Foramen ovale flebi sola doğru itilmiş, 3 damar trakea kesitinde ortayı takip etmek zordur, aortada reverse akım görülebilir.
- Dopplerde aortada alizing, pulmoner ben dopplerde ductus akımı gibi a dalgası kaybı görülebilir.
- Bu bulgular daha geç ortaya çıkacağından ve erken tanı önemli olduğundan (postnatal prostaglandin infüzyonu başlayıp ductusu açık tutabilmek için prenatal tanı gerekli) 2. Trimester taraması yaparken aortik kapak psv ölçümü yapılması önerilir, <100 ise normal, 100-140 arasında ise hafif orta aortik kapak stenozu olabilir.
- İntrauterin balon valvuloplasti şu an deneysel uygulanan bir yöntem, hastalara başarı oranlarını ve henüz kesin bir tedavi yöntemi olmadığını vurgulamak gerekir.

4. AORT KOARKTASYONU VE KESİNTİLİ AORTİK ARK

- Aort koarktasyonu tanısı aort ve pulmoner arter asimetrisi değerlendirilerek koyulduğundan zordur.
- 3 damar trakea ve 4 oda kesitindeki bulgulara ek olarak aortik ark ve shelf sign görmek gerekir.
- Günümüzde sol persistan superior vena cava aort koarktasyonuna spesifik bir bulgu olmaktan çıkmıştır.
- Tanı koyarken aortik isthmustaki akut açılanma ve sol subclavian sonrasını ortaya koymaya çalışmalıyız. Güncel olarak asendan ve desendan aorta açısı ve transvers desendan aorta açısı ile ilgili çalışmalar devam ediyor. Carotid subclavian indeks değerlendirmesi de eklenirse 2.trimester ultrasonografisinde tanı koyma başarısı %93'lere yükseliyor.

Tanı koyarken sırasıyla 1) 4 odada sol ventrikül küçük mü 2) 3damar trakea kesitinde aort küçük mü 3) aortik isthmusta akut açılanma var mı sorularıyla sistematik ilerlemek kolay olacaktır.

5. TRİKÜSPİT REGÜRJİTASYONU, TRİKÜSPİT ATREZİ, EBSTEİN ANOMALİSİ VE TRİKÜSPİT ATREZİ

-Ebstein anomalisi ve triküspit kapak displazisinin ayrımını yaparken triküspit kapaktaki regürjitan akımın olduğu yer yardımcı olur, kapak displazisinde jet akım anulus hizasında iken Ebstein anomalisinde regürjitan akım sağ ventrikül içinde inferiora doğru yer değiştirmiştir.

6. PULMONER STENoz VE İNTAKT VENTRİKÜLER SEPTUMLU PULMONER ATREZİ

-4 oda kesitinde sağ ventrikül hipertrofisi, sol ventriküle doğru bulging, pulmoner kapak boyunca türbülant akım ve sonrasında poststenotik dilatasyon görülür.

-Color dopplerde pulmoner arterde alizing gösteren antegrad akım ve psv >100 cm/sn olması tipik bulgulardır.

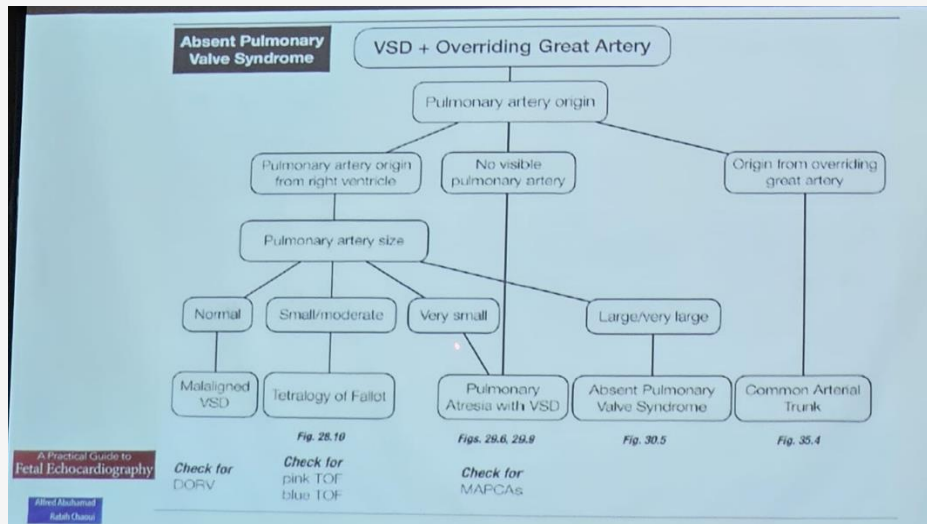
-Pulmoner stenoz vakalarında Noonan sendromu sıklığı %80 oranla oldukça fazla olduğundan mutlaka aklımıza gelmeli.

