



# TJODist Bülteni

Aralık 2018

Başkandan



Değerli meslektaşlarımız,  
TJOD İstanbul Bülteni Aralık 2018 sayısı ile hepinize merhabalar.

TJOD İstanbul 2018-2019 dönemindeki toplantılarımız planlandığı gibi gerçekleşmekte, genel olarak katılımın yüksek olduğu ve verimli toplantılar olmakta. Bir çok zorluğa rağmen meslektaşlarımızın toplantıları sahiplenmelerini ve katkıda bulunmalarını önemsiyoruz. Bir sonraki toplantı **Engin Oral ve Tevfik Yoldemir** hocalarımızın başkanlığında “**Üreme Endokrinolojisi 2019: Yeni ne var**” başlıklı toplantımızı 23 Aralık 2018 tarihinde Hilton İstanbul Bosphorus’da yapacağız. Program detaylarını web sayfamızda (<http://www.tjodistanbul.org>) bulmanız mümkündür.

Hocalarımızın deneyimlerini paylaştığı söyleşi yazılarımız bu kez **Bülent Urman** hocamız ile devam etmekte, katkıları için kendilerine teşekkür ederiz.

Ayrıca TJOD İstanbul yönetim kurulu üyemiz değerli hocamız **Prof. Dr. Engin Oral**’ın Kasım 2018 genel kurulunda “**Avrupa Endometriozis Ligi**” (**European Endometriosis League**) başkanlığına seçildiğini memnuniyetle bildirmek isteriz. Kendilerine ülkemiz ve TJOD İstanbul YK adına teşekkür eder, çalışmalarında başarılar dileriz.

Bu bültenin hazırlanmasında emeği geçen editoryal üyelerimiz Barış Ata, Engin Oral, Engin Çelik, Berna Aslan Çetin, Nadiye Dugan, Hakan Erenel, Cihan Kaya, Engin Türkgeldi, Cenk Yaşa’ya teşekkürler. Ayrıca bültenlerimize katkı yapmak veya görüş belirtmek isteyen meslektaşlarımızın editoryal üyelerimiz ile iletişime geçmesi yeterlidir.

Aralık ayı yılın son ayı, önümüzdeki dönem, 2019 yılı ve sonrası, mesleğimiz adına hepimiz ve ülkemiz için iyi geçmesini dileriz.

Sevgi ve saygılarımızla.

Aralık 2018

**Dr. Ahmet Gül**

TJOD İstanbul Başkanı



# TJODist Bülteni

Editörden



Sayın Meslektaşlarım bu yılın son bülteniyle karşınızdayız,

Öncelikle Şubemiz Yönetim Kurulu üyesi hocamız sayın **Profesör Engin Oral**'ın iki yıl için **European Endometriosis League Başkanlığına seçilmesi** haberini paylaşmaktan mutluluk duyuyorum. Kapıkule'nin ötesindeki aktivitelerimizin ülkemizin ve camiamızın tanınırlığının artmasına, uygulama düzeyimizin yabancı meslektaşlarımız tarafından daha iyi anlaşılacak şekilde takdir edilmesine ve etkileşimimizi artırmaya faydası olduğu açıktır, bu duygularla Engin Hoca'yı tebrik etmekte bana katılacağınıza inanıyorum.

Bu sayıda **Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı ve Amerikan Hastanesi Kadın Sağlığı Merkezi**

**Direktörü Profesör Bülent Urman** ile yaptığım röportajı okuyabilirsiniz. Kendisi çalışkanlığı, klinik ve akademik becerileri ile sadece benim için değil birçoğumuz için rol modeli olmuştur. Bu becerileri nasıl edindiğini, yirmi yılı aşan kariyeri boyunca her alanda aynı yüksek tempoyu sürdüreceği enerji ve motivasyonu nasıl bulduğunu konuştuk kendisiyle. İkimiz de direkt konuya odaklı olduğumuzdan biraz kısa görünse de dolu bir röportaj oldu. İngilizcesiyle hoca **“pearl”leri bir “nutshell” içinde paylaştı** diyebilirim. Bir insanın tesadüfen girdim dediği bir alanda doğru mentorla karşılaşmış ve kendisi de elinden gelenin en iyisini yapmaya çalıştığında nasıl bir performansın çıkabileceğini, hoca ve mentorun yanında akranlar ve daha gençlerle etkileşimin de bir doktorun sürekli gelişiminde sağladığı stimülasyonun önemini vurgularken, kendisinin çalışmasından yeterince bahsetmediğini söyleyebilirim. Çok geniş bir spektrumda sürekli okuması ve okuduklarını sentezleyerek uygulamasını sürekli modifiye etmesinin Bülent Hoca'yı bu performansa taşıyan özelliklerinin başında geldiğini düşündüğümü paylaşmak isterim.

Makale özetlerimize gelince; bu ay her alandan günlük uygulamanıza faydalı olacağına inandığımız birer makale paylaşıyoruz.

İlk makalemiz İnfertilite ile ilgili. İnfertilite şikayetiyle başvuran çiftlerin neredeyse üçte biri açıklanamayan infertilite tanısı almaktadır. Tek başına klomifen sitrat veya tek başına intrauterin inseminasyon (IUI) açıklanamayan infertilitede gebelik oranını artırmamaktadır ve uygulanmamalıdır. Buna karşın, ovaryan stimülasyon (OS) ve IUI beraber uygulandığında çiftin gebelik olasılığını yaklaşık 4 kat artırmaktadır. Burada kritik noktalar stimülasyon için ajan seçimi ve OS+IUI'un en önemli istenmeyen sonucu olan çoğul gebelikleri önlemektir. Çoğul gebeliği önlemek için stimülasyon dikkatli yapılmalı ve gelişen folikül sayısı sınırlandırılmalıdır. Türkiye'de geçerli düzenlemeler ikiden fazla dominant folikül varlığında siklusun iptal edilmesini gerektirmektedir. Bazı çalışmalar folikül stimulan hormon (FSH) ile stimülasyon yapıldığında klomifene göre daha yüksek gebelik oranı olduğunu gösterse de, dominant folikül sayısı iki ile sınırlandırıldığında bu avantajın korunup korunmadığı şüphelidir. Engin Türkgeldi'nin tercüme ettiği makale, tam da bu soruya yanıt aramaktadır, Hollanda'daki düzenlemeler gereği, stimülasyon sırasında 14 mm den büyük folikül sayısı üç ile sınırlandırıldığında, klomifen ve FSH ile OS + IUI arasında 6 ay sonunda kümülatif devam eden gebelik oranında fark olup olmadığını değerlendiren randomize kontrollü bir çalışma. Sonuçları görünce uygulamanızı tekrar değerlendirmek isteyebilirsiniz. Türkiye'de kritik bir nokta da açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerin SGK kapsamında IVF için destek almalarının ön şartı iki siklus gonadotropin OS + IUI ile gebelik elde edilememiş olması. Burada eğer ilk seçenek olarak klomifen tercih edilecekse, mevcut durumda stimülasyonun son bir iki gününe küçük bir doz gonadotropin eklemek bu



# TJODist Bülteni

soruna çözüm olabilir gibi görünse de, SGK ile görüşmek ve gereksinimi düzelterek SGK'nın da tasarruf etmesini sağlamak için derneklerimize görev düşmektedir.

Cihan Kaya'nın tercüme ettiği jinekoloji makalesinde non tubal ektopik gebeliklerin tanı ve tedavisindeki prensipler özetleniyor. Nadir olmakla beraber, erken gebeliğin en tehlikeli komplikasyonu olması nedeniyle mutlaka tüm tanı ve tedavi seçeneklerini bilmek gerektiğinden okunması mutlaka faydalı olacak bir makale.

Obstetri makalemiz ACOG'un Ekim 2018'de yayınlanan Doğum ve Eylemde Antibiyotik Profilaksisi kılavuzu. Hakan Erenel büyük emek vererek neredeyse tamamen tercüme etti. Prensip olarak etkenler ve antibiyotik duyarlılığı bölgesel değişiklik gösterebilse de şu an için uygulamamızı yönlendirmekte çok faydalı olan bu kılavuzu kolay ulaşılabilir bir yerde buldurmak isteyebilirsiniz. Preterm eylemden, kalp hastalıklarına, serklajdan sezaryana, gebenin kilosundan ve operasyon süresine kadar her koşulda profilaksiyi ele alan güzel bir kılavuz gerçektir.

Ürojinekoloji makalemizde Dr. Cenk Yasa pelvik prolapsusta uterus koruyucu seçeneklerin endikasyon, kontrendikasyon, komplikasyon ve karşılaştırmalı sonuçlarını özetleyen bir derlemeyi tercüme etti. Organ koruyucu yaklaşımlar ve mümkün olduğunca minimal girişim yapmak prensiplerinin yaygınlaştığı günümüzde, burada bahsedilen cerrahi operasyonları hepimiz yapmasak bile, hastalarımızı seçenekler konusunda doğru bilgilendirebilmek için okunması faydalı bir makale.

Onkoloji makalemizde ise Dr. Engin Çelik over kanseri için risk azaltıcı yaklaşımları özetleyen bir derlemeyi özetledi. Kanada Kadın Doğum Derneği henüz 2010 yılında ülkedeki tüm jinekologlara bir mektup göndererek, ileri evre over kanserlerinin çoğunluğunun tubalardan kaynaklandığının anlaşılmış olduğunu bildirerek o zaman bu deyimini kullanmasa da "opportunistic salpingectomy" yani çocuk sayısını tamamlamış bir kadın zaten pelvik cerrahi olacaksa bilateral salpinjektomi yapmayı, örneğin, selim histerektomilere bilateral salpinjektomi eklenmesini, tüp ligasyonu isteyen kadınlara da bilateral total salpinjektomi önerilmesini istemişti. Daha sonradna yaygınlaşan bu önerinin sonucunda yapılmak üzere bilateral salpinjektominin histerektomi komplikasyonlarını artırıp artırmadığı, üreme çağında over rezervini nasıl etkilediği gibi soruların kısa yanıtlarını bu makalede bulacaksınız.

Paylaşmak istediğiniz haberleri, makaleleri, görüşlerinizi bana yazabileceğinizi bir kez daha hatırlatırken, şimdiden yeni yılınızı kutlar, hepimize mutluluk, sağlık ve huzur getirmesini dilerim.

**Dr. Barış Ata**

**barisata@ku.edu.tr**

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi



# TJODist Bülteni

www.tjodistanbul.org



**TJOD İSTANBUL**  
Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği  
Hilton İstanbul Bosphorus

PAZAR  
TOPLANTISI  
23 Aralık 2018

## TJOD İSTANBUL ŞUBESİ BİLİMSEL PROGRAMI

### ÜREME ENDOKRİNOLOJİSİ 2019: YENİ NE VAR?

*Toplantı Sorumluları: Engin Oral, Tefik Yoldemir*

09:00 - 09:50 Kahvaltı  
09:50 - 10:00 Açılış: TJOD İstanbul Başkanı: Ahmet Gül

#### 10:00 - 11:50 1. Oturum

*Oturum Başkanları: Hakan Seyisoğlu, Fatma Verda Verit*

10:00 - 10:20	Hipotalamik Amenore: Tanı ve Yönetim	Hale Göksever Çelik
10:20 - 10:40	PKOS:Yeni ne var ?	Engin Oral
10:40 - 11:00	Kontrasepsiyon:Zor olgular	Pınar Özcan
11:00 - 11:20	Endometriozis:Yeni ne var ?	Taner Usta
11:20 - 11:40	Oral Kontrasepsiyona Yeni Yaklaşım: Yasmin Üçlü Paket	Bekir Yavuzer
11:40 - 12:10	Tartışma	

#### 12:10 - 12:40 Kahve Molası

#### 12:40 - 14:35 2. Oturum

*Oturum Başkanları: Cem Fıccıoğlu, Semra Kayataş Eser*

12:40 - 13:00	Prematüre Over Yetmezliği:Yeni ne var ?	Tefik Yoldemir
13:00 - 13:20	Jinekolojide AMH:Kime ne zaman?	Bülent Urman
13:20 - 14:00	Erken puberta:Tanı ve Yönetim	Firdevs Baş, Özlem Dural
14:00 - 14:20	Üreme endokrinolojisinde yeni kılavuzlar ne diyor	Ercan Baştu
14:20 - 14:35	Tartışma	

# TJODist Bülteni

## Hocamızla Söyleşi



### Prof. Dr. Bülent Urman

- TED Ankara Koleji ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu.
- Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık eğitimini Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yaptı.
- İki buçuk yıl süreyle mikrocerrahi, jinekolojik laparoskopi ve in vitro fertilizasyonun dünyadaki öncülerinden Prof. Victor Gomel'in direktörlüğündeki University of British Columbia'da Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite üst ihtisası yaptı. Bu alanda formal klinik fellowship yapan az sayıdaki doktorların ilkidir.
- Kanada dönüşünde Hacettepe Üniversitesinde öğretim üyeliği yaparken 1996'da Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesinin Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinin kurucu direktörü olarak İstanbul'a geldi.
- Dr Urman Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesinin Kadın Sağlığı Merkezi

Direktörü, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesinin kurucu hocalarından birisi ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın kurucu Başkanıdır.

- Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında, kariyerini Türkiye'de sürdüren Türk bilim insanları içerisinde en üretken akademisyenlerin başında gelen Prof. Urman'ın H indeksi 2018 itibarıyla 33'e ulaşmıştır.
- Yüksek akademik başarısının yanında başarılı bir klinisyen ve cerrah olan Prof. Urman bir dönem TJOD İstanbul şubesinin iki dönem de Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Derneği'nin (TSRM) başkanlığını yaptı.
- Birçok ödülünün içerisinde 2012'de TSRM Yaşam Boyu Başarı ödülü ve 2018'de UNESCO ICRO Pioneer in Frontiers in Reproduction and Stem Cells bulunmaktadır.

Kendisi ile kariyerinin nasıl şekillendiği ve bu performansa nasıl ulaştığı nasıl sürdürdüğü ile ilgili kısa bir röportaj yaptık.

#### **Barış Ata (BA): Neden jinekolog olmak istediniz?**

**Bülent Urman (BU):** Tesadüfen oldum. Esasında genel cerrah olmak istemiştim. O zamanlarda TUS yoktu. Mecburi hizmette Genel Cerrahinin sınav açmasını beklerken açmayınca Hacettepe Kadın Doğumun açılan sınavına başvurduğum ve kazandım.

#### **BA: Eğitim hayatınızın dönüm noktası diyebileceğiniz, sonraki yaşamınız değiştiren bir an var mı? Varsa nedir?**

**BU:** Eğitim hayatımın dönüm noktası Hacettepe'de asistan olarak çalışırken Victor Gomel hoca ile tanışmam oldu. Hacettepe'ye kongreye gelmiştim. Konuşma yaptığı salondan bölüme kadar çantasını taşıdım ve eşlik ettim. Benimle sohbet etti. Yurt dışında fellowship yapmak istediğimi söyledim. Bakalım dedi ve sonra da kabul edildim ve Kanada'ya gittim. Kanada bana çok şey kattı. Ufkum genişledi, bilimsel bir bakış açısı verdi. Kritik analiz yetilerim gelişti. Çok sayıda yayın yaptım. Bu da bilimsel yükselme basamaklarında bana bir sıçrama noktası yarattı.

# TJODist Bülteni

**BA: Profesyonel hayatınızın dönüm noktası diyebileceğiniz bir an var mı?**

**BU:** İstanbul'a gelmem diyebilirim. Üniversiteden ayrılarak bir özel hastaneye geldim. Yıl 1996. Bu pek görülmüş bir şey değildi. Herkes Bülent Urman bitmiştir dedi ama ben aksini kanıtladım. Nerede olduğunuz değil kim olduğunuz ve hayatınızı nasıl yönlendirdiğiniz önemli.

**BA: Gerçekten de 22 yıldır aslında akademik bir misyonu olmayan özel bir hastanede çalışmanıza rağmen hem çok yüksek akademik çıktınız var hem de çok sayıda insan yetiştirdiniz. Nasıl yapıyorsunuz?**

**BU:** Yaptığımdan zevk alıyorum. Beni her şeyden çok mutlu ediyor. Yoksa yapamazdım. Para kazanmayı ikinci plana itip etik ve dürüst çalışmanın ödülünü alıyorum. Para nasıl olsa kazanılıyor.

**BA: Uzun yıllardır hem klinik hem akademik alanda çok yüksek performans gösteriyorsunuz, zaman sıkıntısı çektiğiniz ve, önünüzde neredeyse çıkacak basamak kalmadığı halde bu motivasyon ve enerjiyi nasıl buluyor nasıl sürdürüyorsunuz?**

**BU:** Enerjimin tükendiğini hissettiğim zamanlar oldu tabii ki. Yanımda çalışan gençler, kursiyerlerim, Koç Üniversitesi bana yeni enerjiler aşıladı. Enerjimi yanımda çalışan arkadaşlarım ve genç uzmanlarıma borçluyum.

