



TJODist Bülteni

Aralık 2022

Başkandan



Değerli meslektaşlarım,
Sıkıntılarla dolu bir yılı daha geride bırakıyoruz. Pandeminin etkilerinden tamamen kurtulmayı beklerken mesleğimizi yapmanın giderek zorlaştığı, “zorlaştırıldığı” bir döneme giriyoruz.

Bildiğiniz gibi 6 Ekim 2022 tarihinde yayınlanan bir yönetmelikle anayasa ve yasalara aykırı şekilde hekimlerin serbest çalışma hakkı ve hastaların hekim seçme özgürlüğü kısıtlanmıştır. Hekimlerin geleceğini ipotek altına alan bu yönetmeliğin geri çekilmesi ve iptal edilmesi için TTB başta olmak üzere bütün uzmanlık dernekleri ve pek çok meslektaşımız dava açmıştır. Bundan sonraki süreçte de tüm gücümüzle haklarımızı korumak için gerekli mücadeleyi vermek zorundayız. Bir takım hastane zincirlerine ucuz iş gücü yaratmak amacıyla hekimliğin ve hekim emeğinin değersizleştirilmesine sonuna kadar karşıyız. Toplum sağlığı açısından hiç bir faydası olmayan, hekimlerin ve hastaların zararına olduğu aşikar, ve insan kaynağı israfı

anlamına gelen bu büyük yanlışın dönülmesi veya yargıdan dönmesi gerektiğini düşünüyor ve umuyoruz. Onurlu, saygın ve insanlara yararlı bir mesleğimiz var, kimseye ezdirmeyeceğiz. Başımızı dik tutup işimizi yapmaya devam edeceğiz.

Diğer bir konu da camiamızdaki giderek artan bölünme ve parçalanma sürecidir.

Yıllar önce Türkiye'nin ilk ve en güçlü kadın hastalıkları ve doğum uzmanları örgütü olan “İstanbul Jinekoloji Derneği” mesleki organizasyonu güçlendirmek amacıyla Ankara ve diğer jinekoloji dernekleri ile bir araya gelerek TJOD çatısı altında toplanmıştı. Ancak bildiğiniz gibi 2014 yılında TJOD İstanbul Şubesi genel merkez tarafından ikiye bölünmüştür. Üstelik İstanbul'da çalışan meslektaşlarımızın fikri alınmadan, İstanbul delegelerinin bulunmadığı bir toplantıda, bütün itirazlara rağmen ikiye bölünmüştür. Yakınlarda ise üçüncü bir şube daha oluşturulmuştur. Böylece başka hiç bir dernekte örneği görülmedik şekilde aynı şehirde birden fazla şubenin bulunduğu tuhaf bir yapılanma ortaya çıkmıştır. Bütün bunlar yapılırken İstanbul'da çalışan meslektaşlarımızın görüşüne başvurulmamış, anket veya oylama yapılmamış, tamamen keyfi davranılmıştır. Dönüp dolaşıp aynı kişilerin başına geçtiği kurum, bundan zarar görmeye başlamış ve bölünme ve parçalanma sürecine girmiştir. Aynı faaliyet alanında her gün yeni bir derneğin kurulduğuna tanık oluyoruz. Mesleğimizin cendere altına alındığı bir dönemde, birlik ve beraberliğe ihtiyaç varken ortaya çıkan bu durum üzücü ve düşündürücüdür.

Bölünme sonrasındaki süreçte ne yazık ki camiamızın haketmediği sıkıntılar yaşanmıştır. Kaynak ve enerji israfı olmuştur. Önümüzdeki yıllarda tekrar birlikte çalışarak, bölünmüşlük tablosuna son vermeyi, faaliyetlerimizi eskiden olduğu gibi hep birlikte yürütmeyi arzu ediyoruz. Nihai hedefimiz “**İstanbul'un iki yakasını tekrar bir araya getirmek**” ve tek çatı altında toplanmak olmalıdır diye düşünüyoruz.

Bir yandan, durum ne olursa olsun hayat devam ediyor. Sonbaharla birlikte toplantıları hibrid olarak hem yüz-yüze hem de on-line olarak düzenlemeye başladık. Bu toplantıları düzenleyen, emek veren arkadaşlarıma ve katılım gerçekleştiren meslektaşlarımıza teşekkür ederim. Motivasyonunu kaybetmeden yıl boyunca bültene katkıda bulunan tüm genç meslektaşlarıma özellikle teşekkür ederim.

Tüm olumsuzluklara karşın, yeni yıla girerken geleceğe umutla bakmak istiyor, herkese sağlık ve mutluluklar diliyorum.

TJOD İstanbul YK adına,
Dr. Recep Has



TJODist Bülteni

Editörden



Değerli Meslektaşlarım,

Bir yılın daha hızla akıp geçmesine şahit olduk. 2022 yılı içinde pandeminin etkisini azaltması ile birlikte online toplantılardan yüz yüze toplantılara geçmeyi başardık. Yüz yüze toplantılara katılımın oldukça yoğun olması mutluluk vericiydi. Ayrıca hibrid toplantılara online katılım gerçekleştiren meslektaşlarımıza da teşekkür ederiz.