KONOTRUNKAL ANOMALİLER

1. FALLOT KOMPLEKSİ

-İsimlendirmeyi yaparken Fallot kompleksi demek daha uygun, bu bir spektrum.

-APVSD (absent pulmonary valve syndrome), fallot kompleksinin alt tanılarından biridir ve tanı koymak için belirgin genişlemiş pulmoner arter görülüp color doppler ile bakıp pulmoner arterde geri yönlü akımı görmek gerekir.



2. BÜYÜK ARTER TRANSPOZİSYONU

-Tip 1 DM tanılı annelerle daha çok ilişkili bir tanı

-Rutin ultrasonografide büyük arter çıkışlarını görüp kapakların hareketli olduğunu görmek gereklidir. 4 oda kesitinde TGA tanısı gözden kaçabilir. 5 oda, 3 damar trakea kesitlerini almak lazım.

-DTGA'da aort çıkışında pulmoner arter dallanmasını görüp tanı koyabiliriz, aort ve pulmoner arter çaprazı yoktur ve paralel çıkış seyri gösterirler.

-DTGA tanısı gözden kaçıp postnatal PG infüzyonu yapılmazsa ductus kapanırsa ve prognoz kötü seyreder.

-CTGA tanısı 4 oda kesitinden koyulabilir, 3 damar trakea kesitinde ortada pulmoner arterin ikiye ayrıldığı görülebilir, ek anomali yoksa yenidoğan seyri daha iyidir.

3. ÇİFT ÇIKIŞLI SAĞ VENTRİKÜL

-DORV tanısında fetal kayıp oranı oldukça yüksek, kardiyak anomali dışında ek anomalilerle ilişkisi fazla bu sebeple sendromik bebek olasılığını göz önünde bulundurup ek anomali açısından tarama yapıp hastaya genetik inceleme ve hatta WES'e kadar gitmeyi önermek gerekir.

-İlk olarak 3 damar trakea kesitinde dominant tek bir damar görüp şüphelenebiliriz.

-Color dopplerde obstruktif akım varsa prognoz daha kötü seyredecektir.

-Tanı koyulan hastalara izomerizm ve total pulmoner venöz dönüş anomalisi açısından da bakmak gerekir.

-Ayrıcı tanıda fallot kompleksi, DTGA, turuncus arteriozus bulunur.

4. TRUNKUS ARTERİOZUS

-Sınıflandırma pulmoner arterin çıktığı yere göre yapılır, Tip 1 ve 4 tanısını prenatal koyabiliyoruz.

- Çıkışta tek kalın bir damar ve displastik bir kapak görünümü izlenir, kapakta color doppler ile alising bulgusu ve pulse dopplerde regürjitasyon görülür.

- Displastik kapak ve interrupted aortic ark prognozun kötüye gitmesi açısından önemlidir, intrauterin ölüm ve hidrops gelişimini predikte eder.

-3 damar trakea kesiti çok önemlidir, tek bir arter izlenir, ductus arteriozus gelişmemiştir.

İLERİ FETAL NÖROSONOGRAFİ 1

1. İLERİ FETAL NÖROSONOGRAFİ: ENDİKASYONLAR VE İÇERİK – DR. NİKOS VRACHNIS

- Transvajinal USG ve 3D görüntüleme fetal nörosonografide temel pplanlara ek olarak kullanıldığında daha iyi görüntü almayı kolaylaştırır.
- Asıl zorluk, uygun danışmanlık ve yönetim için patolojiyi kesin olarak teşhis etmektir.
- MR görüntüleme seçili vakalarda tanıyı doğrulamak için kullanılmalıdır.
- MR, gebeliğin ikinci yarısında fetal kortikal gelişimin değerlendirilmesini kolaylaştırır.