**BA: Her alanda bu kadar başarılı bir kariyerdan sonra arkanızda ne bırakmak istiyorsunuz? En çok anılmak istediğiniz bir özelliğiniz var mı?**

**BU:** Her zaman dürüst ve etik olmak. Gençlerin önünü açmak. Kimsenin omuzlarına basmadan ve emeğini çığnemedenden çalışmak ve yaptığının en iyisini yapmak benim mottolarım. Bunlarla anılmak isterim.

**BA: Size imrenen genç meslektaşlarınıza ne önerirsiniz?**

**BU:** Yapabileceğinizin en iyisini yapın. Olabileceğinizin en iyisi olun. Arkadaşlarınızı ve yanınızda çalışanları kırmayın. Onların iyi yanlarını ortaya çıkarın. Çok çalışın, etik çalışın, dürüst çalışın. Alçak gönüllü olun. Meslektaşlarınızı kötülemeyin. Söylediklerinizi yapın ve yaptıklarınızı söyleyin. Bildiklerinizi öğretin, becerilerinizi paylaşın, yetiştirdiğiniz insanlar sizin hayatınızdaki en büyük kazancınız olacaktır.

**Bülent Urman hocamıza bu keyifli söyleşi için teşekkür ederiz.**

## AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TEDAVİSİNDE UYGULANAN İNTRAUTERİN İNSEMINASYONDA KLOMİFEN SİTRAT (CC) VE FOLİKÜL STİMLAN HORMON (FSH) KULLANIMINI KARŞILAŞTIRAN BİR RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

N.A. Danhof, M. van Wely, S. Repping, C. Koks, H.R. Verhoeve, J.P. de Bruin, M.F.G. Verberg, M.H.A. van Hooff, B.J. Cohlen, C.F. van Heteren, K. Fleischer, J. Gianotten, J. van Disseldorp, J. Visser, F.J.M. Broekmans, B.W.J. Mol, F. van der Veen, ve M.H. Mochtar  
Human Reproduction, Vol.33, No.10 pp. 1866–1874, 2018 doi:10.1093/humrep/dey268

Özetleyen: **Dr.Engin Türkgeldi**

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30137325>

### GİRİŞ

Günümüzde birçok ülkede açıklanamayan infertilite tanısı alan çiftlere önerilen ilk basamak tedavi ovaryan stimülasyon ile intrauterin inseminasyondur (OI+IUI). Bu tedavinin olumsuz bir yönü çoğul gebelik riskinde artış ve buna bağlı artmış maternal-fetal morbidite/mortalitedir.

2007 tarihli bir Cochrane derlemesinde, Folikül Stimulan Hormon (FSH) tercih edilmesi gereken ajan olarak bildirilmiştir. Yedi çalışmanın verilerinden derlenen sonuçlara göre FSH ile klomifen sitrat (CC)'a göre gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı olacak seviyede artış izlenmiştir. Sadece üç çalışmayı kapsayan ve çoğul gebelik verilerine göre ise iki tedavi arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çoğul gebelik riskini azaltmak için önerilen yöntemler arasında en kabul göreni katı iptal kriterlerinin uygulanmasıdır. Buna göre üçten fazla dominant folikül varlığında inseminasyon yapılmamaktadır. Cochrane derlemesine dahil edilen tek çalışmada, FSH ve CC arasında benzer gebelik oranları bildirilmiştir (%34 vs %38).

Bu çalışmada 75 IU FSH ve 100 mg CC ile OI+IUI tedavilerinde katı iptal kriterleri uygulandığı takdirde 6 aylık süreç içinde gebelik oranları arasında fark olup olmadığı ortaya koyulması amaçlanmıştır.

### MATERYAL ve METOD

Bu çalışma 2013-2016 yılları arasında Hollanda'da çok merkezli, randomize kontrollü bir üstünlük çalışması olarak yürütülmüştür. Açıklanamayan infertilite tanısı alan çiftler (Total motil sperm sayısı 3 milyon üstünde olan erkek ve düzenli adet gören, en az bir tubası açık olan, en az 12 aydır düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememiş 18-43 arası kadın) çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Mensin ilk 5 günü içerisinde yapılan muayenede 2 cm üzeri kisti olanlar tedaviye alınmamışlardır. Hastalar FSH ve CC olarak 2 gruba ayrılmışlardır. FSH grubundaki hastalara siklusun 3,4 veya 5. günü 75 IU FSH başlanıp ovulasyon tetiklenmesine kadar tedavileri günlük olarak sürmüştür. CC grubundaki hastalara ise siklusun 3,4 veya 5. Günü 100 mg oral CC verilmiş, 5 gün sonra ilaç kesilmiştir.

Her iki grupta transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile monitorizasyon yapılmış, ortalama çapı 16-18mm olan en az bir dominant folikül ve 14mm veya daha büyük çaplı en çok 3 folikül varlığında ovulasyon 5.000 IU hCG veya 250 µg rehCG ile tetiklenmiştir. Tedaviler, 14mm veya üstü 3'ten fazla folikül veya 12mm ve üstü 5 veya daha fazla folikül varlığında iptal edilmiştir. Bu hastalara kontrasepsiyon önerilmiştir.

Monofoliküler büyüme gösteren hastalarda bir sonraki siklusta FSH dozu 37.5 IU/g veya CC dozu 50 mg/gün artırılmıştır. Fazla büyüme nedeniyle iptal olan siklulardan sonraki tedavilerde FSH dozu 37.5 IU/g veya CC dozu 50 mg/gün azaltılmıştır. Çiftler 6 aylık bir süre içerisinde en çok 4 kez tedavi görene veya hamile kalana kadar takip edilmişlerdir.

# TJODist Bülteni

Primer sonlanım noktası olarak 12. Haftaya ulaşan veya geçen canlı gebelik oranı belirlenmiştir. Yüzde 10'luk bir gebelik artışı ve %5 alfa %20 beta hatası, %10 takipte kayıp oranlarına göre gerekli örneklem hacmi 732 kadın olarak hesaplanmıştır.

## SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Her iki gruba 369'ar hasta yerleştirilmiştir. FSH grubunda 338, CC grubunda 346 hasta tedavi görmüştür. Temel özellikler açısından (yaş, primer infertilite, sigara tüketimi, BMI, median total motil sperm ve median subfertilite süresi) gruplar benzer bulunmuştur.

Altı aylık tedavi dönemi sonucunda, FSH grubunda 113 hastada (%31), CC grubunda 97 hastada (%26) 12. haftaya ulaşan gebelik elde edilmiştir (RR = 1.16, 95% CI: 0.93–1.47) ([ARD] = 0.04, 95% CI: -0.02 to 0.11). Per protokol analizinde ise bu oranlar sırasıyla %25 ve %21 olarak bulunmuştur (RR = 1.19, 95% CI: 0.90–1.57). Intention-to-treat analizinde iki grup arasında 12. Haftaya ulaşan gebelik arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.3). Benzer şekilde, gebelik elde edilme süreleri arasında anlamlı fark yoktur (p=0.3). Canlı doğum sayıları FSH ve CC gruplarında sırasıyla 105 (%28) ve 92 (%25)'dir (RR = 1.14, 95% CI: 0.90–1.45).

İkiz gebelik oranları FSH grubunda %1.3, CC grubunda %2.2 olarak hesaplanmıştır (RR = 0.63, 95% CI: 0.21–1.89). Üçüz veya daha yüksek sayılı çoğul gebelik olmamıştır.

Kriterlere göre iptal oranlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (FSH n = 115, CC n = 101, RR = 1.06, 95% CI: 0.91–1.23).

Bu çok-merkezli randomize kontrollü üstünlük çalışmasında, 75 IU FSH ve 100 mg CC ile OI+IUI tedavilerinde sıkı iptal kriterleri uygulandığı takdirde 6 aylık süreç içinde 12. haftada devam eden gebelik oranları, çoğul gebelik oranları ve iptal oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, katı iptal kriterleri uygulandığında çoğul gebelik oranlarının oldukça düşük olması, bu tedavinin güvenli olduğunu ortaya koymaktadır.



## NON TUBAL EKTOPIK GEBELİKLER: GENEL BİR GÖZDEN GEÇİRME VE LOKAL ENJEKSİYON TEDAVİLERİ



Review Article

### Non-tubal Ectopic Pregnancies: Overview and Treatment via Local Injection

Andrey V. Dolinko, MD, Roxanne A. Vrees, MD, and Gary N. Frishman, MD

*From the Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Infant's Hospital, Providence, Rhode Island (all authors), and Warren Alpert Medical School, Brown University, Providence, Rhode Island (all authors).*

Özetleyen: **Dr. Cihan Kaya**

Link <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=dolinko+freshman>

## Özet

Ektopik gebelikler, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm gebeliklerin % 1.5 - 2' sini oluşturmaktadır. Bunlar gebeliklerin yaklaşık % 10'luk kısmını, karın boşluğu, serviks, over, fallop tüpünün interstisyel kısmı, broad ligament, uterin horn veya sezaryen skarı gibi non-tubal bölgeler oluşturur. Tipik tubal gebeliklerden daha erken haftalarda görülme eğiliminde olduklarından, daha yüksek maternal morbidite ve mortalite ile ilişkilidirler. Ultrason teknolojisindeki gelişmeler sayesinde non-tubal ektopik gebeliklerin daha erken teşhisi mümkün olup, yönetimlerinde yeni minimal invaziv tekniklerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Bu makalede, kullanılabilir potansiyel ajanlara genel bir bakışın dışında, non-tubal ektopik gebelikler için tanı ve spesifik ultrason kriterleri, diğer olası tedavi seçenekleri ve genel tedavi sonuçları değerlendirilmektedir.

## Giriş

Ektopik gebelikler Birleşik Devletler'de tüm gebeliklerin sadece % 1,5 - 2'sini oluşturur. Bununla birlikte, ilk trimesterde görülen anne ölümlerinin önde gelen nedenidir ve gebelikle ilişkili tüm ölümlerin %6'sını oluşturmaktadır. Tubal hasar, önceki pelvik cerrahi, bozulmuş tubal motilite ve hormonal değişiklikler gibi risk faktörleri olmasına rağmen, ektopik gebeliklerin yaklaşık yarısı risk faktörleri bulunmayan kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, erken teşhis ve tedavi, maternal morbidite ve mortalitenin azaltılmasının temel basamağını oluşturur. Çoğu ektopik gebelik fallop tüpünde oluşmasına rağmen, %10 kadarı karın boşluğu, serviks, over, broad ligament, uterin horn veya sezaryen skarı gibi non-tubal bölgelerde görülebilmektedir. Non-tubal ektopik gebelikler semptomatik hale gelmeden daha büyük boyutlara ulaşabildiklerinden, daha yüksek maternal morbidite ve mortalite ile ilişkilidirler. Tubal gebeliklerdeki tedaviler ile benzer olarak, stabil hastalarda intramüsküler metotreksat ya da hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda cerrahi tedavi planlanabilmektedir. Ultrason teknolojisindeki gelişmeler sayesinde non-tubal ektopik gebelikler için tanı kriterleri geliştirilerek erken tanı olanağı sağlanmıştır. Bunun yanı sıra, stabil hastaların tedavisinde yeni minimal invaziv teknikler de geliştirilmiştir. Bu yöntemler ultrason altında, birkaç ajanın (metotreksat, potasyum klorür (KCl), hiperosmolar glukoz veya etoposid) lokal olarak doğrudan ektopik gebelik odağına enjeksiyonunu içerir.

## Hasta Seçimi

Hasta seçimindeki ilk adım, nontubal ektopik gebeliğin doğru tanısıdır. Kantitatif  $\beta$ -human koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) analizleri ve transvajinal ultrasonografi kombinasyonu ile, intrauterin gebeliğin yokluğu

# TJODist Bülteni

ve ektrauterin gebeliğin varlığı doğrulanabilmektedir. Her ne kadar ultrasonun gelişme dönemlerinde belirlenmiş olsalar da non-tubal ektopik gebeliklerin tanısında bazı kriterler bulunmaktadır (**Tablo 1**, yerleşim yerine özgü dikkat gerekenler).

Ayrıca, ameliyathaneye interstisiyel ektopik gebelik tanısı nedeniyle alınan, ancak normal bir intrauterin gebelik tanısı konan vakalar bildirildiği göz önünde bulundurularak, hekimin tanıya giderken sadece bir ultrason raporuna dayanmak yerine gerçek zamanlı ultrason yapması önerilmektedir.

Ultrason bulgularının tanıda yetersiz olduğu ve hastanın hemodinamik olarak stabil olduğu durumlarda tekrarlayan ultrasonografi ve  $\beta$ -hCG kontrolleri ile yakın gözetim ile bekleme yönetimi makul bir seçenektir. Bu yönetim, özellikle gebeliğin istendiği durumlarda dikkate alınmalıdır. Alternatif olarak, 3 boyutlu ultrason veya manyetik rezonans görüntüleme kullanımı da tanıda yardımcı olabilmektedir.

Non-tubal ektopik gebelik tanısı doğrulandıktan sonra belirli hastalarda lokal enjeksiyon tedavisi düşünülebilir. Bunlar; çocuk istemi olan hastalar, heterotopik gebeliği olan hastalar, ve sistemik tedavi veya invazif cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalar için düşünülebilir. Bu hastalar hemodinamik olarak stabil olmalı ve ektopik gebelik rüptürü ile ilgili herhangi bir belirtileri olmamalıdır. Ayrıca, lokal tedavi için kullanılan ajanlara (aşağıdaki Lokal Enjeksiyon Maddeleri bölümüne bakınız) karşı hiçbir kontrendikasyon bulunmamalıdır. Lokal enjeksiyon tedavisini tercih eden hastaların kendi güvenliklerinin sağlanması ve başarılı bir sonuç elde etme şanslarını en iyi düzeye getirebilmek için yakın takipte kalmaları zorunludur. Son olarak, sağlık çalışanları hastanın beklentilerini göz önünde bulundurmalıdır. Çünkü lokal enjeksiyon tedavileri sonrası ve ektopik odağın ve  $\beta$ -hCG düzeylerinin gerileme süreci birkaç hafta ila birkaç ay arasında olabilmektedir. Bu uzun süreli izlemi istemeyen veya yapamayacak hastalar cerrahi tedaviye yönlendirilmelidirler.

## Lokal Enjeksiyon Ajanları

Metotreksat, KCl, hiperosmolar glikoz ve daha az yaygın olarak kullanılan etoposid de dahil olmak üzere ektopik gebeliklerin lokal tedavisinde birkaç farklı ajan kullanılmıştır (**Tablo 2**). Tüm ajanlar tipik olarak konsantre bir düşük hacimli çözelti içerisinde enjekte edilirler. Daha yüksek hacimler, gestasyonel keseyi rüptüre ederek hemoraji riskini arttırmırlar. (Aşağıdaki Lokal Enjeksiyon Tekniği bakınız). Etki mekanizmaları; ajanın doğrudan etkisi, kesenin mekanik olarak bozulması veya daha büyük olasılıkla, ikisinin bir kombinasyonunu içermektedir. Ancak bugüne kadar, hiçbir çalışma, tek başına veya bir plasebo ile (normal salin gibi) spesifik bir ajanın kombinasyonu ile yapılan lokal enjeksiyonu, mekanik müdahale yöntemleri ile karşılaştırmamıştır. Sadece bir çalışmada iki farklı lokal tedavi ajanı karşılaştırılmıştır. Lokal tedavilerde dikkat edilmesi gereken hususlar; hasta özellikleri, toksisite profili, ajana spesifik kontrendikasyon, kullanılabilirlik, maliyet ve uygulayıcının tecrübesidir.

## Metotreksat

İlk kez 1982'de ektopik gebelik yönetimi için kullanılan Metotreksat, dihidrofolat redüktaza geri dönüşümsüz olarak bağlanarak inhibe eden bir folat antimetaboliti olarak işlev görür. Bu, DNA sentezinin ve hücre replikasyonunun inhibe edilmesine yol açar. Metotreksat, gelişmekte olan bir embriyo gibi aktif olarak çoğalan dokulara etki eder. Hızlı bölünen hücreler üzerindeki etkisi nedeni ile dermatit, stomatit, konjunktivit, ciltte ışığa duyarlılık, alopesi, bulantı, diyare, hepatik aminotransferazların geçici yükselmesi ve miyelosupresyon gibi yan etkilerle ilişkili olabilir. Her ne kadar stomatit ve aminotransferazlarda geçici yükselmeler ektopik gebeliklerde kullanılan düşük dozlarla görülebilse de, diğer tüm yan etkiler tipik olarak kanser tedavisi için kullanılan yüksek doz protokolleri ile ilişkilidir. Ancak, güvenlik açısından, mutlak tıbbi kontrendikasyonlar; aşırı alkol kullanımı, kronik karaciğer hastalığı, immün yetmezlik, ve önceden var olan kan hücre diskrazileridir. Daha az sistemik absorpsiyon ve daha yüksek lokal konsantre dozlara izin veren lokal metotreksat enjeksiyonları ile bu yan etkiler daha da hafifletilebilir. Ancak, bugüne kadar hiçbir çalışmada lokal metotreksatın farmakokinetik veya farmakodinamik özellikleri ve dolaşımdaki seviyeleri değerlendirilmediği için, sistemik tedavinin kontrendike olduğu hastalarda bu ajandan kaçınılmalıdır. Literatürde 2 ila 5 mL çözeltiler içinde, 1 mg / kg, 50 ila 75 mg /

# TJODist Bülteni

m2 ve 12.5 ila 100 mg'lık ayarlanmamış dozlar kullanılmış olsa da, lokal metotreksat için doz rejimlerini bire bir karşılaştıran çalışma henüz bulunmamaktadır.

