



TJODist Bülteni

Haziran 2024

Başkandan



Herkese merhaba

Bültenlerimizi yayınlamaya devam ediyoruz. 30 Haziran'da jinekolojik onkolojik oturumumuzu yakın zamanda kaybettiğimiz hocaların hocası diyebileceğimiz jinekolojik onkolojinin gelişmesinde çok büyük emeği olan sayın **Prof. Dr. Ali Ayhan** hocamıza ithaf ettik. Önünde saygıyla eğiliyoruz.

Bundan sonraki her bültenimizde İstanbul'daki üniversite, eğitim ve araştırma hastaneleri ve özel hastanelerin kadın hastalıkları ve doğum bölümlerini inceleyeceğiz. İlk hastanemiz benim de yıllarca eğitim aldığım ve emek verdiğim Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği olacaktır. Eylül ayından itibaren webinarlarımıza ve aylık pazar toplantılarımıza devam edeceğiz. Bunun dışında bu yıl ilk defa olarak İstanbul için asistan eğitim programı hazırlıyoruz. Bu yıl dört ayrı program ile dört tane asistan eğitim programını oluşturacağız.

Herkese keyifli ve sağlıklı bir yaz diliyorum. Eylül ayında buluşmak üzere saygılarımla...

TJOD İstanbul Şubesi Yönetim Kurulu Adına

Başkan

PROF. DR. ENGİN ORAL



TJODist Bülteni

EDİTÖRLERDEN

Değerli Meslektaşlarımız,

Bu ayki bültenimizi büyük bir hüznün ile yayınlıyoruz. Çok değerli jinekolojik onkoloji uzmanı duayen hocamız **Prof. Dr. Ali Ayhan'ı** kaybetmenin derin üzüntüsü içindeyiz. Kendisi hem ulusal hem de uluslararası sayısız bilimsel çalışmaya imza atmış ülkemizi en üst düzeyde temsil etmiştir. Yetiştirdiği binlerce öğrenci, uzman ve akademisyen ile jinekolojik onkoloji camiasının babası olarak nitelendirilen Ali Ayhan hocamızın arkadan gelen bizlere bırakacağı miras insanlık, samimiyet, özveri, çalışkanlık ve bilimselliğin bir arada olduğu bir yaşam tarzı olacaktır. Acımız büyüktür. Hepimizin başı sağolsun.

Haziran ayı bültenimiz ülkemizin en köklü kurumlarından biri olan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın tarihçesini içermektedir. Bu yazıyı hazırlayan **Dr. Kübra Hamzaoğlu**'na çok teşekkür ediyoruz.

Bu ayki sayımızda önceki aylarda olduğu gibi faydalı olacağına inandığımız güncel yayınların özetlerini yayınlıyoruz. **Dr. Atacem Mert Aytekin** sizlere endometriyal hiperplazi ile ilgili bir derlemeyi özetledi. **Dr. Ayşe Özge Şavklı** IVF/ICSI sırasında transfer edilecek embriyo sayısı ile ilişkili bir ESHRE kılavuzunu özetledi. **Dr. Emircan Ertürk** pratikte sık karşılaştığımız problemlerden biri olan hiperemesis gravidarum ile alakalı güncel bir rehberi özetledi. **Dr. Ecem Okşen** gebelikte ve lohusalıkta antikoagulan kullanımı ile ilgili bir derlemeyi özetledi. Faydalanacağınızı, beğenerek okuyacağınızı umuyoruz ve bültene katkıda bulunan tüm meslektaşlarımıza teşekkür ediyoruz.

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
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Perinatoloji



TJODist Bülteni

Tjod İstanbul Yönetim Kurulu //



Dr. Engin Oral
Başkan



Dr. Samet Topuz
2. Başkan



Dr. Ayşe Seyhan
Genel Sekreter



Dr. A. Serdar Açıkgöz
Sayman



Dr. Özlem Dural



Dr. Hakan Erenel



Dr. Funda Güngör Uğurlucan



Dr. Veli Mihmanlı



Dr. Özlem Pata



Dr. Hale Göksever Çelik



Dr. Süleyman Salman



TJODist Bülteni

Bu Sayımıza Katkılarından Dolayı Teşekkürler

Soyadı Sırasıyla

DR. ATACEM MERT AYTEKİN

DR. EMİRCAN ERTÜRK

DR. KÜBRA HAMZAOĞLU

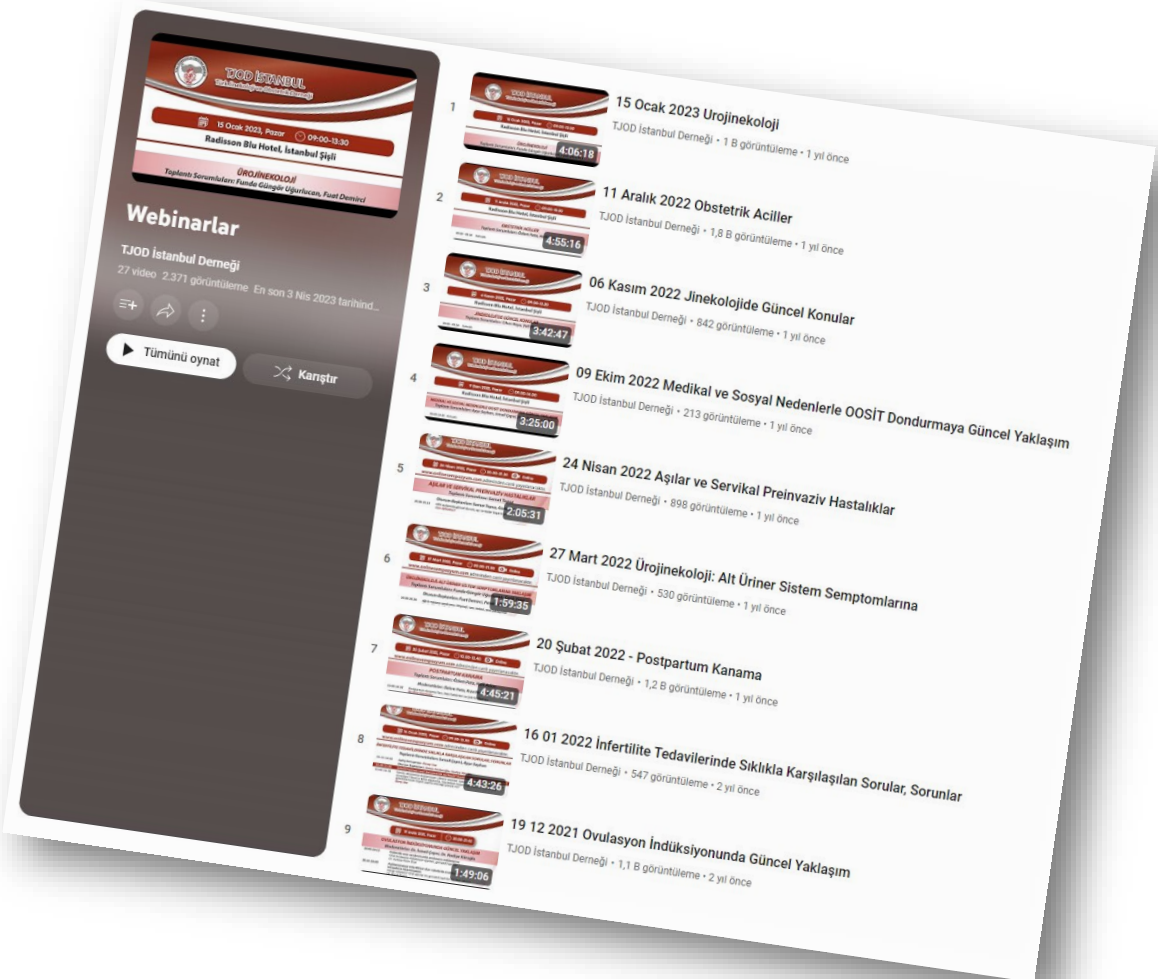
DR. ECEM OKŞEN

DR. AYŞE ÖZGE ŞAVKLI



Youtube Kanalımıza abone olabilirsiniz.

Webinarların tekrarını izleyebilirsiniz.





TJKODist Bülteni

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Tarihçesi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Türkiye'nin en köklü tıp fakültelerinden biridir. Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümü de oldukça uzun ve zengin bir tarihe sahiptir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 1967 yılında İstanbul Üniversitesi bünyesinde kurulmuştur. Bu fakültenin kökenleri de Osmanlı döneminde, 1827 yılında kurulan Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'ye kadar uzanır. Bu okul, Osmanlı İmparatorluğu'nda modern tıp eğitiminin başladığı yer olarak kabul edilir.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, fakültenin kurulmasından bu yana önemli bir bölüm olmuştur. Bölüm, Türkiye'de jinekoloji ve obstetrik alanında hem klinik hem de akademik anlamda öncü rol üstlenmiştir. Bu bölümün gelişimi, Türkiye'deki tıp eğitimi ve uygulamalarının modernleşmesi süreciyle paralel ilerlemiştir.

19. Yüzyıl ve Öncesi

1827: Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'nin kurulmasıyla birlikte kadın hastalıkları ve doğum eğitimi de başlamıştır. Padişah fermanı ile kurulmuş olan "Tıbbiye-i Hümayun" da 1909 yılına kadar, kadın hastalıkları cerrahi bilim dalının bir alt dalı olarak okutulmuştur. Doğum bilgisi ise 1876 yılından 1909 yılına kadar, ebelere bir ders olarak verilmiştir.

1892-93': Yayınlanan Padişah fermanı ile Tıbbiye-i Hümayun'da doğum ve kadın hastalıkları hocası olan Binbaşı Besim Ömer Efendi'nin talebi üzerine İstanbul'da bir doğum kliniği kurulması izni verilmiştir. İlk kadın doğum kliniği, Gülhane'de, Demirkapı olarak bilinen yerde günümüzde İl Sağlık Müdürlüğü tarafından kullanılmakta olan binada Besim Ömer (Akalin) tarafından Türkiye'nin ilk kadın doğum kliniği ve Anabilim Dalımızın başlangıcı olarak "*Demirkapı Viladethanesi*" kurulmuştur. Uzunca bir süre, ebeler tarafından evde doğurtulamayan ve hamile olduğunu ailesinden gizleyen veya genelev kadınları bu doğum evinde doğum yapmak zorunda kalmışlardır. Takip eden günlerde, tıbbiye son sınıf öğrencilerine altı kişilik gruplar halinde nöbet tutturularak doğumhanenin 24 saat açık kalması sağlanmıştır. Bu sayede Doğum Hekimleri yetiştirilmiş ve evlerde doğum yapmanın sakıncaları halka anlatılmaya çalışılmıştır.

20. Yüzyıl ve Sonrası

1909: Viladethane (Doğum Evi),Kadırga'da kurulmuş olan sivil tıbbiyenin binalarına taşınmıştır. Burada, Besim Ömer Paşa, kadın hastalıkları ve doğum ile birlikte ebelik eğitiminin de okullaşmasını sağlamıştır.

Kadın doğum kliniği 1928 'de Haydarpaşa'ya taşınmıştır. Ulu Önderimiz Mustafa Kemal Atatürk'ün 1933 Üniversite reformu sonrasında Anabilim Bilim Dalımız, ülkemizin ilk Üniversitesi olan İstanbul Üniversitesi bünyesi içinde olmak koşulu ile çalışmalarını Haseki Hastanesi'ne taşınarak sürdürmüştür. Üniversite reformu sonrasında eski kadrodan yalnızca Dr.Tevfik Remzi Kazancıgil Haydarpaşa'dan Haseki'ye intikal ederek W.Liepman ile birlikte Üniversiter anlamda kadın doğum kliniğini kurmuşlardır. Bu kadro kliniğimize ve diğer kadın doğum kliniklerine katkılar sağlamış olan çok değerli hocalarımızın yetişmesinde önemli bir görev üstlenmiştir. Bu anlamda Anabilim Dalımız, Ülkemizde kurulmuş olan Kadın-Doğum Kliniklerinin "Anası" olma özelliğini de taşımaktadır.



TJODist Bülteni

1938: Prof. Dr. T.Remzi Kazancıgil öncülüğünde jinekolojik patoloji laboratuvarı kurulmuş, bu konuda Prof. Dr. Servet Güvener ve Prof. Dr. Rıza Onarır'ın yetişmesi sağlanmıştır.

1939: W.Liepmann'ın ölümünden sonra klinik direktörlüğüne Prof. Dr. T. Remzi Kazancıgil gelmiştir.

1967: Anabilim dalımız, Cerrahpaşa'da yapılmış olan binasına taşınmıştır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinin kurulması ile Fakültemizin Anabilim Dalları arasında yer almıştır. İlk yıllarda temel tıp eğitimi ve klinik hizmetler sunulmaya başlanmıştır. Bu dönemden itibaren bölüm, modern tıp eğitime katkı sağlayacak birçok yenilikçi uygulama ve araştırmaya imza atmıştır. Dönemin ilk anabilim dalı başkanı Ord.Prof.Dr.T.Remzi Kazancıgil'dir.

Cerrahpaşa'da faaliyete geçen Anabilim Dalımız Öğretim Üyesi Kadrosu içinde; Prof. Dr.Teyfik Remzi Kazancıgil (Başkan), Dr.Rükneddin Tözüm , Dr. Ziya Üstün, Dr.Kamil Akol, Dr. Servet Güvener, Dr. Cebbar Hülügü, Dr. Rıza Onarır , Dr. Münir Türkent, Dr. Suavi Topçuoğlu, Dr.Yusuf Keçecioglu ve Dr.Şahap Karaaliler yer almıştır.

1970'ler: Modern tıp teknolojileri ve yöntemleri benimsenmiş, bölümde yüksek riskli gebelikler, infertilite tedavisi ve jinekolojik onkoloji gibi alanlarda uzmanlaşmalar başlamıştır.

1989 : Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necati Tolun döneminde, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalının boşaltmış olduğu bina Anabilim Dalımıza katılmıştır. Aynı yıl Anabilim Dalımızda Genel Jinekoloji ve Obstetrik, *Perinatoloji, Jinekolojik Onkoloji ve Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalları* kurulmuştur.

1991 : *Tüp Bebek Ünitesi* açılmıştır.

Bu zaman sürecinde kazandıklarımız yanında kaybettiklerimiz de olmuştur; Anabilim Dalımız kurucusu Ord. Prof. Dr. T Remzi Kazancıgil tarafından kurularak gelişimi sağlanmış olan çok geniş arşivi olan ve kendi konusunda Türk Tıbbına ve Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalının gelişmesinde önemli katkılar sağlamış olan " Jinekolojik Patoloji Laboratuvarı" 2006 yılında faaliyetlerine ara vermek zorunda kalmış, daha sonraki yıllarda Patoloji Anabilim Dalı'na bağlı olarak *Jineko-Patoloji Bilim Dalı'nın* oluşumuna da kaynak teşkil etmiştir.

2000'ler ve Günümüz : Cerrahpaşa Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ileri düzey teknolojiler ve modern tıp uygulamaları ile donatılmıştır. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalımız, Perinatoloji, Jinekolojik Onkoloji ve Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dallarımız ile birlikte yerleşkemizin yeniden planlanması sürecinde geçici olarak taşındığı bölümlerde bütün öğretim görevlilerimiz ve yardımcı sağlık personelimiz ile birlikte eğitim ve sağlık hizmetleri çalışmalarını sürdürmektedir. 1991 den beri faaliyetteki Tüp Bebek Ünitemiz geçici olarak çalışmalarını durdurmak zorunda kalmıştır. Çok yakında Tüp Bebek Ünitemizin de faaliyetlerine başlayacağını ümit etmekteyiz.



TJODist Bülteni

Öne Çıkan Hizmetler ve Faaliyetler

Günümüzde Cerrahpaşa Kadın Hastalıkları ve Doğum Bugün Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, geniş bir akademik kadroya ve ileri düzey tıbbi teknolojiye sahiptir. Bölümde, jinekolojik onkoloji, perinatoloji, infertilite, ürojinekoloji gibi spesifik alanlarda eğitim ve tedavi hizmetleri sunulmaktadır. Ayrıca, bilimsel araştırmalar ve klinik çalışmalarla uluslararası düzeyde önemli katkılarda bulunmaktadır.

Cerrahpaşa Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, tıp öğrencilerinin, uzmanlık öğrencilerinin ve yüksek lisans/doktora öğrencilerinin eğitimini kapsamaktadır. Bölümde yapılan bilimsel araştırmalar, ulusal ve uluslararası düzeyde yayınlanmakta ve önemli tıbbi konferanslarda sunulmaktadır.

Bugün anabilim dalımızda 13 tane profesör, 3 doçent ve 27 türk ve yabancı uyruklu uzmanlık öğrencisinden oluşan zengin eğitim kadrosuyla hizmet vermektedir. Anabilim Dalımız uzun yıllardan beri her yıl 500 dan fazla tıp öğrencisine teorik ve pratik eğitim vererek binlerce hekim ve yüzden fazla Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı yetiştirmiştir. Buradan yetişmiş olan uzmanların görevlerini başarı ile yürüten hekimler Türkiye’de aranan hekimler olduklarını gururla izlemekteyiz.

Sonuç olarak, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Türkiye’de kadın sağlığı ve doğum alanında önemli bir rol oynamaya devam etmektedir. Hem tarihsel kökenleri hem de günümüzdeki yenilikçi yaklaşımlarıyla bu alanda öncü bir merkez olmayı sürdürmektedir. Cerrahpaşa’nın akademik kadrosu, modern tıbbi altyapısı ve ileri düzey hizmetleri ile kadın hastalıkları ve doğum alanında lider bir rol üstlenmeye devam edeceği kesindir.