2. İLK TRİMESTERDE SAPTANABİLEN ANOMALİLER – DR. GİHAD CHALOUHI

- İlk trimester taraması artık yalnızca NT ölçümü yapılmasını değil, detaylı anatomic tarama yapılması anlamına geliyor, dolayısıyla yens kestiler almamız gerekiyor.
- Ön fontaneli kullanarak posterior fossa ve İT görüntüsü almalıyız. Normal görünmeyen bir midilnine kesit ve İT görüntüsünde mutlaka anomaly aramak gerek.
- Arter ve venlerin görüntülenmesi tanı koymak için faydalanılabilir yeni gelişmelerden gibi görünüyor.
- Korpus kallosum anormalliklerinin 20. haftadan önce kesin tanısını koymak mümkün değil, patognomonik bulgusu eşlik eden arterin yokluğudur.

3. VENTRİKULOMEGALİ

- Ventrikülomegali bir bulgu aslında, buzdağının görünen kısmı gibi, altında başka sebep ne var onu bulmak ve göstermek lazım.
- Ölçüm alırken arka boynuzu değil de atrium kısmını ölçmek gerekir, ISUOG önerilerinde mevcut.
- Değerlendirmeyi yaparken TVUSG dahil tüm kesit ve planlardan faydalanmak lazım, yalnızca ventriküler sistem değil tüm intrakraniyal yapıları değerlendirmek gerekir.
- Vakaları takip ederken seri USG ölçümleri ile değerlendirme önerilir.
- İnvaziv işlem yapılacaksa WES şimdiki güncel bilgilerle gerekli görünmüyor, karyotip ve array analizi yeterli.
- MR görüntülemenin tanıda getrisi az, ağır ventrikülomegalide %18 ek anomaly tanısı koyduruyor.

4. ORTA HAT ANOMALİLERİ – DR. DARIO PALADINI

-Korpus kallosum gelişimi 17. gebelik haftasında histolojik olarak tamamlanmasına rağmen USG ile görüntülenemeyeceğinden 20. gebelik hastasından önce değerlendirilmemelidir, kafa karışıklığına sebep olabilir.

-CC ölçümü yapılacaksa mutlaka TVUSG ile yapılmalı.

-CC agenezisi şüphelendirecek indirekt bulgular transvers kesitte; kolposefali, CSP yokluğu, 3. ventrikülün yukarıya doğru yer değiştirmesi; koronal kesitte CSP yokluğu, ön boynuzların ayırık görülmesi (boğa boynuzu/ bisiklet kolu görüntüsü), 3. ventrikülün elmas şeklinde görüntüsüdür.

-Tanı için en değerli kesit midsagittal kesittir.

-Renkli doppleri tanıda CC tam ya da parsiyel agenezisi düşündürecek bulgular varlığında perikallosal arter devamlılığını görme amaçlı kullanıyoruz.

5. POSTERİOR FOSSA VE SEREBRAL ANOMALİLER- DR. DARIO PALADINI

-Posterior fossa anomalilerini kistik malformasyonlar ve cerebellum hipoplazisi olarak ayırabiliriz. Kistik malformasyonlar; Dandy walker malformasyonu, black poş kisti ve vermian hipoplazisidir.

-İlk trimesterde vermian görülemeyeceğinden vermian hipoplazisi tanısı koyulamazken Dandy walker malformasyonu ve black poş kisti bulgu verebilir. Ayrıcı tanıya giderken koroid pleksus kistine göre mevcut kistik anomalinin yerleşim yeri önem kazanır. Dandy walker ve vermian hipoplazide koroid pleksusun üstünde yerleşim gösteriyorken black poş kistinde koroid pleksusun altında kistik yerleşim görülür. Özellikle erken haftalarda bu alınan koronal kesitte bu yerleşimin görülmesi çok değerlidir.

-Transserebellar çap küçük olduğunda serebellar hipoplazi (simetrik/asimetrik), pontocerebellar hipoplazi ve rhombensefalosinapsis tanıları aklımıza gelmeli ve mutlaka TVUSG kullanarak tanıyı netleştirmeliyiz.

İLERİ FETAL NÖROSONOGRAFİ 2

1. SSS VASKÜLER ANOMALİLERİ

-Yaygın anomaliler değillerdir ve en çok 3. trimesterde tanı koyulur.

-Fetal MR tanıda önemli yere sahiptir.

-Prognoz fetal kardiyak duruma göre belirlenir.

-Prenatal dönemde kateter aracılı embolizasyon yapılan vakalar bildirilmiştir, bu vakaların tersiyer merkezde doğurtulması ve takip ve tedavisinin yapılması önemlidir.