2022 yılının son bültenini sizinle paylaşıyoruz. Bu yıl 6 adet bülten yayınladık. Bu bültenlerde birbirinden ilginç ve klinik pratiğe yönelik makalelere ve mesleğinde öncü isimlerle röportajlara yer verdik. Bu yıl boyunca bültene katkıda bulunan tüm meslektaşlarıma teşekkür ederim. 2023 yılında da hedefimiz yüksek kalitede çalışmalarını ve keyifli röportajlarını sizinle paylaşmaktır.

Bu sayımızda bir dönem TJOD İstanbul Şubesi'nin başkanlığını da yapmış olan Sayın Prof. Dr. Faruk Buyru ile röportaj yaptık. Başarılı bir öğrencilik hayatı sonrasında akademisyenliği ve klinisyenliği ile tüm asistanlarını hayran bırakan hocamızın röportajını keyifle okuyacağınıza inanıyorum.

Makalelerde ise Dr. Lütfiye Uygur 'Gestasyonel Diyabet Taramasını tek basamaklı mı iki basamaklı mı yapalım?' sorusuna cevap arayan bir sistematik derleme ve meta-analiz özetledi. Dr. İrem Usta Korkut uterus kavite ve Fallop tüplerinin değerlendirilmesinde kullanılan yeni yöntemler ile ilgili bir derleme özetledi. Dr. Harika Yumru Çeliksoy premenopozal erken evre endometrioid tip endometrium kanseri olan kadınlarda overlerin korunması ile ilgili bir makale özetledi. Dr. Ayşe Özge Şavklı ACOG'un postmenopozal osteoporozun yönetimi ile ilgili klinik kılavuzunu özetledi. Bültenin ürojinekoloji kısmında ise apikal prolapsus tamirinden sonra 14 yıllık takip süresinde reoperasyon riski ile ilgili bir makale özetledim.

Aralık ayında bültene katkıda bulunan Dr. Halime Çalı Öztürk, Dr. Ayşe Özge Şavklı, Dr. İrem Usta Korkut, Dr. Lütfiye Uygur, Dr. Harika Yumru Çeliksoy'a çok teşekkür ederim.

2023 yılının hepinize sağlık, başarı ve mutluluk getirmesini diler, mesleğimiz ve ülkemiz açısından çok daha güzel bir yıl olmasını temenni ederim.

Yeni yılınız kutlu olsun. Bir sonraki sayıda görüşmek üzere.

Saygılarımla,

Dr. Funda Güngör Uğurlucan

TJODist Bülteni

Tjod İstanbul Yönetim Kurulu //



TJODist Bülteni

Bu Sayımıza Katkılarında Dolayı Teşekkürler

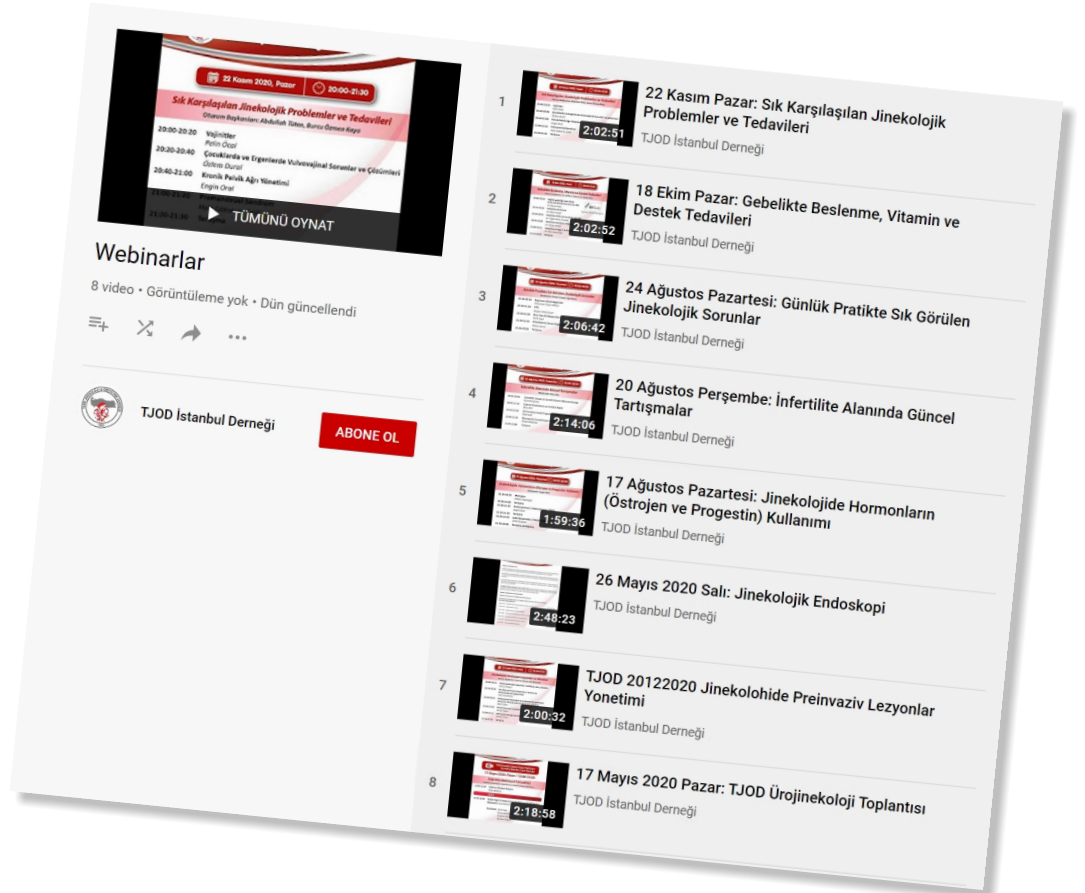
Soyadı Sırasıyla

Dr. Halime Çalı Öztürk
Dr. Ayşe Özge Şavklı
Dr. İrem Usta Korkut
Dr. Lütfiye Uygur
Dr. Harika Yumru Çeliksoy



Youtube Kanalımıza **abone** olabilirsiniz.