## **Potasyum klorür**

KCl, fetal kalp aktivitesinin mevcut olduğu lokal gebeliklerin tedavisinde kullanılacak bir kardiyotoksik ajandır. KCl metotreksat tedavisine kontraendikasyonları olan hastalarda güvenle kullanılabilir. Heterotopik gebeliklerde ekstrauterin gebeliğe izole lokal müdahalede, özellikle metotreksatla ilişkili sistemik toksisiteden kaçınmak için faydalı olabilir. Literatürde 1 ila 2 mEq / mL KCl çözeltisinin 1 ile 4 mL arasında değişen birçok uygulama dozu bildirilmiştir.

## **Hiperosmolar Glikoz**

Hiperosmolar glikoz, hücre dehidrasyonuna ve ardından trofoblastik dokunun nekrozuna yol açan bir ozmotik ajan olarak işlev görür. KCl'ye benzer şekilde Metotreksata kontrendikasyonu olan hastalarda güvenle kullanılabilir ve heterotopik gebeliklerde ekstrauterin gebeliğin sonlandırılmasında uygulanabilir. Literatürde, 3 ila 5 mL'lik çözelti içinde % 20 ila% 50 arasında hiperosmolar glikoz konsantrasyonları lokal enjeksiyon amaçlı kullanılmıştır.

## **Etoposid**

Etoposid, DNA iplikçik kırılması ile hücresel bölünmenin durmasına yol açan bir topoizomeraz II inhibitörüdür. Geleneksel olarak bir antineoplastik ajan olarak kullanılmaktadır. Fertilitenin korunması ve az yan etki profili ile hem tubal hem de non-tubal ektopik gebeliklerin lokal enjeksiyon tedavisinde başarılı kullanımı bildirilmiştir. Bildirilen kullanım dozları 50 ve 100 mg'dır.

## **Lokal Enjeksiyon Tekniği**

Non-tubal gebeliklerin lokal tedavilerinde laparoskopi ve histeroskopi de dahil olmak üzere, transabdominal veya transvajinal ultrason rehberliğinde çeşitli yaklaşımlar kullanılmıştır.

Ektopik gebeliklerin yerleşim yerlerine bağlı olarak ultrason eşliğinde yapılan protokoller çeşitli avantajlar sunmaktadır. Öncelikle, minimal invaziv yaklaşım sayesinde potansiyel olarak daha düşük bir morbidite riski taşırlar. Ek olarak, eğer varsa, fetal kalp aktivitesinin gerçek zamanlı durdurulmasına olanak sağlarlar. Son olarak da, tedavi sırasında rüptürün belirlenebilmesine izin verirler (her ne kadar laparoskopi veya histeroskopi altında saptanması ve müdahale etmesi daha kolay olsa da). Transvajinal ultrason kılavuzluğunda lokal enjeksiyon uygulaması, transvajinal prob ve renkli Doppler kabiliyetine sahip bir ultrason, uzun bir iğne ile kılavuzu ve seçilmiş terapötik maddeyi içeren tüp sistemini gerektirir. Literatürde çeşitli iğnelerin kullanımı bildirilmiş olmasına rağmen, bu çalışmadaki yazarlar genellikle; 17 gauge 33 cm, çift lümenli, in vitro fertilizasyon iğnesi kullanılmasını önermektedir. Çift lümenli iğnenin amacı kesenin aspirasyonuna ve terapötik enjeksiyona izin vermesidir. Hastalar normal steril şekilde dorsal litotomi pozisyonunda hazırlanırlar. Yeterli anestezi (tipik olarak bilinçli sedasyon) elde edildikten sonra, steril giydirilmiş bir transvajinal prob yerleştirilir ve ektopik gebeliğin yeri ve özellikleri tekrar belirlenir. Burada çevredeki vasküler yapıların belirlenmesi özellikle önemlidir. Renkli Doppler kullanılarak fetal kardiyak aktivitenin varlığı veya yokluğu belirlenebilir. Bu son adım işlemin sonunda hava kabarcıklarının ve debrislerin kardiyak aktiviteyi saptamada zorlaştırması nedeniyle önemlidir; fetal kalp aktivitesinin kaybı, renkli Doppler akımının yokluğu ile kesin olarak belgelenebilir. Son olarak, invaziv prosedürden önce pelviste mevcut serbest sıvı miktarını tanımlamak için hasta ters Trendelenburg pozisyonuna getirilmelidir.

Daha sonra iğne ile ultrason probuna takılı bir kılavuz eşliğinde doğrudan gestasyonel keseye girilir. Gestasyonel kesedeki sıvının aspire edilmesi ile terapötik ajanın enjekte edilmesi sırasında oluşabilecek aşırı hacim artışı nedeniyle gebeliğin mekanik olarak bozulmasını önleyecek ve rüptür riskinin en aza indirilmesine yardımcı olacaktır.

# TJODist Bülteni

Table 1

Ultrasound-based criteria for nontubal ectopic pregnancies

Type of ectopic pregnancy	Ultrasound criteria
Abdominal pregnancy [6-8]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Absent intrauterine gestation</li><li>• Absence of a dilated tube and complex adnexal mass</li><li>• Gestational sac, trophoblastic mass, placenta, and/or fetus seen separate from the uterus, tubes, and ovaries</li><li>• Gestational cavity surrounded by loops of bowel and separated by peritoneum</li><li>• Significant mobility/fluctuation of the sac with pressure of transvaginal probe toward the posterior cul de sac</li></ul>
Intraligamentous pregnancy [9]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Absent intrauterine gestation</li><li>• Gestational sac and/or fetus seen outside and adjacent to the lower part of the side of the uterus</li></ul>
Cervical pregnancy [7]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Absent intrauterine gestation</li><li>• Barrel-shaped cervix</li><li>• Gestational sac or trophoblastic mass below the level of internal cervical os</li><li>• Negative "sliding organ sign"*</li><li>• Peritrophoblastic circulation using color Doppler</li></ul>
Cesarean scar pregnancy [7]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Absent intrauterine gestation</li><li>• Gestational sac located anteriorly at the level of the internal os covering the visible or presumed site of the previous lower uterine segment cesarean section scar</li><li>• Peritrophoblastic circulation on color Doppler</li><li>• Negative "sliding organ sign"*</li></ul>
Interstitial pregnancy [7,10]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Absent intrauterine gestation</li><li>• Eccentrically located gestational sac &gt; 1 cm from endometrial stripe with continuous rim of myometrium measuring &lt; 5-8 mm</li><li>• Interstitial line sign†</li></ul>
Cornual pregnancy	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pregnancy occurring in the horn of an anomalous uterus (e.g., bicornuate or unicornuate uterus)</li></ul>
Ovarian pregnancy [7,11]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Empty uterine cavity</li><li>• Cystic structure with wide echogenic ring on or within ovary</li><li>• Embryo or yolk sac within the cyst is diagnostic</li><li>• Negative "sliding organ sign"*</li></ul>
Heterotopic pregnancy	<ul style="list-style-type: none"><li>• Both intrauterine pregnancy and a tubal or nontubal ectopic pregnancy</li></ul>

\* Sliding organ sign is the displacement of tissue and/or organs on ultrasound when pressure is applied externally using the transvaginal or transabdominal probe.

† Interstitial line sign is an echogenic line that runs from the endometrial cavity to the cornual region, abutting the interstitial mass or gestational sac.

Table 2

Medication dosages for local injection

Medication/agent	Dosage	Volume*
Methotrexate	1 mg/kg 50 mg/mL 50-75 mg/m <sup>2</sup> 12.5-100 mg	2-5 mL
KCl	1-2 mEq/mL	1-4 mL
Hyperosmolar glucose	20%-50% solution	3-5 mL
Etoposide	50 mg, 100 mg	Not reported

\* Volume may vary based on gestational age and amount of fluid in gestational sac.

İğne gebelik kesesini mekanik olarak bozacağından kullanılırken dikkatlice manipüle edilmelidir. Tedavi ajanı, önceden kesilmiş tüp ile yavaş yavaş enjekte edilmelidir. Bu sayede gestasyonel keseye hava verilmesi önlenmiş olur. Fetal kalp atımı varsa intrakardiyak veya intratorasik enjeksiyon da yapılabilir. Ayrıca, işlemin bu kısmında rüptür riski en yüksek olabileceğinden, işlemi yapan kişi maternal katastrofik sonuçlara neden olabilecek herhangi bir rüptür bulgusu açısından uyanık olmalıdır.

Enjeksiyondan sonra iğne çıkarılmalı ve ultrason ile cul de sac ters Trendelenburg pozisyonunda değerlendirilmelidir. Önemli miktarlarda sıvı birikimi gözlenirse, gözlem veya laparoskopi düşünülmelidir. Her ne kadar tartışmalı olsa da, bazı doktorlar kontrendike değilse, bu noktada tedaviden daha emin olabilmek adına sistemik bir metotreksat dozu kullanmayı da tercih etmektedirler.

## İşlem sonrası takip

İşlemi takip eden günlerde hastalar rüptür ve/veya kanama belirtileri açısından bir kaç gün ya da hafta izlenmelidir. Hastalara yorucu egzersizden kaçınmaları önerilmelidir.  $\beta$ -hCG seviyeleri, tek doz veya çoklu doz sistemik metotreksat tedavisi uygulanmış hastalardakine benzer test aralıklarıyla, negatifleşene kadar izlenmelidir. Heterotopik olgularda, intrauterin gebeliğin korunması durumunda  $\beta$ -hCG düzeylerinin izlenmesi yararlı değildir. Her ne kadar erken evrede yapılan ultrasonda serbest sıvı veya kitlede genişleme varlığı tedavi başarısızlığı olarak yorumlanabilse de, genel olarak ultrason, non-tubal ektopik odağın rezolüsyonunun takibinde kullanılmalıdır.

## Yerleşim yerine özel durumlar

### Abdominal Gebelik

Abdominal boşluğa implante olan gebelikler yaklaşık 8000 gebelikte 1 görülür ve ektopik gebeliklerin % 1.4' ünü oluşturur. Geleneksel olarak, abdominal gebelikler, Studdiford kriterleri kullanılarak doğrulanmaktadır (Tablo 3). Bu kriterler, eskiden tercih edilen yöntem olan laparotomi temel alınarak belirlenmiştir. Abdominal gebeliği düşündüren tipik ultrason bulguları Tablo 1'de görülmektedir. Her ne kadar, 225 abdominal gebeliğin incelendiği bir derlemede vakaların hala yaklaşık % 90' ının laparotomi ile yönetildiği bildirilse de, laparoskopi, lokal enjeksiyon ile birlikte ya da yalnız sistemik metotreksat kullanımı, KCl enjeksiyonu veya selektif arteriyel embolizasyon da dahil olmak üzere daha az invaziv yaklaşımla yönetilen abdominal gebeliklerin olduğu raporlar da vardır. Diğer jinekolojik ameliyatlara benzer şekilde, laparoskopik tedavi azalmış morbidite, daha kısa cerrahi süresi ve daha az kan kaybı ile ilişkilidir. Laparoskopik rezeksiyon sırasında vazopressin enjeksiyonu da dahil olmak üzere, kan kaybını en aza indirmek için yardımcı teknikler de tarif edilmiştir.

Table 3

Historic criteria for abdominal and ovarian ectopic pregnancies

Studdiford's criteria for primary abdominal pregnancy (1942) [23]

1. Normal-appearing tubes and ovaries
2. Absence of uteroperitoneal fistula
3. Pregnancy attached solely to the peritoneal surface

4. No evidence of secondary implantation after initial primary tubal nidation

Spiegelberg's criteria for ovarian pregnancy (1873) [37]

1. Normal ipsilateral fallopian tube is separate from the ovary
2. Gestational sac is anatomically located within the ovary
3. The ovary and gestational sac are connected to the uterus by the ovarian ligament
4. The specimen shows placental tissue mixed with ovarian cortex

### Intraligamenter Gebelik

Broad ligament yerleşimli ektopik gebelikler oldukça nadirdir ve insidansı 183.900 gebelikte 1 olarak tahmin edilmektedir. Tanı intraoperatif olarak odağın uterus lateralinde, pelvik yan duvarlarının medialinde ve tubaların inferior kısmında görüldüğünde konabilir. Abdominal gebeliklerde olduğu gibi, geleneksel olarak yönetim laparotomi ile gerçekleştirilmiştir, ancak başarılı bir laparoskopik yaklaşım da tanımlanmıştır.

### Servikal Gebelik

Endoservikal kanal içinde implante olan gebelikler olarak tanımlanmaktadır. 2500' de 1 ya da 18.000 gebelikte 1 görülür [43]. Servikal gebelik tanısı koymak zor olabilir. Bimanual muayenede uterus ile karşılaştırıldığında büyümüş yumuşak bir serviks bulunabilir. Yakın zamana kadar, ultrasonografi yetersiz implante olmuş ya da abort etmekte olan intrauterin gebelik ile ayırıcı tanısının yapılamaması nedeniyle tanı koymada yeterli değildi. Yeni tanı kriterleri (Tablo 1), daha erken tanı ve tedaviye izin vermektedir.

Servikal gebeliğin geç tanısına bağlı olarak geçmişte histerektomi asıl tedavi yöntemi idi. Ancak, günümüzde erken tanı ile daha düşük kanama ve konservatif yönetim seçenekleri mevcuttur. Olası fertilitate koruyucu müdahaleler arasında trofoblastik dokunun serviksten dilatasyon ve küretaj yoluyla eksizyonu (D & C) veya histeroskopik rezeksiyon, servikal aşırı kanamayı önlemek için balon tamponad, sistemik ve lokal metotreksat enjeksiyon tedavisi veya tek başına lokal enjeksiyon tedavisi bulunmaktadır.

İki vaka serisinde, tek başına lokal enjeksiyon tedavisinin, farklı enjeksiyon ajanları kullanılarak güvenli ve etkili olabildiğini göstermiştir. İlk vaka serisinde yazarlar 22'si fetal kardiyak aktiviteye sahip servikal ektopik gebeliği olan 38 kadına KCI enjeksiyonu uygulamışlardır. Bu enjeksiyonlardan üçünde kanama komplikasyonu gelişmiş ve intraservikal tamponad ile kanama kontrol edilmiş ve ektopik odağın gerilemesiyle tedaviye ayrıca sistemik metotreksat eklenmiştir. En önemlisi de, ileride gebelik isteyen isteyen 21 kadının 18'i doğum yapmıştır. Bir başka olgu serisinde 15 servikal ektopik gebelik lokal metotreksat enjeksiyonu ile yönetilmiştir. Bir hastada persistan vajinal kanama ve genişleyen kese nedeniyle uterin arter embolizasyonu gerekirken, 3 hastada beklenen yeterli  $\beta$ -hCG düşüşü olmaması nedeniyle ikinci bir lokal enjeksiyon gereksinimi olmuştur. Diğer olgu serilerinde olduğu gibi, gelecekte doğurganlık isteyen 10 kadının 7'sinde sonraki gebeliklerinde başarılı gebelikler izlenmiştir.

## Sezaryen Skar Gebeliği

Gestasyonel keseye komşu anterior duvarda bir kesinti ile birlikte olan, uterus dışında alt uterin segment seviyesinde trofoblastik dokunun sezaryen skarına implante olması ile tanı konabilir (**Şekil 1**). Her ne kadar 1978 ile 2001 yılları arasında açıklanan sadece 19 vaka olsa da, muhtemelen sezaryen doğumların sayısının artması ve daha iyi tanı yöntemlerinin olması sayesinde insidansı giderek artmaktadır. Bir çalışmaya göre, daha öncesinde bir sezaryen geçiren 531 kadından 1'inde ve yaklaşık tüm ektopiklerin % 4.2'sini oluşturan bir insidansa sahiptir. Önceki sezaryenlere ek olarak, risk faktörleri arasında geçirilmiş myomektomi, D & C, adenomyoz ve elle halas öyküsü yer alır. Yerleşimi ve sonuçları nedeniyle, sezaryen skar ektopiklerinin erken teşhis edilmemesi durumunda katastrofik maternal kanamalara yol açabileceği düşünülmektedir. Erken tanı; bekleme, tıbbi ve cerrahi yönetim de dahil olmak üzere çeşitli tedavilerin eklenmesine olanak sağlamıştır.