2. İNTRAKRANİAL KİSTİK ANOMALİLER

- Cavum veli interpositi kisti genelde prognoz iyi seyreder, çok büyürse ventrikülomegaliye ve bası ile şifte sebep olabilir.
- Arachnoid kist veni yukarıya doğru deplase eder, en sık görülen kisttir ve genelde iyi seyreder, en çok suprasellar bölgededir.
- Connatal kist monroe önünde, ependimal kist arkasında görülür.
- Perişventriküler lökomalazi TTTS'te beyaz cevher hipoksisi sonucu görülür, kist oluşması için 2-6 hafta geçmesi gerekir.

3. KORTİKAL GELİŞİM KUSURLARI

- HC değeri <3 SD ise mikrosefali tanısı koyulur ve bu hastalardan fetal MR istemek gerekir.
- Makrosefalide frontal bossing görülebilir.
- Cobble stone bulgusu (kaldırım taşı) migrasyon bozukluklarında görülür, yüzeyde nodüller vardır, beyin sapındaki kink görüntüsü spesifiktir.
- Şizensefali gerçek kortikal malformasyonlarda ya da iskemiye bağlı görülebilir.

4. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ TANISI VE İN-UTERO ONARIM İÇİN HASTA SEÇİMİ

- Açık nöral tüp defektlerinin tanısını koyabilmek gerekli, bunun için 1.trimesterde en önemli ipucu düzgün İT görebilmektir. USG ile nöronal doku varlığını anlamak zordur bu sebeple sekonder bulgular olan ventrikülomegali, limon-muz bulgularını tanıyabilmek kolaylık sağlar.
- Defektin seviyesini belirlemede MR ile USG arasında anlamlı fark yok, bu farkı azaltan ise multiplanar yaklaşımla (3D USG) her kesitten defektin yakalanabilmesidir.
- Cerrahi uygulanan fetüslerin; çocuklukta shunt ihtiyacı ve yürüyememe ihtimali belirgin azalmaktadır (MOMS Trial).
- Cerrahide hasta seçiminde en önemli kriterler; gebenin vücut kitle indeksi (>35 olanlarda tüm komplikasyonlar artıyor), gebelik haftası (güncel olarak <26 hafta olarak önerilse de 26-28. Haftalar arasında bildirilen güzel sonuçlar var, fetal dokular daha az frajil ve fetal distress sebebiyle doğum gerçekleşmesi halinde fetal kayıp oranı azalıyor) olarak görünmektedir.

5. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ TANISI, ONARIMI, TEKNİKLERİ VE SONUÇLARI

- Cerrahi tekniklere bakıldığında açık cerrahi (histerotomi) ve fetoskopik cerrahi olarak 2 temel teknik vardır; açık cerrahide standart histerotomi, mini histerotomi ve mikronörocerrahi yöntemleri kullanılırken fetoskopik teknikte perkütanöz ve laparotomi asiste yöntemler kullanılmaktadır.

-Açık ve fetoskopik teknikler arasında en büyük fark dehissens oranı olarak görülmektedir, açık cerrahide daha fazla görülmektedir. Açık cerrahide avantaj olarak koryamniyotik seperasyon daha az görülmektedir.

-Cerrahi >25 hafta gebelikte yapıldığında yenidoğanda shunt ihtiyacı daha fazla olmaktadır.

-Nöral tüp defektleri cerrahisinde prenatal postnatal cerrahide anlamlı fark bağımsız yürüme oranının prenatal cerrahide daha fazla olmasıdır.

6. SAKROKOKSİGEAL TERATOM

-Sakrokoksigeal teratomda mesaneye bası yapaparak oligohidramniyosa sebep olabileceği gibi, transudasyona bağlı polihidramniyos da görülebilir.

-Kistik solid komponenti olanlarda vaskülarite arttıkça hidrops ihtimali de artar.

-Ayırıcı tanıda nöral tüp defektleri vardır, tethered korda bakmak gerekir.

-Kitle >10 cm ve vaskülarizasyon varsa yakın takibe alıp haftada 2-3 kez görmek gerekirken, yalnızca kistik komponent varsa iki haftada bir kez görmek yeterlidir.

-Tedavi seçenekleri; amniyoredüksiyon, kist aspirasyonu, fetal cerrahi, tümör embolizasyonu, lazer ablasyon, RF ablasyondur.

7. SSS HİPOKSİK İSKEMİK LEZYONLARI

-Hipoksik iskemik lezyonlar arteriyel ve venöz olaylar sonrasında gelişebilir.

-Porencefali Tip 1 nekroza bağlı oluşurken Tip 2 kortikal gelişim kusuruyla oluşur.

-Periventriküler lökomalazi; ventriküller çevresindeki kanamaya bağlı iskemik multiple küçük kistler şeklindedir.