Webinarların **tekrarını izleyebilirsiniz.**





PROF. DR. FARUK BUYRU

Söyleşi: Dr. Halime Çalı Öztürk

- Prof. Dr. Hasan Faruk Buyru 6.7.1959 tarihinde Antakya'da doğmuştur.
- İlkokulu Antakya Gazipaşa İlkokulu'nda okudu, orta öğrenimini Antakya Merkez Lisesi'nde tamamlamıştır.
- 1976 yılı Üniversite Sınavı'nda Türkiye 11.si olarak İTÜ Uçak Mühendisliği bölümünü kazanmıştır. Burada bir dönem okuduktan sonra tekrar üniversite sınavına girip İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ne başlamıştır.
- 1983 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden ikincilikle mezun olmuştur.
- İki yıl Hatay Samandağ'da zorunlu hizmet sonrası, 1985 – 1990' yılları arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda ihtisas yapmıştır.
- 1990 – 1996 yıllarında aynı bölümde öğretim görevlisi olarak çalışmış. 1993'te Antwerp, Belçika'da, Jan Palfijn General Hospital'da, Operatif Laparoskopi – Histeroskopi eğitimi almıştır.
- 1996 yılında Doçent, 2002 yılında Profesör olmuştur.
- 2012-2014 yılları arasında Türk Jinekoloji ve Obsterik Derneği İstanbul Şubesi başkanlığı yapmıştır. İki dönem TSRM Derneği yönetim kurulunda görev yapmıştır.
- 2016 yılında Dr. Buyru, İ.T.F Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan emekli olmuştur. Şu an aktif olarak Acıbadem Fulya Hastanesi ve özel muayenehanesinde görevini sürdürmektedir.
- 1990 yılından beri Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı Dr. Ramize Buyru ile evlidir.
- M. Eren ve Y. Bulut isimli iki çocuğu bulunmaktadır.

Öncelikle merhabalar ; iyi yıllar, yukarıda sizi bir paragrafta tanıtmaya çalıştım.

Hikayenizde İ.T.Ü. Mühendislik Fakültesinden sonra Tıp Fakültesini seçmiş olduğunuzu öğrendik; sizi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ve özellikle infertiliteye yönlendiren neler olmuştu?

İstanbul Teknik Üniversitesine başladığım ilk yılda öğrenci olayları vardı. Öğrenci eğitimde aksamalar olunca ertesi yıl sınava girip Tıp Fakültesine geçtim. Açıkçası daha büyük avantaj oldu; çünkü tıbbı daha çok sevdim. Okulumu daha çok severek okudum.

Kadın Doğumu seçmemde ise intörnken çocuk psikiyatrisi hocamız rahmetli Prof. Dr. Kayıhan Aydoğmuş hocamız bir stajda hızlı karar verdiğimi söyleyerek Kadın Doğumu seçmemi önermişti. Ben de hem cerrahi yapıp hem de endokrin konularını içermesi nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğumu seçtim. Bizler sadece bu branşta hastalıkla uğraşmıyoruz, yüz güldürücü infertilite ve doğum gibi sonuçlar da var. Bunlar da çok önemli oldu.

İnfertiliteyi sevmemde ve seçmemde önemli olan ise rahmetli Yılmaz Deniz hoca idi. Çok erken kaybettiğimiz hocamız laparoskopi ve endoskopiye yönlendirdi bizi. Yeri hep ayrıdır. Ergin Bengisu hoca da yine infertiliteye yönlendirmişti.

TJODist Bülteni

İnfertilitenin güncel gelişiminde her anına tanıklık ettiniz ve de çok hızlı gelişmeye devam ediyor; infertilitenin dünü, bugünü ve geleceği hakkında neler söylemek istersiniz? Yapay zeka da İVF'te aktif kullanılabilir mi?

İVF uygulamaları ilk gündem bu yana tıpta bir dönüm noktasıdır. Robert Edwards'a Nobel ödülü verildi biliyorsun. Ölümünden sonra ödül alan ilk bilim adamıdır. Tıpta uzun yıllar çalışmaların sonucu olarak çığır açmasıydı İVF.

Her geçen gün de değişiyor. Artık OHSS sendromu neredeyse hiç yok. Laparoskopi ve ilaçlar çok başka boyutta ilerledi. Gelecekte yapay zekanın en çok kullanılacağı nokta doğru embriyo seçimi olacaktır. Genetik çok ilerledi ise de yapay zeka ile non-invaziv yöntemlerin devreye girmesi ve teknoloji ile ucuzlaması ile çok daha vazgeçilmez olacaktır. Hatta çok yakın bir gelecekte genetik inceleme yapılmadan hiç bir embriyo transferi yapılmayacağını düşünüyorum. Ayrıca yüzde 15 'lik bir açıklanamayan infertilite konusunda, bu genetik ve yapay zeka uygulamaları ile çiftlerin halen açıklayamadığımız esas nedenine yönelik tedaviyi daha da netleştireceğini düşünüyorum.