Tanının net olmadığı durumlarda, bekleme yönetimi, kanama ve acil cerrahi tedavi riski nedeniyle uygun olmayabilir. Sistemik bir derlemede, 4 randomize kontrollü çalışma ve 14 farklı modalite kullanarak 48 sezaryen skarı ektopik gebelik vaka serisinin yönetimini bildirmiştir (**Tablo 4**). Bu incelemeye dayanarak rüptür olmamış, stabil sezaryen skar gebeliği olan hastalar için aşağıdaki 5 modalite tavsiye edilmiştir; transvajinal rezeksiyon, laparoskopik rezeksiyon, D&C ve histeroskopi ile uterin arter embolizasyonu, tek başına D & C ile uterin arter embolizasyonu veya histeroskopik rezeksiyon.

Ayrıca, lokal tedavinin uygulandığı birkaç küçük vaka serisinde, lokal metotreksat ve/veya KCI'nin başarılı kullanımını bildirmiştir. Bir seride, 7 hastanın 5'inde gebeliğin 6 ila 10. hafta içinde tam olarak gerilemesi görülürken; diğer 2 hastada acil cerrahi tedavi gerektiren ağır vajinal kanama gelişmiştir. Başka bir seride 8 kadının 6'sında tek lokal metotreksat enjeksiyonu başarılı olmuş, diğer 2 kadın için ek lokal veya sistemik metotreksat gereksinimi olmuştur. Sonrasında beş hasta başarılı bir gebelik elde edebilirken; 1'inde tekrarlayan sezaryen skarı ektopik tanısı konulmuştur. 50 mg lokal metotreksat ile tedavi edilen 11 hastadan oluşan üçüncü bir olgu serisinde,  $\beta$ -hCG seviyesi 20.000 mIU/mL'den daha büyük olan 6 hastada tedavi başarısızlığına bağlı ek sistemik metotreksat gereksinimi olmuştur. Bu bulgular skar gebeliklerinin başarılı bir şekilde yönetimi için önceki birkaç çalışmada da belirtilen lokal enjeksiyonun sistemik tedavi ile kombine kullanımının önermesini desteklemektedir.

Fig. 1

Cesarean section scar ectopic pregnancy as seen on transvaginal ultrasound. The gestational sac is seen outside of the uterine cavity at the level of the lower uterine segment.

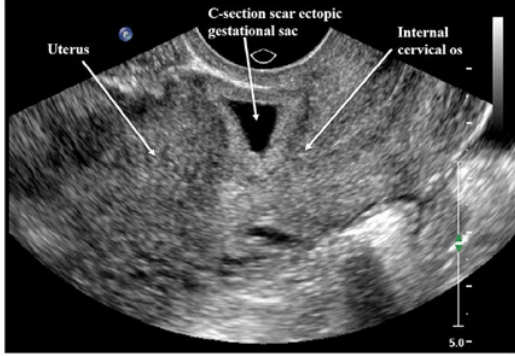


Table 4

Reported treatment modalities for cesarean scar pregnancies\*

- Expectant management
- Local methotrexate
- Systemic methotrexate
- Local + systemic methotrexate
- Needle aspiration + methotrexate
- Uterine curettage (D&C)
- Hysteroscopy
- Resection of pregnancy through a transvaginal approach
- Laparoscopy
- Uterine artery embolization in combination + D&C, without methotrexate
- Uterine artery embolization in combination + D&C, with methotrexate
- Uterine artery embolization + D&C + hysteroscopy
- Repeated high-intensity focused ultrasound ablation
- Repeated high-intensity focused ultrasound ablation + hysteroscopic suction curettage

\* As reviewed by Birch Petersen et al [52].

## İnterstisyel Gebelik

İnterstisyel gebelikler, gestasyonel kesenin fallop tüpünün istmik kısmının proksimalinde uterin kavitenin lateralinde myometrium tarafından sarılması durumunda ortaya çıkar [59]. Endometriyal boşluktan interstisyel alandaki kesenin çevresine doğru interstisyel çizgi işareti olarak adlandırılan ince bir ekojenik çizginin görülmesinin, bu ektopik gebelik tipinin tanısında % 80 duyarlılık ve % 98 özgüllüğü olduğu gösterilmiştir (**Şekil 2**). Sıklıkla kornual gebelikler ile birbirlerinin yerine yanlışlıkla geçebilecek bu gebelikler, ektopik gebeliklerin yaklaşık % 2.5'ini oluşturur (bkz. Kornual Gebelik,)

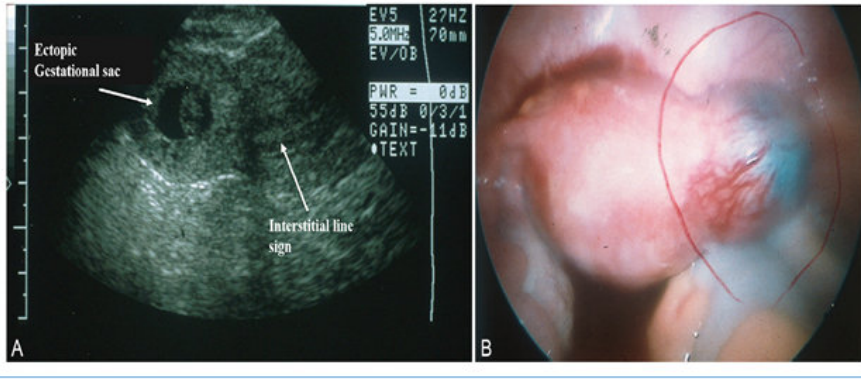
Diğer ektopik gebeliklerde olduğu gibi, atlanmış bir tanı katastrofik sonuçlara yol açabilmektedir. Cerrahi yönetim geleneksel olarak histerektomi ya da gelecekteki fertilitenin korunması amacıyla kornual rezeksiyonu içerir. Minimal invaziv cerrahi yaklaşımlara fertilitate koruma ve kan kaybını azaltmak amacıyla başlanmıştır. Literatürde bildirilen teknikler arasında endoloop tipi bir cihazın kullanılması, vazopressin enjeksiyonu, laparoskopik sütür ve histeroskopik rezeksiyon bulunmaktadır. Lokal ve sistemik tedavi yöntemleri bu ektopik

gebeliklerde de kullanılmış ve stabil hastalarda B-hCG seviyeleri 9000 mIU/mL'den az ise, metotreksatın uygulanabilir bir seçenek olduğu bildirilmiştir. Sadece 17 hastada sistemik metotreksat enjeksiyonunun kullanıldığı iki çalışmada, başarı oranı % 94 ve % 70.5 olarak bildirilmiştir. Lokal enjeksiyon ile, 10 ila 14 hastadan oluşan 3 vaka serisinde transabdominal veya transvajinal ultrason rehberliğinde lokal metotreksat ile %91 ila %100 oranlarında başarılı sonuçlar bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.

Başka bir çalışmada sadece tek bir hastada kombine lokal ve sistemik metotreksat enjeksiyonu ile başarılı sonuç bildirilmiştir. Her ne kadar lokal enjeksiyonla tedaviden sonra interstisyel gebeliklerde tubal patens ve canlı doğumlar bildirilmişse de tüm tedavi modaliteleri sonrasında gebelik komplikasyonları ve nükslerle ilgili, daha fazla veri gerekmektedir.

Fig. 2

(A) Interstitial ectopic pregnancy as seen on transvaginal ultrasound, with the interstitial line sign visible. (B) The same pregnancy as seen by laparoscopy after local injection with methotrexate.



## Kornual Gebelik

İnterstisyel gebeliklerin aksine, gerçek kornual gebelikler, uterusun bir "horn" kısmına implante olur, bu bir unicornuat uterusun rudimenter hornu ya da bicornuat veya didelfis uterusun kornularından birinde de olabilir. Bu gebelikler tüm ektopik gebeliklerin sadece % 0.27'sini oluşturduğundan yönetimleri ile ilgili çok sınırlı deneyim mevcuttur.

Bununla birlikte, lokal enjeksiyon, laparoskopik ve açık cerrahi teknikler de dahil olmak üzere bu gebeliklerin yönetimi için çeşitli teknikler bildirilmiştir.

## Ovarian Gebelik

Ektopik gebeliklerin yaklaşık % 3'ünü oluşturan primer ovarian gebelikler, over yüzeyine fertilize bir ovum implantı olmasıyla ortaya çıkar. Etiyolojisinde tek bir neden bilinmemekle birlikte, döllenmiş oositin over içine geri dönmesi, ovumun folikülden salınımına direnç, fallop tüplerinin bozulması ve tunika albuginea'nın enflamatuvar kalınlaşmasına bağlı olması gibi çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Ancak Spiegelberg tarafından 1873'te önerilen klasik kriterlere göre tanı güç olup patolojik inceleme ile doğrulanabilir (**Tablo 3**).

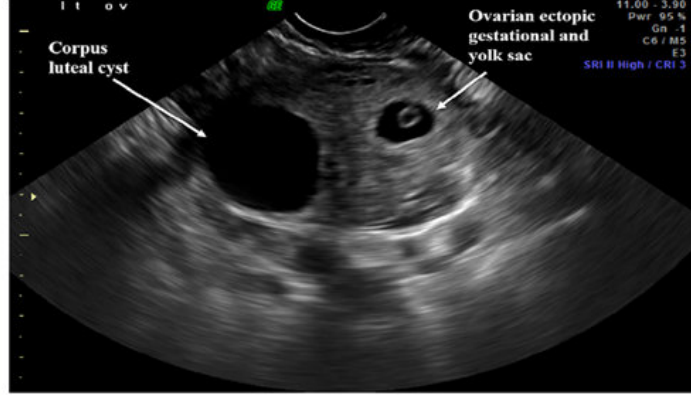
Günümüzde, non-tubal ektopiklerin hepsinde olduğu gibi, ultrason tanıda daha belirgin bir rol oynamaya başlamış olup ileride bu gebeliklerin tanısında değişikliklere neden olabilir. Ultrasonda ovarian gebelik tanısını doğrulamak için over içinde fetal kalp atışı olan bir fetal pol varlığı aranmalıdır. (**Şekil 3**).

Geniş ekojenik halkaya sahip bir kist yapısı, başlangıçta korpus luteum kisti olarak yanlış tanı alabilir. Ovarian gebeliklerinin yönetimi geleneksel olarak cerrahidir. Laparoskopik yaklaşımlar arasında ovarian wedge rezeksiyon tercih edilebilir. Laparoskopi kılavuzluğunda başarılı lokal metotreksat veya etoposid enjeksiyonu ile ilgili birçok vaka raporu yayınlanmıştır. Doğurganlığını korumak isteyen hastalarda, ooforektomi sadece son çare olarak kullanılmalıdır. Ovarian gebeliklerin tıbbi yönetiminde hem sistemik hem de ultrason rehberliğinde lokal metotreksat enjeksiyonu ile tedaviler de bildirilmiştir.



**Fig. 3**

Ovarian ectopic pregnancy as seen on transvaginal ultrasound. The presence of the yolk sac with the gestational sac, which is separate from the corpus luteal cyst, is diagnostic of an ovarian pregnancy. (Reproduced from Pagidas and Frishman [77].).



## Heterotopik Gebelik

Intrauterin gebelik ile birlikte tubal veya non-tubal ektopik gebeliklerin varlığı olarak tanımlanan heterotopik gebelikler, tüm gebeliklerin 4000'de 1'inde ve in vitro fertilizasyon gebeliklerin 100'de 1'inde bulunabilmektedir. Heterotopik gebeliğin yönetimi, hastanın intrauterin gebeliği koruma isteğine bağlıdır. Bu hastalarda laparoskopi gibi daha agresif bir yaklaşımdan ziyade lokal enjeksiyon ile heterotopik gebeliğin ektopik bileşenini sonlandırılabilir. Yukarıda tarif edildiği gibi, heterotopik gebeliğin lokal enjeksiyon ile yönetiminde metotreksat dışındaki maddeler de kullanılmaktadır. Ancak, lokal enjeksiyon tedavisi servikal heterotopik gebeliklerde geri kalan intrauterin gebelikte görülebilecek, preterm doğum, maternal kanama ve düşük riski de dahil olmak üzere olumsuz sonuçlarla birlikte olabileceğinden etkili olmayabilir.

## Sonuç

Geç bulgu vermeleri ve tanıdaki zorluklar nedeniyle, non-tubal ektopik gebelikler önemli maternal morbidite ve mortalite ile ilişkilidirler. Ultrason teknolojisindeki gelişmeler ve farklı tipteki non-tubal ektopik gebeliklerin tanısında görüntüleme kriterlerinin geliştirilmesi erken müdahale şansı ile birlikte ölüm oranının azalmasına ve fertilitenin korunmasına katkı sağlamıştır. Daha erken tanı ile, minimal invaziv yönetim yaklaşımlarının ortaya çıkması mümkündür.

Bu makalede açıklandığı gibi, uygun kriterleri karşılayan, iyi seçilmiş hastalarda, metotreksat, KCl, hiperosomolar glikoz veya etopositin lokal enjeksiyonu uygulanabilir bir yaklaşımdır. Gelecekte bu yöntemler doğurganlık isteyen ve / veya daha invaziv cerrahiden kaçınmak isteyen hastalar için avantajlı olabilir. Lokal enjeksiyon tedavileri transvajinal veya transabdominal ultrason ile ya da histeroskopi veya laparoskopi kılavuzluğunda yapılabilir. Bu lokal yaklaşımlar sayesinde açık cerrahilerle ilişkili morbiditeler azaltabilirse de, masif kanama riskleri nedeni ile cerrahi müdahale gereksinimi her zaman mevcuttur. Bu nedenle, bu teknikler uygulanmadan önce uygun eğitim ve deneyime ve acil ameliyathane şartlarına sahip olunmalıdır.

Ayrıca, lokal enjeksiyon teknikleri ve bunlarla ilişkili komplikasyonlar ve tedavi başarıları hakkında çok sayıda vaka serisi yayınlanmış olmasına rağmen, bugüne kadar farklı ajanları birbirleriyle karşılaştıran düzenli hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Her ne kadar non-tubal ektopik gebelikler türleri nadir görülse de, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda uygun adayların seçimi ile lokal terapi, sistemik terapi ve cerrahi seçenekleri karşılaştırılmalıdır. Son olarak, hekimler non-tubal ektopik gebeliklerin tedavisinde lokal enjeksiyon tedavilerini de kendi girişimsel teknikleri arasına dahil etmelidirler.

# TJODist Bülteni

## DOĞUMDA VE DOĞUM EYLEMİ SIRASINDA PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİK KULLANIMI



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

### ACOG PRACTICE BULLETIN

Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists

NUMBER 199

(Replaces Practice Bulletin Number 120, June 2011)

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. This Practice Bulletin was developed by the ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics with the assistance of Jenell Coleman, MD, MPH; Amy Murtha, MD; and Neil S. Silverman, MD.

## Use of Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery

Özetleyen: **Dr. Hakan Erenel**

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30134425>

Antepartum, intrapartum ve postpartum dönemlerdeki enfeksiyonları engellemek için kullanılan antibiyotikler, sebebi belirlenmiş enfeksiyonların tedavisi için kullanılan antibiyotiklerden farklıdır. Uzun yıllar boyunca, antibiyotik kullanımının bazı yan etkileri olduğu düşünülmüştür. Sık rastlanılan bazı bakteri türlerinin direnç geliştirmesi ve bazı bakteri türlerinin virulansının artması sonucu oluşan endişeler, özellikle hastane koşullarında antibiyotik kullanımına karşı dikkatli incelemeler yapılmasını sağlamıştır. Yenidoğanlarda dirençli bakteri enfeksiyonlarının potansiyel yan etkileri konusundaki bilinç düzeyi artmaktadır. Erken antibiyotik maruziyetinin ve doğum şeklinin, yenidoğanın bağışıklık sisteminin gelişmesi açısından gerekli olan ağız ve bağırsak florası etkisi üzerine odaklanılmıştır. Bu bültenin amacı profilaktik antibiyotiklerin sıklıkla reçete edildiği klinik durumları gözden geçirmek ve bu durumlarda antibiyotik kullanımını destekleyen kanıtları göstermektir. Sezaryen ile doğum ile alakalı olan uygulamalar şu şekildedir: preoperatif deri ve vajen temizliği, sefazolin ile antibiyotik profilaksisi için kilo başına doz, antibiyotik profilaksisine azitromisin eklenmesi ve penisilin alerjisi olan kadınlarda antibiyotik seçimi ve dozajı.