Anabilim Dalımızın kuruluşundan bugüne kadar olan süreç içinde ülkemizde alanında ilk olan uygulamalar aşağıdaki gibidir:

- 1) İstanbul’da ilk resmi in vitro fertilizasyon ve embriyo transferi (Tüp Bebek) merkezi kurulma (1991)
- 2) Türkiye’de ilk gamete intrafallopian transfer (GIFT)
- 3) Tedavi öncesi over kriyoprezervasyonu yapılan ve kemoterapi sonrası ototropik transplantasyon yapılan meme kanseri hastadan elde edilen Türkiye’nin ilk gebeliği ve bebeğinin (Güneş) dünyaya gelişi (2023)



Clinical Expert Series

CME

Endometrial Hyperplasia

Kari L. Ring, MD, Anne M. Mills, MD, and Susan C. Modesitt, MD

Obstet Gynecol. 2022 Dec 1;140(6):1061-1075. doi: 10.1097/AOG.0000000000004989. Epub 2022 Nov 2.

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ

Anormal uterin kanama, endometriyal patolojilerde en önemli klinik bulgudur. Postmenopozal kanaması olan hastaların %10-20'si hiperplazi veya kanser tanısı alacaktır. Endometrium kanseri, kanser tanılı kadınların %7'sini oluşturmaktadır. Bir kadının yaşamı boyunca endometrial kanser olma riski 1:32'dir. Endometrial kanser en sık görülen jinekolojik malignite olmaya devam etmektedir. Kadın doğum uzmanları; öncü lezyonların önlenmesi, tanısı, histolojisi ve tedavisi konusunda bilgi sahibi olmalıdır.

Tarihsel olarak endometrial hiperplazi atipili veya atipisiz, basit veya kompleks olarak sınıflandırıldı. %1-43 oranında maligniteye ilerleme riski mevcuttur. Malign potansiyele ilişkin jinekologlar arasında fikir birliği bulunsa da tanımlamalarda farklılıklar bulunmaktadır. Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) terimi eski terminolojideki atipik endometrial hiperplaziye karşılık gelmektedir ve endometrioid adenokarsinomun öncü lezyonudur. Endometrial intraepitelyal neoplazi, daha agresif seyreden papiller seröz uterus kanserinin öncü lezyonu olan endometrial intraepitelyal karsinom (EIC) ile karıştırılmamalıdır.

EIN'in kesin ve küratif tedavisi histerektomidir. Bununla birlikte, obezitenin yaygınlığı, fertilitate koruyucu tedavilere yönelik potansiyel istek, değişen oranlarda malign transformasyon riski, tıbbi komorbiditeler ve yaşlanan bir popülasyon, cerrahi olmayan tedavi seçeneklerini gündeme getirir.

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİNİN HİSTOLOJİK TİPLERİ

Endometriyal hiperplazi; mikroskobik olarak daha yoğun proliferatif endometrium olarak tanımlanır, atipisiz ve atipik hiperplazi olarak ayrılabilir. 1994 yılında kabul edilen tanımlamada sitolojik atipi ile birlikte glandüler karmaşıklığı hesaba katarak dört kategoriye ayrılmıştır: basit atipisiz hiperplazi, atipili basit hiperplazi, atipisiz kompleks hiperplazi ve atipili kompleks hiperplazi. Bu sınıflandırma sisteminde en yüksek risk barındıran atipili kompleks hiperplazi tanımlaması patolojiye eşlik eden veya gelişme ihtimali bulunan malignite ilişkili lezyonların bir alt kümesini yakalayamamaktadır. Daha yeni ikili sınıflandırma sistemi ise daha sağlam prognostik güç ve tekrarlanabilirliğe sahiptir, tedavi seçeneklerine uyum daha yüksektir. Bu nedenle tavsiye edilir. Bununla birlikte, bazı jinekolojik patologlar ve onkologlar eski terminolojiye aşinadır ve bu terminolojiye atıfta bulunmaya devam etmektedir; bu nedenle her iki sistemin dilini ve sonuçlarını tanımak önemini korumaktadır.

Atipisiz Hiperplazi (Benign Endometriyal Hiperplazi)

Atipi içermeyen hiperplazi, endometriyal kanser riskinde dört kata kadar artış taşısa da, ilerleme oranı düşüktür. Çoğu vaka, hormonal tedavi ve/veya küretaj ile yönetilebilir, tedavi edilebilir. Mikroskobik olarak, atipi içermeyen hiperplazi, normal proliferatif endometriumu anımsatan, ancak artmış, basit epitelle kaplı glandlarla karakterizedir. Hiperplazi tanısı için gereken kesin bez/stroma oranı tartışmalıdır. Birçok patolog tanı için 2:1 oranı kullanılır, ancak %55'i aşan gland yapısı (bu, 1:1'in biraz üzerinde bir gland/stroma oranına karşılık gelir) uygun morfolojik ortamda hiperplazi kabul edilebilir. Normal çoğalan bezlerde olduğu gibi, atipi içermeyen hiperplazi bezleri de dağınık mitozlar ve nükleer genişleme gösterebilir, ancak belirgin nükleollerin bulunmaması gerekir. Kritik olarak, görünümün tüm proliferasyon boyunca oldukça tekdüze olması gerekir ve morfolojik olarak farklı bir alt klonun varlığı, atipik hiperplaziye ilişkin endişeleri artırır.



TJODist Bülteni

Atipik Hiperplazi (Endometriyal – Endometrioid İntreapitelial Neoplazi)

Atipisiz hiperplazi ile karşılaştırıldığında, atipik hiperplazi belirgin derecede yüksek karsinom riski taşır; hastaların üçte birine bir yıl içinde karsinom tanısı konur. Atipik hiperplazi, daha önce kompleks atipik hiperplazi olarak sınıflandırılan proliferasyonların yanı sıra, kompleks glandüler veya sitolojik atipiye bağlı olarak diğer kategorilere girenlerin bir alt kümesini içerir. Tanısı, ya proliferatif endometriyuma beklenenin ötesinde sitolojik atipi ile birlikte gland artışı ya da benign metaplaziye atfedilemeyen morfolojik olarak farklı glandüler yapıyı içerir.

Belirgin sitolojik atipinin bulunmadığı, morfolojik olarak farklı yapıda proliferasyon içeren bazı hiperplazileri "atipik" olarak sınıflandırma için EIN sistemi kullanılır. Bu sistemde, PTEN mutasyonları ve PTEN ekspresyon kaybının yanı sıra, hem nükleer hem de yapısal özellikleri içeren "D-skoru"na odaklanan ayrıntılı morfolojik ve moleküler araştırmalardan yararlanır. Bu ayrıntılı çalışmalar, normal endometriyuma morfolojik olarak farklı, PTEN eksikliği bulunan proliferatif endometriyal glandlerin, daha belirgin sitolojik atipi taşıyan proliferasyonlarla karşılaştırılabilir risk taşıdığını göstermiştir. Bu tür proliferasyonlarda riskin önceki kriterlere göre hafife alındığı göz önüne alındığında, WHO'nun kadın genital tümörleri sınıflandırması, artık atipik hiperplazi ve EIN için hem tanı kriterlerini hem de terminolojiyi değiştirmiştir ve bu tanımlar artık esasen eşanlamlı hale gelmektedir.

Atipik Hiperplazi ve Endometrial İntreapitelial Neoplazi'nin Endometrial Karsinomdan Ayırımı

Atipik hiperplazi ile düşük gradeli endometrioid karsinom arasındaki mikroskobik ayırım zor olabilir. Çünkü bu patolojiler aynı spektrumda ortaya çıkar. Endometrioid karsinomlar tipik olarak hiperplastik bir endometriyuma meydana gelir ve sıklıkla bir arada bulunur. Malign progresyon, glandlarda bütünlük kaybı görüldüğünde mikroskopta doğrulanır, bu da füzyon ve kribriform büyüme ile sonuçlanır. Atipik hiperplazi ile düşük gradeli endometrioid karsinom arasındaki ayırıcı tanı özellikle küçük örneklerde zor olabileceğinden, patoloğlar zaman zaman biyopsi ve küretaj örneklerini "en az atipik hiperplazi" olarak yorumlayabilir, bu da karsinom tanısı konusunda endişeye neden olmaktadır.

Klinik ve Tanısal Tehlike : Endometrial İntreapitelial Karsinom, Atipik Hiperplazi-Endometrial İntreapitelial Neoplazi ile Aynı Değildir

Atipik hiperplazi-EIN endometrioid neoplazinin öncüsü olmasına rağmen, benzer şekilde adlandırılan "endometrial intraepitelial karsinom-(EIC)" daha agresif seyreden uterin seröz karsinomun öncüsüdür ve endometrioid neoplazi ile ilişkili değildir. Atipik hiperplazi-EIN ve EIC, farklı morfolojik görünümlere sahiptir. Farklı moleküler süreçler içerirler. Hiperplazinin tersine, EIC tanısı mimari yapıyı hesaba katmaz; daha ziyade yalnızca sitolojik özelliklere dayanmaktadır. Üstelik EIC atipik hiperplazi-EIN'den farklı olarak, normal endometriyuma olan tüm benzerliklerini kaybetmiştir; belirgin eozinofilik nükleoller ve polarite kaybı ile belirgin nükleer anormallikler gösterirler.

Her ne kadar PTEN mutasyonlarının atipik hiperplazi-EIN gelişimindeki rolü bulunsa da, EIC TP53 mutasyonları ile ilişkilidir. EIC tanısında patoloğlar, EIC tanısını desteklemek için P53 immün boyası kullanabilirler. P53 boyası bu bağlamda ya yaygın aşırı ekspresyon ya da tam yokluk göstermelidir. Atipik hiperplazi-EIN'de ise wild-type patern görülür. Bazı patoloğlar PTEN immün boyası da kullanmaktadır. Ekspresyon kaybı atipik hiperplazi-EIN için tipiktir; ancak özgüllüğü düşüktür. Bening proliferasyonlarda da görülebileceğinden daha az tercih edilir.

MALİGNİTE PROGRESYON RİSKLERİ

Atipik hiperplazi-EIN'den endometriyal kansere ilerleme riski, Kurman ve arkadaşlarının retrospektif incelemesinde %29 bulunmuştur; endometrial hiperplazisi olan hastalar, ilk biyopsiden histerektomi zamanına kadar en az bir yıl boyunca takip edilmiştir. Daha yeni prospektif veriler histerektomi sırasında %43 oranında kanser birlikteliğini göstermektedir. 1994 yılı ile 2014 yılı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerini karşılayan 477 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, atipik hiperplazinin %13'ünde ve atipisiz hiperplazinin %2,3'ünde ilerleme görülmüştür. Güncellenen sınıflandırmalar kullanıldığında, EIN'lerin %19'unda, EIN dışı vakaların %0,6'sında progresyon görülmüştür.



TJODist Bülteni

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ-ENDOMETRİAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Atipik endometrial hiperplazi-EIN, son derece yaygındır, risk faktörlerinin yanı sıra semptom ve bulguların derhal tanınması, erken tanı ve etkili tedavi için zorunludur. Genel popülasyon için endometrial hiperplazi gelişme olasılığını belirlemek zordur, ancak uterus korpus kanseri gelişme olasılığı ilerleyen yaşla birlikte artar. Doğumdan 49 yaşına kadar bu olasılık 320'de 1'dir ve yaşam boyunca 10 kat artarak doğumdan ölüme kadar 32'de 1'e çıkar. Yakın zamanda yapılan uluslararası bir araştırma uterin kanser oranlarının istikrarlı bir şekilde arttığını belgelemiştir; bu durum hem doğurganlıktaki düşüşe hem de obeziteye artışa atfedilmektedir. Her ne kadar EIN gelişimi ve endometrial kansere ilerleme hem aşırı östrojen hem de obezite ile yakından bağlantılı olsa da, genetik yatkınlıklar, üreme faktörleri ve çevresel maruziyetler dahil olmak üzere birçok başka faktör de rol oynayabilir.

Endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser vakalarının büyük çoğunluğu sporadik olmasına rağmen, hiperplazi ve kanser gelişme riskini önemli ölçüde artırabilen çeşitli kalıtsal sendromlar vardır. En yaygın olanı, DNA mismatch onarım genlerinden (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ve EPCAM) birindeki patojenik bir varyantın neden olduğu, kalıtsal non-polipozis kanser sendromu olarak da bilinen Lynch sendromudur. Bu popülasyonda yaşam boyu kansere yakalanma riski, spesifik patojenik varyanta bağlı olarak %13 ila %57 arasında değişmektedir. Dikkat çekici bir şekilde, kalıtsal olmaktan ziyade edinsel ve riski de arttıran yaygın epigenetik değişiklikler (örn: MLH1' metilasyonu) olabilir. Cowden sendromu (PTEN patojenik varyantı) ve Peutz-Jeghers (STK 11 patojenik varyantı) gibi daha az yaygın olan sendromlar da uterus kanseri riskini belirgin şekilde artırabilir (sırasıyla %9-28 ve %9 yaşam boyu risk). Kalıtsal kanser yatkınlığı olan ailelerin erken tanınması, klinisyenlerin bu yüksek riskli bireyler için daha agresif önleme veya risk azaltma uygulamalarına imkan sağlar.

Obezite, endometriyal hiperplazi ve kanser için en güçlü risk faktörlerinden biridir, obezite düzeyi arttıkça risk artar. Örneğin, menopoz öncesi kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, aynı yaştaki kontrol grubundaki endometrial hiperplazi riski; fazla kilolu kadınlarda 2,3 kat, obezitesi olan kadınlarda (BMI 30-39) 3,7 kat, morbid obezitesi olan kadınlarda (BMI 40 veya daha yüksek) 13 kat artış göstermiştir. Daha önce yapılan çok sayıda incelemede, BMI'daki her 5 birimlik artışın endometriyal kanser riskini 1,39 ila 1,62 arasında arttırdığı gösterilmiştir. Aşırı endojen östrojen üretiminin obeziteyle ilişkili başlıca risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Kronik anovulasyon, androjenlerin adipoz dokuda periferik östrojenlere dönüşümü, seks hormonu bağlayıcı globülinin azalması ve ardından serbest steroid hormonunda artış meydana gelmektedir. Ek olarak obezite, büyümeyi ve potansiyel karsinogenezi teşvik ettiği düşünülen, inflamatuvar ve metabolik değişiklikler de dahil olmak üzere başka değişikliklere de neden olur.

Nulliparite, adet düzensizliği, polikistik over sendromu (PKOS) (PKOS üç kat artmış risk taşıyor ve yaşam boyu endometriyal kanser riski %9'dur), kronik anovulasyon, ileri yaş geç menopoz gibi diğer üreme faktörleri obeziteden bağımsız olarak endometriyal hiperplazi riskini artırabilir. Ek mekanizmalar arasında progesteronla düzenlenen genlerin down-regülasyonu, hiperandrojenizm, luteinize edici hormonun aşırı salgılanması, artan glikoz, hiperinsülinemi, insülin direnci, artan insülin benzeri büyüme faktörü ve inflamatuvar yanıtlar yer alır. Bunların hepsi tümör büyümesini hızlandıran birçok ilgili yolağın aktivasyonuna neden olur. Koruyucu faktörler arasında sigara kullanımı, istemli düşük öyküsü ve kombine oral kontraseptif hap (OKS) kullanımı yer alır.

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİNİN PRİMER ÖNLEME YÖNTEMLERİ

Çoğu kadın doğum uzmanının; daha yüksek risk taşıyan hastaları tanıma, özellikle obezite tedavileri, egzersiz ve ilaç gibi primer önleme seçeneklerinde danışmanlık sunabilmesi önemlidir (Tablo. 1).

Obezitenin endometriyal hiperplazi ve kanser gelişimi ile çok yakından bağlantılı olması nedeniyle, etkili obezite tedavilerinin hem riski azalttığı hem de halihazırda oluşmuş hiperplaziyi etkili bir şekilde tedavi ettiği gösterilmiştir. Kilo verme hem genel sağlık hem de obeziteye bağlı kanserlerin önlenmesi açısından hastalara önerilmelidir. Bariatrik cerrahinin endometrial (ve diğer obezite ile ilişkili) kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca aynı popülasyonda, bariatrik cerrahi sırasında hiperplazisi olan hastalarda (%10'a varan oranda eşlik eden hiperplazi) operasyonun ardından kilo kaybına bağlı hiperplazide düzelme bulunmuştur. Egzersiz, kilo kaybı olmasa bile kanser vakalarının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir ve standart uygulama olarak tüm hastalara önerilmelidir.

Bu hasta popülasyonunda semptomları iyileştirmek ve endometriyal kanser riskini azaltmak için OKS'ler, Depo-Provera (medroksiprogesteron asetat), oral progestinler ve progesteron içeren rahim içi cihazlar (RİA) yaygın olarak kullanılmaktadır. 5 yıllık OKS kullanımı endometriyal kanser riskini %50 oranında azaltabilir. PKOS'lu hastalarda OKS kullanımı, tedavi süresi arttıkça artan %50-70'lik bir risk azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Progesteron içeren RİA'lar da aynı şekilde, kullanım sırasında genel popülasyonda %50'lik bir risk azalmasıyla ve kullanımdan sonra en az 5 yıl boyunca devam eden kanser oranlarının azalmasıyla ilişkilidir.

Tablo 1. Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi için Risk Faktörleri ve Risk Azaltma Seçenekleri

		Hiperplazi / Kanser Riski	Endometrial Kanser Tarama Önerileri	Endometrial Kanser – Önleme Seçenekleri
Genel Popülasyon		32 kadından 1'i yaşamları boyunca endometriyum kanserine yakalanacaktır;sıklığı artmaya devam ediyor.	Tarama yoktur fakat semptomatik hastalarda derhal değerlendirilmesi önerilir.	Normal vücut ağırlığına ulaşılması /korunması Egzersiz OKs yaşam boyu riski %50 azaltır Progesteronlu RİA'lar yaşam boyu riski azaltır
Genetik Hastalıklar				genel popülasyon önerileri; Ameliyattan önce OKS veya RİA değerlendirmesi; Fertilete tamamlanınca histerektomi ile risk azaltıcı cerrahi
	Lynch sendromu	%13-57 yaşam boyu risk	Asemptomatik hastalar 30 ila 35 yaşlarında yıllık endometriyal örnekleme	
	Cowden sendromu	%9-28 yaşam boyu risk		
	Peutz-Jeghers sendromu	9% yaşam boyu risk		

Tablo 1. Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi için Risk Faktörleri ve Risk Azaltma Seçenekleri

Obezite		Hiperplazi: BMI 25-29: 2,3 kat 30-39: 3,7 kat risk 40'tan yüksek: 13 kat risk Kanser: Her 5 birimlik BMI artışı, kanser riskinde 1,39-1,62 artış	tarama yoktur fakat semptomatik hastalarda derhal değerlendirilmesi önerilir.	genel popülasyon önerileri; Bariatrik cerrahi; diğer tıbbi endikasyonlar varsa metformin düşünebilir.
PKOS		Hiperplazi: Üç kat artan risk Kanser: Yaşam boyu kanser riski %9	Öneri yok	genel popülasyon önerileri; diğer tıbbi endikasyonlar varsa metformin düşünebilir.