Sizce İVF eğitimi bir sertifika programından çok yan dal eğitimi olmalı mı?

Yan dal olmasın diyen hiç kimse olamaz herhalde Türkiye'de. Derneklerin üzerinde durmasına rağmen halen Türkiye'de reproduktif endokrin uzmanı yokken – çok azken pek çok tüp bebek yapan uzman var. Sadece sertifikasyon elbette yeterli değil. Dünyadaki tüm gerçekler ve uygulamalar neyse biz de öyle yapmalıyız.

İTF' den emekli olduktan sonra, halen akademik hayatta, özel sektörde ve muayenehanenizde aktif çalışmaya devam ediyorsunuz. Bu motivasyon ve enerjiyi nasıl sağlıyorsunuz? (öncesinde bir kahkaha)

Bu sadece benim için ya da bizim meslek için değil; sevdiğiniz işi yapmanız ve yaptığınız işi sevmeniz demek aynı zamanda. İşin püf noktası bu. Hekimlik maalesef ülkede kötüye gitse de (özel –genel tüm sektörlerde) motivasyon herkeste azaldı. Eskiden birden fazla şey motive edebilirdi. Muayenehane açıp kendi işinde para kazanmak ya da üniversitede akademik kariyer yapmak birer motivasyondur. Şu an hiçbirinin önemi kalmadı. Ülkede doçent ve profesör sayısını arttırarak kıymeti azaltılmaya çalışıldı. Bu da üniversitelere yapılan bir kötülük oldu. Para kazanmak ise artık jinekoloji onkoloji yapan bir doçentin kozmetik botoks işleri ile uğraştığını görünce işi ile ilgili motivasyon sorunları olduğunu düşündürüyor. İşinizi severek yaparsanız tuttuğunuz nöbet yaptığınız iş sizi motive eder ve daha çok şey öğretir.

Şu an Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanları için ve /veya asistanlığı isteyenler için neleri tavsiye edersiniz? Biraz önce genetiği, daha çok araştırmayı önerdiniz.

İnfertilite , perinatoloji ve onkoloji dahil hepsi için; genetik bilmeden işe başlamak eksik iş anlamına geliyor. Önce genetik tabii ki. Öte yandan herkes kod yazmak ve daha çok bilgisayar okur yazarı olmak zorunda. Örneğin benim yıllardır hastalar için kullandığım hasta kayıt programını, doktor arkadaşım Dr. Zeki DUMAN yaptı. Başka birisi de yapabilirdi de elbet ama sizin neye ihtiyacınız olduğunu yine bir doktor bilebilir. O yüzden program yazma – kod yazmak da bilinmeli artık.

TJODist Bülteni

Hızla değişen sağlık politikaları, muayene hekimliğinin zorlaşması, doktorlar üzerindeki mediko-legal sorunlar nedeni yeni mezun ve uzman doktorların yurt dışını tercihi ile ilgili neler söylemek isterseniz?

Eskiden yurtdışına çıkmalarına gerek yoktu ama şimdi imkanları varsa bir an önce çıkmalarını tavsiye ediyorum. 10 yıl öncesine göre farklı düşünmemin en önemli nedeni mesleki ve ülke koşullarının değişmesidir. Mediko-legal sorunlar olarak açılan tazminatlar davaları, hekimlerin kazançları – maaşları ile uyumlu olmaması bile yurt dışı tercihi için birer neden. Suçsuz oldukları halde pek çok dava ile uğraşmak da enerji ve motivasyon kaybı.

Son olarak paramedikal bir konuyla kapatmak isterim. İyi bir yemek merakı- gurme olduğunuzu biliyorum. Bu yanınızın oluşmasında Antakyalı olmanız mı, annenizin yaptığı yemekler mi yoksa iyi bir aşçı olan eşiniz mi baskın geldi? (kahkahalar)

Gurme değilim elbet. Damak tadı kuvvetli, iyi şeyler yemeyi seven diyelim. Keyifle yemek yemeyi seven biriyim. Antakya'nın da katkısı büyük elbet. Buna bir katkı da yıllarca öğrenci evinde yemek yapmamdır. Değişik lezzet ve mutfaklara açığım hep. Sadece mutfak değil insanın iyi yemek, iyi müzik gibi farklı uğraşları olmalı. Kendi işinizin yanı sıra diğer alanlarda da keyif alıcı işler yapmak gerekiyor. Gün içinde her şey mükemmel olsa bile günlük rutinden çıkarak kendinize vakit ayırmak gerekiyor. Müzik dinlemeyi de çok seviyorum. İyi müzik dinlemek için, İstanbul da bir şans tabii.

Teşekkür ederim Hocam ; iyi yıllar dilerim.

Ben teşekkür ederim. Tüm TJOD ailesine iyi yıllar dilerim.