### Giriş

Antibiyotik profilaksinin amacı hastalığı tedavi etmek değil, enfeksiyonu önlemektir. Bazı antibiyotiklerin terapötik kullanımlarına karşın, antibiyotik profilaksisi potansiyel maruziyetten önce ve genellikle kısa süre içinde (24 saatten daha az sürede) uygulanmalıdır. Profilaktik antibiyotik kullanımının hedefi, mikrobiyal kontaminasyon olduğunda antibiyotik dozunun terapötik doku düzeyinde olmasını sağlamaktır. Uygulamayı birkaç saatliğine bile olsa geciktirmek profilaksinin faydasını azaltır ya da tamamıyla ortadan kaldırır. İdeal olarak, tercih edilen ajan yan etki insidansı düşük; etki süresi uzun, ucuz ve ilgili bakteri patojenlerine (genellikle endojen florası) karşı dar aralıkta etkili bir madde olmalıdır.

## Profilaktik Antibiyotiğe Direnç Riski

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Amerika Birleşik Devletleri'nde reçete edilen antibiyotiklerin %20-50'sinin uygunsuz olduğunu bildirmiştir. Uygunsuz antibiyotik kullanımı antibiyotik direncine ve morbidite artışına sebep olur. Bu endişelere karşılık, Komisyon Ocak 2017'de hastaneler için antimikrobiyal yönetim standardı oluşturmuştur. Antimikrobiyal yönetim programı uygun antibiyotik kullanımının tanıtımını yapmak, enfeksiyonların tedavi oranlarını iyileştirmek, antibiyotik direncini azaltmak ve birçok ilaca karşı direnç geliştiren organizmaların yayılımını azaltmak için düzenlenmiştir. Uygunsuz antibiyotik kullanımının risklerini hastalarda teker teker belirlemek zor olsa da, artan antibiyotik kullanımının geniş etkisi hastanelerde gözükmemektedir. Antimikrobiyal profilaksinin kişinin deri florasında önemli değişikliklere ve özellikle postoperatif dönemde artan dirençli floraya sebep olduğu gösterilmiştir. Bu durum, dirençli endojen floranın oluşması ve dirençli mikroorganizmaların nazokomiyal özellik kazanmasının sonucunda oluşmaktadır.

Yenidoğanlardaki dirençli bakteri enfeksiyonlarının potansiyel yan etkileri konusundaki farkındalık artmaktadır. Özellikle maternal antibiyotik uygulaması sonucu, yenidoğanlarda Escherichia coli'nin izole türlerinde direnç paterni değişiklikleri bildirilmiştir. E. Coli sepsisindeki artış ve ampisilin direncinin gelişmesi, başlıca preterm ve düşük doğum ağırlıklı popülasyona sınırlandırılmışsa da, term bebeklerdeki etkisi de öne sürülmüştür. 1998 ve 2000 arası doğan çok düşük doğum ağırlıklı (1500 gramdan az) yenidoğanlar ile, 1992 ve 1993 arası doğan yenidoğanlar karşılaştırıldığında grup B streptokok (GBS) açısından önemli bir düşüş görülmüş olmasına rağmen, E.coli sepsisinde artma görülmüştür. Çok düşük doğum ağırlığına sahip yenidoğanlarda ampisilin dirençli E.coli sepsisi diğer duyarlı türlerle gelişen enfeksiyonlara göre daha ölümcüldür. Dirençli E.coli'ye ek olarak, bazı çalışmalar GBS'nin yüzde 30'a yakınının eritromisin ve klindamisine dirençli olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, invaziv yenidoğan GBS hastalığını engellemek için intrapartum protokollerde önemli değişikliklere yol açmıştır.

Geçmişte, antibiyotik direncine yeni sınıf ilaçların geliştirilmesi ya da eski ilaçların modifiye edilmesi ile karşı konulmuştur. Ama, farmasötik endüstrinin dirençli organizmaların gelişme hızına ayak uydurma olasılığı giderek azalmaktadır. Geçmiş 20 yılda, dirençli Staphylococcus aureus, enterococci ve Streptococcus pneumoniae gibi örnekler ek olarak, birçok ilaca karşı direnç gösteren tüberkülozun tedavisinde zorluklarla karşılaşmıştır. Buna ek olarak, metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) enfeksiyonunun tedavisinin, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde bile, obstetrik hastalarda yıllık 8 milyon dolardan daha fazla masrafa sebep olduğu hesaplanmıştır.

## Antibiyotik Farmakokinetiği

Antibiyotik farmakokinetiğinin gebe ve gebe olmayan hastalarda, gebelikteki fizyolojik değişimlere bağlı olarak farklı olduğu kabul edilmiştir. Glomerüler filtrasyon hızındaki artış gebeliğin ilk trimesterinde erkenden başlamakta ve ilaç yarı ömürlerini azaltarak gebelerde daha düşük pik seviyelerine sebep olmaktadır. Gebelikte artmış plazma volümü sebebiyle, gebe olmayanlara göre yayılım hacmi daha fazlayken, plazma proteinlerinin konsantrasyonu daha azdır. Bu durum, antibiyotiklerin plazma ve serum düzeylerinin potansiyel düşüşüne yol açmaktadır. Hormonlara bağlı olarak bağlayıcı proteinlerdeki artış, ilaçların dağılımının değişmesiyle sonuçlanabilir. Gastrik boşalma zamanının azalması ve gastrik asiditedeki değişim ilaçların oral emilimini etkileyebilir. Tüm bunları sonucu olarak, gebe kadınlarda mevcut ilaç miktarı azalmakta ve gebelikte potansiyel olarak daha fazla antibiyotik dozuna gereksinim duyulduğuna inanılmaktadır.

Antibiyotiğin amniyotik kavitede terapötik seviyelerde olması istendiğinde, verimli olarak transplasental transfer yapabilen ajanlar kullanılmalıdır. Bunun klinik bir örneği, GBS'nin maternal intrapartum profilaksisidir. İkinci trimesterde ve daha ileri dönemde, maternal serumda fetal seviyeleri %30-90'a ulaşan antibiyotikler ampisilin, sefalotin, klindamisin, vankomisin, azitromisin ve aminoglikozidlerdir.

# TJODist Bülteni

Profilaktik antibiyotiklerin daha yüksek dozu obez hastalar için önerilmektedir (80 kg'dan daha ağır hastalar ya da VKİ'si 30'dan fazla olan hastalar). Profilaktik antibiyotik olarak sıklıkla kullanılan sefalosporinlerin obez hastalarda yayılım hacmi ve ilaç klirensi daha fazladır. Sefazolin dozunun 1 gramdan 2 grama arttırılması için ilk öneriler bariyatrik cerrahi literatürüne dayanmaktadır. Bu çalışmalar tek doz 2 gram sefazolin dozunun uygulanması ile elde edilen intraoperatif serum ve doku seviyelerinin, 1 gram doz uygulanan obez olmayan hastalar ile benzer olduğunu göstermiştir. 1 gram sefazolinin 80 kg ve daha hafif hastalar için uygun olduğu düşünülse de, uygulamayı basitleştirmek için bazı hastaneler tüm yetişkinler için 2 gram sefazolin kullanımını standardize etmiştir.

Güncel kılavuzlar, non-obstetrik cerrahi yapılacak, 120 kg ve daha ağır olan hastalarda antibiyotik profilaksisi dozunu 3 grama arttırmışlardır. Fakat, obez hastalarda 2 gram ve 3 gram sefazolin dozu ile ilgili obstetrik popülasyondan elde edilen veriler çelişmektedir. Obez hastalarda 3 gram sefazolini destekleyen 2 klinik çalışma bulunmasına rağmen, iki çalışma da bunu reddetmektedir. Bir kohort çalışmada, 2 gram sefazolin profilaksisi verilen obez ve aşırı obez kadınlarda (VKİ 40 veya daha fazlası) deri insizyonu sırasında 4 mikrogram/gram dokudan daha az antibiyotik konsantrasyonu olduğu görülmüştür, bu doz da gram negatif çomaklar için minimal inhibitör konsantrasyondur (MİK). Obez ve aşırı obez kadınların önemli bir kısmında, deri insizyonunun açılma (%20 ve %33 sırasıyla) ve kapanma (%20 ve %44 sırasıyla) anında yağ doku örneklerinde Gram negatif çomaklar için 4 mikrogram/gramdan yüksek MİK elde edilememiştir. Ama, profilaktik 2 gram ve 3 gram sefazolin kullanılan obezgebe kadınlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, yağ dokusu konsantrasyonları açısından iki doz arasında ciddi bir fark görülmemiştir. Muhtemel olarak çalışma dizaynına, örneklemeye ve MİK tanımlarındaki farklılıklara bağlı olarak çelişen bu çıktılardan ötürü, bu çalışmalardan 3'ündeki kümelenmiş veri ile popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır (41). Bu modelleme çalışması sonucu, aşırı kilolu ve obez kadınlarda 2 gram sefazolinin MİK'den yüksek konsantrasyonlar elde etme olasılığı fazladır. Buna ek olarak, 2 gram ve 3 gram sefazolini, 335 obez kadında (136 kilogramdan daha ağır) karşılaştıran çok merkezli retrospektif bir kohort çalışma yara yeri enfeksiyonlarında bir azalma bulmamıştır (2 gramlık grupta %13.1, 3 gramlık grupta %13.1).

## Klinik Değerlendirme ve Öneriler

- **Antimikrobiyal deri preparatları ve vajinal preparatlar sezaryen ile doğumdan sonra enfeksiyonları azaltmada etkili midir?**

Sezaryen ile doğumlarda enfeksiyöz organizmaların iki kaynağa sahip olmasından ötürü (örnek: deri ve vajen), araştırmacılar enfeksiyonları engellemek için parenteral antibiyotiklerden başka, antimikrobiyal deri ve vajen temizleyici ajanlar keşfetmişlerdir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, sezaryen ile doğum öncesi preoperatif deri temizliğinin kontraendike olmadığı durumlarda, temizliğin alkollü solüsyonlarla uygulanmasını önermektedir. Klorheksidin-alkollü deri preparatları makul bir seçimdir. Buna ek olarak, sezaryenden hemen önce vajeni antiseptik bir solüsyon ile temizlemek bazı gruplarca benimsenmiştir. Doğum eyleminde olan kadınlarda ya da membran rüptürü olan hastalarda, preoperatif vajen temizliği endometrit ve postoperatif ateş riskini azaltırken, yara yeri enfeksiyonunu azaltmaz. Bu meta-analize dahil olan çoğu çalışmada, 30 saniye boyunca spanç üstüne konulan %10'luk povidon iyot kullanmıştır. Sezaryen öncesi povidon iyot ya da klorheksidin glukonat ile vajen temizliği yapılması, doğum yapan ve rüptüre membranı olan hastalarda düşünülebilir. Yüksek alkol konsantrasyonlu klorheksidin glukonat solüsyonlarının vajenin cerrahi hazırlığı için kontraendikedir, ama düşük alkol konsantrasyonlu (%4) klorheksidin glukonat solüsyonları güvenilirdir ve onaylanmış kullanım alanı dışında olmasına rağmen etkilidir. Bu solüsyonlar, iyot esaslı preparatlara karşı alerji varlığında ya da cerrahın tercihinine bağlı olarak kullanılabilir.

- **Antibiyotik profilaksisi sezaryen ile doğum yapacak hastalar için uygun mudur?**

Postpartum dönemde enfeksiyon için tek ve en önemli risk faktörü sezaryen ile doğumdur, diğer cerrahi prosedürler ile karşılaştırıldığında postoperatif enfeksiyon oranları anlamlı olarak daha fazladır. Diğer enfekte

olmayan cerrahi vakalar gibi, tüm sezaryen ile doğumlar için hasta eğer benzer derecede geniş spektrumlu (ör: koryoamniyonit) bir antibiyotik rejimi altında değilse, antibiyotik profilaksisi sezaryen başlangıcından önceki 60 dakikada uygulanmalıdır. Bu mümkün olmadığında (ör: acil doğum) profilaksi insizyon açılmasından sonra en erken zamanda uygulanmalıdır.

Bir Cochrane derlemesi, 15.000'den fazla hastanın katıldığı 95 randomize klinik araştırmayı profilaktik antibiyotiğin hem acil hem de elektif sezaryenlerdeki etkisini değerlendirmek amacıyla ele almıştır. Bu derleme, profilaktik antibiyotik kullanımı ile beraber görülen genel febril morbiditede, yara yeri komplikasyonlarında ve endometritteki önemli azalmayı göstermiştir. Bu analizde, elektif sezaryen ile doğumdan sonra endometrit riski %62 azalmıştır (rölatif risk (RR), 0.38; %95 CI, 0.24-0.61). Tüm sezaryen ile doğum tiplerinde (acil veya elektif) riskler anlamlı şekilde azalmıştır. Buna ek olarak Maternal Fetal Medicine Units Network Cesarean Registry Study 9000'den fazla Amerikalı kadının dahil olduğu verinin sekonder analizinde, doğum başlamadan önce term hastaya yapılan sezaryende antibiyotik profilaksisi uygulandığında postpartum endometritte ve yara yeri komplikasyonlarında önemli derecede azalma olduğu görülmüştür. Cerrahi başlangıcından önce (doğumda olmayan) rüptüre membranlı hastalar için analizler kontrol edildiğinde bu risk azalışlarının önemli olduğu teyit edilmiştir.

## Antibiyotik Rejiminin Seçimi ve Zamanlaması

Gram pozitif, Gram negatif bakterilere ve bazı anaerobik bakterilere etkili olan antibiyotikler sezaryen ile doğum profilaksisinde kullanılmaktadır. Çeşitli antibiyotiklerin profilaksi için etkili olduğu gösterilmiştir; bunlar arasında sefazolin, sefotetan, sefuroksim, ampicilin, piperasilin, sefoksitin ve ampicilin sulbaktam mevcuttur. Retrospektif bir çalışmada, 2280 non-elektif sezaryen ile doğumda sefazolinin (birinci kuşak sefalosporin) ve sefoksitin (ikinci kuşak sefalosporin) endometriti engellemede eşit derece etkili olduğu bildirilmiştir ve sefazolinin sefoksitinden %80 daha az maliyetli olduğu görülmüştür. Buna benzer olarak, 27 antibiyotik çalışmasının meta-analizi de Beta-laktam ve sefalosporinlerin sezaryen ile doğum profilaksisinde benzer etkileri olduğunu desteklemiştir. Tek doz tedavinin birçok çalışmada multidoz tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Tek doz tedavi buna ek olarak maliyeti, potansiyel toksisiteyi ve dirençli organizasyonlarla kolonizasyon riskini azaltır. Sezaryenle doğum profilaksisi için, birinci kuşak sefalosporin gibi tek doz hedefe yönelik antibiyotik tedavisi, ciddi bir ilaç alerjisinin olmadığı durumlarda antibiyotikler arasında ilk seçenektir. Ciddi penisilin ya da sefalosporin alerjisi hikayesi olan kadınlarda (anafilaksi, anjiyoödem, solunum sıkıntısı ya da ürtiker), bunu destekleyen veriler sınırlı olsa da, aminoglikozid ile tek doz klindamisin kombinasyonu, sezaryen ile doğum profilaksisi için makul bir alternatiftir.

Sezaryen ile doğum öncesi profilakside 1 gram intravenöz sefalosporin, 80 kg ve daha hafif kadınlarda düşünülebilir. Sefazolinin düşük maliyetini ve tercih edilebilir güvenli profilini göz önünde bulundurarak, yeni kılavuzlar kilo bazlı dozajların düşünülebileceğini önermişlerdir ama henüz çalışmalarda kilolu hastalarda düşük enfeksiyon morbiditesi gösterilmemiştir. 80 kg ve daha ağır hastalarda dozun 2 grama artırılması önerilir; ama 120 kg ve daha ağır olan obez hastalarda 3 gram uygulamanın yararı ortaya konmamıştır. **(Tablo 1)** Uygulama kolaylığı için, bazı kuruluşlar 2 gram sefazolin dozunu sezaryen ile doğum yapacak tüm yetişkin hastalara ugular

**Table 1. Surgical Weight-Adjusted Antibiotic Prophylaxis Regimens**

Weight	Antibiotic	Intravenous Regimen
Normal BMI (weight $\leq$ 80 kg)	Cefazolin or clindamycin <u>plus</u> aminoglycoside*	1 g <sup>†</sup> 900 mg plus 5 mg/kg <sup>‡</sup>
Obese (BMI $\geq$ 30 or weight $\geq$ 80 kg)	Cefazolin or clindamycin <u>plus</u> aminoglycoside*	2–3 g <sup>§</sup> 900 mg plus 5 mg/kg <sup>  </sup>

Abbreviation: BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared).

\*Significant penicillin or cephalosporin allergy (anaphylaxis, angioedema, respiratory distress, or urticaria).

<sup>†</sup>Expert opinion has advocated that, for simplification, some hospitals have standardized 2-g cefazolin doses for all adult patients.

<sup>‡</sup>Although U.S. Food and Drug Administration-approved package insert labeling recommends a range of dosage options, expert opinion used the most-often recommended dose.

<sup>§</sup>Consensus guidelines in nonobstetric patients suggest increasing the dose to 2 g for patients weighing 80 kg or more and 3 g for those weighing 120 kg or more.

<sup>||</sup>Dose is based on the patient's actual body weight. If the patient's actual weight is more than 20% above ideal body weight (IBW), the dose can be determined as follows: dose=IBW+0.4 (actual weight-IBW).