ENDOMETRİ HİPERPLAZİ / KARSİNOM TARAMASI

Lynch sendromlu veya aşırı obez, en yüksek risk grubu içinde bulunan asemptomatik hastaların bile endometriyal biyopsi veya ultrasonografi ile taramasına yönelik güçlü veya kanıta dayalı bir öneri yoktur. Yüksek riskli genetik mutasyon taşıyıcıları (örn. Lynch, Cowden veya Peutz-Jeghers) için NCCN kılavuzları, endometrial biyopsi ile taramanın düşünülebileceğini belirtmektedir. Genel hasta popülasyonunda taramayı destekleyen hiçbir kılavuz bulunmamaktadır. Asemptomatik, postmenopozal kadınlarda, 10 mm'den büyük endometriyal kalınlık biyopsi ile ileri değerlendirme gerektirir; bu eşğin altında biyopsi gerekli değildir. Kanaması olan postmenopozal kadınlara yönelik önerilerden önemli ölçüde farklıdır; düşük kanser riski açısından güven verici olması nedeniyle endometrial kalınlık 4-5 mm'nin altında ise biyopsi atlanabilir; ancak kanama devam ederse biyopsi gereklidir.

SEMPTOMATİK KADINLARDA ŞÜPHELİ ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ/ KARSİNOM İÇİN TANI YÖNTEMLERİ

Endometriyal hiperplazi veya kanserden şüphelenildiğinde, endometriyal örnekleme zorunludur. Endometrial biyopsi, dilatasyon ve küretaj (D&C) veya histeroskopi +D&C ile tanı koyulabilir. Biyopsi ile kanser tanısı koyulursa, daha fazla histolojik örnekleme yapılmasına gerek yoktur ve kesin tedavi için hasta jinekolojik onkoloğa yönlendirilmelidir. Biyopsi endometriyal hiperplazi veya EIN gösteriyorsa, kesin tedaviye geçmeden önce kanseri dışlamak için ek histeroskopi veya D&C yapılması tartışmalıdır. Ameliyat öncesi D&C'de sadece hiperplazi görülse bile, histerektomi sonrasında endometriyal kanserin bulunma ihtimali %27'dir, dolayısıyla ek prosedürün eklenmesi yine de kanser tanısını dışlamamaktadır. Genel olarak, eğer histerektomi planlanıyorsa ve intraoperatif değerlendirme veya müdahale yapılabiliyorsa, ilave bir D&C; sadece maliyeti artıracak, anestezi altında ek bir prosedür gerektirecektir. Ameliyat öncesi EIN-hiperplazi tanısına eşlik eden kanser oranı göreceli olarak yüksek olmasına rağmen, lenf nodu tutulumu son derece düşüktür.

Ultrasonografi; kolay bulunabilirliği, kullanım kolaylığı ve radyasyon içermemesi nedeniyle jinekolojik değerlendirmenin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Ultrasonografi, adneksiyel veya uterin kitleler gibi pelvik patolojilerin değerlendirilmesinde sıklıkla tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Postmenopozal kanaması olan kadınlarda 4-5 mm'nin altındaki endometrial kalınlık %99 negatif prediktif değere sahiptir, hiperplazi veya kanseri dışlayabilir. Yine de semptomatik kadınlar için altın standart her zaman endometriyal biyopsi olacaktır. Ultrasonografi ile değerlendirmesi yapılan neredeyse 5.000 hastayı içeren bir meta-analizde, 11 mm ve üzeri endometriyal kalınlığa sahip asemptomatik postmenopozal kadınlarda ortalama prevalans %25,5 olduğu (%2 ile %67



TJODist Bülteni

arasında değişmektedir) bulunmuştur. Ek modelleme çalışmalarında, endometrial kalınlığı 11 mm'den fazla olan asemptomatik hastalarda %6,7 oranında endometrial karsinom riski bulunmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi taramaları, endometrial patolojinin ilk değerlendirmesinde sınırlı fayda sağlar ve endometriyal kanserde evreleme amacı dışında kullanılmamalıdır. Başka nedenlerle istenen bilgisayarlı tomografi taramalarında tesadüfen anormallikler bulunursa, endometriyal patolojinin daha iyi değerlendirilmesi için ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme önerilir. Manyetik rezonans görüntüleme mükemmel bir yöntemdir ancak maliyet, zaman ve kontrast ihtiyacı dikkate alındığında ilk inceleme olarak ultrasonografinin yerini almamalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme, endometrial kanser durumunda fertilitte koruyucu tedavi seçenekleri, potansiyel miyometrial invazyonu veya ekstrasuterin hastalığı değerlendirmek için sıklıkla kullanılır.

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Atipik hiperplazi-EIN yönetim stratejisinde hastanın yaşı, fertilitte isteği ve bireysel tıbbi komorbiditeler dikkate alınmalıdır. Bir hatırlatma olarak, EIC tanısı varsa (uterin papiller seröz kanser öncüsü), jinekolojik onkologa yönlendirilmelidir.

Cerrahi Tedavi Seçenekleri

Fertilitesini tamamlamış ve cerrahi için kontrendikasyon bulunmayan atipik hiperplazi-EIN tanılı hastalarda, total ekstrasfasyal histerektomi ile birlikte bilateral salpenjektomi/ooferektomi standart tedavidir. Histerektomi, herhangi bir engel yoksa genellikle minimal invaziv cerrahi yaklaşımla tamamlanır. Atipik hiperplazi-EIN tedavisinde vajinal yaklaşım da düşünülebilir. Ancak olası lenfadenektomi ihtiyacı ve adnekslerin tam olarak değerlendirilememesi ihtimali nedeniyle standart cerrahi seçeneği değildir.

Ooferektomi kararı nispeten basit bir klinik karar gibi görünse de, eş zamanlı endometrial karsinom riskinin yanı sıra hastanın yaşı, aile öyküsü, potansiyel riskler göz önüne alındığında, bu hasta popülasyonunda zor olabilir. Lynch sendromu için ameliyat öncesi genetik danışmanlık ve testlerin kullanılması, histerektomi sırasında ooferektomiden fayda görecektir hastaları da belirleyebilir.

Son olarak, eş zamanlı endometriyal kanserlerin beklenenden yüksek oranı göz önüne alındığında, EIN için cerrahi müdahale artık sıklıkla jinekolojik onkologlar (veya onkoloji desteğine sahip kadın doğum uzmanları) tarafından sentinel lenf nodu haritalaması veya intraoperatif frozena dayalı selektif lenfadenektomi şeklinde yapılmaktadır. Atipik hiperplazi-EIN ile eş zamanlı endometriyal kanser riskine rağmen, EIN ile ilişkili endometriyal kanserlerin çoğunluğu düşük gradeli, erken evre lezyonlardır ve genel olarak lenfatik yayılma riski son derece düşüktür. Bu göz önüne alındığında, rutin pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, hastaların büyük çoğunluğu için aşırı tedaviye yol açacaktır.

Endometriyal kanserin cerrahi evrelemesinde sentinel lenf nodu haritalaması artık standarttır, ancak atipik hiperplazi-EIN tanılı vakalarda rutin sentinel lenf nodu haritalamasını destekleyen yüksek kaliteli kanıtlar mevcut değildir. Retrospektif bir incelemede sentinel lenf nodu haritalaması yapılan atipik hiperplazi-EIN tanılı vakaların %53'ünde nihai patolojide endometriyal karsinom görülmüştür. Hastaların çoğu evre IA'dır ve hiçbirinde pozitif lenf nodu saptanmamıştır. Başka bir retrospektif çalışmada ise, sentinel lenf nodu haritalamasının gereksiz tam lenfadenektomi sayısını azaltsa da spesifik olarak EIN için nod pozitifliği saptanmamıştır. Sentinel lenf nodu haritalaması yapılan hastalarda komplikasyon oranında artış görülmesi de maliyet artışı söz konusudur. Bu göz önüne alındığında, intraoperatif frozen ve seçici lenfadenektomi bu hastada bir alternatiftir. Bu yöntemde ise operasyon süresinin uzaması ve nihai patoloji ile uyumsuzluk gibi sınırlamalar da vardır. Son seçenek ise histerektomiyi gerçekleştirmek ve ek müdahaleler için nihai patolojik sonucunu beklemektir.

Medikal Tedavi Seçenekleri

Fertilitesini korumak isteyen, tıbbi olarak ameliyat edilemeyen veya histerektomi ile kesin tedaviyi reddeden, uygun şekilde danışmanlık alan hastalar, LNG-RİA ile hormonal tedaviye veya sistemik progesteron tedavisine adaydır. Atipik hiperplazi-EIN'li hastaların konservatif tedavisinde uygun adayların ve sonraki değerlendirmelerin ana hatlarını çizecek kanıta dayalı kılavuzlar yoktur; ancak NCCN'in düşük gradeli endometriyal kanserlerin konservatif tedavisi için rehberi EIN hasta popülasyonu için kullanılabilir.



TJODist Bülteni

İlk örnekleme , endometriyumdan yeterli numune alınmasını sağlamak için en azından D&C'yi içermelidir. Eğer LNG-RİA kullanılacaksa eş zamanlı D&C yapılabilir. ACOG optimal örnekleme için olası farklı lezyonun görselleştirilmesi amacıyla D&C'ye ek olarak histeroskopinin de dikkate alınmasını önermektedir. Atipik hiperplazi-EIN'de görüntüleme için özel bir öneri olmamasına rağmen, bu hastaların klinik değerlendirmesinde sıklıkla ultrasonografi kullanılır.

Hormonal tedavinin uygulama şekline ilişkin karar hastanın tercihi, uyumu ve yan etki profiline göre değişebilmektedir. Hiperplazili hastalarda karsinomla karşılaştırıldığında yanıt oranları tipik olarak daha iyidir.

Megestrol tercih edilen sistemik progestin tedavisidir ve genellikle 6 veya 12 saatte bir bölünmüş dozlar halinde 160 mg/gün olarak reçete edilir; ancak birden fazla formülasyon mevcuttur (Tablo 2). Megestrol, kompleks atipik hiperplazi tedavisinde %80'lik bir yanıt oranı ile ilişkilidir. Özellikle sistemik progestinler ve megestrol ile uyum, kilo alımı, bulantı, ruh hali değişiklikleri, venöz tromboemboli riski ve düzensiz vajinal kanama gibi yan etki profili mevcuttur. Bu yan etkilerin, özellikle de kilo alımının, obez hasta popülasyonunda yönetmek zor olabilir. Hastaların yaklaşık yarısı tedaviye uyumsuzluk bildirmektedir.

Tablo 2

Hormonal Ajan	Dozaj
Medroksiprogesteron asetat	10–20 mg/gün (tercih edilir) veya sıklık 12–14 gün/ay
Depo MPA	Her 3 ayda 1 150 mg i.m.
Mikronize vajinal progesteron	100–200 mg/gün (tercih edilir) veya sıklık 12–14 gün/ay
Megestrol asetat	Günde iki kez 80 mg (standart doz), 40-200 mg/gün
Levonorgestrelli RİA	52 mg / 5 yıl RİA

Yan etkiler ve sistemik tedaviye uyum göz önüne alındığında, LNG-RİA ile lokal tedavi, tercih edilen hormonal tedavi stratejisi olarak ön plana çıkmıştır. Kompleks atipik hiperplazi ve erken evre endometriyal kanseri olan kadınlarda LNG-RİA ile ilgili faz II prospektif bir çalışma, 12 ayda hiperplazili hastalarda %90,6'lık bir yanıt oranı bildirmiştir. Menopoz sonrası kadınların progesteron tedavisine yanıt verme olasılığının daha düşüktür. Atipik hiperplazi ve endometriyal karsinomu olan ve LNG-RİA ile tedavi edilen 41 postmenopozal kadın üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, yalnızca %50'sinde tam yanıt kaydedilmiştir.

Hastaların, sistemik veya lokal hormonal tedavi ile konservatif tedavinin, sık takip ziyaretleri ile yakın takip gerektirdiğini ve tedavi yanıtını izlemek için biyopsi tekrarlarını gerektirdiğini anlaması çok önemlidir. EIN'de hormonal tedavinin sıklığı ve süresine ilişkin kanıta dayalı kılavuzlar bulunmamaktadır; ancak yanıtı belgelemek için en azından ilk yıl düzenli biyopsinin gerekli olduğu konusunda fikir birliği vardır Genel olarak hormonal tedaviye yanıt 6 aylık tedaviden sonra görülebilir. Endometriyal biyopsi veya D&C ile her 3-6 ayda bir endometriyal değerlendirme yapılması önerilir. 6-12 aya kadar tam yanıt alınırsa gebelik teşvik edilmelidir. Hasta hamile kalmaya hazır değilse progestin tedavisine devam edilmelidir. Fertilite koruyucu bir endikasyon için hormonal tedavi kullanılıyorsa, fertilitenin tamamlanmasının ardından histerektomi önerilmelidir. 6-12 aylık hormonal tedavide tedaviye yanıt alınamıyorsa histerektomi düşünülmelidir.

Metformin hem PKOS hem de infertilite tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda antikanser ajanı olarak hücreleri duyarılaştırma işlevi görebilecek anti-proliferatif etkilere sahip olma gibi ek bir faydaya da sahip olabilir. Metformin, başka kullanım endikasyonları mevcutsa (örneğin diyabet) hormonal tedavi alanlar için ek bir seçenek olabilir.



TJODist Bülteni

OXFORD

human
reproduction

Human Reproduction, 2024, 39(4), 647-657

<https://doi.org/10.1093/humrep/deae010>

İleri Erişim Yayın Tarihi: 14 Şubat 2024

ESHRE Sayfaları

ESHRE kılavuzu: IVF/ICSI sırasında transfer edilecek embriyo sayısı†

Transfer Edilecek Embriyo Sayısına İlişkin ESHRE Kılavuz Grubu; Alessandra Alteri¹, Gemma Arroyo², Giuliana Baccino³, Laurentiu Craiciunas⁴, Christian De Geyter⁵, Thomas Ebner⁶, Martina Koleva⁷, Klaudija Kordic⁸, Saria Mcheik^{9,*}, Heidi Mertes¹⁰, Dinka Pavicic Baldani¹¹, Kenny A. Rodriguez-Wallberg^{12,13}, Ioana Rugescu¹⁴, Samuel Santos-Ribeiro¹⁵, Kelly Tilleman¹⁶, Bryan Woodward¹⁷, Nathalie Vermeulen⁹, ve Zdravka Veleva¹⁸

¹Obstetrik ve Jinekoloji Bölümü, IRCCS San Raffaele Bilimsel Enstitüsü, Milano, İtalya² Üreme Tıbbı

Servisi, Dexeus Mujer, Dexeus Üniversite Hastanesi, Barselona, İspanya³ NewLifeBank, Madrid, İspanya

⁴Doğurganlık Hizmetleri ve Jinekoloji Bölümü, Newcastle Doğurganlık Merkezi, Newcastle upon Tyne, Birleşik Krallık

⁵Üreme Tıbbı ve Jinekolojik Endokrinoloji (RME), Üniversite Hastanesi, Basel Üniversitesi, Basel, İsviçre⁶ Jinekoloji, Obstetrik ve Jinekolojik Endokrinoloji Bölümü, Kepler Üniversite Hastanesi, Linz, Avusturya⁷ Hasta Temsilcisi, Sofya, Bulgaristan

⁸Hasta Temsilcisi, İcra Komitesi, Fertility Europe, Brüksel, Belçika

⁹ESHRE, Merkez Ofis, Strombeek-Bever, Belçika

¹⁰Felsefe ve Ahlak Bilimleri Bölümü, Gent Üniversitesi, Gent, Belçika

¹¹Zagreb Klinik Hastane Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Tıbbı ve Jinekolojik Endokrinoloji Bölümü ve Zagreb Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zagreb, Hırvatistan

¹²Translasyonel Doğurganlığın Korunması Laboratuvarı, Onkoloji-Patoloji Bölümü, Karolinska Enstitüsü, Stockholm, İsveç¹³ Jinekoloji ve Üreme Bölümü, Üreme Tıbbı Bölümü, Karolinska Üniversite Hastanesi, Stockholm, İsveç¹⁴ Hücreler Bölümü, Ulusal Organ Nakli Ajansı, Bükreş, Romanya

¹⁵Üreme Tıbbı Bölümü, Lizbon Valensiya İnfertilite Enstitüsü (IVI-RMA Lisboa), Lizbon, Portekiz

¹⁶Gent Üniversitesi Hastanesi, Üreme Tıbbı Bölümü, Gent, Belçika

¹⁷X&Y Fertility, Leicester, Birleşik Krallık

¹⁸Helsinki Üniversitesi ve Helsinki Üniversitesi Merkez Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Helsinki, Finlandiya

*Yazışma adresi. ESHRE, Merkez Ofis, BXL7-Building 1, Nijverheidslaan 3, B-1853 Strombeek-Bever, Belçika. E-mail: guide.lines@eshre.eu 0000@deepl.internal <https://orcid.org/0000-0001-5302-4768>

†ESHRE Pages içeriği harici olarak hakem denetiminden geçmemektedir. Bu makale ESHRE Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

ÖZET

ÇALIŞMA SORUSU: Elektif tek embriyo transferi (eSET) yerine çift embriyo transferi (DET) uygulamak için hangi klinik ve embriyolojik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır?

ÖZET CEVAP: Hiçbir klinik veya embriyolojik faktör IVF/ICSI'de eSET yerine DET önerilmesini haklı çıkarmaz.