TEK BASAMAKLI GESTASYONEL DİYABET TARAMASI İLE İKİ BASAMAKLI GESTASYONEL DİYABET TARAMASI STRATEJİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE GEBELİK SONUÇLARI: SİSTEMATİK DERLEME VE METAANALİZ

One-Step Compared with Two-Step Gestational Diabetes Screening and Pregnancy Outcomes
Matthew Brady, Drew M. Hensel, Rachel Paul, ve ark. American College of Obstetricians and Gynecologists.
American Journal of Obstetrics and Gynecology, ISSN: 0029-7844/22 VOL. 140, NO. 5, Kasım 2022

Özetleyen: **Dr. Lütfiye Uygur**

ÖZET:

Amaç: Tek basamaklı gestasyonel diyabet (GDM) taraması ile iki basamaklı GDM taramasının kısa dönem maternal ve neonatal sonuçlarının karşılaştırılması.

Veri Kaynakları ve Çalışmaların Seçim Yöntemi: Eylül 2021 öncesinde tek basamaklı ve iki basamaklı GDM taraması stratejilerinin karşılaştırıldığı tüm randomize kontrollü çalışmaları (RKÇ) değerlendiren bir sistematik derleme yapıldı. Ovid Medline (1946–), EMBASE (1947–), Scopus (1960–), Cochrane Central, and ClinicalTrials.gov. veri tabanları tarandı. Birincil sonuçlar olarak gebelik haftasına göre büyük (LGA) yenidoğan oranı olarak belirlendi. İkincil sonuçlar olarak önceden belirlenmiş GDM ile ilişkili sonuçlar incelendi. Dört RKÇ (24.966 hasta) ve 13 gözlemsel çalışma (710.677 hasta) analiz edildi.

Verilerin Analizleri ve Sonuçlar: Toplam rölatif riskler (RR) %95 güven aralığında (CI) grafiğe döküldü. Çalışma heterojenitesi Cochran Q ve Higgins I2 testleriyle değerlendirildi. Dahil edilme kriterlerini karşılayan çalışmaların kalitesi Downs ve Black listesinden kontrol edildi. Yayın biası huni grafiğinde asimetri ve Harbord's testi ile değerlendirildi. **Randomize kontrollü çalışmalarda iki tarama testi stratejisi arasında haftasına göre büyük bebek (LGA) oranları açısından fark saptanmadı (RR 0.95; 95% CI 0.88–1.04).** Ancak **tek basamaklı tarama uygulanan hasta grubu daha çok GDM tanısı aldı (RR 2.13; 95% CI 1.61–2.82) ve daha çok diyabet tedavisi aldı (RR 2.24; 95% CI 1.21–4.15).** **Tek basamaklı tarama grubu, daha yüksek yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) yatış oranları (RR 1.12; %95 GA 1.00-1.26) ve daha yüksek neonatal hipoglisemi oranları (RR 1.23; %95 CI 1.13-1.34) ile ilişkiliydi. Yüksek kaliteli RKÇ ve gözlemsel çalışmaların analizinde, tek basamaklı tarama daha düşük LGA oranına (RR 0,97; %95 GA 0,95-0,98), ancak daha yüksek GDM tanısı, tedavisi, YDYBÜ kabulü ve yenidoğan hipoglisemisi oranlarına sahipti.**

Sonuç: Tek basamaklı tarama stratejisinde GDM tanı ve tedavisi alma oranlarında anlamlı bir artış saptandıysa da, randomize kontrollü çalışmalarda iki basamaklı tarama ile tek basamaklı tarama stratejileri arasında **LGA yenidoğan oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.**

GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) için optimal tanı kriterlerinin belirlenmesine önemli ölçüde zaman, enerji ve kaynak harcanmıştır. Yine de, 2022'de iki basamaklı test – tek basamaklı test ikilemini çözmeye, Hiperglisemi ve Gebelik Sonuçları (HAPO) çalışmasının yayınlandığı 2008'dekinden daha yakın değiliz. 2017'de yapılan bir Cochrane derlemesine göre, eldeki verilerle bir tarama yönteminin diğerine üstünlüğünü gösteren kanıt yoktur. Bu süreçte yapılan iki büyük RKÇ dahil çalışmalar, tek basamaklı test- iki basamaklı test anlayışımızı geliştirmiştir^{3,4}. Bu sistematik derleme ve metaanalizin amacı, biriken datayı bir araya getirip kullanarak GDM tarama yönteminin gebelik sonuçlarına olan etkisini araştırmaktır. Bu çalışma, PRISMA (Sistematik İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Öğeleri) ve MOOSE (Gözlemsel

TJODist Bülteni

Çalışmaların Meta-Analizleri) raporlama yönergelerini izlemiştir^{5,6}. Veri çıkarma ve derlemeye başlamadan önce PROSPERO kaydı tamamlanmıştır. Çalışma sorusu ve uygunluk kriterlerini belirlemek için PICOT yöntemi kullanılarak⁷, mid trimester- geç trimesterde (24-28. Gebelik haftaları) Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği'nin (IADPSG) tek basamaklı testi ile Carpenter-Coustan'ın iki basamaklı testinin klinik olarak anlamlı sonuçlarıyla karşılaştırıldığı çalışmalar dahil edilmiştir.

ÇALIŞMA SEÇİMİ

Eylül 2021'den önce İngilizce literatürdeki IADPSG tek basamaklı ve Carpenter-Coustan iki basamaklı GDM tarama ve tanı yöntemlerini karşılaştıran RKÇ ve gözlemsel çalışmalar dahil edilmiştir. Gözlemsel çalışmaların dahil edilmesi, örneklemin çok daha küçük bir alt grubunda (tek basamaklı tarama grubu hastalarının %18'i, iki basamaklı tarama grubunun yaklaşık %6'sı) GDM tanısı koyulacağından popülasyon düzeyindeki birincil sonucu incelemek için daha fazla istatistiksel güç sağlamıştır.