-Tip 1 porencefali- şizensefali ayrımını yapmak önemli ancak zordur, ayırım yaparken MR faydalı olur, şizensefalide lezyon çevresinde gri madde varken porencefalide ak madde vardır.

8. SEREBRAL KANAMA

-Hemoraji genelde germinal matriksten kaynaklanır ve sonra ventriküler sisteme sızar.

-Akut dönemde hiperekojen sonra ortası hipoekoik görüntü oluşur, porencefalik kist gelişir.

-Periventriküler ve intraparenkimal kanama; motor gelişim bozukluğu, gelişmede geriliği, şant gereksinimi, epilepsi ve mortalite gibi kötü sonuçlarla ilişkilidir

9. ENFEKSİYONLAR

-CMV en yaygın viral enfeksiyon sebebidir, beyinde kistler, hiperekojen odaklar, subaraknoid mesafede artış sebebi olabilir. 2 haftalık aralıklarla hastayı takip etmek ve 28. haftada fetal MR görmek gerekir.

-Toxoplazma enfeksiyonunda da CMV ile benzer lezyonlar görülür, MR'da bulgu yoksa yenidoğan sonuçları kötü değildir, oküler patolojiler önemlidir.

-Santral sinir sistemini etkileyen enfeksiyonların bulguları birbirine benzerdir, spesifik bulguları pek yoktur ve tümü ayırıcı tanıya girer, sonografik bulgular prognoz öngörüsünde yardımcı olabilir.

10. SSS ANOMALİLERİNDE MR ENDİKASYONLARI

-Ventriküler genişleme, orta hat anomalileri, şüpheli kortikal malformasyonlar, arka fossa anomalileri, anormal fetal beyin ölçümleri gibi fetal USG bulguları varlığında MR çekilmesi endikasyonu vardır.

-Beyin hasarı riskinin olduğu gebeliklerde (TTTS, IUGR, trombositopeni, maternal hipoksi, maternal TORCH enfeksiyonları gibi) USG bulguları olmasa bile MR görünütüleme ile bulgu saptanabilir.

-Lizensefalide mikrosefali varsa USG ile değerlendirme yapmak zor olacağından MR çekilmesi önerilir.

VASKÜLER/ VENÖZ SİSTEM ANOMALİLERİ

1. AORTİK ARK ANOMALİLERİ

-Önce atriyal situs kararını vermek gereklidir çünkü izomerizm ve situs inversus tanıları dışlanmalıdır.

-Tanı için 3 damar ve özellikle 3 damar trakea kesitleri büyük önem taşır.

-Tanı koyduğumuz hastalardan izole sağ aortik ark anomalisi olsa bile mutlaka karyotip analizi ve Di-George paneli bakmalıyız.

-Vasküler ring varlığında solunum ve beslenme problemleri, yenidoğan döneminde cerrahi seçenekler açısından fetus değerlendirilmeli, aileye bilgi verilmelidir.

2. SİSTEMİK VE PULMONER VENÖZ DÖNÜŞ ANOMALİLERİ

-Persistan sol vena cava superior (PSVC) durumunda koroner sinüste dilatasyon beklenir hatta bu genişleme ASD sanılabilir, 3 damar kesitinde pulmoner arterin solunda 4. damar görülmesiyle ayırt edilebilir.

- İnferior vena cava kesintisi batin ve alt ekstremiteden kan retroperitoneal azigos veya hemiazigos sistemi tarafından toplanır ve süperior vena kavaya dökülür.

- Total/Parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi (TAPVR/PAPVR) durumlarında artmış kalp arkası alanı (sol atriyum ile desendan aorta arasındaki mesafe) indirekt bulgulardandır.

-Bu durumlarda heterotaksi sendromları, izomerizm açısından detaylı değerlendirme yapılmalıdır.