ŞİMDİYE KADAR BİLİNENLER: DET, daha yüksek çoğul gebelik oranıyla ilişkilidir ve hem anne hem de bebekler için komplikasyonlarda artışa neden olur. Bu komplikasyonlar arasında erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve diğer perinatal olumsuz sonuçlar yer almaktadır. Çoğul gebelik ilişkili riskleri azaltmak için eSET, uluslararası ve ulusal profesyonel kuruluşlar tarafından ART'de tercih edilen yaklaşım olarak önerilmektedir.

ÇALIŞMA TASARIMI, BOYUTU, SÜRESİ: Kılavuz, ESHRE kılavuzlarının geliştirilmesi ve güncellenmesi için yapılandırılmış metodolojiye göre geliştirilmiştir. PUBMED/MEDLINE ve Cochrane veri tabanlarında literatür taraması yapılmış ve Mayıs 2023'e kadar yayımlanmış, İngilizce yazılmış ilgili makaleler dahil edilmiştir. Canlı doğum oranı, kümülatif canlı doğum oranı ve çoğul gebelik oranı kritik sonuçlar olarak kabul edilmiştir.



TJODist Bülteni

KATILIMCILAR/MATERYALLER, YER, YÖNTEM: Toplanan kanıtlara dayanarak, Kılavuz Geliştirme Grubu (GDG) içinde bir fikir birliğine varılana kadar öneriler tartışılmıştır. Kılavuz taslağı son haline getirildikten sonra bir paydaş incelemesi düzenlenmiştir. Son versiyon, GDG ve ESHRE Yürütme Komitesi tarafından onaylanmıştır.

ANA SONUÇLAR VE ŞANSIN ROLÜ: Kılavuz, çoğul gebeliklerle ilişkili tıbbi ve tıbbi olmayan riskler ve transfer edilecek embriyo sayısına karar verirken göz önünde bulundurulması gereken klinik ve embriyolojik faktörler hakkında 35 öneri sunmaktadır. Bu tavsiyeler, 24'ü güçlü ve biri koşullu olmak üzere 25 kanıta dayalı tavsiyeyi ve 10 iyi uygulama noktasını içermektedir. Kanıta dayalı tavsiyelerden yedisi (%28) orta kalitede kanıtlarla desteklenmiştir. Geri kalan tavsiyeler düşük (üç tavsiye; %12) veya çok düşük kaliteli kanıtlarla (15 tavsiye; %60) desteklenmiştir. Kanıta dayalı araştırma eksikliği nedeniyle, kılavuzda gelecekteki çalışmalar için tavsiyeler de açıkça belirtilmiştir.

Alındı: 5 Aralık 2023. **Editöryal karar:** 10 Ocak 2024.

© Yazar(lar) 2024. European Society of Human Reproduction and Embryology adına Oxford University Press tarafından yayınlanmıştır.

Bu, Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) koşulları altında dağıtılan, orijinal çalışmaya uygun şekilde atıfta bulunulması koşuluyla, herhangi bir ortamda ticari olmayan yeniden kullanım, dağıtım ve çoğaltmaya izin veren bir Açık Erişim makalesidir. Ticari yeniden kullanım için lütfen journals.permissions@oup.com adresiyle iletişime geç



TJODist Bülteni

SINIRLAMALAR, DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER: Kılavuz, mevcut kanıtlara dayanarak farklı faktörleri tek tek değerlendirmiştir. Ancak gerçek hayatta, klinisyenlerin kararları her bir hastanın durumuyla ilgili çeşitli prognostik faktörlere dayanmaktadır. Ayrıca, randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar, yüksek kaliteli kanıta dayalı tavsiyeler formüle etmek için çok azdır.

BULGULARIN GENİŞ YANSIMALARI: Kılavuz, sağlık profesyonellerine IVF/ICSI sırasında karar verme sürecindeki en iyi uygulamalara ilişkin mevcut en iyi kanıtlara dayanan açık tavsiyeler ve hastalara iletilmesi gereken ilgili bilgilere ilişkin öneriler sunmaktadır. Ayrıca, bu alanda daha fazla çalışma yapılmasını teşvik etmek amacıyla bir araştırma önerileri listesi de sunulmaktadır.

ÇALIŞMANIN FİNANSMANI/ÇIKAR(LAR): Kılavuz ESHRE tarafından geliştirilmiş ve finanse edilmiş olup, kılavuz toplantıları, literatür taramaları ve kılavuzun yaygınlaştırılması ile ilgili masrafları karşılamıştır. Kılavuz grubu üyeleri ödeme almamıştır. DPB, Merck, Ferring ve Gedeon Richter'den konferanslar için onur ücreti aldığını beyan etmiştir. ESHRE EXCO ve Akdeniz Üreme Tıbbi Derneği üyesi ve Hırvatistan Jinekolojik Endokrinoloji ve Üreme Tıbbi Derneği başkanıdır. CDG, ESHRE EIM Konsorsiyumu'nun geçmiş dönem başkanı ve Human Reproduction Yayın Kurulu'nun ücretli yardımcı üyesidir. IR, toplantılara katılmak için ESHRE ve EDCC'den geri ödeme aldığını beyan etmiştir. OBBCSSR, ECDC Sohonet ve AER'de ücretsiz liderlik rolüne sahiptir. KAR-W, İsveç Kanser Derneği (200170F), Kıdemli Klinik Araştırmacı Ödülü, Radiumhemmet's Forskningsfonder (Dnr: 201313), Stockholm İlçe Konseyi FoU (FoUI-953912) ve Karolinska Institutet (Dnr 2020-01963), NovoNordisk, Merck ve Ferring Pharmaceuticals'tan klinik araştırmacılar için hibe ve kuruma fon sağladığını beyan etmiştir. İsveç Sağlık ve Refah Bakanlığı'ndan danışmanlık ücreti almıştır. Roche, Pfizer ve Organon'dan başkanlık ve dersler için onur ücreti almıştır. Organon'dan toplantılara katılımı için destek almıştır. Merck, Nordic ülkeleri ve Ferring için danışma kurullarına katılmıştır. Merck ilaç ve Ferring'den klinik öncesi araştırma için time-lapse ekipman ve kuruma ödemeli hibeler aldığını beyan etmiştir. SS-R, Roche Diagnostics, Organon/MSD, Theramex ve Gedeon-Richter'den araştırma fonu almıştır. Organon/MSD, Ferring Pharmaceuticals ve Merck Serono'dan danışmanlık ücreti almıştır. Ferring Pharmaceuticals, Besins, Organon/MSD, Theramex ve Gedeon Richter'den konferanslar için onur ücreti aldığını beyan etmiştir. Gedeon Richter toplantılarına katılmak için destek almış ve T-TRANSPORT çalışmasının Veri Güvenliği İzleme Kuruluna katılmıştır. ESHRE SQART özel inter-est grubunun yardımcısıdır. IVI Lisboa'da hisse senedi opsiyonlarına sahiptir ve Roche Diagnostics ve Ferring Pharmaceuticals'dan ekipman ve diğer hizmetleri almıştır. KT, Merck Serono ve Organon'dan konferans vermek için onur ücreti aldığını beyan etmiştir. EDQM'nin güvenlik danışma kurulu üyesidir. ICCBBA yönetim kurulunda liderlik rolüne sahiptir. ZV, toplantılara katılmak için ESHRE'den geri ödeme almıştır. Ayrıca ESHRE ve Juhani Aaltonen Vakfı'ndan araştırma bursları almıştır. EHSRE SQART özel ilgi grubunun eş-dinatörüdür. Diğer yazarların beyan edecekleri herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

YASAL UYARI: Bu kılavuz, hazırlandığı tarihte mevcut olan bilimsel kanıtların dikkatlice değerlendirilmesinden sonra elde edilen ESHRE'nin görüşlerini temsil etmektedir. Belirli hususlarda bilimsel kanıt bulunmaması halinde, ilgili ESHRE paydaşları arasında bir fikir birliği sağlanmıştır. Bu klinik uygulama kılavuzlarına uyulması başarılı veya spesifik bir sonucu garanti etmediği gibi bir bakım standardı da oluşturmaz. Klinik uygulama kılavuzları, her bir başvuruda klinik muhakemenin uygulanması ihtiyacının ya da bölgeye ve tesis türüne bağlı varyasyonların yerini almaz. ESHRE, klinik uygulama kılavuzlarıyla ilgili olarak açık veya zımnî hiçbir garanti vermemekte ve özellikle ticari elverişlilik ve belirli bir kullanım veya amaca uygunluk garantilerini hariç tutmaktadır (tam feragatname <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal> adresinde mevcuttur).

Anahtar Kelimeler: IVF / ICSI / embriyo transferi / tek embriyo transferi / çift embriyo transferi / canlı doğum oranı / çoğul gebelikler / tıbbi riskler

Giriş

Elektif tek embriyo transferi (eSET), güvenli ve etkili ART için tercih edilen yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Şu anda bu, birçok uluslararası ve ulusal profesyonel kuruluş tarafından önerilmektedir (*De los Santos ve ark., 2016; ASRM, 2021*). Avrupa'da bu tavsiyeler, çift embriyo transferi (DET) oranının azalmasına ve bir seferde yalnızca bir embriyonun elektif transferinin artmasına yol açmıştır (*Kupka ve ark., 2014; Wyns ve ark., 2021, 2022*). Bununla birlikte, veriler eSET uygulamasında hala önemli farklılıklar olduğunu ve yıllık incelemelerinde de görüldüğü gibi tavsiyelere tüm ülkelerde eşit şekilde uyulmadığını göstermektedir (*Sunderam ve ark., 2022; Wyns ve ark., 2022*).

Sağlık profesyonellerine ve sağlık çalışanlarına

ESHRE, mevcut en iyi kanıtlara sahip hastalara IVF/ICSI sırasında transfer edilecek embriyo sayısına ilişkin bir kılavuz geliştirmiştir. Bu kılavuz transfer edilecek embriyo sayısına karar verirken göz önünde bulundurulması gereken tıbbi ve tıbbi olmayan faktörleri değerlendirmektedir.

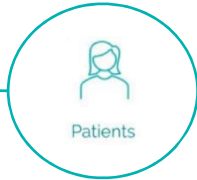
Materyaller ve yöntemler

Kılavuz, ESHRE kılavuzları için evrensel olarak kullanılan ve iyi belgelenmiş bir metodoloji izlenerek geliştirilmiştir

(*Vermeulen ve ark., 2019*). Özetle, Kılavuz Geliştirme Grubu (GDG) PICO formatında (Hasta, Müdahale, Karşılaştırma, Sonuç) yapılandırılmış 22 soru formüle etmiştir. Literatür taramaları, başlangıçtan Mayıs 2023'e kadar veri tabanlarında (PUBMED / MEDLINE ve Cochrane kütüphanesi) İngilizce yazılmış çalışmalarla sınırlandırılarak yapılmıştır. Bu kılavuzda dikkate alınan kritik sonuçlar, başlanan siklus başına kümülatif canlı doğum oranı (CLBR) ve başlanan siklus başına LBR ve çoğul gebelik oranı açısından etkinliktir. Toplam 17.700 makale taranmış ve ilgili çalışmalar PICO sorularına göre seçilmiş, kalite açısından değerlendirilmiş ve kanıt tabloları ile bulguların özeti tablolarında özetlenmiştir. Mayıs 2023'ten sonra yayınlanan üç ilgili makale GDG üyeleri tarafından seçilmiş ve uygun olan yerlere eklenmiştir. GDG toplantıları sırasında, kanıtlar ve taslak tavsiyeler önceden gönderilmiş ve grup içinde fikir birliğine varılana kadar tartışılmıştır. Her öneri güçlü veya koşullu olarak sınıflandırılmış (*Şekil 1*) ve destekleyici kanıtların gücüne göre bir derece verilmiştir (*Andrews ve ark., 2013*) (Yüksek 8888-Orta 8880- Düşük 8800-Çok düşük 8000). Kanıt yokluğunda, GDG hiçbir tavsiye veya klinik uzmanlığa dayalı bir iyi uygulama noktası (GPP) formüle etmemiştir. Kılavuzun taslağı ve paydaşların yeniden görüşüne yönelik bir davet ESHRE web sitesinde yayımlanmıştır. Kişisel davetler

GÜÇLÜ ÖNERİ

Sizin durumunuzdaki hastaların çoğu önerilen eylem tarzını isteyecek ve sadece küçük bir kısmı istemeyecektir



Hastaların çoğu önerilen tedaviyi almalıdır



Tavsiye çoğu durumda bir politika olarak benimsenebilir



KOŞULLU ÖNERİ

Sizin durumunuzdaki insanların çoğu önerilen eylem tarzını isteyecektir, ancak birçoğu istemeyecektir

Farklı hastalar için farklı seçenekler uygun olacaktır ve klinisyenler hastaların kendi değerleri ve tercihleriyle tutarlı bir karara varmalarına yardımcı olmak için daha fazla çaba göstermelidir (paylaşılan karar -yapma)

Politika oluşturma, önemli tartışmalar ve birçok paydaşın katılımını gerektirecektir



TJODist Bülteni

Şekil 1. Güçlü ve koşullu tavsiyelerin yorumlanması. Hastaların (üst panel), klinisyenlerin (orta panel) ve sağlık hizmeti politika yapımcılarının (alt panel) bakış açılarından güçlü ve koşullu tavsiyelerin önerilen yorumu.

İlgili tüm paydaşlara gönderilmiş ve iki ulusal dernek (İspanya Klinik Kimya Derneği Komisyonu (SEQC) ve Kazakistan Üreme Tıbbı Derneği (KARM)) de dahil olmak üzere 15 ülkeyi temsil eden 19 hakemden toplam 71 yorum alınmıştır. Tüm görüşler GDG tarafından ya kılavuzun içeriğinin uyarlanması ya da hakemlere yanıt verilmesi yoluyla işleme alınmıştır. İnceleme süreci, ESHRE web sitesinde (www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Embryo-transfer) yayınlanan inceleme raporunda özetlenmiştir. Bu kılavuz yayımlandıktan 4 yıl sonra güncellenmek üzere değerlendirilecek ve yayımlandıktan 2 yıl sonra güncellenme ihtiyacının ara değerlendirmesi yapılacaktır.

Sonuçlar

Kilit sorular ve öneriler

IVF/ICSI sırasında transfer edilecek embriyo sayısına ilişkin ESHRE kılavuzu karar verme sürecinde dikkate alınması gereken klinik, embriyolojik ve diğer faktörlere ilişkin 22 temel soruyu yanıtlayan 25 öneri ve 10 GPP sunmaktadır ([The ESHRE Guideline Group on the Number of Embryos to Transfer During IVF/ICSI, 2023](https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Embryo-transfer)).

Mevcut belge tüm kilit soruları özetlemektedir ve kılavuzda yer alan tavsiyeler. Her bir tavsiye için daha fazla arka plan bilgisi ve destekleyici kanıtlar kılavuzun tam versiyonunda bulunabilir.

kılavuza www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Embryo-transfer adresinden ulaşabilirsiniz.

Birden fazla embriyo transferinden önce gebelikle ilgili hangi riskler ve sorunlar göz önünde bulundurulmalıdır?

Çoğul gebelik/doğum ile ilgili tıbbi riskler

Birden fazla embriyo transferinden önce göz önünde bulundurulması gereken tıbbi riskler, maternal, fetal ve neonatal komplikasyon oranlarının daha yüksek olmasıdır (D'Souza ve ark., 1997; Makhseed ve ark., 1998; Pinborg vd., 2004; van Heesch vd., 2014; Li vd., 2015; Perkins vd., 2015; Bu vd., 2016; Santos-Ribeiro vd., 2016; Eapen vd., 2020; Gupta vd., 2020; Sites vd., 2020; Luke vd., 2021; Anzhel vd., 2022; Cirillo vd., 2022; Wang vd., 2022; Rodriguez-Wallberg ve diğerleri, 2023).

Güçlü
888○

GDG, >1 embriyo transferi düşünüldüğünde, hastaya gebelik kaybı, dış gebelik, preeklampsi, gestasyonel diyabet, antepartum ve postpartum hemoraji, sezaryen, ölü doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım yatışı ve çoğul gebeliklerle ilişkili yenidoğan ölümü riskinin daha yüksek olduğu konusunda net bilgi verilmesini önermektedir. GDG ayrıca, >1 embriyo transfer edilmesi durumunda hastaların ek bir onay formu imzalamasını önermektedir.

JES

Çoğul gebelik/doğumun mali sorunları

Çoğul gebeliklerin obstetrik bakımı ve ikiz ve üçüzlerin pediatrik bakımı ile ilgili artan doğrudan maliyetlerin dikkate alınması önerilmektedir (Gerris ve ark., 2004; Koivurova ve ark., 2004, 2007; Lukassen ve ark., 2004, 2005; Motohashi vd., 2004; Fiddlers vd., 2006; Kjellberg vd., 2006; Veleva vd., 2009; Chambers vd., 2014; Velez vd., 2014; Hernandez Torres vd., 2015; van Heesch vd., 2015; Carpinello vd., 2016).	Güçlü 888○
Çoğul gebeliklerde hastalık izinleri, reçetesiz ilaçlar ve hasta bir çocuk nedeniyle üretkenlik kaybı nedeniyle artan dolaylı maliyetlerin dikkate alınması önerilmektedir (Fiddlers ve ark., 2006; Kjellberg vd., 2006; Stillman vd., 2009).	Güçlü 88○○
GDG, maliyetle ilgili bilgilerin tedavi planlaması aşamasında hastalara verilmesini ve onlarla tartışılmasını önermektedir.	JES

Çoğul gebelik/doğumun psikolojik sorunları

Klinisyenler, doğum sonrası ruh sağlığı, duygusal sıkıntı ve olası evlilik sorunları açısından çoğul gebeliklerin olası komplikasyonlarının yanı sıra kişilik özelliklerinin, sosyodemografik faktörlerin ve aile yapısının ebeveynlerin ve çocukların ruh sağlığı üzerindeki etkisini doğan çocuk sayısına bakılmaksızın göz önünde bulundurmalıdır (Boivin ve ark., 2005; Golombok ve ark., 2007; Spinelli ve ark., 2013; Noy vd., 2014; Wenzel vd., 2015; van den Akker vd., 2016; Anderson vd., 2017; De Roose vd., 2018; Porat- Zyman vd., 2018).	Güçlü 88○○
GDG, tedavi planlaması aşamasında hastalara olası psikososyal komplikasyonlar hakkında bilgi verilmesini tavsiye etmektedir.	JES

Hangi kişisel, düzenleyici ve geri ödeme faktörlerinin transfer edilecek embriyo sayısı kararını etkilemesi beklenmektedir?