Birincil sonuç, gebelik haftasına göre iri (LGA) yenidoğanların oranıdır (doğum ağırlığı (DA) >90. persentil) Maternal ikincil sonuçlar, IADPSG ile tek aşamalı test veya Carpenter-Coustan kriterlerine göre iki aşamalı test yoluyla GDM tanısı oranını⁸, gebeliğin hipertansif bozukluklarını⁹, primer sezaryen doğumu ve oral diyabet ilaçları (OAD) veya insülin ile GDM tedavisini içermektedir. Fetal ve neonatal ikincil sonuçlar makrozomi (d DA>4000 gr), yaşamın ilk 28 gününde yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) yatış, gebelik yaşına göre küçük (SGA) (DA< 10. persentil), preterm doğum (37. gebelik haftasından önce doğum), respiratuvar distres (RDS)¹⁰, hiperbilirubinemi (fototerapi gerektiren), neonatal hipoglisemi (yaşamın ilk 24 saatinde 40 mg/dL'nin altında kan şekeri düzeyi), ölü doğum (doğrulanmış canlı olmayan doğumla 20 haftalık gebelikten sonra fetal ölüm), neonatal ölüm (yaşamın ilk 28 günü içinde) ve omuz distosisi (manevra gerektiren) olarak belirlenmiştir. Çalışma kalitesi, Downs ve Black kontrol listesi ile değerlendirilmiştir¹¹. Bu liste ile yapılan değerlendirmede en yüksek skoru alan dilimdeki çalışmalar 'yüksek kalitede' olarak kabul edilmiştir. Çalışma heterojenliği, Cochran Q testi ve Higgins I² testi kullanılarak değerlendirilmiş¹², heterojenlik, P<.1 veya %I²>30% ise anlamlı kabul edilmiştir. DerSimonian-Laird rasgele etkiler modeli, istatistiksel heterojenliğe dair bir kanıt olmasa bile, bireysel çalışmalardan elde edilen verileri bir araya toplamak için kullanılmıştır. Toplanmış rölatif riskler (RR) %95 CI ile hesaplanmış ve forest grafiğine dökülmüştür. Metaanalizlerin üç versiyonu yürütülmüştür: 1) tüm çalışmalar, 2) tasarıma göre sınıflandırılmış (RCT veya gözlemsel) ve 3) yalnızca yüksek kaliteli çalışmalar. Birincil sonuç için yayın biasını değerlendirmek için huni grafikleri görsel olarak incelenmiştir. Asimetri, Harbord'un kategorik değişkenler testi ile analiz edilmiştir. İstatistiksel analizler, METAN yazılımı ile Stata 17 kullanılarak yapılmıştır.

SONUÇLAR:

Literatür taraması sonucu 1,477 ayrı atıf bulunmuştur. Her başlık uygunluk açısından gözden geçirilmiş, 414 özet incelenmiş ve 89 özet veya tam metin dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre taranmıştır. Dördü RKÇ (24,966 hasta)^{3,4,14,15}, 13'ü gözlemsel çalışma (710,677 hasta)^{13,16-27} olmak üzere 735,643 hastanın dahil edildiği 17 çalışma analiz edilmiştir. Çalışmaların özellikleri, dahil edilme ve dışlama kriterleri **Tablo 1**'de belirtilmiştir. Üç RKÇ ve 4 gözlemsel çalışma Downs ve Black kontrol listesine göre 'yüksek kalitede' olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1: Nihayi meta-analize dahil edilen çalışmaların özellikleri

Study	Year	Study Years	Country	Setting	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
RCTs						
Davis et al ³	2021	2015–2019	United States	10 clinics in Pittsburgh, PA	Pregnant, no preexisting diabetes	Miscarriage, multiple gestation, younger than age 18 y, history of bariatric surgery, change in health insurance
Hillier et al ⁴	2021	2014–2017	United States	Hospital system in Portland, OR, and Hawaii	Age 18–45 y, 18 0/7–28 weeks 6/7 wk GA at enrollment	Preexisting type I or type II diabetes, diabetes diagnosed before 24 wk GA, inability to complete screening before 30 wk GA, multifetal gestation, major congenital anomaly, anticipated preterm birth before 28 weeks GA, corticosteroids 30 d before enrollment, hypertension requiring medication, HIV infection, liver disease, history of gastric bypass, blood sugar level higher than 200 on prerandomization 1-h screening
Khalifeh et al ¹⁴	2020	2016	United States	Large academic hospital in Philadelphia, PA	24–28 wk GA	Pregestational diabetes, history of bariatric surgery
Scifres et al ¹⁵	2015	2012–2013	United States	Large academic hospital in Pittsburgh, PA	Age 18–45 y, both laboratory visits between 24 and 30 wk GA	Pregestational diabetes, positive 1 st -trimester GDM screen, multiple gestation, corticosteroids 30 d before enrollment, history of bariatric surgery, use of fertility treatment to conceive, plan to deliver at different hospital, inability to complete glucose testing before 30 wk GA, anticipated preterm delivery for maternal or fetal indications, blood sugar level higher than 200
Observational Studies						
Aubry et al ¹⁶	2021	Two-step: 2005–2010 One-step:	Switzerland	100 Swiss obstetric hospitals	24–28 wk GA	Pregestational diabetes