FETAL ARİTMİLER

1. FETAL RİTM DEĞERLENDİRMESİ VE DÜZENSİZ KARDİYAK RİTM

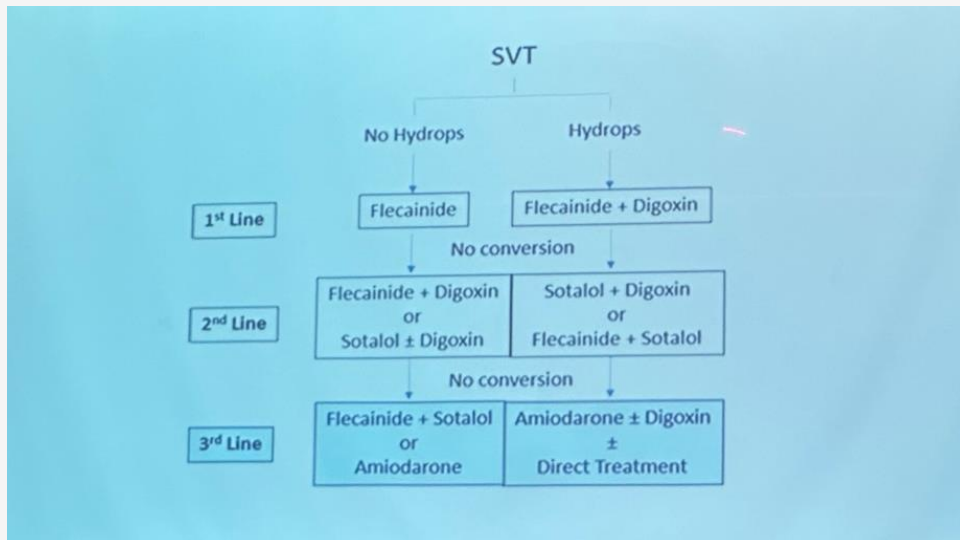
- İrregüler ritimler fetal hayatta görülen anormal fetal atımların veya düzensiz ritimlerin en sık grubunu oluştururlar ve ektopik atıma bağlı gelişirler.
- Yüksek dereceli AV blok (Atriyoventriküler Blok) ikinci veya üçüncü derece AV blok olarak bilinir ve genellikle SSA/SSB gibi antikör nedenli iletişim sistemi problemlerinden kaynaklanır.
- Genel olarak, taşikardiler ve bradikardiler (özellikle bradikardiler) için anatomik bir problem olma olasılığı, irregüler ritimlere göre %50'lere kadar çıkabilir.

2. FETAL BRADİARİTMİLER

- Sinüs bradikardisi fetal hipoksi ve asidoz, maternal hipotiroidizm, maternal medikasyonlar (kalsiyum kanal molekülleri ve annenin kullandığı stereotipler dahil), yapısal anomaliler, uzun QT sendromu, miyokardit ve bazen de merkezi sinir sistemi anomalileri nedeniyle ortaya çıkabilir. Muayene sırasında doppler ile yapılan basınçla ortaya çıkan geçici kısa süreli yavaşlamalar da bu gruba dahildir.
- Bloğun derecesi anlamında PR intervalinin ölçülmesi önemlidir, normal değeri 0.12 ± 0.02 saniye civarındadır.
- Otoimmün aracılı AV ileti defektlerinde SSA ve SSB pozitifliği olması durumunda 16-28. haftalar arasında PR intervali ölçümü yapılmalıdır. Komplet AV blok ve sonrasında gelişebilecek hidropsu önlemek amacıyla erken başlanan hidroksikolorokin faydalıdır. Blok aşamasına gelindiğinde steroid, intravenöz immünoglobulin ve beta-adrenerjik ajanlar kullanılabilir

3. FETAL TAŞİARİTMİLER

- Supraventriküler taşikardi en yaygın fetal taşikardi sebebidir ve vakaların yaklaşık %90 kadarını oluşturur, genelde 220-260 atım/dk düzenli ritimle seyreder, hidropik fetüslerde mortalite oranı %50'nin üzerindedir.



FETAL KARDİYAK TERAPİ

FETAL KARDİYAK MÜDAHALELER

- Kritik aort stenozu, kritik pulmoner stenoz, hipoplastik sol kalp fetal kardiyak müdahale yapılabilir.
- Müdahale esnasında ventriküle giriş için tek şansımız var, tamponada sebep olabileceği için mükerrer giriş komplikasyon riskini artırır.
- Balon valvuloplasti uygulanan fetus patolojisi kritik düzeyde olduğundan terminasyon önerilmiş oluyor, müdahale ancak 26-29.haftalarda yapılıyor.
- Neonatal anatomi ve fizyoloji yalnızca fetal müdahaleler ile değiştirilebilir.
- Fetal pulmoner valvuloplasti geliştirilmeye açık bir yöntemdir.