Hasta tercihleri, düzenleyici faktörler ve geri ödeme politikaları embriyo transferi uygulamalarını etkilemektedir.

Sosyal, yasal ve ekonomik faktörler

GDG, eSET uygulamasını teşvik eden yasama ve sağlık sigortası politikalarını teşvik eder.	JES
---	-----

Kadın yaşı

eSET yerine DET uygulama kararı kadının yaşına göre verilmemelidir.	Güçlü 88○○
38 yaşından küçük kadınlara eSET uygulanmalıdır (Veleva ve ark., 2006; Lawlor ve Nelson, 2012; Niinimaki ve ark., 2013; Mancuso ve ark., 2016; Tannus ve ark., 2017; Arab ve ark., 2020; Ma ve ark., 2022).	Güçlü 888○
38 yaş ve üzeri kadınlara eSET uygulanmalıdır (Veleva vd., 2006; Niinimaki vd., 2013; Tannus vd., 2017; Mejia vd., 2021).	Güçlü 8○○○

Yumurtalık yanıtı

Normal yanıt verenler için eSET önerilir (Moustafa ve diğerleri, 2008).	Güçlü 8○○○
GDG, düşük veya yüksek yumurtalık yanıtı olan hastalarda eSET'i önermektedir.	JES

Endometriyum ile ilgili kriterler

Taze embriyo transferi döngülerinde eSET yerine DET gerçekleştirme kararı endometriyal özelliklere dayanmamalıdır (Huang ve ark., 2020).	Güçlü 8○○○
Dondurulmuş embriyo transferi döngülerinde eSET yerine DET gerçekleştirme kararı endometriyal özelliklere dayanmamalıdır (El-Toukhy ve ark., 2008).	Güçlü 8○○○

Donör oositleri ve bağışlanan embriyolar ile tedaviler

Donör oositleri ile YÜT uygulanan hastalar için yalnızca eSET uygulanmalıdır (Clua ve ark., 2015; Acharya ve ark., 2016; Jeve ve ark., 2016; Fishel ve ark., 2017; Mersereau ve ark., 2017; Arab ve ark., 2020).	Güçlü 888○
Bağışlanan embriyolarla YÜT uygulanan hastalar için yalnızca eSET uygulanmalıdır (Peigne ve ark., 2023).	Güçlü 8○○○

Gebelik taşıyıcıları

Gestasyonel taşıyıcılar için yalnızca eSET uygulanmalıdır (Wang ve ark., 2016; Namath ve ark., 2021).	Güçlü 8○○○
GDG, hem gebelik taşıyıcılarına hem de ebeveyn adaylarına DET'in taşıyıcı gebeliklerde daha yüksek	JES



TJODist Bülteni

ART uygulanan çiftler/bireyler için (E) SET yerine DET uygulanmasına karar verirken hangi klinik kriterler faktör olarak dikkate alınmalıdır?

Önceki başarısız ART tedavileri

ESET yerine DET uygulama kararı, önceki başarısız ART tedavilerinin sayısına dayanmamalıdır ([Monteleone ve ark., 2016](#)). Güçlü 8000

Kısırlık süresi

ESET yerine DET uygulama kararı infertilite süresine göre verilmemelidir ([Yılmaz ve ark., 2013](#); [Monteleone ve ark., 2016](#)). Güçlü 8000

Önceki hamilelik/canlı doğum

ESET yerine DET uygulama kararı, önceki gebeliklere veya ART'den elde edilen canlı doğumlara dayandırılmamalıdır ([Luke ve ark., 2015](#)). Güçlü 8000

gebelik ve perinatal komplikasyon riski ile ilişkili olduğu konusunda danışmanlık verilmesini önermektedir.

YÜT uygulanan çiftler/bireyler için (E)SET

yerine DET uygulanmasına karar verirken embriyo ile ilgili hangi kriterler faktör olarak dikkate alınmalıdır?

Taze embriyo transfer döngüleri

Bölünme aşaması

Taze bölünme aşamasındaki embriyo transferinde, eSET yerine DET gerçekleştirme kararı embriyo kriterlerine dayanmamalıdır ([Martikainen ve ark., 2001](#); [Thurin ve ark., 2004](#); [Le Lannou ve ark., 2006](#); [Fauque ve ark., 2010](#); [Hatörnaz ve ark., 2016](#); [Aldemir ve ark., 2020](#)).

Güçlü 8880

Blastosist aşaması

Taze blastokist transfer döngülerinde, eSET yerine DET gerçekleştirme kararı blastokist morfolojisi/kalitesine dayanmamalıdır (Abuzeid ve ark., 2017); Aldemir vd., 2020; Hill vd., 2020; Theodorou ve diğerleri, 2021).

Güçlü
888○

Dondurulmuş embriyo transfer döngüleri

Vitriyifi edilmiş-ısıtılmış tedavilere ilişkin araştırmaları rapor ederken GDG, vitrifikasyon ve/veya trans-fer

JES

için minimum embriyo kriterlerinin yanı sıra çözdürme ve ısıtma için cihazların veya embriyoların seçimine ilişkin ayrıntıların da dahil edilmesini önermektedir (örn. rastgele seçilmiş veya en iyi kaliteye sahip ilk embriyoların seçilmesi gibi kalite kriterlerine göre).

GDG, SET uygulamasını kolaylaştırmak ve izlenebilirlik amacıyla cihaz başına bir embriyonun kriyoprezervasyonunu önermektedir.

JES

Kriyoprezerve edilmiş-ısıtılmış bölünme aşaması

Dondurulmuş-ısıtılmış bölünme aşaması embriyo transfer döngülerinde, SET yerine DET uygulama kararı embriyo kriterlerine dayanmamalıdır (Thurin ve ark., 2004; Hyde ve Granskog ve ark., 2005; Le Lannou ve ark., 2006; Salumets ve ark., 2006; Moustafa ve ark., 2008; Lopez Regalado ve ark., 2014; Racca ve ark.,

Güçlü
888○

2020; Zhu ve ark., 2020).

Vitriyifi edilmiş-ısıtılmış blastokist aşaması

Vitriyifi edilmiş-ısıtılmış blastokist transfer döngülerinde, vitriyifi edilmiş blastokistin kalitesine bakılmaksızın

Güçlü
8○○○

SET uygulanmalıdır (Van Landuyt ve ark., 2011; Liu ve ark., 2014; Dobson ve ark., 2018; Park ve ark., 2019; Arab ve ark., 2020; Chen ve ark., 2020; Wang ve ark., 2020; Zhu ve ark., 2020).

ART uygulanan herhangi bir hastada

İkiden fazla embriyo transferinin uygulanması daha yüksek dereceli gebeliklerin risklerini göz önünde bulundurarak?

İkiden fazla embriyo transferi

İkiden fazla embriyo transferi önerilmemektedir (Salha ve ark., 2000; Ng ve ark., 2001; Combelles ve ark., 2005; Elizur ve ark., 2005; Setti ve ark., 2005; Heijnen ve ark., 2006; Clayton ve ark., 2007; Berin ve ark., 2010; Sun ve ark., 2012; Li ve ark., 2015; Perkins ve ark., 2015; Bu ve ark., 2016; Richter ve ark. vd., 2016; Ruhlmann vd., 2017; Pi vd., 2020; Anzhel

Güçlü
8○○○

vd., 2022; Cirillo vd., 2022).

YÜT uygulanan herhangi bir hastada implantasyon sonrası embriyo redüksiyonu ile ikiden fazla embriyo transferi işlemin riskleri göz

önünde bulundurulacak uygulanmalı mıdır?

Foetal reduction

Çoklu embriyo transferini takiben yüksek dereceli çoğul (HOM) gebe kalan hastalarda, maternal komplikasyon riskini azaltmak için fetal redüksiyon düşünülebilir (Groutz ve ark., 1996; Anthoulakis ve ark., 2017; Zipori ve ark., 2017; Liu ve ark., 2019; Jin ve ark., 2020).

Koşullu
8○○○

(E)SET yerine çoklu ple embriyo implantasyonu durumunda fetal redüksiyon gerçekleştirme niyetiyle iki veya daha fazla embriyonun transferi

Güçlü
8○○○

önerilmemektedir (van de Mheen ve ark., 2015; Kristensen ve ark., 2022; Wang ve ark., 2022; Yimin ve ark., 2022).

GDG, prosedürün yüksek risklerini göz önünde bulundurarak çoklu ple embriyo implantasyonundan sonra fetal redüksiyonlu ikiden fazla embriyonun transfer edilmemesini

JES



TJODist Bülteni

Time-lapse morfokinetik veya preimplantasyon genetik test sonuçları YÜT uygulanan çiftler/bireyler için (E)SET önermektedir.

yerine DET uygulanmasına karar vermede dikkate alınabilir mi?

Zaman atlamalı morfokinetik

Embriyo seçimi için zaman aralıklı görüntülemeden türetilen parametreler, eSET yerine DET gerçekleştirmek için bir faktör olarak

Güçlü
8000

düşünülmemelidir (Fishel ve ark., 2017).

Preimplantasyon genetik testi

Anöploidiler için preimplantasyon genetik test sonuçları, eSET yerine DET uygulanmasına karar verirken dikkate alınmamalıdır.

Güçlü
8000

Transfer edilecek embriyo sayısına karar verirken hangi konular çok önemlidir ve bu konular hastalarla nasıl tartışılmalıdır?

Hasta danışmanlığı

GDG, sağlık uzmanlarının transfer edilecek embriyo sayısıyla ilgili bir dizi konuyu hastayla görüşmesini şiddetle tavsiye etmektedir. Ana konular şunları içerir:

- Tıbbi, ekonomik, sosyal ve psikolojik sonuçlar
- 1'den fazla embriyo transfer etme olasılığı.
- Aile kurmaya ilişkin hasta istekleri.
- Özel hasta durumu için klinik, bilimsel temelli öneriler.

JES

Tartışma ve karar verme için kilit unsurlar trans-fer edilecek embriyo sayısına ilişkin süreç aşağıdaki gibidir:

• Hem sağlık çalışanlarının iyi klinik muhakemesini

hem de hastaların değerlerini ve algılarını yansıtan bir karar alınmasını sağlayan hasta katılımı sonal bağlam.

• - Hasta çiftin her iki üyesinin de katılımı.



TJODist Bülteni

Tartışma

Bu makale, IVF/ICSI sırasında transfer edilecek embriyo sayısına karar verirken göz önünde bulundurulması gereken faktörlere ilişkin 35 öneriyi (25 kanıt dayalı öneri ve 10 GPP), IVF/ICSI sırasında transfer edilecek embriyo sayısına ilişkin ESHRE kılavuzunda geliştirildiği şekliyle özetlemektedir. Mevcut kılavuzun temelini oluşturmak üzere, ESHRE kılavuzları metodolojisine göre geniş ve resmi bir literatür taraması yapılmıştır (Vermeulen ve ark., 2019). GDG, sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma (çeşitli temel sorulara yönelik 12 RKÇ) tespit etmiş ve çoğu müdahaleyle ilişkin kanıtlar ortak çalışmalardan elde edilmiştir.

Farklı prognostik faktörlerin etkileri, potansiyel komplikasyon risklerinin en aza indirildiği başarılı bir gebelik için kanıt dayalı daha uygun bir karar verme sürecini kolaylaştırmak amacıyla tek tek gözden geçirilmiştir. DET'i eSET'e tercih etmek için herhangi bir tek faktörde net bir gösterge bulunamamıştır.

Donör oositleri, bağışlanmış embriyolar veya gebelik taşıyıcıları ile yapılan tedavilerde, gebelik komplikasyon risklerinin açıkça artması nedeniyle DET'ten her ne pahasına olursa olsun kaçınılmalıdır. Bunun yerine, bu vakalar için eSET şiddetle tavsiye edilir.

Blastosistlerin yüksek monozigotik ikiz potansiyeli (Hviid ve ark., 2018) ve embriyonun kriyoprezervasyon sırasındaki gelişim aşamasına veya kalitesine bakılmaksızın iki blastosistin transferinden sonra yüksek çoğul gebelik ve komplikasyon riski nedeniyle blastosistler de bir SET içinde transfer edilmelidir (Van Landuyt ve ark., 2011; Liu ve ark., 2014; Abuzeid ve ark., 2017; Dobson ve ark., 2018; Park ve ark., 2019; Aldemir ve ark., 2020; Arab ve ark., 2020; Chen ve ark., 2020; Hill ve ark., 2020; Wang ve ark., 2020; Zhu ve ark., 2020; Theodorou ve ark., 2021).

Diğer tüm tedaviler için pratik öneri daha nüanslı bir öneridir çünkü gerçek hayatta hasta vakaları iyi veya kötü prognozla ilişkili faktörlerin bir kombinasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, klinik gerçeklik bilimsel araştırmalarda iyi temsil edilmemektedir ve şu anda DET ve eSET sonuçlarını gerçekten çok değişkenli bir regresyon analizi ortamında karşılaştıran çok az çalışma vardır. Dahası, karmaşık ortamlar sıklıkla

Günlük klinik uygulamada karşılaşılan durumlar klinik tedavi politikalarından ayrı tutulamaz, bu da çok değişkenli çalışmaları yumurtalık stimülasyonu, transfer için embriyo seçimi ve dondurulmuş embriyo transferi hazırlığı ile ilgili önyargılara açık hale getirir.

Daha önce başarısız olan tedavilerin sayısı uzun zamandır kötü sonuçların prognostik bir faktörü olarak kabul edilmektedir (Templeton ve ark., 1996; Roberts ve ark., 2010). Her başarısız ART döngüsünün devam eden implantasyon olasılığını azalttığı gösterilmiştir (Thurin ve ark., 2005). Daha önceki iki başarısız IVF tedavisi, daha önce hiç IVF yapılmamasına kıyasla daha düşük canlı doğum şansı ile ilişkilendirilmiştir (Strandell ve ark., 2000; McLernon ve ark., 2016).

Kanıtlar, her bir faktör ayrı ayrı değerlendirildiğinde DET'nin kötü prognozlu hastalarda daha yüksek kümülatif canlı doğum ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, ileri yaş, düşük kaliteli embriyolar ve önceki YÜT döngülerinden canlı doğum olmaması gibi birkaç kötü prognostik faktörün mevcut olduğu marjinal vakalarda hastalara iki embriyo transfer edilmesi bazen tercih edilmektedir. Bununla birlikte, DET yapılması düşünülen hastalara yalnızca tedavilerinin başarılı olma şansı konusunda değil, aynı zamanda kısa ve uzun vadeli tıbbi riskler, sosyal ve ekonomik faktörler konusunda da danışmanlık verilmelidir. Bu, tercihen ortak karar verme sürecinin bir parçası olarak yapılmalıdır.

Birden fazla embriyo transferi ile gebelik komplikasyonları ve bunun sonucunda çoğul gebelik risklerine ilişkin danışmanlığın yanı sıra, DET düşünülen hastalar, transfer edilen embriyo sayısı ile birlikte ektopik gebelik riskinin yaklaşık 20 kata kadar arttığına farkında olmalıdır (Li ve ark., 2015; Perkins ve ark., 2015; Bu ve ark., 2016; Santos-Ribeiro ve ark., 2016; Pi ve ark., 2020; Anzhel ve ark., 2022; Cirillo ve ark., 2022). Ekstrauterin gebelik riski, gelişim aşamasına veya dondurma durumuna bakılmaksızın, bir embriyoya karşı iki embriyo transferinden sonra artmaktadır (Santos-Ribeiro ve ark., 2016; Anzhel ve ark., 2022). En kaliteli olmayan embriyoların transferinden sonra ektopik gebelik oranı daha yüksektir (Anzhel ve ark., 2022). Ayrıca, DET sonrasında tekil gebelik gelişse bile, bu durum genel olarak daha yüksek bir yenidoğan ölümü riski ve daha yüksek SET sonrası tek ton gebeliklerle karşılaştırıldığında, dondurulmuş embriyo transferinde düşük doğum ağırlığı (Rodriguez-Wallberg ve ark., 2023).

Kılavuz önerileri, eSET'in sağlıklı bir gebelik elde etmek ve çoğul gebelik riskini en aza indirmek için en iyi uygulama olduğunu vurgulamaktadır (Şekil 2).

Sonuç

eSET'teki CLBR'nin DET'tekinden daha düşük olduğunu gösteren hiçbir kanıt olmadığından ve yayınlanmış veriler DET'ten sonraki çoğul doğum oranının (e) SET'tekinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu açıkça gösterdiğinden, GDG birden fazla embriyo mevcut olduğunda standart prosedür olarak eSET'i önermektedir.



The Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum (Green-top Guideline No. 69)

Catherine Nelson-Piercy | Caitlin Dean | Manjeet Shehmar | Roger Gadsby | Margaret O'Hara | Kenneth Hodson | Melanie Nana | on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Gebelik Bulantı-Kusmasının Yönetimi ve Hiperemesis Gravidarum (RCOG Guideline No. 69)

Temel öneriler

- Hiperemesis gravidarum (HG) ciddiyetini sınıflandırmak için PUQE ve Hiperemesis Düzey Tahmini (HELP) gibi nesnel ve doğrulanmış bir bulantı ve kusma indeksi kullanılabilir.
- Ketonüri dehidrasyonun bir göstergesi değildir ve şiddetini değerlendirmek için kullanılmamalıdır.
- Antihistaminler, fenotiazinler ve doksilamin/piridoksin gibi birinci basamak antiemetikler için güvenlik ve etkililik verileri mevcuttur ve bunlar gerektiğinde başlangıçta reçete edilmelidir.
- Ondansetron'un güvenli ve etkili olduğuna dair kanıtlar var. Birinci basamak antiemetikler etkisizse, ikinci basamak antiemetik olarak kullanımından vazgeçilmemelidir. Kadınlar, *ilk trimesterde* ondansetron kullanımıyla orofasiyal yarıklanma mutlak riskinde çok küçük bir artış olacağı konusunda bilgilendirilmeli. [B kanıt düzeyi]
- Metoklopramid güvenli ve etkilidir ve tek başına veya diğer antiemetiklerle kombinasyon halinde kullanılabilir. [B kanıt düzeyi]
- Ekstrapiramidal etki riski nedeniyle metoklopramid ikinci basamak tedavi olarak kullanılmalıdır. Bunları en aza indirmeye yardımcı olmak için intravenöz dozlar en az 3 dakika boyunca yavaş bolus enjeksiyonla uygulanabilir [C düzeyi kanıt]
- Kadınlara antiemetik tedavilere karşı daha önceki advers reaksiyonlar sorulmalıdır. Olumsuz reaksiyonlar meydana gelirse, ilaçların derhal kesilmesi gerekir.
- Ek potasyum klorür içeren normal salin (%0,9 NaCl) ve elektrolitlerin günlük olarak izlenmesiyle yönetilen replasman uygulaması en uygun intravenöz hidrasyondur.
- Tek bir antiemetiğe cevap vermeyen kadınlarda farklı ilaç kombinasyonları kullanılmalıdır.
- Tiamin takviyesi kusma şikayetiyle başvuran veya diyet alımı ciddi şekilde azalmış tüm kadınlara, özellikle dekstroza veya parenteral beslenme uygulamasından önce verilmelidir.
- Gebeliğin sonlandırılması düşünülmeyen önce tüm tedavi önlemlerinin denenmiş olmalıdır.



TJODist Bülteni

GEBELİK BULANTI KUSMASI (NVP) VE HİPEREMEZİS GRAVİDARUM (HG)

Gebelik bulantı-kusması (NVP) veya hiperemesis gravidarum (HG) yaşayan kadınların bakımında, ciddi farklılıklar vardır.

Bu kılavuzun amacı toplum genelinde, ayaktan günlük bakımda ve yatan hasta ortamlarında bulantı-kusma ve HG' in tanısı ve sonraki yönetimi ile ilgili güncellenmiş kanıta dayalı veya en iyi klinik uygulama bilgileri sağlamaktır.

GİRİŞ VE EPİDEMİYOLOJİ

Bulantı ve kusma gebeliklerin %90'ını etkiler ve tipik olarak üç-dört gün arasında kalış süresiyle gebelerde hastaneye yatış için en yaygın endikasyonlardandır. Gebelik sırasında bulantı ve/veya kusmanın, başlangıcının 16. gebelik haftasından önce olması ve başka bir nedenin olmadığı semptomlar olarak tanımlanır. Sıklıkla kullanılan terim "sabah bulantısı"dır ancak semptomlar öğleden önce ve sonra ortaya çıkar.

HG, gebelerin %0,3-3,6'sını etkileyen, yaşam kalitesini bozan ciddi bir kusma formudur. Genel uygulama kayıtlarını kullanan popülasyona dayalı bir gebelik kohortunda, klinik olarak kaydedilen bulantı-kusma/HG prevalansı %9,1'dur. %2,1'i hastaneye başvurmıştı, %3,4'ü yalnızca birinci basamakta antiemetiklerle tedavi edilebilir. Bu nedenle subjektif hasta odaklı kriterlere daha fazla vurgu yapan bir tanımın kullanılmasının rapor edilen insidans oranlarında bir artışa yol açması muhtemeldir.

Ana mekanizmasının, kusma hormonu büyüme farklılaşma faktörü-15'e (GDF15) karşı aşırı duyarlılıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. GDF15 iştah kaybına, mide bulantısına, kusmaya ve kilo kaybına neden oldu. Hem ailelerde hem de akraba olmayan bireylerde GDF15 genindeki varyasyon HG ile ilişkilidir. Hem hCG hem de GDF15 dolaşımdaki seviyeleri hamileliğin ilk yarısında en yüksektir. Ancak hCG'de HG ile ilişkilendirilecek hiçbir genetik varyant tanımlanmamıştır. Hastanede yatan HG hastalarında, bulantı kusma için ilaç kullanan hastalarda ve 2. trimesterde kusması olan hastalarda hCG değil, dolaşımdaki GDF15 düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hCG'nin neden olması muhtemel değildir.

GEBELİK BULANTI KUSMASI VE HG TANIM

Gebelik bulantı ve kusması tipik olarak gebeliğin dördüncü ve yedinci haftaları arasında başlar, yaklaşık dokuzuncu

haftada zirveye ulaşır ve kadınların %90'ında 20. haftada düzelir[Kanıt düzeyi 2-].

Windsor tanımı HG'yi, hamileliğin erken dönemlerinde başlayan (16. gebelik haftasından önce), normal şekilde yeme ve içmenin mümkün olmadığı ve günlük yaşam aktivitelerinin oldukça kısıtlandığı şiddetli bulantı ve kusma olarak tanımlamaktadır. Dehidrasyon semptomlarının tanıya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu tanım, kilo kaybı ve elektrolit dengesizliği gibi objektif ölçümlere olan tarihsel güvenden, HG'nin daha iyi tanınmasına ve tanısına yol açabilecek subjektif hasta odaklı kriterlere doğru bir değişimi temsil etmektedir[Kanıt düzeyi 2-].

Rhodes Endeksi başlangıçta kemoterapi hastalarında bulantı ve kusmayı, fiziksel semptomların ve bunun sonucunda ortaya çıkan stresin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere kullanımı doğrulandı, ancak daha sonra bulantı kusma için kullanıldı. Kanada'daki bir yardım hattı olan tarafından hastalığa özgü daha kısa bir anket (PUQE) geliştirildi; bu, Rhodes Endeksi ile yüksek korelasyona sahipti ve önceki 12 saat içindeki semptomları değerlendirmektedir. PUQE, hidrasyon durumuyla ilişkili bir rahatlama skoru da dahil olmak üzere önceki 24 saatteki semptomları ve daha yakın zamanda ilk üç aylık dönemi kapsayan semptom profilini içerecek şekilde geliştirildi. PUQE skoru bulantı-kusmanın hafif, orta veya şiddetli olup olmadığını belirlemek için kullanılabilir[Kanıt düzeyi 2+]. PUQE skoru aynı zamanda hafif ila orta dereceli bulantı kusmanın tedaviye yanıtı değerlendirmek için de kullanılabilir ancak şiddetli tip ve HG için geçerli değildir.

HELP puanı, ABD'deki Hiperemesis Eğitim ve Araştırma Vakfı tarafından HG semptomlarını, ilerlemeyi ve tedaviye yanıtı izlemek üzere zaman içinde geliştirilmiş ([https:// www.hyper emezis.org/tools/help- puan/](https://www.hyperemesis.org/tools/help-puan/)) ve uygulama formunda. Şiddetli kusma ve HG'li kadınlarda tedavideki ilerlemeyi izlemek için kullanılabilir[Kanıt düzeyi 2+].

HG; hiponatremi, hipokalemi, düşük serum üre düzeyi, hemokonsantrasyon ve ketonüri ile birlikte metabolik hipokloremik alkaloz ile ilişkilidir. Şiddetli ise metabolik asidoz gelişebilir. HG'li kadınların üçte ikisinde anormal tiroid fonksiyon testleri saptanır (biyokimyasal tirotoksikoz ile tiroid uyarıcı hormon ve hCG arasındaki yapısal benzerliğe ve tiroid uyarıcı hormonun baskılanmasıyla birlikte veya baskılanmadan serbest tiroksin düzeylerinin yükselmesi nedeniyle) Bu hastalarda nadiren tiroid otoantikörleri vardır ve klinik olarak ötiroiddir. Biyokimyasal tirotoksikoz, HG iyileştikçe düzelir ve antitiroid ilaçlarla tedavi gereksizdir.



TJODist Bülteni

HG'li kadınların %40'a kadarında karaciğer fonksiyon testleri anormaldir. En olası anormallik transaminazlarda artıştır . Hem bilirubin hem de amilaz seviyeleri hafif yükselebilir. Bu anormallikler HG çözüldükçe iyileşir. *[Kanıt düzeyi 3]*

Ketonüri dehidrasyonun bir göstergesi değildir HG'nin ciddiyeti ile ilişkili değildir.

Klinik değerlendirme,HELP veya PUQE puanları HG ciddiyetini daha iyi göstergeleridir. Üriner ketozisin değerlendirilmesi, hidrasyon ve beslenme durumuna ilişkin klinik değerlendirmede yanıltıcı olabilir.HG'nin değerlendirilmesi veya izlenmesinde kaçınılmalıdır.

Şiddetli malnütriyon, orta-üst kol çevresi gibi antropometrik ölçümlerle (seri ölçümlerle daha kullanışlı) ve Malnütriyon Evrensel Tarama Aracı (MUST) gibi hamileliğe uyarlanabilen doğrulanmış beslenme tarama araçlarıyla değerlendirilebilir.

GEBELİK BULANTI KUSMASI VE HG'Lİ HASTALARDA BAKIM

Mide bulantısı ve kusması olan ancak sıvı alabilen kadınlara antiemetikler, oral sıvı desteği ve diyet tavsiyeleri (midenin boş kalmasını önlemek için az ve sık yemek) ile ayakta takip yapılabilir. IV tedavisi sağlamak amacıyla 'evde akut bakım' veya 'evde hastane' hizmetlerinin yürütüldüğü bölgelerde, ağız yoluyla hidrasyonu sağlayamayan ancak yeterli sıvı desteğine sahip olmayan kadınlar için bu hizmetlerden evde IV rehidrasyon amacıyla yapılabilir. Gebeler teratojenik risk endişeleri nedeniyle farmakolojik tedavileri almakta isteksiz olabilirler ve klinisyenler de reçete yazmakta isteksiz olabilirler. Kadınlara antiemetiklerin yararlarının risklerinden daha ağır bastığı ve mutlak riskin düşük olduğu konusunda danışmanlık verilmelidir.

Oral antiemetikleri veya oral sıvıları tolere edemeyen gebelerde intravenöz sıvı, vitaminler (özellikle B1-tiamin) ve parenteral antiemetikler sağlayan ayakta günlük bakım yapılabilir.Daha önce sağlıklı olan bir kişide tiamin depoları hızla tükenebilir ve tiamin alınmadan bir hafta içinde taşikardi, güçsüzlük ve derin tendon reflekslerinde azalma semptomlarına neden olabilir. Çeşitli rehidrasyon rejimlerinin etkili olduğu gösterilmiştir.98 kadınla yapılan randomize kontrollü bir çalışma (RKÇ), intravenöz sıvıları içeren ayakta günlük bakım yönetiminin ve antiemetik tedavinin yatarak yapılmasına kıyasla kademeli artışların kadınlar için kabul edilebilir olduğunu ve yatarak tedavide daha az tedavi günüyle

sonuçlandığını gösterdi. Ayaktan günlük bakım subkutan metoklopramid tedavisi (SMT) alan 428 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, %89,3 oranında semptomlarda iyileşme meydana geldi. Ayaktan günlük bakım ünitelerinde başarılı ve güvenli bir şekilde tedavi yapılabilir ve yüksek hasta memnuniyeti ile ilişkilidir.*[Kanıt düzeyi 2+]*.

Doksilamin ve piridokstan oluşan yavaş salınan bir kombinasyon onaylı tek tedavidir. 10 mg doksilamin süksinat ve 10 mg piridoksin hidroklorür içeren bir geçsalım formülasyonu, 1979'dan beri Kanada'da ve 2013'ten beri ABD'de mevcuttur. Doksilamin ve piridoksin kombinasyonu, randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada plaseboya kıyasla PUQE skorunda başlangıçtan 15. güne kadar daha büyük bir iyileşme ile sonuçlandığı görüldü. Gebelik bulantı kusması tedavisinde gecikmeli salım formülasyonlarının diğer antiemetiklerden daha etkili olduğunu gösteren kanıt bulunmamasına rağmen, kemoterapi, bulantı ve kusma yönetimi gibi diğer alanlardan elde edilen kanıtlar, ilacın stabil kan seviyelerini oluşturmak için bunların kullanımını desteklemektedir.*[Kanıt düzeyi 2++]*.

Ayrıca sürekli kusma, antiemetiklerin oral dozlarının emilmediği anlamına gelebilir ve bu nedenle dil altı, damar içi, rektal, deri altı, deri altı veya kas içi yolların gerekli ve daha etkili olabilir.*[Kanıt düzeyi 2++]*.

Üç randomize çalışma ondansetronun bulantı ve kusmayı azaltmada doksilamin ve piridoksinin üstün olduğunu, metoklopramid kadar etkili olduğunu ancak daha az yan etkiyle şiddetli kusmayı azaltmada metoklopramidten daha etkili olduğunu göstermiştir.*[Kanıt düzeyi 2++]*. Doksilamin/piridoksin için büyük miktarda güvenlik verisi mevcut olduğundan ve antihistaminikler genel olarak ondansetrondan daha az yan etkiye sahip olduğundan antihistaminikler ikinci basamak olan ondansetrona göre birinci basamakta yer alır.

Cochrane sistematik incelemesi, ondansetron tedavisinin tüm şiddetlerdeki semptomlarda iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir.*[Kanıt düzeyi 2++]*.

Granisetron kullanımına ilişkin henüz sınırlı kanıtlara sahip küçük çalışmalar bulunmaktadır.*[Kanıt düzeyi 3]*.

Bir Cochrane derlemesinde piridoksinin bulantı kusma için etkili bir tedavi olduğuna dair tutarlı kanıtların bulunmadığı sonucuna varmıştır. Ayrıca, HG'de kullanımına ilişkin plasebo kontrollü bir araştırma, intravenöz sıvılara, günde üç kez intravenöz metoklopramid ve oral tiaminin yanı sıra günde üç kez oral olarak 20 mg verilen 46 kadında bulantı, kusma veya

yeniden hastaneye yatışta herhangi bir fayda saptanmadı. Randomize olmayan bir çalışma, doksilamin ve piridoksin kombinasyonunun tek başına piridoksinde önemli ölçüde daha etkili olduğunu göstermiştir [Kanıt düzeyi 2++].

Kortikosteroidler dirençli HG'li kadın vaka serilerinde dramatik ve hızlı iyileşme sağlamıştır. Randomize çalışmaların sonuçları çelişkilidir; en büyük çalışma yeniden hastaneye yatışın birincil sonuçlarında iyileşme göstermede faydası saptanmamıştır. Vaka seçimi, kortikosteroid uygulama yolu ve dozu, daha ciddi vakalarda açıklanan faydalı sonuçlarla farklı sonuçları açıklayabilir.

İntravenöz sıvı replasmanı ve düzenli antiemetiklerin etkisiz olduğu kanıtlanana kadar kortikosteroidler kullanılmamalıdır. Önerilen doz günde iki kez 100 mg IV hidrokortizondur ve klinik iyileşme sağlandığında günlük 40-50 mg oral prednizolona geçiş yapılır ve doz, semptomları kontrol eden en düşük idame dozuna ulaşıncaya kadar kademeli olarak azaltılır. Çoğu durumda prednizolonun HG'nin çözüleceği gebelik haftasına kadar sürdürülmesi gerekir ve bazı aşırı durumlarda prednizolona doğuma kadar devam edilir. Kortikosteroid alan gebeler gestasyonel diyabet açısından taranmalıdır.