TJODist Bülteni

Costa et al ¹⁷	2019	Two-step: 2009–2011 One-step: 2013–2014	Belgium	Large academic center in Brussels, Belgium	24–28 wk GA	Pregestational diabetes, multiple gestation, no screening data available, patient did not tolerate screening
Duran et al ¹⁸	2014	Two-step: April 2011–March 2012 One-step: April 2012–March 2013	Spain	Large community hospital in Madrid, Spain	24–28 wk GA	Pregestational diabetes, diabetes diagnosed before 24 wk GA
Feldman et al ²¹	2016	Two-step: 2010–2011 One-step: 2011–2013	United States	Large community hospital in Montebello, CA	Managed starting in 1st trimester	Pregestational diabetes, multiple gestation
Fuller et al ¹⁹	2014	Two-step: 2010–2011 One-step: 2011–2012	United States	Tertiary care hospital in Hartford, CT	24–28 wk gestation	Pregestational diabetes, younger than age 18 y, history of gastric bypass
Ghaffari et al ²⁰	2020	Two-step: 2012–2015 One-step: 2016–2018	United States	Academic hospital in San Francisco, CA	24–28 wk GA	Pregestational diabetes, multiple gestation
Huhn et al ²²	2017	Two-step: 2008–2010 One-step: 2010–2013	Switzerland	Academic hospital in Basel, Switzerland	Delivered at more than 22 wk GA	Pregestational diabetes, multiple gestation, screening after 28 wk GA, delivery elsewhere
Hung et al ²³	2015	Two-step: 2009–2010 One-step: 2012–2013	Taiwan	Large community hospital in Taoyuan City, Taiwan	24–28 wk GA, delivered after 24 wk GA	Pregestational diabetes, multiple gestation, fetal anomalies
Kong et al ²⁴	2015	Two-step: 2009 One-step: 2011	Canada	Database with all births in British Columbia, Canada	All patients delivering from April–September 2009 (CC) and April–September 2011 (IADPSG)	Pregestational diabetes
Lee et al ²⁵	2019	2011–2013*	United States	Academic hospital in Kansas City, MO	24–28 wk GA	Pre-existing diabetes, multiple gestation, overt diabetes mellitus (fasting glucose level 126 or greater, HbA _{1c} 6.5% or greater, random 200 or greater), underwent 1 st -trimester GDM screening, congenital anomalies
Lucovnik et al ¹³	2020	Two-step: 2004–2010 One-step: 2011–2017	Slovenia	Academic hospital in Ljubljana, Slovenia	Delivered at more than 22 wk GA, birth weight greater than 500 g	Pregestational diabetes
Palatnik et al ²⁷	2017	One-step: 2010–2013 Two-step: 2013–2015	United States	Academic hospital in Chicago, IL	Older than age 18 y, delivered at 37 wk GA or later	Pregestational diabetes, multiple gestation, HbA _{1c} 6.5% or greater at 1st prenatal visit
Wu et al ²⁶	2016	Two-step: 2010 One-step: 2011	Taiwan	Academic hospital in Taipei, Taiwan	All singleton pregnancies delivered in 2011	None reported

RCT, randomized controlled trial; GA, gestational age; HIV, human immunodeficiency virus; GDM, gestational diabetes mellitus; CC, Carpenter-Coustan; IADPSG, International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups.
* Allowed clinicians to self-select screening method.

RKÇ'lara dahil edilmiş olan 24,966 hastaya sınırlı analizlerde, bir basamaklı ve iki basamaklı testler arasında LGA yenidoğanların oranı benzer bulunmuştur (4 çalışma, tek basamaklı testte oran %8,8, iki basamaklı testte oran %9,2, toplam RR: 0.95; 95% CI 0.88–1.04) (Tablo 2 ve Şekil 1).

Tablo 2: Randomize kontrollü çalışmalarda maternal ve neonatal sonuçların tek basamaklı test ile iki basamaklı test grupları arasında karşılaştırılması

Outcome	One-Step Testing [n=12,520 (50.15)]	Two-Step Testing [n=12,446 (49.85)]	RR (95% CI)	I ² (%)	P
Primary outcome					
LGA neonate (greater than the 90 th percentile)	1,015 (8.8)	1,058 (9.2)	0.95 (0.88–1.04)	0.0	.716
Secondary outcomes					
Maternal outcomes					
GDM	1,910 (16.3)	970 (8.3)	2.13 (1.61–2.82)	26.6	.252
GDM treatment (insulin or oral medication)	833 (7.1)	446 (3.8)	2.24 (1.21–4.15)	67.9	.044
HDP	1,548 (13.6)	1,536 (13.6)	1.00 (0.94–1.07)	0.0	.391
Primary cesarean delivery	2,826 (24.0)	2,887 (24.7)	0.98 (0.93–1.02)	0.0	—*
Fetal and neonatal outcomes					
Macrosomia (greater than 4,000 g)	1,217 (11.2)	1,225 (11.3)	0.99 (0.92–1.07)	0.0	.695
SGA neonate (less than the 10 th percentile)	993 (8.6)	948 (8.3)	1.04 (0.95–1.13)	0.0	.815
Shoulder dystocia	240 (2.1)	224 (2.0)	1.06 (0.89–1.28)	0.0	.655
NICU admission	588 (5.1)	520 (4.5)	1.12 (1.00–1.26)	0.0	.466
Preterm birth (before 37 wk GA)	728 (6.4)	721 (6.4)	1.00 (0.91–1.11)	0.0	.619
RDS	225 (2.0)	227 (2.0)	0.99 (0.82–1.16)	0.0	—*
Neonatal hypoglycemia	1,098 (9.3)	889 (7.6)	1.23 (1.13–1.34)	0.0	.371
Hyperbilirubinemia	506 (4.3)	494 (4.2)	1.18 (0.75–1.85)	45.5	.160
Stillbirth	61 (0.5)	67 (0.6)	0.90 (0.64–1.28)	0.0	.664
Neonatal death	7 (0.1)	12 (0.1)	0.58 (0.23–1.47)	0.0	—*