Data from Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:605–27; and Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Society of Health-System Pharmacists, Infectious Disease Society of America, Surgical Infection Society, Society for Healthcare Epidemiology of America. Am J Health Syst Pharm* 2013;70:195–283.

Profilaktik antibiyotik uygulaması için en uygun zamanlama da çokça çalışılmıştır. Toplam örneklem sayısının 749 katılımcı olduğu 3 randomize çalışmanın meta analiz sonuçları, sezaryen ile doğum öncesi antibiyotik profilaksisi uygulamasının umbilikal kord klemplenmesinden ziyade deri insizyonundan 60 dakika öncesine kadar yapılmasını desteklemiştir. Deri insizyonundan önce antibiyotik uygulamasının, bu çalışmada ve daha sonraki sistematik derleme çalışmalarında, neonatal sonuçları etkilemeden postpartum endometrit insidansını ve total enfeksiyon morbiditesini, azalttığı bulunmuştur. Buna ek olarak, sezaryen ile doğum yapmış 1600 hastadan oluşan retrospektif vaka kontrol çalışmasında, insizyon açılmasından 1 saat öncesinden daha erken yapılan antibiyotik profilaksisinin, insizyondan itibaren ilk 1 saatte yapılan uygulamaya göre iki kat daha fazla yara yeri enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sefazolin dahil, birçok antibiyotik için profilaksi deri insizyonundan önceki 1 saatlik süre içerisinde uygulanmalıdır. Buna ek olarak, uzun cerrahi prosedürler geçirecek hastalar (örnek olarak: cerrahinin başlangıcından itibaren değil, preoperatif dozun başlangıcından itibaren ölçülmeye başlanınca, antibiyotik yarı ömrünün 2 katından fazla süren; sefazolin için 4 saat) ya da çok fazla kan kaybı yaşayan hastalar (1500 mL'den fazla) preinsizyon profilaksisinde verilen antibiyotiği intraoperatif ek doz olarak da almalıdır.

Obez hastalarda cerrahi alan enfeksiyonunu azaltmak için post sezaryen antibiyotik profilaksisinin rolü yeni ortaya çıkmıştır. Tek bir merkezde, çift kör yapılan bir çalışmada sezaryen ile doğumdan sonra standart 2 gram sefazolin profilaksisi alan kadınlar ile 48 saatlik süreçte 500 mg oral sefalekssin ve her 8 saatte 500 mg metronidazol ya da plasebo alan kadınlar randomize edilmiştir. Cerrahi alan enfeksiyonları oral antibiyotik alanlarda daha azdır (%6.4 vs. %15.4; RR, 0.41(%95 CI, 0.22-0.77). Bu çalışma veri toplama evresinin son senesindeyken, C/SOAP çalışması sezaryen antienfeksiyon profilaksisi için uygulanan preoperatif antimikrobiyal spektrum azitromisin ile genişletildiğinde, post sezaryen yara yeri enfeksiyonlarında azalma göstermiştir. Bu sebeple, ek oral antibiyotiklerin gösterilen bu yararının sezaryen ile doğumda intravenöz azitromisin uygulamasıyla elde edilen yararı geçeceği belli değildir. Öngörülemeyen durumlar (ya da 1 saatten daha fazla infüzyon ihtiyacı olan) sebebiyle intravenöz azitromisin almamış olabilen obez bireylerde, postoperatif oral rejim düşünülebilir. Postoperatif cerrahi yara yeri enfeksiyonu oranı oral antibiyotik alan kadınlarda, ek olarak azitromisin alan kadınlara göre benzerdir (%6.4 vs. %6.1, sırasıyla).

- **Metisilin dirençli S. Aureus(MRSA) ile kolonizasyon sezaryen ile doğumda antibiyotik profilaksisini etkiler mi?**

MRSA enfeksiyonu epidemiyolojisi; primer olarak hasta ya da immün sistemi zayıflamış hastaların hastaneden kapıldığı enfeksiyonlardan, daha büyük bir toplumsal sağlık problemi teşkil eden ve artık genel olarak yoğun bakım üniteleri ya da sağlık hizmeti veren kuruluşlarla sınırlanmayan, geçtiğimiz 10 yıl içinde daha virulan hale gelen MRSA türlerinin ortaya çıkmasıyla değişmiştir. MRSA özellikle sezaryen ile doğumdan sonra ciddi postpartum enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir ve surveyans çalışmalarında MRSA kolonizasyonu oranlarının asemptomatik term gebelerde rektovajinal sürüntü örneklerinde %10'a ve nazal sürüntü örneklerinde %2'ye kadar çıktığı saptanmıştır. Artan bu endişelere rağmen, kolonize çoğu hasta invazif hastalık geliştirmeden, gebe hastalarda preoperatif olarak MRSA kolonizasyon durumunu taramayı destekleyen ya da tavsiye eden mevcut veriler yetersizdir.

MRSA taşıyıcılarında tekrarlayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarını engellemesi için, intranasal ya da topikal (deri yıkama) antimikrobiyalde kolonizasyon protokolleri çalışılsa da, bu rejimlerin genel etkinliği, optimal dozajı ve süreleri hala belirsizdir. Sadece, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, nazal mupirosinin nazal MRSA kolonizasyonu prevalansını azalttığı gösterilmiştir, ama ilk sefer oluşan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının insidansını azaltmamaktadır. Buna ek olarak, bazı toplumlarda MRSA türlerinin analiz edilmesi, mupirosin direncinin yüksek olması konusundaki endişeleri ortaya çıkıştır. Klorheksidin-alkol kullanarak yapılan preoperatif deri hazırlığının povidon iyota kıyasla cerrahi enfeksiyon oranlarını azalttığı gösterilse de, klorheksidinli deri silme bezleri tek başına kullanıldığında MRSA taşıyıcılarında deri ve yumuşak doku enfeksiyon oranlarının azaltılmasına etkisi yoktur. Sonuç olarak, Cochrane derlemesi sağlık hizmeti alan hastalarda oral antibiyotiklerin MRSA kolonizasyon eradikasyonunda etkisi olmadığını göstermiştir, şu anda oral antibiyotikler MRSA dekolonizasyonu amacıyla rutin olarak tavsiye edilmemektedir.

Preoperatif MRSA dekolonizasyon protokollerinin herhangi bir potansiyel yararı sezaryen ile doğum planlanan kadınlar ve doğum öncesi MRSA ile kolonize olduğu bilinen kadınlar (MRSA enfeksiyonu hikayesi olan ya da geçmişte pozitif kültürü olan), yani obstetrik popülasyon için sınırlanabilir. Obstetrik hastalarda MRSA kolonizasyonu için rutin tarama tavsiye edilmemektedir. Ama, MRSA ile kolonize olduğu bilinen obstetrik hastalarda, sezaryen ile doğum yapacak kadınlara tavsiye edilen antibiyotik profilaksi rejimine (sefazolin ya da B-laktam alerjisi olan hastalarda alternatif bir ilaç) ek olarak tek doz vankomisin eklenmesi düşünülebilir. Tek başına vankomisin sezaryen ile doğum cerrahi profilaksisinde yeterli kapsamı sağlamaz.

- **Antibiyotik profilaksisi preterm erken membran rüptüründe gerekli midir?**

34 hafta 0/7'den daha küçük gestasyonel haftada erken membran rüptürü (prematür membran rüptürü olarak da anılır) (PROM) olan hastalar için antibiyotik profilaksisi, membran rüptürü ve doğum arasındaki latent süreyi uzatmak için endikedir (Kutu 1'e bakın). Birçok çalışma profilaktik intravenöz ve oral antibiyotiklerin latent süreyi uzatmasını ve preterm PROM'dan sonra maternal ve neonatal sonuçları iyileştirmesini değerlendirmiştir. Reçete edilen antibiyotiklerden ya da tedavi süresinden bağımsız olarak, çoğu çalışma istatistiksel olarak latent süresindeki uzamanın anlamlı olduğunu göstermiştir ama genel olarak neonatal sonuçlarda gelişme görülmemiştir. Buna karşın Maternal Fetal Medicine Units Network Multicenter Trial antibiyotik profilaksisi ile beraber neonatal morbiditede ve mortalitede azalma göstermiştir; bunlara respiratuvar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji ve erken başlangıçlı sepsiste azalma da dahildir. Bu çalışmada, GBS-pozitif kadınlardan doğan yenidoğanlar antibiyotik profilaksisinden aynı yararı görmemiştir. Bu durum büyük olasılıkla çalışma ilaçlarına ek olarak antepartum ve intrapartum ampisilin alan plasebo ve tedavi gruplarının sonucudur. Hiçbir hasta antenatal kortikosteroid almamıştır.

## **Box 1. Recommendations for Use of Antibiotics in Women With Preterm Prelabor Rupture of Membranes or Preterm Labor**

### ***For Patients With Preterm Labor With Intact Membranes***

- Use intrapartum antibiotics to prevent group B streptococcal perinatal infection.
- Do not use antibiotics to prolong pregnancy.

### ***For Patients With Preterm Prelabor Rupture of Membranes Less than 34 0/7 Weeks of Gestation***

- A 2-day course of therapy with a combination of intravenous ampicillin and erythromycin followed by a 5-day course of oral amoxicillin and erythromycin is recommended to prolong pregnancy and decrease short-term neonatal complications.

Preterm PROM sonrası antibiyotik profilaksisi konusundaki meta-analiz göstermiştir ki antibiyotik profilaksisi gebeliği uzatmada, maternal enfeksiyon komplikasyonlarını ve neonatal enfeksiyon morbiditesini azaltmada etkilidir. Ama İngiltere’de yapılan geniş çok merkezli bir çalışmada gebeliğin eritromisin, amoksisilin-klavulanik asit, ya da her ikisinin kullanımı ile de uzadığı bildirilmiştir fakat amoksisilin-klavulanik asit neonatal nekrotizan enteokolitin artması ile ilişkili olarak görülmüştür. Retrospektif bir derlemede nekrotizan enterokolitin amoksisilin-klavulanik asit kullanımı ile ilişkisi gösterilememiştir. Fakat amoksisilin-klavulanik asitin nekrotizan enterokolit riskini arttırdığı göz önünde tutularak, bu antibiyotik tavsiye edilmez.

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) ve Kanada Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (SOGC) preterm PROM’da (34 0/7 gebelik haftasından küçük) fetal akciğer gelişimi belgelenmediğinde ve doğumun yakın zamanda olma tehditi yoksa, totalde 7 günlük amoksisilin ve eritromisin rejimini içeren profilaktik antibiyotik kullanımını tavsiye etmektedir. Azitromisin, eritromisinin kullanılabilir olmadığı durumların yerini almıştır

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından revize edilmiş kılavuzlar preterm PROM’lu kadınların, başvuru anında GBS açısından taranmasını önermektedir. Hasta 7 tam günlük antibiyotik süresini enfeksiyon bulgusu ya da doğum olmadan tamamlarsa, intrapartum GBS profilaksisi preterm PROM zamanındaki bazal GBS testi sonucuna göre yapılmalıdır. Eğer hasta negatif bazal GBS testinden sonra 5 ya da daha fazla hafta gebe olarak kalırsa, GBS taraması tekrar edilmelidir; pozitif bazal testin tekrarı gerekli değildir ve hasta GBS profilaksisi almalıdır.

### • **Preterm doğumda antibiyotik profilaksisi gerekli midir?**

Membrani intakt olan preterm travayı başlayan kadınlarda gebeliğin uzatılması amaçlandığında antibiyotik kullanımının kısa dönem neonatal yararı yoktur, hatta uzun dönemde antibiyotik zararlı olabilir. Bu nedenle preterm travayı başlanmış membranı intakt olan kadınlarda gebeliğin uzatılması için antibiyotik profilaksisi uygulanmamalıdır. Bu öneri, preterm PROM ve GBS taşıyıcılık durumu için antibiyotik kullanımı hakkındaki önerilerden farklıdır.

Preterm travayı başlayan membranı intakt olan vakalarda, hastanın 5 hafta öncesi dahil negatif GBS test sonucu yoksa, GBS test sonuçları gelene kadar hastaya intravenöz GBS profilaksisi uygulanmalıdır. GBS test sonucu hasta başvurduğunda pozitifse ama hastada travay başlamayacaksa, GBS profilaksisi kesilmeli ve gerçek travayın başlaması ile beraber yeniden başlanmalıdır.



## • Antibiyotik profilaksisi doğum sırasında bakteriyal endokarditin engellenmesi için yapılmalı mıdır?

Enfektif endokardit profilaksisi edinilmiş ya da konjenital yapısal kalp hastalığı olanlarda, vajinal ya da sezaryen ile doğumda, özellikle kardiyak açıdan yüksek riske sahip muhtemel küçük bir hasta grubu haricinde veya enfeksiyon yokluğunda tavsiye edilmez. Amerikan Kalp Derneği'nin ve Amerikan Kardiyoloji Derneği'nin ortak bildirisinde bu yaklaşım 3 sebep nedeniyle önerilir: 1) çoğu vakada endokardit invaziv prosedüre dayandırılmaz (dental, gastrointestinal ya da genitoüriner), endokardit daha ziyade rutin günlük aktiviteler sonucu rastlantısal meydana gelen bakteriyemi sonucudur; 2) profilaksi genitoüriner prosedür geçiren kadınlarda küçük sayıdaki enfektif endokardit vakalarını engelleyebilir; ve 3) antibiyotiğe bağlı görülen ciddi yan etkiler profilaktik antibiyotikten gelen yararını (eğer varsa) aşmaktadır.

Sadece endokardit sebebiyle yüksek derecede kötü sonuç riski olan kardiyak durumlar enfektif endokardit profilaksisi için uygundur; ve bu primer olarak gingival dokunun ya da periapikal diş bölümünün manipüle edileceği, ya da oral mukozanın perforasyonunu içeren dental prosedür uygulanacak hastalar için geçerlidir. Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan Kardiyoloji Derneği, ciddi morbidite ve mortalite potansiyeli yüzünden, endokardit sebebiyle yüksek derecede kötü sonuç riski olan vajinal doğum yapacak hastalarda profilaktik antibiyotik terapisinin düşünülmesini önermektedir. En yüksek riskli hastalar daha önceden enfektif endokardit geçirenler siyanotik kardiyak hastalık, ya da prostetik kapakçık ya da her ikisine sahip olanlardır. Mitral kapak prolapsusu enfektif endokardit profilaksisi gerektiren bir lezyon olarak düşünülmemektedir. Endokardit için de koruma sağlayacak olan başka endikasyonlar dolayısıyla intrapartum antibiyotik terapisi almayanlar için, endokardit profilaksisi (Tablo 2) tahmini doğum zamanından 30-60 dakika önce uygulanabilir.

**Table 2. Infective Endocarditis Antibiotic Prophylaxis Regimens for High-Risk Women**

Treatment	Antibiotic	Regimen (Preferably Treatment Antibiotic 30–60 min Before Procedure)	
Intravenous therapy	Ampicillin or cefazolin or ceftriaxone	2 g intravenously 1 g intravenously	
	Allergic to penicillin or ampicillin <sup>†</sup>	Cefazolin or ceftriaxone <sup>*</sup> or clindamycin	1 g intravenously <sup>*</sup> 600 mg intravenously
Oral	Allergic to penicillin or ampicillin <sup>†</sup>	Amoxicillin	2 g
		Cephalexin <sup>*</sup>	2 g
		Clindamycin	600 mg
		Azithromycin	500 mg

<sup>\*</sup>Cephalosporins should not be used in patients with a significant sensitivity to penicillins.

<sup>†</sup>This regimen does not cover enterococcus. Vancomycin can be used if enterococcus is of concern.

Data from Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group [published erratum appears in *Circulation* 2007;116:e376–7]. *Circulation* 2007;116:1736–54. Available at: <http://circ.aha-journals.org/content/116/15/1736.long>. Retrieved April 5, 2018.

Bu yüksek riskli durumlardan biri olan ve bakteriyemi ile sonuçlanabilecek koryoamniyonit ya da pyelonefrit gibi enfeksiyon geliştiren hastalar, altta yatan enfeksiyonu ve sepsisi engellemek için tedavi edilmelidir, ama spesifik olarak ek endokardit profilaksisi tavsiye edilmemektedir. Bu tarz vakalarda, rejim varolan enfeksiyonu tedavi edecek şekilde neredeyse her zaman dental prosedürlerle tek doz profilakside kullanılan bir ajanı (ampisilin ya da amoksisilin, sefazolin, ya da seftriakson, klindamisin, ya da azitromisin (**Tablo 2**) içerir. Multipl doz kombinasyon rejimleri profilaksi için invaziv dental prosedürlerde bile artık endike değildir ve tavsiye edilmez.