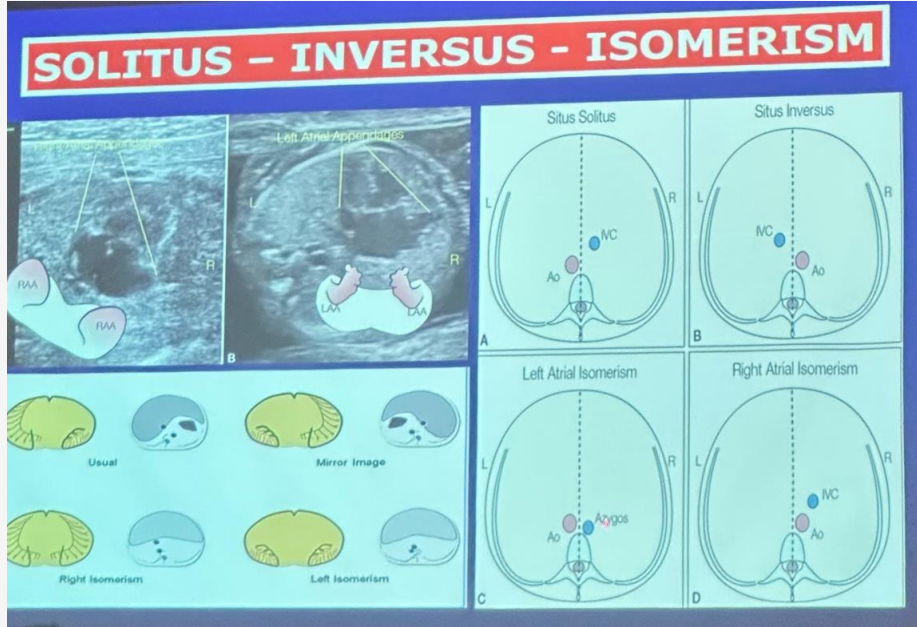
KOMPLEKS KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

1. FETAL KARDİYAK VE SSS HASTALIKLARINA GENETİK YAKLAŞIM

- Genetik hastalıkların tanısında günümüzde karyotip+ array bakıldığında %15-20 tanı koyabiliyorken buna WES (tüm ekzom sekanslama) eklendiğinde tanı oranı %30 daha artar. Her ne kadar adı tüm ekzom sekanslama olsa da tüm ekzomları göstermediğinden genom bakıldığında tanı oranımız %2-5 daha artar. Genom bakılması zaman aldığından şu an yoğun olarak kullanılamamakta ancak zamanla WES'in yerini alacak ve altın standart haline gelecektir.
- Genetik hastalıkların sebeplerinde %50 kadarını bulabiliyoruz, daha fazlasını tanıyabilmek için RNA ve protein metabolitlerini 'multiomics' görmek gerekir.
- Kompozit fenomen; iki veya daha fazla genetik sendromun birlikte görülmesine denir.

2. SİTUS ANOMALİLERİ, HETEROTAKSİ

LAI – RAI – INVERSUS			
	Left atrial isomerism	Right atrial isomerism	Situs inversus
VISCERAL FINDINGS			
Liver	Symmetric, commonly left sided	Symmetric, large, midline, or right sided	Left sided
Aorta and IVC	Azygos continuity with IVC interruption	Juxtaposition of aorta and IVC either on the right or left side	Aorta right and posterior, IVC left and anterior
Gastrointestinal	Stomach commonly right sided, can be on the left side	Stomach can be in the middle or right or left sided	Stomach on the right
	Upper gastrointestinal obstruction	Hiatus hernia with stomach in lower thorax can occur	Normal gastrointestinal tract
Spleen*	Polysplenia	Asplenia	Normal spleen, right sided



3. FETAL KARDİYAK TÜMÖRLER

-Kardiyak tümörler tek olmayabilir, probu kaydırarak tüm kalbi taramak gerekir.
-Rabdomyomlar 32.gebelik haftasından sonra regrese olabilir. Rabdomyom görüldüğünde tuberoskleroza atlamamak ve diğer bulgulara bakmak gerekir, gebenin aile öyküsü alınmalı ve tanı koyulmalıdır. Tanı koyulduğunda tedavi için mTOR inhibitörleri olan Everolimus/ Sirolimus cerrahiye gerek kalmadan regresyonu sağlayabilir ya da neoadjuvan gibi cerrahi öncesi tümör küçültmeyi sağlayabilir.