Şiddetli kusma ve HG için zencefilin toplumsal kullanımına ilişkin hiçbir çalışma yoktur. HG'li 512 kadınla yapılan geniş kesitsel bir araştırma, zencefilli gıda maddelerinin veya reçetesiz satılan tabletlerin çok az etkili olduğunu veya hiç etkili olmadığını, ancak katılımcıların yarısından fazlasında (%54) hoş olmayan olumsuz etkilere ve semptomların kötüleşmesine neden olduğunu buldu. Bir Cochrane derlemeleri ve diğer sistematik derlemeler ve meta-analizler incelendiğinde teratojenite veya diğer olumsuz gebelik sonuçları riskinde artış saptanmamıştır. Bu ilaçlar şunları içerir: prometazin, siklizin, sinnerizin, piridoksin-doksilamin ve dimenhidrinat gibi antihistaminikler (H1 reseptör antagonistleri); proklorperazin, klorpromazin ve perfenazin dahil olmak üzere fenotiyazinler; ve metoklopramid dahil dopamin antagonistleri. Bir antiemetik sınıfının diğerlerine göre artan etkinliğini destekleyen net veriler bulunmadığından, önerilebasamak basamak geçiş yapmaktır [Kanıt düzeyi 2++]. Gebelik kusması /HG için ondansetron kullanımı, konjenital malformasyon riskinde genel bir artış olmadığını destekleyen literatürde olduğu gibi bununla birlikte, büyük epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen çelişkili bulgular (bazıları kalp defektleri veya orofasiyal yarıkla riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir. Avrupa İlaç Cemiyeti ilk trimesterde

ondansetrondan kaçınılması yönünde uyarılarda bulunmuştur. Meta-analizdeki verilerin çoğunluğunu iki büyük kohort çalışması oluşturmaktadır. Her ne kadar bir çalışmada kardiyak septal defekt riski bulunmuş olsa da (düzeltilmiş OR 1,43, %95 CI 1,28-1,61), daha büyük olan (1,8 milyon gebelik kohort ile düzeltme yapıldıktan sonra kardiyak defektler için anlamlı bir ilişki bulamadı ([aRR] 0,99, %95 CI 0,93-1,06). Ancak orofasiyal yarık riskinde küçük bir artış kaydedildi (aRR 1,24, %5 CI 1,03-1,48). Metoklopramid ekstrapiramidal etki riski nedeniyle ikinci basamak tedavi olarak kullanılmalıdır. Gençlerde kısa süreli ekstrapiramidal bozukluklar ve tardif diskinezi risklerini mevcuttur. Metoklopramidin yalnızca kısa süreli kullanım için reçete edilmelidir. 10 mg metoklopramidin bolus enjeksiyonuna kıyasla yavaş infüzyon alan gebe olmayan hastalarda distonik reaksiyonların önemli ölçüde daha az olduğu gösterilmiştir. Veriler, ilk trimesterde kortikosteroid kullanımının genel olarak konjenital malformasyon riskinde bir artışla ilişkili olmadığını ve özellikle de kortikosteroidlerin ilk trimesterde kullanımını takiben orofasiyal yarık, kalp defektleri veya hipospadiasta bir artış olmadığını doğrulamaktadır. İlk trimesterde kortikosteroid kullanımına ilişkin veriler maksimum yaklaşık 3500 maruz kalma ile sınırlıdır ve bu nedenle diğer antiemetik ilaçlarla karşılaştırıldığında daha az araştırılmış bir farmakolojik ajandır. İntravenöz sıvı ihtiyacı olan kadınlarda sıvı ve serum elektrolit düzeylerinin günlük olarak izlenmesi, hiponatremi ve hipokaleminin tanınması ve tedavi edilmesi açısından önemlidir. Özofago-gastroduodenoskopi gebelikte güvenlidir ve hematemez veya şiddetli epigastrik ağrı durumlarında endikedir. Proton pompası inhibitörüyle terapötik bir deneme, tedavi ve önleme için uygundur ve gebelikte güvenlidir. B1 vitamini (tiamin) eksikliğine bağlı Wernicke ensefalopatisi klasik olarak bulanık görme, dengesizlik ve konfüzyon/hafıza sorunları/uyuşukluk ile kendini gösterir ve muayenede genellikle nistagmus, oftalmopleji, hiporefleksi veya arefleksi, yürüyüş ve/veya parmak-burun ataksisi görülür. HG'de epizodik ve yavaş başlangıçlı olma eğilimindedir. Wernicke ensefalopatisi potansiyel olarak ölümcül bir tıbbi acil durumdur. HG bağlamında önlenabilir ve çalışmalar Wernicke ensefalopatisi ile intravenöz dekstroz ve parenteral beslenme uygulaması arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır. HG ile başvuran tüm kadınlara tiamin takviyesi önerilmektedir. [Kanıt düzeyi 2++]. Kanada çalışmasında 97 HG'li kadınlarda derin ven trombozu için düzeltilmiş olasılık oranı 4,4 (%95 GA 2,4-8,4) bulunmuştur. Bununla birlikte, HG'li kadınlar sürekli kusma

sırasında yalnızca belirgin şekilde artan risk altında olduğundan, tromboprofilaksi taburcu olduğunda veya HG düzeldi En önemli müdahale muhtemelen uygun intravenöz sıvı ve elektrolit replasmanı olacaktır. IV sıvıların kusmayı azalttığı gösterilmiştir ginde kesilebilir.

Dekstroz içeren solüsyonlar, tiamin eksikliği olan durumlarda Wernicke ensefalopatisini hızlandırabilir (bkz. bölüm 7.1); bu nedenle bunlardan kaçınılmalı ve Wernicke ensefalopatisini önlemek için yüksek dozda (örn. 100 mg) parenteral tiamin verilmelidir. Açlık ketozunu önlemek ve tedavi etmek için üçüncü trimesterde bulantı ve kusma için dekstroz içeren sıvılar uygundur[Kanıt düzeyi 3]

PERİNATAL VE MATERNAL MORBİDİTELER

Gözlemsel bir çalışma, HG'li ve gebelikte düşük kilo alımı olan (7 kg'dan az) kadınların erken doğum (aRR 3,0, %95 CI 1,9-4,3) ve düşük doğum ağırlığı (2500 g'dan az; aRR) açısından yüksek risk altında olduğunu göstermiştir. 2,8, %95[Kanıt düzeyi 2+].

Bir kohort çalışması, HG'nin düşük doğum ağırlığı (OR 1.12, %99 CI 1.08–1.17), küçük gebelik yaşı (OR 1.06, %99 CI 1.01–1.11) bebeklerle önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir ve yenidoğan resüsitasyon veya yoğun bakım ihtiyacı daha yüksektir, ancak mutlak risk küçüktür HG'li kadınların düşük yaşam kalitesine sahip olma olasılığı gebelik bulantı kusması olan kadınlara göre 3-6 kat daha fazladır. Sürekli mide bulantısı yaşam kalitesini en olumsuz etkileyen semptomdur.Klinik ve sosyal duruma göre psikolojik ve sosyal destek düzenlenmelidir[Kanıt düzeyi 4].

Depresif belirtiler bulantı kusmanın ciddiyeti ile ilişkilidir. Depresyon, anksiyete ve doğum sonrası depresyon için uygun yönlendirmeye klinik değerlendirme dikkate alınmalıdır.

648 kadınla yapılan bir kohort çalışması, majör depresyon semptomlarının orta ve şiddetli kusma-bulantı ile ilişkili olduğunu, ancak önceki depresyon öyküsünün belirleyici olmadığını göstermiştir[Kanıt düzeyi 2-].

[Kanıt düzeyi 2-]

Parenteral veya enteral tüple beslenmeye başlamanın tanımlanmış bir kriteri yoktur. Etkinliği tam olarak belirlenmemiştir. Anekdot olarak, etkili olabilirler ve diğer tüm tıbbi tedaviler başarısız olduğunda ve diğer tek pratik seçenek TOP olduğundan sıklıkla son çare olarak kullanılırlar. Metabolik ve elektrolit dengesinin, ilgili komplikasyonların (renütrisyon sendromu dahil) ve beslenme gereksinimlerinin multidisipliner bir yaklaşımla yakından izlenmesi gerekmektedir. [Kanıt düzeyi 2-]

HG'li kadınların yaklaşık %10'u bu durum nedeniyle istenen gebeliği sonlandıracaktır. Tek seçeneğin TOP olduğuna karar vermeden önce antiemetikler, kortikosteroidler, enteral tüp ve parenteral beslenme tedavi seçenekleri ve elektrolit veya metabolik bozuklukların düzeltilmesi düşünülmelidir. Psikiyatri görüşü alınmalı TOP kararının multidisipliner olması gereklidir.

Doğumun sonlandırılması için öne sürülen yaygın nedenler arasında aileye ve kendine bakamama (%66,7), kendilerinin ve bebeklerinin ölebileceği korkusu (%51,2) veya bebeğin anormal olacağı (%22) yer almaktadır. HG yaşayan kadınlar, doğum sonrası depresyon (PND), anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) açısından yüksek risk altındadır. ¹²⁶

[Kanıt düzeyi 2++]
Semptomların postpartum düzelmediği durumlarda endokrinoloji ve gastroenterolojiye uygun konsültasyonu yapılmalıdır. 2019'da yayınlanan sistematik bir inceleme, HG'li 40.350 gebe değerlendirildiğinde nüks oranları %15-%81 arasında bulunmuştur.

İki veya daha fazla gebelikte HG yaşayan kadınların antiemetik kullanımının daha erken dönemde başlamasıyla hastaneye başvuru sayısını azaltan bir faktör olduğunu bildirmiştir [Kanıt düzeyi 3].



TJODist Bülteni

Gebelik - Kusmanın Kantifikasyonu (PUQE) indeksi

Toplam puan, üç sorunun her birine verilen yanıtların toplamıdır. PUQE-24 Skoru: Hafif 6; Orta = 7-12; Şiddetli = 13-15.

Motherisk PUQE-24 puanlama sistemi

Son 24 saat içinde ne kadar süredir mide bulantısı veya mide bulantısı hissettiniz?	Hiç de değil (1)	1 saat veya daha az (2)	2-3 saat (3)	4-6 saat (4)	6 saatten fazla (5)
Son 24 saat içinde kustunuz mu veya kustunuz mu?	Ben kusmadım (1)	1-2 kez (2)	3-4 kez (3)	5-6 kez (4)	7 veya daha fazla kez (5)
Son 24 saat içinde kaç kez hiçbir şey ağzımızdan çıkmadan öğürme veya kuru öksürük yaşadınız?	Zaman yok (1)	1-2 kez (2)	3-4 kez (3)	5-6 kez (4)	7 veya daha fazla kez (5)

PUQE-24 Skoru: Hafif 6; Orta = 7-12; Şiddetli = 13-15.

24 saat içinde kaç saat uyudunuz? Neden?

0'dan 10'a kadar bir ölçekte sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

0 (mümkün olan en kötü) 10

Önerilen antiemetik tedaviler ve dozları

İlk basamak

Doksilamin ve Piridoksin (B6 vitamini) gece 20/20 mg PO, gerekirse sabah ek 10/10 mg ve öğle yemeğinde 10/10 mg'a artırın.
Siklizin 50 mg PO, IM veya IV 8 saatte bir
Proklorperazin 5-10 mg 6-8 saatte bir PO (veya 3 mg bukkal); 12,5 mg 8 saatte bir IM/IV; Günlük 25 mg PR
Prometazin 12,5-25 mg 4-8 saatte bir PO, IM veya IV
Klorpromazin 10-25 mg 4-6 saatte bir PO, IM veya IV

İkinci basamak

Metoklopramid 5-10 mg 8 saatte bir PO, IV/IM/SC
Domperidon 10 mg 8 saatte bir PO; 30 mg 12 saatlik PR
Ondansetron 4 mg 8 saatte bir veya 8 mg 12 saatte bir PO; 8 mg 15 dakika süreyle 12 saatte bir IV; 16 mg günlük PR

Üçüncü basamak

Hidrokortizon günde iki kez 100 mg IV ve klinik iyileşme meydana geldiğinde, günlük 40-50 mg PO prednizolona geçilir ve doz, semptomları kontrol eden en düşük idame dozuna ulaşıncaya kadar kademeli olarak azaltılır (haftada 5-10 mg). (Kortikosteroidler standart tedavilerin başarısız olduğu durumlarda saklanmalı; başladığında daha önce başlanmış etkili antiemetiklere ek olarak reçete edilmelidir. Kortikosteroid kullanan kadınların kan basınçları izlenmeli ve diyabet taraması yapılmalıdır.)

IM kas içi; IV intravenöz; ağız yoluyla PO ; Rektumdan PR



Gebelikte Antikoagülan Tedavi Rejimleri

Antonio Saad, MD*, Melody Safarzadeh, MD, MS, Megan Shepherd, MD

Obstet Gynecol Clin N Am 50 (2023) 241–249 <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2022.10.010>

Özet ve Çeviri: **Dr. Ecem Okşen**

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Venöz tromboembolizmi (VTE) önlemede antikoagülan tedavinin yararları, gelişmekte olan fetüs için potansiyel riskin yanı sıra gebelik sırasında ve doğum sonrası dönemde artan kanama riskine karşı değerlendirilmelidir.
- Klinisyenlerin bir hastanın gebelik sırasında antikoagülan tedavi için uygun bir aday olup olmadığını belirlemek için kullanabileceği, kişisel ve / veya aile öyküsüne ve düşük veya yüksek riskli trombofili varlığına dayanan çeşitli stratejiler vardır.
- Travay ve doğum sırasında farmakolojik tromboprofilaksinin devamı önerilmez. Bununla birlikte, antepartum antikoagülan tedavi alan hastaların doğumdan sonra ve postpartum dönemde tedaviye devam etmesi gerekmektedir.

GİRİŞ

Gebelik ve doğum sonrası dönem, gebe olmayan duruma kıyasla 4-5 kat artmış venöz tromboemboli (VTE) riski ile ilişkilidir. VTE, tüm dünyada anne ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Gebelik ve doğum sonrası dönemde bu durumun yaygınlığına ve ciddiyetine rağmen, evrensel tromboprofilaksi önerilmemektedir. VTE'nin önlenmesi, kişisel VTE öyküsü veya bilinen bir trombofili de dahil olmak üzere gebelik dışı ek risk faktörleri olanlar için antikoagülan tedavi stratejilerine odaklanmıştır. VTE'yi önlemede antikoagülan tedavinin faydaları, gelişmekte olan fetüs için herhangi bir potansiyel riskin yanı sıra gebelik sırasında ve doğum sonrası dönemde artan kanama riskine karşı değerlendirilmelidir. Genel popülasyonda kullanılan en yaygın farmakolojik antikoagülanlar varfarin ve heparinlerdir. Varfarin, K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin oluşumunu önleyen bir K- vitamini antagonistidir. Unfraksiyone heparin (UFH) antitrombin III'e (AT3) bağlanır ve aktivitesini artırır, trombin ve Faktör Xa'yı inhibe eder. Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) de AT3'e bağlanır. Bununla birlikte, daha küçük moleküler boyutundan dolayı Faktör Xa üzerinde trombinden daha önemli bir etkiye sahiptir.

Varfarin, gebe olmayan popülasyonda yaygın olarak kullanılan bir antikoagülandır. Bununla birlikte, plasentayı geçer ve organogenezis sırasında maruz kalma; orta yüz hipoplazisi, lekeli kondral kalsifikasyon, skolyoz ve kısa proksimal ekstremiteler dahil olmak üzere karakteristik embriyopati ile ilişkilidir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde varfarin uygulaması, fetal intrakraniyal kanama ve şizensefali ile ilişkilidir. Büyük moleküler boyutları nedeniyle, ne UFH ne de DMAH plasentayı geçmez. Bu nedenle gebelikte tercih edilen antikoagülanlardır.



TJODist Bülteni

Oral direkt trombin inhibitörlerinden (dabigatran) ve anti-Faktör Xa inhibitörlerinden (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betrixaban) gebelik ve emzirme sırasında kaçınılmalıdır. Çünkü bu hasta popülasyonunda güvenilirlikleri ile ilgili yeterli veri yoktur. Şiddetli heparin alerjisi veya heparin kaynaklı trombositopeni vakalarında, hematoloji görüşü önerilir ve Faktör Xa'nın dolaylı bir inhibitörü olan fondaparinux tercih edilen antikoagülasyon yöntemi olabilmektedir.

Bu yazıda gebelikte antikoagülan tedavi için antepartum, intrapartum ve postpartum kılavuzlar dahil olmak üzere güncel öneriler gözden geçirilmiştir. Yazarlar ayrıca DMAH ve UFH arasında geçiş yapmanın zorluklarını da ele almışlardır.

Antepartum

Kadın doğum uzmanlarının, bir hastanın gebelik sırasında antikoagülan tedavi için uygun bir aday olup olmadığını değerlendirmek için kullanabilecekleri çeşitli stratejiler vardır. ACOG, kişisel ve/veya ailede VTE öyküsüne ve düşük veya yüksek riskli trombofilili varlığına dayalı bir tarama yöntemi kullanır (Tablo 1). Düşük riskli trombofililer; Faktör V Leiden heterozigotluğu, protrombin G20210A mutasyonu heterozigotluğu, Protein C veya Protein S eksikliği ve antifosfolipid antikor sendromunu içerir. **Yüksek riskli trombofililer, Faktör V Leiden homozigotluğu, protrombin G20210A mutasyon homozigotluğu, hem Faktör V Leiden hem de protrombin G20210A mutasyonu için heterozigotluk ve AT3 eksikliği'dir.** Buna karşılık RCOG, hastaları düşük, orta veya yüksek VTE geliştirme riski olarak sınıflandırmak için farklı bir puanlama sistemi kullanır. Gebe hastalara VTE için önceden var olan, obstetrik ve geçici risk faktörleri için puanlar verilir ve tromboprofilaksi ile ilgili kararlar toplam puanlarına göre verilir.

Antikoagülan rejimler için öneriler; profilaksi, orta ve terapötik (veya ayarlanmış) dozlamayı içerir (Tablo 2). **Profilaktik dozlama, günlük olarak subkutan 40 mg DMAH** veya ilk trimesterde her on iki saatte bir subkutan 5,000-7,500 ünite UFH; ikinci trimesterde her on iki saatte bir subkutan 7,500-10,000 ünite UFH ve üçüncü trimesterde günde iki kez subkutan 10,000 ünite olmak üzere aPTT uzamadıkça devam edilir. **Profilaksinin amacı, kanama komplikasyonları riskini artırmadan VTE riskini azaltmaktır.** Orta dozlama, her on iki saatte bir subkutan verilen 40 mg DMAH'den oluşur. Profilaktik ve orta dozlama, kullanılan antikoagülana göre önceden belirlenmiş olsa da, terapötik dozlama, maternal kiloya (DMAH) veya aPTT'ye (UFH) göre ayarlanan dozları ifade eder. **DMAH için terapötik doz rejimi, son enjeksiyondan 4 saat sonra bakılan 0.6 ila 1.0 birim / mL aralığında bir anti-Faktör Xa seviyesi hedef alınarak her on iki saatte bir subkutan verilen 1 mg / kg DMAH'dir.** UFH için terapötik doz rejimi ise, son enjeksiyondan 6 saat sonra bakılan 1.5 ila 2.5 kat kontrol arasında bir aPTT seviyesi hedef alınarak her on iki saatte bir subkutan uygulanan $\geq 10,000$ ünite UFH'dir.

ACOG, gebelik dışında geçici bir risk faktöründen kaynaklanan tek bir VTE atağı olan gebe hastaların doğum öncesi profilaksi gerektirmediğini öne sürmektedir. Gebelik veya östrojen kullanımı ile ilişkili tek bir VTE öyküsü olan düşük riskli hastalara doğum öncesi profilaksi uygulanmalıdır. Birden fazla VTE öyküsü olan (nedeni ne olursa olsun) gebe hastalar da gebelik sırasında antikoagülan tedavi almalıdır. **Gebeliğin başlangıcında zaten antikoagülan kullanan hastalara, gebelik süresince terapötik dozda tedavi verilmelidir. Kişisel veya ailede VTE öyküsü olmayan düşük riskli trombofilisi olan gebeler için antepartum antikoagülasyona gerek yoktur.** Buna karşılık, yüksek riskli trombofilisi olan ancak VTE öyküsü olmayanlar profilaktik



TJODist Bülteni

veya orta doz antikoagülan tedavi için adaydır. Son olarak, daha önce VTE atağı olan yüksek riskli trombofili hastaları veya etkilenen birinci derece akrabası olanlarda profilaktik, orta veya terapötik doz antikoagülan tedavi için adaydır (Tablo 1).