- **Antibiyotik profilaksisi 3. Derece laserasyon ya da 4. Derece laserasyon tamiri olan hastalarda gerekli midir?**

Profilaktik antibiyotik kullanımı ciddi perineal travma ya da obstetrik anal sfinkter hasarı (OASIS) durumlarında kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır. OASIS laserasyon tamiri sürecinde tek doz antibiyotik akılcıdır. Ciddi perineal laserasyonların komplikasyonlarını önlemek amacıyla rutin postpartum antibiyotiklere gereksiniminin belirlenmesi için ileri araştırmalar gereklidir.

- **Antibiyotik profilaksisi servikal serklaj olacak hastalar için gerekli midir?**

Özgeçmiş endikasyonu ile yapılan serklajda (servikal dilatasyon ya da kısılmasından önce yapılan) komplikasyon oranları (enfeksiyon komplikasyonları dahil) azdır (%1-5), profilaktik antibiyotik tedavisinin yararını araştıran yeterli büyüklükten bir çalışmanın uygulanması son derece zordur. Hikaye, ultrasonografi ya da muayene endikasyonu ile yapılan servikal serklajda antibiyotik profilaksisi önerilmesi için kanıt yetersizdir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde servikal dilatasyon ve efasman olduğunda serklaj uygulanması koryoamniyonit ve membran rüptürünü de içeren yüksek derecede komplikasyon riskine sahiptir. Buna ek olarak, genellikle sublinik olarak daha önceden var olan koryoamniyonit riski, servikal yetersizliğin bir sebebi (ortalama %33) olması dolayısıyla önemlidir. Buna benzer olarak, abdominal serklaj için antibiyotik profilaksisi açısından tutarlı veriler eksiktir. Bu prosedür laparotomi ya da laparaskopi ile yapıldığı için, rutin profilaksi bu yaklaşımlarla uygulanan diğer jinekolojik cerrahi prosedürlerde olduğu gibi endike değildir.

- **Antibiyotik profilaksisi diğer obstetrik prosedürler uygulanan (örnek: plasentanın manuel olarak çıkartılması, intrauterin balon kateter ya da dilatasyon ve küretaj) hastalar için gerekli midir?**

Birçok çalışma postpartum endometrit riskinin sezaryen ile doğum sırasında manuel plasenta çıkarılmasından sonra antibiyotik profilaksisi olsa bile yüksek olduğunu belgelemiştir. Var olan veriler desteklemese bile, vajinal yoldan doğum yapan kadınlarda manuel plasenta çıkarılması durumunda profilaktik antibiyotik verilmesi yaygındır. Antimikrobiyal profilaksi indüklenmiş abortus ya da erken gebelik kaybı sonrası uygulanan uterin evakuasyon uygulanan kadınlarda tavsiye edilmesine rağmen, postpartumdilatasyon ve küretajda, içeride plasenta parçası kalması durumunda ya da postpartum hemorajide içeri konulan intrauterin balon kateteri olan hastalarda profilaktik antibiyotik uygulamasını öneren ya da reddeden bir veri yoktur.

## Önerilerin Özeti ve Sonuç

Aşağıdaki öneriler ve sonuçlar iyi ve tutarlı bilimsel kanıta dayandırılmıştır (Level A)

- Antibiyotik profilaksisi tüm sezaryen ile doğumlarda, hasta öncesinde benzer spektrumda geniş kapsamlı (örnek: koryoamniyonit için) antibiyotik rejimi almıyorsa tavsiye edilir ve bu profilaksi sezaryenin başlamasından önceki 1 saat içerisinde uygulanmalıdır.
- Sezaryen ile doğum profilaksisi için, tek doz hedefe yönelik antibiyotik, örnek olarak birinci kuşak sefalosporin (önemli ilaç alerjisi yoksa), ilk seçenek antibiyotiktir.
- 1 saatten fazla sürede verilen azitromisin infüzyonunun standart antibiyotik profilaksisi rejimine eklenmesi non-elektif sezaryen ile doğum yapacak kadınlarda düşünülebilir.
- Travaydaki ve rüptüre membranı olan hastalarda sezaryen ile doğum öncesi povidon iyot ya da klorheksidin glukonat solüsyonları ile vajinal temizlik düşünülebilir. Yüksek alkol konsantrasyonlu klorheksidin glukonat solüsyonlarının vajenin cerrahi hazırlığı için kontraendikedir, ama düşük alkol konsantrasyonlu (%4) klorheksidin glukonat solüsyonları güvenilir ve onaylanmış kullanım alanı dışında olmasına rağmen etkilidir. Bu solüsyonlar, iyot esaslı preparatlara karşı alerji varlığında ya da cerrahın tercihine bağlı olarak kullanılabilir.
- Sezaryen ile doğumdan önce kontraendikasyon olmaması durumunda, alkollü solüsyonlarla preoperatif

# TJODist Bülteni

deri temizliği uygulanmalıdır. Klorheksidin-alkollü deri temizliği mantıklı bir seçenektir.

- 34 0/7 gestasyonel haftadan önce erken membran rüptürü olan hastalarda (PROM), membran rüptürü ve doğum arasındaki latent süreyi uzatmak için antibiyotik profilaksisi endikedir.
- Antibiyotik profilaksisi membranı intakt olan preterm eylemdeki kadınlarda gebeliğin uzatılması için kullanılmamalıdır. Bu öneri preterm PROM ve GBS taşıyıcılığı olan hastaları kapsamamaktadır.

## Aşağıdaki tavsiyeler sınırlı ya da tutarsız bilimsel kanıt seviyesindedir (Level B)

- Penisilin ya da sefalosporin allerjisi açısından önemli bir hikayesi (anafilaksi, anjiyoödem, solunum sıkıntısı ya da ürtiker) olan kadınlar için, aminoglikozid ile beraber tek doz klindamisin sezaryen ile doğum profilaksisi için mantıklı bir alternatiftir.
- Edinilmiş ya da konjenital yapısal kalp hastalığı olanlarda vajinal ya da sezaryen ile doğumda enfektif endokardit profilaksisi özellikle yüksek riske sahip muhtemel küçük bir hasta grubu haricinde veya enfeksiyon varlığı dışında tavsiye edilmez. En yüksek riskli hastalar siyanotik kardiyak hastalık, ya da prostetik kapakçık ya da her ikisine sahip olanlardır. Mitral kapak prolapsusu enfektif endokardit profilaksisi gerektirecek bir lezyon olarak kabul edilmemektedir.
- Obstetrik anal spinkter hasarında (OASIS) laserasyon tamiri sürecinde tek doz antibiyotik uygundur.

## Aşağıdaki tavsiyeler ağırlıklı olarak fikir birliği ve uzman düşüncesine dayanmaktadır. (Level C)

- Uzun süren cerrahi prosedür geçiren (örnek: cerrahi başlangıcından değil preoperatif dozun başlangıcından itibaren ölçüldüğünde, antibiyotik ilaç yarı ömrünün 2 katından daha uzun süre; sefazolin için 4 saat) ya da aşırı kan kaybı (örnek: 1500 mL'den fazla) yaşayan hastalar, intraoperatif olarak preinsizyon profilaksisinde verilen antibiyotiğin ek dozunu almalıdır.
- Sefazolinin 1 gram intravenöz dozu, sezaryen ile doğum öncesi profilaksilerde 80 kg veya daha hafif kadınlarda düşünölmelidir. 80 kg ve daha ağır hastalarda dozun 2 grama artırılması tavsiye edilir; ama 120 kg ve daha kilolu olan obstetrik hastalarda 3 gram uygulamanın yararı henüz saptanmamıştır.
- Hikaye-, ultrasonografi-, ya da muayene endikasyonu ile yapılan servikal serklarjlerde antibiyotik profilaksisi açısından yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır.
- Obstetrik hastalarda MRSA kolonizasyonu açısından rutin tarama önerilmemektedir. Ama, MRSA kolonizasyonu varlığı bilinen obstetrik hastalar, sezaryen ile doğum yapacaksa tavsiye edilen antibiyotik profilaksi rejimine ek olarak tek doz vankomisin eklenilmesi düşünölmelidir.
- Özellikle kolonize çoğu hasta invazif hastalık geliştirmedüğinden, gebe hastalarda preoperatif olarak MRSA kolonizasyon durumunu taramayı destekleyen ya da tavsiye eden mevcut veriler yetersizdir.

## HİSTEROPEKSİ; PELVİK ORGAN PROLAPSUSU TAMİRİNDE BİR SEÇENEK

Current Urology Reports (2018) 19: 15  
<https://doi.org/10.1007/s11934-018-0765-4>

FEMALE UROLOGY (L. COX, SECTION EDITOR)



### Hysteropexy: an Option for the Repair of Pelvic Organ Prolapse

Sarah Bradley<sup>1</sup> · Robert E. Gutman<sup>1</sup> · Lee A. Richter<sup>1</sup>

Tercüme: Dr. Cenk Yasa

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30087058>

#### Giriş

Kadınlarda prolapsus nedeniyle yaşam boyu cerrahi geçirme riski yaklaşık % 13 olarak öngörülmektedir. Uterovajinal prolapsusların cerrahi olarak tamirinde en sık vaginal kubbenin doğal doku yardımıyla ya da meş yardımı ile asılması yanında eş zamanlı olarak histerektomi yapılmaktadır. Buna karşın histerektominin prolapsus tamirinin başarısına etki edip etmeyeceği bilinmemektedir. Şu an uterusun korunmasına ve histeropeksi işlemlerine olan ilgi gittikçe artmaktadır. Bir yüzyıl öncesinde tarif edilen bu işlemler geçtiğimiz 10 yıl süresince tekrar ilgiyi üzerine çekmiştir.

Kesitsel çalışmalara bakıldığında semptomatik prolapsusu olan kadınlara diğer yöntemlerle eşit etkinlikte uterus koruyucu teknik sunulduğunda kadınların %36-60'ı prolapsus tamirinde histerektomi istememektedir. Gelecekte gebelik isteği, uterusun cinsel fonksiyon üzerinde etkisi olduğu inancı, kadınların uterusu ile kurdukları kimlik duygusu ve histerektominin cerrahi riskleri histerektomiden kaçınma nedenleri arasında bulunmaktadır.

Genel olarak uterusun prolapsus gelişiminde pasif rolü olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle histerektomi uterosakral ligament kompleksinin vaginanın apikal destek yapısındaki altta yatan defekti düzeltmek için gerekli olmayabilir. Uterus koruyucu işlemlerin, operasyon süresini ve tahmini kan kaybı miktarını azalttığı gösterilmiştir. Bu yararları karşılık prolapsus tamirinde pelvik cerrahlar uterus koruma seçeneğini geçerli bir seçenek olarak görmeyebilmektedir. Bu durum uterus koruyucu işlemlerdeki yetersiz eğitimden, eş zamanlı yapılan histerektominin cerrahi sonuçları iyileştireceği inancından ve başka nedenle gelecekte yapılacak histerektominin teknik olarak daha zor olacağı endişesinden kaynaklanmaktadır. Bu yazıda cerrahi sonuçları ve uygun hasta seçimini içeren uterus koruyucu prolapsus tamir teknikleri derlenecektir.

#### Hasta seçimi

Uterus koruyucu prolapsus tamiri için hasta seçimi dikkatli bir şekilde yapılmalı ve uygun danışmanlık hizmeti bazı hastalarda uterus korumanın kontraendike olduğu göz önüne alınarak verilmelidir. Uterus, over ve serviks kanseri için risk artışı olan hastalar bu seçenek için uygun aday değildir. Hasta ile yine hayat boyu % 0.6 serviks kanseri riski, % 2.7 uterus kanseri riski ve %1.4 over kanseri riski olduğu tartışılmalıdır. Obezite, endometriyum kanseri için en değiştirilebilir risk faktörü olduğundan uterus koruyucu işlemler için rölatif kontraendikasyon olarak kabul edilmelidir. Lynch sendromu ile BRCA1 ve 2 mutasyonu taşıyıcılarında endometriyum kanseri, over ve tuba kanseri riski arttığı bilinmektedir. Yine kişisel olarak östrojen reseptör

# TJODist Bülteni

pozitif meme kanseri olan hastalara bilateral salpingo-ooferektomiye ek olarak histerektomi de düşünülmalıdır. Son olarak risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm kadınlara bilateral salpingo-ooferektominin over kanseri riskini 10 kat azalttığı konusunda bilgi verilmeli ve prolapsus tamirinde bu işlemin eklenebileceği söylenmelidir.

Uterus kanserinin en sık semptomu postmenopozal kanamadır. Atipisiz veya atipili olsun endometriyal hiperplaziler de %5-25 oranında endometriyum kanseri gelişme riski olduğundan uterus koruyucu işlemler önerilmemelidir. Yine postmenopozal kanaması olan ve bilinen uterin patolojileri olmayan hastalarda daha önceki negatif endometriyal biyopsi sonucuna rağmen %13 beklenmedik hiperplazi veya endometriyal kanser olasılığı olabileceği hatırlanmalıdır. Bu nedenle postmenopozal kanaması olan hastalarda eş zamanlı histerektomi yapılması yönünde görüş bildirilmesi gerekmektedir.

Servikal elongasyonu olan hastalarda cerrah, bu durumun cerrahi işlem sonucuna yönelik olumsuz etkisinden hastaya bahsetmelidir. Bir çalışmada sakrospinöz histeropeksi yapılan elongasyon kollisi olan hastalarda başarısızlık 11-kat artmış olarak bulunmuştur. Distal elongasyon kollisi olan serviks parçasının çıkartılması (parsiyel trakelektomi) ile başarı oranları % 96-99 oranında olmaktadır.

## Histerektomi Riskleri

Uterovaginal prolapsusun cerrahi tedavisinde histerektomi de dahil tüm işlemlerin risklerini ve yararları hasta ile tartışılmalıdır. Her ne kadar hasta histerektominin risklerini sorun etse de tecrübeli ellerde bu cerrahi işlem gerçekten oldukça düşük risklidir. Vaginal histerektominin en sık komplikasyonları arasında aşırı kanama (%2.5), mesane yaralanması (%2), üreter hasarı (%0.1-0.5) ve barsak hasarı (%0.4) bulunmaktadır. Bu intraoperatif riskler küçük, postmenopozal ve prolapse olan uteruslarda vasküler pediküllere ulaşmak daha kolay olduğundan oldukça azdır.

Premenopozal hastalarda yapılan histerektomi over fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek erken menopoza neden olabilmektedir. İki prospektif çalışmada premenopozal kadınlarda eşlenmiş kontrollere oranla overler korunarak yapılan histerektomilerde menopoz başlangıcı daha erken bulunmuştur. 5 yıllık menopoz riski histerektomi olan hastalarda iki kat daha fazla bulunurken, histerektomiye tek taraflı ooferektomi eklenen hastalarda bu riskin 3 kat arttığı saptanmıştır.

Histeropeksi yapılan vakalar ile karşılaştırıldığında histerektomi yapılan vakalarda sakrokolpopeksi ve vaginal meş uygulanan hastalarda da meş riskleri ayrıca artmaktadır. Açık veya laparoskopik yapılan sakrokolpopeksi vakalarında total histerektomi yapılan vakalarda histeropeksiye oranla meş erozyonu 3.5 kat artmıştır (%7.2'e %2.2). Meş erozyonu supraservikal histerektomi yapılan vakalarda ise anlamlı şekilde düşüktür (%0.7). Meş erozyonu oranları aynı şekilde histerektomi yapılan vaginal meş onarımlarında histeropeksi ile yapılan vaginal meş onarımlarına göre yine yüksektir (%14'e %6).

## Tarihi bakış açısı

Özellikle intraoperatif histerektomi risklerinin çok olduğu 19. yüzyılın sonlarında prolapsus tamiri için histeropeksi cerrahisi popüler olmuştur. Serviksin cerrahi olarak çıkartıldığı (trakelektomi) ve kardinal ile sakrouterin ligamanların orta hatta plike edildiği Manchester operasyonu ilk olarak 1888 yılında yapılmıştır. Antibiyotik profilaksisinin olmadığı ve total histerektomi sonrasında postoperatif infeksiyon oranının yüksek olduğu dönemde prolapsus hastaları için öncelikli bir seçenek olmuştur.

20. yüzyılın sonlarında cerrahi tekniklerin gelişmesi ve antibiyotiklerin ulaşılabilir olması ile histerektomi uterus prolapsusu için güvenli, genel kabul gören bir seçenek haline gelmiştir. Ancak günümüzde uterusun prolapsus gelişiminde pasif rol oynadığının anlaşılması nedeniyle histeropeksi tekrar popülerlik kazanmıştır.

Uterovaginal prolapsus tamiri için kullanılan farklı histeropeksi işlemleri bulunmaktadır. Bu işlemler meş kullanılan veya kullanılmayan ve abdominal ve vaginal yaklaşımlar olarak ayrılabilir. Histeropeksi işlemleri geleneksel olarak abdominal yaklaşımla yapılırken, günümüzde artan oranlarda laparoskopik ya da robot yardımlı olarak yapılmaktadır. Günümüzde histeropeksi işlemlerinin birbirine güvenilirlik ve etkinlik bakımından üstünlüğünü gösterecek randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak benzer prolapsus tamirlerinin histerektomi ile ya da histerektomisiz yapılmasını karşılaştıran yüksek kalitede çalışmalar mevcuttur.