4. KARDİOMYOPATİLER VE DİĞER MYOKARDİYAL ANOMALİLER

-Primer kardiyomyopati diyebilmek için başka patoloji olmamalı, genetik bir altyapısı bulunmalıdır.
-Dilate kardiyomyopatide her iki kapakta yetmezlik, belirgin perikardiyal efüzyon, myokard kontraktilesinde azalma ve kalp boyutlarında büyüme görülür. Kardiyomyopati ile ayırımında kalbin kasılma fonksiyonunun bozulması dilate KMP tanısına gitmeyi sağlar.
-Hipertrofik KMP'de ventrikül kalınlığının z skoru 2'den büyüktür, ventrikül kasılması değil diyastolde dolumu azalır.
-Ventriküler anevrizma geniş tabanlıdır, kardiak kontraktile azalır (M mode ile değerlendirilir), divertikül ise dar boyunla dışarıya doğru balonlaşma görülür.

5. NADİR KARDİYAK ANOMALİLER

-Cantrell pentalojisi; supraumbilikal abdominal defekt, alt sternum defekti, diafragmatik perikard defekti, ön diafram eksikliği, kardiyak anomalilerin birlikte görüldüğü nadir bir kardiyak anomali kompleksidir.
-Ductus arteriozus anomalileri; oldukça kötü prognozla gider ve intrauterin fetal kayıp riski yüksektir.



TJODist Bülteni

GÜZ DÖNEMİ PAZAR TOPLANTILARI

14 Eylül 2025 – Perinatoloji

Toplantı Sorumluları: Özlem Pata, Rıza Madazlı

12 Ekim 2025 – Jinekolojik Cerrahi

Toplantı Sorumluları: Süleyman Salman, Fuat Demirkıran

23 Kasım 2025 – Jinekoloji

Toplantı Sorumluları: Samet Topuz, Altay Gezer

21 Aralık 2025 – Obstetrik Aciller

Toplantı Sorumluları: Hakan Erenel, Recep Has



TJODist Bülteni



TJOD İSTANBUL Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği



14 Eylül 2025, Pazar



09:30-13:45



Radisson Blu Hotel, Şişli

PERİNATOLOJİ

Toplantı Sorumluları: Özlem Pata, Rıza Madazlı

09:30-10:00 Kahvaltı ve Kayıt

10:00-10:10 Açılış Konuşması: Engin Oral

10:10-11:10 1. OTURUM

Antenatal Tarama ve Takipte Tartışılmalı Konular

Moderatörler: Recep Has, Murat Muşcu

Panelistler: Mucize Eriş Özdemir, Ayşe Keleş, Mert Turgal, Doruk Cevdi Katlan

- İleri Anne Yaşı Kavramı Revize Edilmeli mi?
- Gestasyonel Diyabet Taraması Gerekli mi?
- Gebelikte Tiroid Taranmalı mı?
- Çoğul Gebeliklerde Anöploidi Taramasını Nasıl Yapalım?
- TORCH Enfeksiyonlarını Rutin Tarayalım mı?
- Obez Olguların Takip ve Taramasında Farklılık Var mı?

11:10-12:10 2. OTURUM

Her Yönü ile Preterm Eylem

Moderatörler: Özlem Pata, İbrahim Kalelioğlu

Panelistler: Umut Dilek, Ebru Çelik, Ebru Davutoğlu, Lutfiye Selçuk Uygur

- Preterm Eylem Öngörülebilir mi?
- Preterm Eylem Önlenebilir mi?
- Progesteron - İndometazin - Serklaj Kime Ne zaman?
- Preterm Eylemde Hangi Ajan - Magnezyum Uygulanımı Kime Ne Zaman?

12:10-12:30 Kahve Molası

www.tjodistanbul.org

TJOD İstanbul Şubesi

www.tjodistanbul.org



TJODist Bülteni



TJOD İSTANBUL
Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği



14 Eylül 2025, Pazar



09:30-13:45



Radisson Blu Hotel, Şişli

PERİNATOLOJİ

Toplantı Sorumluları: *Özlem Pata, Rıza Madazlı*

12:30-13:45

3. OTURUM

Doğum Zamanlamasında Arada Kaldığımız Durumlar

Moderatörler: Rıza Madazlı, Oluş Apı

Panelistler: İbrahim Bildirici, Aytaç Yüksel, Tuğba Sivriköz

- Gebelikte Hipertansif Olgularda Doğum Zamanlaması
- FGK (Erken-Geç) Yönetim ve Doğum Zamanlaması
- İkiz Gebeliklerin Yönetiminde Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar ve Doğum Zamanlaması
- İleri Anne Yaşında Doğum Zamanlaması
- Plasenta Yerleşim ve Yapışma Anomalisi Olan Olgularda Doğum Zamanlaması

www.tjodistanbul.org

TJOD İstanbul Şubesi

www.tjodistanbul.org