Antepartum antikoagülan için aday olan hastalar için tedaviye ilk trimesterde başlanmalı ve gebelik boyunca devam edilmelidir. Gebelik sırasında VTE için ek risk faktörleri belirlenirse antikoagülan doz ayarlamaları düşünülmelidir. Gebelik sırasında yeni tanı alan VTE, terapötik subkutan DMAH kullanılarak tedavi edilir. UFH, pulmoner embolinin ilk tedavisinde veya doğum, cerrahi veya trombolizin gerekli olabileceği durumlarda kullanılabilir. UFH, DMAH'den daha kısa yarı ömüre sahiptir. Standart laboratuvar çalışmaları (aPTT) kullanılarak hızlı bir şekilde değerlendirilebilir ve protamin sülfat kullanılarak farmakolojik olarak antagonize edilebilmektedir. Bu nöraksiyel anestezi, doğum ve genel olarak cerrahi prosedürler için önemlidir. Hasta hemodinamik olarak stabil hale geldiğinde, ayakta tedavi beklentisiyle UFH'den DMAH'e geçilebilir. **Antikoagülan tedavi doğumdan sonra en az 6 hafta devam etmelidir** (bu süre zarfında serbest protein S başlangıç seviyelerine yaklaşır.); toplam tedavi süresi minimum 3 ay olmalıdır.

Gebelik sırasında antikoagülan tedavinin optimal izlemi tartışmalıdır. Gebelik, artmış plazma hacmi ve artmış glomerüler filtrasyon hızı dahil olmak üzere belirli fizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Bu değişiklikler nedeniyle, DMAH'nin doğum sonrası döneme kıyasla gebeliğin erken dönemlerinde daha yüksek klirens ve daha büyük bir dağılım hacmine sahip olduğu görülmektedir. Gebelik ilerledikçe, plazma hacmindeki artışa bağlı olarak elde edilen maksimum konsantrasyon azalır. Bununla birlikte, DMAH'nin renal klirensi de gebeliğin sonlarında azalır. Ek olarak, DMAH'nin yarılanma ömrü 3 ile 6 saat arasında değişir ve kilo bazlı dozlara antikoagülan yanıtı, UFH'ninkinden daha az değişkendir. Bu da profilaktik uygulamanın günde bir kez ve laboratuvar izlem olmadan yapılmasına izin verir. Gebelikte DMAH profilaksisi için optimal anti-Faktör Xa seviyeleri de belirlenmemiştir. Bazı retrospektif çalışmalar, profilaktik tedavinin yetersiz olabileceğine dair klinik şüpheleri olduğundan, anti-Faktör Xa'nın izlenmesini önermiştir. **Mekanik kalp kapakçığı, şiddetli böbrek yetmezliği ve morbid obezite (ağırlık 150 kg>) dışında, terapötik doz izlemeyi destekleyen kanıtlar belirsizliğini korumaktadır.** Bazı araştırmacılar, gebelik sırasında maternal kilo değişikliklerine bağlı olarak periyodik anti-Faktör Xa izlemesini tercih etmektedir. Aynı zamanda, diğer çalışmalar, bazı hastalarda kilo bazlı bir hesaplama yapıldığında, daha fazla doz gerektirdiğini göstermişlerdir. **33 çalışmanın** (4 randomize kontrollü çalışma ve 29 kohort çalışması) **yakın tarihli bir sistematik incelemesi, kilo bazlı, sabit dozlu ve anti-Faktör Xa takipli DMAH tromboprofilaksisinin etkinlik ve güvenlik açısından aynı olduğunu göstermiştir.** Kilo bazlı LMWH ve anti-Faktör Xa düzeyine göre ayarlanmış DMAH rejimleri, VTE olan gebelerde veya yüksek tromboembolik riski olan gebelerde benzer etkinlik ve güvenlik profillerine sahiptir. **Ancak hedef aralıklarda ortalama pik anti-Faktör Xa seviyelerine sahip olmasına rağmen; mekanik kalp kapakçığı olan bireyler hem tromboz hem de kanama açısından riskli durumdadırlar.** Araştırmacılar, **gebelik sırasında tromboprofilaksi veya tedavi olarak DMAH kullanıldığında anti-Faktör Xa izlemesinin gerekli olmadığı sonucuna varmışlardır.** Yazarlar, kendi klinik uygulamalarında, mekanik kalp kapakçığı olanlarda, morbid obezite (ağırlık 150 kg) varlığında ve/veya kronik böbrek hastalığı olan gebe bireylerde anti-Faktör Xa düzeylerini izlediklerini eklemiştir. Ayrıca, mekanik kalp kapakçığı olan hastalarda DMAH dozlamasına rehberlik etmek için pik ve dip anti-Faktör Xa seviyelerinin kullanılmasını önermektedirler. Bir hasta terapötik bir DMAH dozundan UFH'e geçerse, terapötik aralıkta olunduğunu doğrulamak için aPTT seviyesi görülmelidir.



TJODist Bülteni

İntrapartum

Gebelikte antikoagülan kullanmanın, doğum öncesinde ve sırasındaki kanama riski ve doğum başlangıcının öngörülemeyen doğası gereği çeşitli zorlukları vardır. Diğer bir karmaşık faktör de doğum için bölgesel anestezi kullanımı ve antikoagülan kullanımına ikincil olarak gelen sınırlamalardır. Doğum sırasında tromboprofilaksiyi yönetmek için iki yaygın yaklaşım, UFH veya DMAH'i içerir. Daha önce tartışıldığı gibi, UFH'nin bir avantajı, özellikle kısa yarı ömür ve geri dönüş kolaylığıdır. UFH'nin yarılanma ömrü sağlıklı yetişkinlerde 30 ile 90 dakika iken, DMAH'in yarılanma ömrü 3 ile 6 saattir. Bununla birlikte, bu süreler diğer komorbid koşullara bağlı olarak değişebilmektedir. Klinisyen, 39 haftadan önce doğum olasılığını, beklenen doğum şeklini ve bölgesel anestezi isteğini kapsayacak şekilde her hastaya yaklaşımını bireyselleştirebilir. **Farmakolojik tromboprofilaksinin travay ve doğum sırasında devam etmesi önerilmez, ancak doğum öncesi antikoagülasyon alan hastaların doğumdan sonra ve lohusalık döneminde tedaviye devam etmesi gerekmektedir.**

Eğer istenirse, DMAH'den UFH'e geçiş yaklaşık 36 ile 37. haftada olmalıdır. Ek olarak, hastaya doğum belirtilerinin başlamasıyla ilacı bırakması anlatılmalıdır. Hem vajinal hem de sezaryen doğum için son profilaktik UFH dozundan 4 saatten fazla bir süre geçmesi halinde, kanama riski önemli derecede artmamaktadır. Obstetrik Anestezi ve Perinatoloji Derneği'ne (SOAP) göre, düşük doz UFH (günde 2 veya 3 kez 5,000 ünite) alan kişiler için bölgesel anestezi; son dozdan 4 ile 6 saat sonra veya koagülasyon parametreleri değerlendirildikten sonra uygulanabilmektedir. Orta dozlar için (günde 2 kez 7,500 veya 10,000 ünite) koagülasyon parametrelerini değerlendirmeye ek olarak son dozdan 12 saat sonra bölgesel anestezi uygulanabilmektedir. Hasta intravenöz heparin kullanıyorsa, rejyonel anesteziye geçmeden önce infüzyonun 4-6 saat kesilmesi ve koagülasyon durumunun kontrol edilmesi önerilmektedir.

Eğer DMAH ile devam etme kararı verilmişse, hastaya planlanan doğum indüksiyonundan 12 ile 24 saat önce veya doğum belirtileri ile DMAH'i bırakması anlatılmalıdır. Spinal anestezi, son profilaktik DMAH dozundan 12 saat sonra ve terapötik / kilo bazlı DMAH dozundan 24 saat sonra uygulanabilir. Orta dozlarda DMAH (günde >40 mg, günde iki kez >30 mg ve her on iki saatte <1 mg/kg veya günde 1,5 mg/kg) alan bireylerde 12 ile 24 saat arasında belirli bir zamanlama aralığı önermek için yeterli veri yoktur.

Protamin sülfat hem UFH hem de DMAH'i antagonize etmek için kullanılır. İntravenöz olarak verilen bir miligram protamin sülfat, 100 ünite heparini inaktive eder. Uygulamadan sonraki 8 saat içinde DMAH'i antagonize etmek için uygulanan 1 mg DMAH için maksimum 50 mg dozla intravenöz olarak 1 mg protamin verilir. Eğer son DMAH dozundan bu yana 8 ila 12 saat geçmişse, 1 mg DMAH başına intravenöz olarak 0.5 mg protamin verilir. Uygulamadan sonra 12 saatten fazla zaman geçtiyse, DMAH antagonize edilmemelidir.

Postpartum

VTE riski gebelik boyunca artmasına rağmen, en önemli riskin postpartum dönemde olduğu düşünülmektedir. Gebelik ve doğum sonrası dönemde tanı alan VTE'lerin %40-60'ının doğum sonrası tanı aldığı tahmin edilmektedir. Kaliforniya'da yapılan bir araştırmaya göre, en yüksek VTE riskinin doğumdan sonraki ilk 6 hafta içinde olduğu, ancak riskin doğumdan 7 ila 12 hafta daha devam ettiği düşünülmektedir. Buna neden olarak, bazı kişilerde pıhtılaşma faktörlerinin gecikmiş normalleşmesi olduğu



TJODist Bülteni

düşünülmektedir. Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji ve ACOG'un yönergelerine göre; kişisel VTE öyküsü olan, VTE öyküsüne bakılmaksızın yüksek riskli trombofilisi olan ve doğum öncesi antikoagülan tedaviden bağımsız olarak ailesinde VTE öyküsü olan düşük riskli trombofilisi hastaları için postpartum tromboprofilaksi önerilmektedir.

Sezaryen doğumdan sonra tromboprofilaksi tedavisinde önemli farklılıklar vardır. Sezaryen geçiren ve halihazırda farmakolojik tromboprofilaksi kullanmayan tüm bireyler için önerilen mekanik profilaksiye ek olarak, hem ACOG hem de Maternal Fetal Tıp Derneği, VTE riski yüksek olan kişilere hem mekanik ve hem farmakolojik tromboprofilaksi uygulanmasını önermektedir. Bu grup; herhangi bir trombofilisi öyküsü (düşük riskli veya yüksek riskli) olan, vücut kitle indeksi 35 kg/m²'den büyük olan veya doğum sonrası kanama, enfeksiyon ve kan transfüzyonunu içeren çoklu ek risk faktörlerine sahip olan hastaları içermektedir. Tromboprofilaksinin, her hastanın risk faktörlerine göre bireyselleştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Doğumdan sonra tromboprofilaksinin başlama zamanlaması; kullanılan ilaca, tromboprofilaksi dozuna ve bölgesel anestezi uygulanıp uygulanmadığına bağlıdır. Rejyonel anestezi uygulandıysa, profilaktik DMAH dozu kateterin çıkarılmasından 4 saat sonra, ancak anestezinin üzerinden 12 saat geçtikten sonra başlanmalıdır. Terapötik dozlar, kateterin çıkarılmasından 4 saat sonra, ancak anesteziden en az 24 saat geçtikten sonra uygulanabilmektedir. Profilaktik DMAH dozları alınırken, kalıcı kateter ile devam edilebilir. Kateter çıkarılması, DMAH dozundan 12 saat sonra ve kateter çıkarıldıktan en az 4 saat sonra dozlama ile gerçekleştirilebilir. UFH'nin profilaktik dozları, epiduralin yerleştirilmesinden 1 saat sonra ve çıkarıldıktan 1 saat sonra başlatılabilir. Kalıcı kateter ile düşük doz UFH devam edilebilir. Kateter, düşük doz UFH'nin son dozundan 4 ile 6 saat sonra çıkarılabilir ve çıkarıldıktan en az 1 saat sonra yeni bir doz verilebilir.

Gebelikte (DMAH ve UFH) ve doğum sonrası (DMAH, UFH, varfarin) kullanılan antikoagülanlar anne sütüne geçmez. Bu nedenle emzirme döneminde kullanımının güvenli olduğu düşünülmektedir. Antikoagülan tedavi için farklı bir ilaç sınıfı kullanılacaksa emzirme sırasındaki güvenlik değerlendirilmeli ve hasta ile klinisyen arasında ortak karar verilmesi önerilmektedir.

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Varfarin, gebe olmayan popülasyonda yaygın olarak kullanılan bir antikoagülandır. Bununla birlikte, gebe hastalarda plasentayı geçtiği için organogenez sırasında maruz kalmanın karakteristik embriyopati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Ne UFH ne de DMAH plasentayı geçmez. Bu nedenle gebelikte tercih edilen antikoagülanlardır.
- Gebelik sırasında antikoagülan tedavinin optimal gözetimi belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, profilaktik dozlar alan gebeler genellikle izlem gerektirmez.
- Protamin sülfat, hem UFH hem de DMAH'i antagonize etmek için kullanılabilir.
- Bölgesel anestezi, son UFH dozundan en az 4 ile 6 saat sonra ve son DMAH dozundan en az 12 ile 24 saat sonra uygulanabilir.



TJODist Bülteni

Tablo 1

Gebelikte ve doğum sonrası dönemde antikoagülan tedavi önerileri

Klinik	Antepartum Yönetim	Postpartum Yönetim
Trombofilisi olmayan, gebelik veya östrojen ile ilişkisi olmayan geçici risk faktöründen kaynaklanan tek VTE atağı	Antikoagulan tedavi önerilmez.	Ek risk faktörü(a) varlığında profilaktik antikoagulan tedavi
Trombofilisi olmayan, gebelik veya östrojenle ilişkili geçici risk faktöründen kaynaklanan veya tanımlanmış bir risk faktörü olmayan, uzun süreli antikoagülan tedavi almayan tek bir VTE atağı	Profilaktik doz LMWH veya UFH	6 hafta profilaktik, orta veya terapötik dozda LMWH veya UFH
Trombofilisi olsun veya olmasın, uzun süreli antikoagülan tedavi almayan, iki veya daha fazla VTE atağı	Orta veya terapötik doz LMWH veya profilaktik veya terapötik doz UFH	6 hafta boyunca, antepartum dönemde seçilen antikoagülan ile tedavi
Trombofilisi olsun veya olmasın, uzun süreli antikoagülan tedavi alan, iki veya daha fazla VTE atağı	Terapötik doz LMWH veya UFH	Uzun süreli antikoagulan tedavi ile devam
Kişisel veya ailede VTE öyküsü olmayan düşük riskli trombofilisi (b)	Antikoagulan tedavi önerilmez.	Ek risk faktörü (a) varlığında profilaktik antikoagulan tedavi
Ailesinde birinci derece VTE öyküsü olan düşük riskli trombofilisi(b)	Antikoagulan tedavi önerilmez.	Profilaktik veya orta doz LMWH veya UFH
Uzun süreli antikoagülan tedavi almayan, önceden tek VTE atağı geçiren düşük riskli trombofilisi (b)	Profilaktik veya orta doz LMWH veya UFH	Profilaktik veya orta doz LMWH veya UFH
VTE öyküsü olmadan yüksek riskli trombofilisi (c)	Profilaktik veya orta doz LMWH veya UFH	Profilaktik veya orta doz LMWH veya UFH
Daha önce tek bir VTE atağı olan yüksek riskli trombofilisi (c) veya birinci derece akrabada VTE öyküsü olan	Profilaktik, orta veya terapötik (ayarlanmış) doz LMWH veya UFH	6 hafta boyunca, antepartum dönemde seçilen antikoagülan ile tedavi



TJODist Bülteni

- Majör trombotik risk faktörleri; obezite, sezaryen doğum, uzun süreli hareketsizlik veya trombotik atak öyküsü olan birinci derece akraba.
- Düşük riskli trombofililer: Faktör V Leiden heterozigotluğu, protrombin G20210A mutasyonu heterozigotluğu, Protein C veya Protein S eksikliği ve antifosfolipid antikor sendromu
- Yüksek riskli trombofililer: Faktör V Leiden homozigotluğu, protrombin G20210A mutasyon homozigotluğu, hem Faktör V Leiden hem de protrombin G20210A mutasyonu için heterozigotluk ve AT3 eksikliği
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy [published correction appears in Obstet Gynecol. 2018 Oct;132(4):1068]. Obstet Gynecol. 2018;132(1):e1 e17

Tablo 2

Gebelikte antikoagulan rejimleri

Antikoagulan Rejimi	Doz
Profilaktik DMAH	40 mg Enoksaparin günlük, SC
Ara doz DMAH	40 mg Enoksaparin 12 saat arayla, SC
Terapötik doz DMAH	1mg/kg Enoksaparin 12 saat arayla, SC Hedef anti-Faktör Xa düzeyi 0.6-1.0 ünite/mL (enjeksiyondan 4 saat sonra bakılan) (a)
Profilaktik UFH	1.trimester: 5,000-7,500 ünite UFH 12 saat arayla, SC 2.trimester: 7,500-10,000 ünite UFH 12 saat arayla, SC 3.trimester: 10,000 ünite UFH 12 saat arayla, SC (aPTT yükselmediği sürece)
Terapötik doz UFH	≥ 10,000 ünite UFH 12 saat arayla, SC Hedef aPTT düzeyi 1.5-2.5 kat artması (enjeksiyondan 6 saat sonra bakılan)

Kısaltmalar: aPTT, aktif parsiyel tromboplastin zamanı; SC, deri altı.

- Mekanik kalp kapakçığı olan gebeler, dozlama aralığı boyunca minimum anti-Faktör Xa düzeyi sağlamak için pik anti-Faktör Xa seviyelerine (enjeksiyondan 4 saat sonra ölçülür) ek olarak dip anti-Faktör Xa seviyelerinden de (enjeksiyondan hemen önce ölçülür) yararlanabilir. (Hedef dip anti-Faktör Xa seviyesi >0.6 U / mL ve pik anti-Faktör Xa seviyesi 1.0-1.2 U / mL).