## Vaginal doğal doku ile yapılan histeropeksiler

### LeFort Kolpopleizis

Her ne kadar LeFort kolpopleizis diğer doğal doku histeropeksileri ile aynı kategoride değerlendirilmese de bu cerrahi işlemde uterus yerinde bırakılarak vaginal duvarların inversiyonu sayesinde vaginal kanalın obstrüksiyonu ile prolapsus tamiri yapılmaktadır. 1800'lü yılların sonlarında yapılmaya başlanmasından itibaren bu işlem halen ileri prolapsus vakalarında yüksek başarı oranı, düşük morbidite ve kısa operasyon süresi nedeniyle en iyi cerrahi opsiyonlar arasında görülmektedir. Bu cerrahi işlem cinsel aktivitesi olmayan yaşlı veya çoklu morbiditeleri olan kadınlarda seçilmektedir. Kolpopleizis işlemi eş zamanlı histerektomi ile de yapılabilmektedir. Her ne kadar vaginal histerektomi ile yapılan total kolpopleizisi LeFort kolpopleizis ile direkt karşılaştıran çalışmalar olmasa da, gelecekte endometriyal biyopsi olanağını ortadan kaldırdığı için histerektomi seçeneği bilinen uterin anormalliği olan ya da endometriyum kanseri riskleri taşıyan kadınlarda düşünülmelidir. LeFort kolpopleizis işlemini histerektomi ile eşzamanlı yapılan total kolpopleizis işlemi ile karşılaştıran retrospektif analizlerde daha kısa operasyon süresi, daha az kan kaybı ve benzer anatomik başarı oranları bulunmuştur.

### Sakrospinöz histeropeksi

Sakrospinöz histeropeksi serviksin ya da sakrouterin ligamanların sakrospinöz ligamana asılması ile gerçekleştirilmektedir. Bu işlem Deschamps veya daha modern Capio sütür atıcı aletler yardımı ile kalıcı ya da geç emilebilen sütürlerle yapılmaktadır. Pelvik adezyon riskleri olan hastalarda bu operasyon ekstrapéritoneal yaklaşım sunduğu için avantaj sağlamaktadır. Klasik sakrospinöz ligaman fiksasyonunda olduğu gibi bu işlemde de vagina arkaya doğru düşeceğinden ön vaginal duvar prolapsusu riski artmaktadır.

Sakrospinöz histeropeksi ile total vaginal histerektomi/sakrouterin ligaman süspansiyonu yapılan vakalar karşılaştırıldığında apikal kompartman desteği başarısında benzer başarı oranları varken, daha kısa hastanede yatış süresi ve daha erken işe dönüş ile birlikte dir.

### Uterosakral histeropeksi

Uterusu koruyup uterosakral ligamanların plike edildiği ya da kısaltıldığı çok sayıda uterosakral histeropeksi metodu tarif edilmiştir. Vaginal yoldan yapılabileceği gibi, abdominal ve laparoskopik yaklaşımla da yapılabilmektedir. Histeropeksi ile histerektomi ve uterosakral ligaman süspansiyonu yapılan vakalardaki başarı oranlarının karşılaştırıldığı çalışmalar birbirleriyle çelişirken bu konuda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Uterosakral ligaman süspansiyonunun hangi yoldan yapılacağı (laparoskopik veya vaginal) ile ilgili de bilgiler yetersizdir.

### Vaginal meş histeropeksi

Bu cerrahi yöntemde ön vaginal duvar meş yerleştirmesi ile tamir edilirken, apikal süspansiyon için çoğunlukla sakrospinöz ligaman süspansiyonu eklenmektedir. En son Cochrane derlemesinde yüksek kalite kanıt meş ile tamirin özellikle ön vaginal duvarda meşsiz tamire göre daha başarılı destek sağladığını göstermektedir. Bu

# TJODist Bülteni

derlemede ayrıca arka vaginal duvarın meş ile sabitlenmesinde meşsiz işlemlere göre ek bir başarı sunmadığı bildirilmiştir. Meşlerin güvenilirliği ile ilgili FDA'nın 2008 uyarısı ve 2011'deki güvenlik bildirisinden sonra bu ürünlerin kullanımında keskin bir düşüş yaşanmıştır. Bu düşüşten sonra pazardaki meş kitlerinin sayısında ve çeşitliliğinde de önemli oranda düşüş yaşanmıştır. Vaginal meş histeropeksi ürünleri günümüzde sakrospinöz histeropeksi işlemine meş sayesinde ön vaginal duvar için ek bir destek oluşturmayı amaçlamaktadır. Bilgileri bulunan çalışmalarda ki çoğu meş günümüzde piyasadan çekilmiştir.

## Sakral meş histeropeksi

Bu cerrahi işlemde serviks ve uterus bir greft materyali yardımı ile sakrum üzerinde yer alan anterior longitudinal ligamana bağlanır. Bu greft materyali uterus veya serviksin hem önüne hem arkasına yerleştirilebileceği gibi her iki yanına da yerleştirilebilir. Abdominal veya laparoskopik yapılabileceği gibi robot yardımı ile de yapılabilmektedir. Çoğunlukla bu işlem laparoskopik yaklaşımla Y-şeklinde bir meş yardımı ile meşin uzun kolu anterior longitudinal ligamana gelecek şekilde kısa kolları da ligamentum latumun avasküler kısmında posterior dan anteriora geçirilerek serviksin etrafı sarılır ve ön servikse uzatılır.

Vaginal yoldan yerleştirilen meşlerin kullanımı FDA uyarısından sonra azalırken, histerektomili/histerektomisz laparoskopik sakral kolpopeksi daha popüler hale gelmiştir. Ancak eldeki veriler sakral histeropeksi ile sakral kolpopeksinin anatomik sonuçlarını karşılaştırmak bakımından yetersizdir. Eldeki mevcut bilgilerle histeropeksi de yüksek reoperasyon oranı varken, histerektomi olan grupta da yüksek oranda meş erozyonu vardır.

## Sonuç

Pelvik organ prolapsusunun cerrahi tamirinde uterus korunması makul bir opsiyondur. Histerektomi risklerinden kaçınmak, cinsel fonksiyon üzerindeki etki endişesi, kimlik duygusu ve fertilitenin sürdürülme isteği gibi nedenler nedeniyle uterusunu korumak isteyen kadınların sayısı gün geçtikçe artış göstermektedir. Pelvik cerrahiyle uğraşanlar için bu işlemlere hangi hastanın aday olduğuna karar vermek kadar hangi hastalara uygulamanın da kontraendike olduğu anlaşılmalıdır. Çok sayıda cerrahi yaklaşım olmasına rağmen prolapsus tamirlerinde uterus koruyucu yaklaşımla ilgili geniş bir veri bulunmamaktadır. Gelecekte çeşitli histeropeksi yöntemlerinin etkinliğini karşılaştıran araştırmalara ihtiyaç vardır.

## OVER KANSERİNDE ÖNLEYİCİ CERRAHİ PROSEDÜRLER

Surgical prevention strategies in ovarian cancer. Mallen A, Soong TR, Townsend MK, Wenham RM, Crum CP, Tworoger SS. Gynecol Oncol. 2018 Oct;151(1):166-175.

Tercüme: Dr. Engin Çelik

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30087058>

Over kanseri riskini azaltmak için göz önüne alınması gereken genetik, yaş, fertilité ve cerrahi riskler gibi etmenler vardır.

Tip1 tümörler çoğunlukla overlerden kaynaklanır ve bu gruba düşük gradlı endometrioid (EC), berrak hücreli (CCC), musinöz ve düşük gradlı seröz kanserler dahil olmaktadır. Tip 2 tümörlerin ise distal tubadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu gruba yüksek gradlı seröz, yüksek gradlı endometrioid, transizyonel ve az differansiye tümörler dahil edilmektedir.

Çoğu over kanseri sporadik gelişse de vakaların %20'sinin ailevi komponenti olduğu düşünülmektedir. BRCA mutasyonu ile görülen ailevi meme-over kanser sendromu en sık nedendir. Mismatch tamir gen mutasyonuna bağlı Lynch sendromu çok daha az görülmektedir.

Over kanserlerin çoğunluğunu (%70) yüksek gradlı over kanserleri (HGSC) oluşturmaktadır. Çoğunluğu ileri evrede tanı aldıklarından, over ve tubaların yoğun tutulumu nedeniyle prekürsör lezyonların saptanması zor olmaktadır.

### Tümör prekürsör teorileri:

Geleneksel olarak bu tümörlerin peritoneal over yüzey epitelinden (POSE) kaynaklandığı düşünülmekte idi. Fakat bu epitel üzerinden ikna edici bir prekürsör lezyon saptanamadı. BRCA mutasyonu taşıyıcılarının distal tubalarının incelenmesi ile over kanserine neden olabilecek seröz tubal intraepitelyal karsinom (STIC) saptandı.

### HGSC karsinogenezinin açıklanmasındaki zorluklar

Risk azaltıcı salpingooferektomi (RRSO) yalnızca %5'inde STIC lezyonları görülmektedir. HGSC vakalarının ise yaklaşık %10-60'ında saptanmaktadır. Bulunan STIC lezyonlarının bir kısmının da metastaz olabileceği gösterilmiştir. Bir diğer teoride distal fallop tüpünün foliküler sıvıya maruz kalması sonucu genotoksik etkinin olduğu belirtilmektedir.

### Endometriozis ilişkili over kanserleri

Endometrioid knaser (EC) (%15) ve berrak hücreli (CCC) (%5-10) karsinomlar over kanserlerinden endometriozis ilişkili olarak kabul edilmektedirler. Çoğu EC ve CCC erken evrede tanı almaktadırlar. Endometriozis CCC'nin %20'sinde ve EC'nin %25'inde görülmektedir. Endometriozis ilişkili kanserlerin daha iyi biyolojik davranışa sebep olduğu öne sürülmektedir.

### Endometriozis yayılma ve kansere dönüşümü

Endometriozis hormon bağımlı inflamatuvar bir hastalıktır. Reprodüktif çağda %5-15 ve postmenopozda %5 sıklıkla görülmektedir. Tam olarak etiyojisi bilinmemektedir. Retrograd menstrüasyon, metaplazi ve hematolojik-lenfatik yayılım öne sürülmektedir. Bir kısım benign ve atipik endometriozis dokularında kanser mutasyonları (PTEN, ARID1A, PIK3CA, KRAS, PPP2R1A) saptanmıştır.



## Önleyici cerrahi prosedürler

### Endometriozisin eksizyonu:

Bir İsveç çalışmasında endometriozisin cerrahi tedavisinin over kanseri riskini azalttığı (düzeltilmiş OR 0,30, %95 CI: 0,12-0,74 ) gösterilmiştir.

Endometriozis östrojen bağımlı bir hastalık olduğu için kesin tedavi overlerin alınması ile olmaktadır. Fakat cerrahi menopozun önemli yan etkileri bulunmaktadır. Endometriozisin cerrahi tedavisi yapışıklıklara bağlı zor olmakta organ yaralanmaları izlenebilmektedir. Cerrahi tedavi sonrası tekrarlanabilmektedir.

### Tubal prosedürler ± histerektomi

#### Cerrahi teknikle over gelişimi ilişkisi

Tubal prosedürler tüplerin bağlanmasından salpenjektomiye kadar çeşitlilik göstermektedir. 2012 yılında Rice ve arkadaşları yaptıkları metaanalizde tubaların bağlanmasının over kanseri gelişimini %30 azalttığını göstermişlerdir. Ancak, tubal eksizyon yapılması daha yüksek risk azalmasına neden olmaktadır.

Doğum kontrolü için ligasyon yerine salpenjektomi yapılması işlemin geriye çevrilememesine neden olmaktadır. Ancak, günümüzde yardımcı üreme teknolojileri nedeniyle reanastomoz zaten pek yapılmamaktadır. Histerektomi esnasında salpenjektomi yapılması kan kaybı, hastanede kalış, cerrahi komplikasyonlar açısından farklılık saptanmamıştır. Bir çalışmada ameliyat süresini 13-16 dk uzattığı gösterilmiştir. Bir çalışma, histerektomi esnasında tubaların bırakılmasının %12 oranında hidrosalpinkse bağlı ameliyat gerektirdiğini gösterilmiştir. Salpinjektominin over rezervini etkilemediği birçok çalışmada gösterilmiştir.

### BSO ± histerektomi

Amerika'da histerektomi sırasında overlerin çıkarılan kadınların oranı 1999 yılında %55 iken 2011'de %35'e düşmüştür. Over kanseri riski overler korunduğunda %0,14-0,7 ve BSO yapılırsa %0,02-0,04 olarak gösterilmiştir. Kısa dönemde BSO eklenmesi ile organ hasarı, kanama, gastrointestinal komplikasyonların arttığı gösterilmiştir. Menopoza bağlı ateş basması, vajinal kuruluk, uyku problemleri, üriner inkontinans ve ağrı daha sık görülmektedir. Uzun dönemde kemik sağlığına tehdit oluşturmaktadır. Doğal menopozdan sonra yapılması bile kemik kırılmalarında %32 artışa neden olmaktadır.

45 yaş altında overlerin alınması kardiyovasküler ölüm açısından yüksek risk oluşturmaktadır. Meme ve over kanserinde risk azalması izlenirken akciğer kanserinde artış olmaktadır.

Bu durumlar göz önüne alarak Park ve arkadaşlarının yaptığı bir simülasyonda 50-54 yaş aralığında 100.000 kadına ooferektomi yapılması ile over kanserinden 47 kadının ölmesini engellerken 838 kadın kardiyovasküler hastalık ve 158 kadında kalça kırığına bağlı hayatını kaybedeceği tahmin edilmiştir.

Yüksek riskli grupta ise overlerin alınmasının net bir avantajı olduğu öne sürülmektedir. Ameliyat sonrası hormon tedavisinin (HT) etkileri hakkında tartışmalar sürmektedir. BRCA-1 mutasyonu olan kadınların dahil edildiği ve ortalama 7,6 yıl takip edildiği bir çalışmada HT'nin meme kanseri riskini arttırmadığı gösterilmiştir. Bu etki yalnızca östrojen kullanılan grupta daha belirgindir.

## Öneriler

### Yüksek riskli kadınlar

BRCA-1 mutasyonu olanlarda %39-46, BRCA-2 mutasyonlarda %10-27 over kanseri gelişiminin riski bulunmaktadır. Ayrıca Lynch sendromu, BRİP1, RAD51C ve RAD51D mutasyonu olanların da over kanseri gelişimi riskleri bulunmaktadır.

# TJODist Bülteni

Bir çalışmada RRSO yapılan BRCA mutasyonlu hastalarda over kanseri riskinin %79 oranında azaldığı saptanmıştır. Bilateral salpenjektomi ve geciktirilmiş ooforektominin (BS/DO) değerlendirildiği bir pilot çalışmada katılımcıların %44'ü bu prosedürü uygulamak istediklerini belirtmişlerdir.

Genel olarak BRCA-1 mutasyonlularda 35-40 yaş, BRCA-2 mutasyonlularda 40-45 yaş ve BRİP1, RAD51C, RAD51D ve Lynch sendromlularda 45-50 yaşında risk azaltıcı prosedürlerin uygulaması önerilmektedir. Lynch sendromunda endometrium kanseri riski nedeniyle histerektomi de önerilmektedir.

Overin damarları overe en az 2cm proksimalden bağlanmalıdır. Tubalar uterusu giriş yerinden ve overlerde uterusu olabilecek en yakın yerden ayrılmalıdır. Eğer salpenjektomi yapılacaksa interstisyel kısım dışında distal fimbriyal uç da dahil olacak şekilde mutlaka tamamı çıkarılmalıdır.

Risk azaltıcı prosedürler esnasında diyafragma, karaciğer, omentum, bağırsaklar, parakolik alanlar, appendiks, uterus, mesane serozası, cul de sac mutlaka incelenmelidir.

## Ortalama riskte kadın

ACOG histerektomi esnasında tubaların çıkarılmasını önermektedir. Tubal sterilizasyon planlanan hastalara salpenjektomi opsiyonun anlatılması gerektiğini belirtmişlerdir. BSO bu grup hasta için önerilmemektedir.

## TJOD İstanbul Yönetim Kurulu

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

## Üyeler (Soyadı Sırası)

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

## Bülten Kurulu (Soyadı Sırası)

**Editörler**  
Dr. Barış Ata  
Dr. Engin Oral










## Editöryal Kurul Üyeleri

Dr. Berna Aslan  
Dr. Engin Çelik  
Dr. Nadiye Dugan  
Dr. Hakan Erenel  
Dr. Cihan Kaya  
Dr. Engin Türkgeldi  
Dr. Cenk Yaşa

# TJODist Bülteni

## Pazar Sabahı Sunumları //

### Pazar Sabahı Toplantısı

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