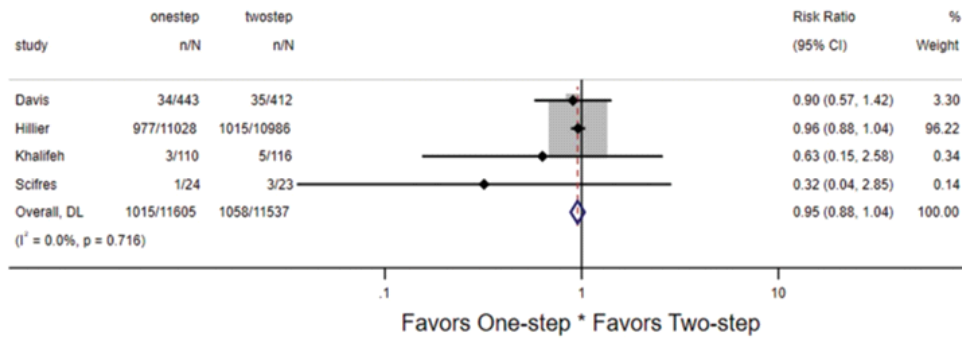
RR, relative risk; LGA, large for gestational age; GDM, gestational diabetes mellitus; HDP, hypertensive disorders of pregnancy; SGA, small for gestational age; NICU, neonatal intensive care unit; GA, gestational age; RDS, respiratory distress syndrome.

Data are n (%) unless otherwise specified.

Bold indicates statistical significance ($P < .05$).

* Only one study included.

Şekil 1 LGA tanısı için tek basamaklı test ile iki basamaklı testi karşılaştıran forest grafiği.

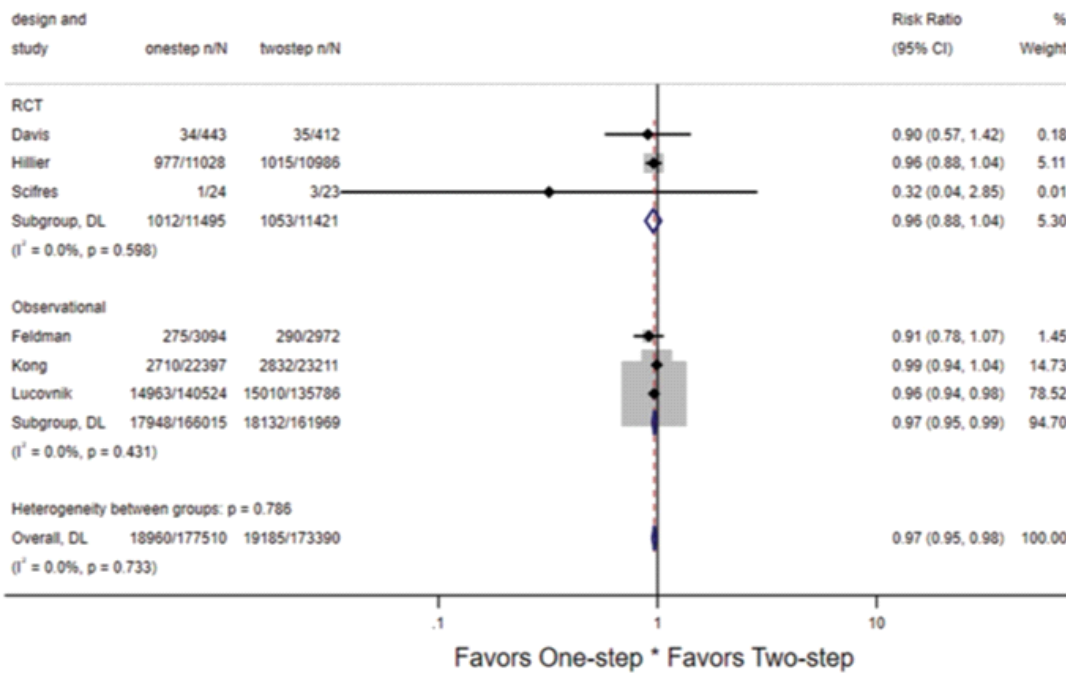


Tek basamaklı tarama testi yapılan hastaların GDM tanısı alma olasılığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (dört çalışma: tek basamaklı taramada toplam oran %16.3, iki basamaklı taramada toplam oran %8.3, RR 2.13; 95% CI 1.61–2.82, number needed to screen [NNS] 13 hasta). Aynı şekilde tek basamaklı taramada GDM için tedavi alma olasılığı da anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (üç çalışma: tek basamaklı taramada oran %7.1, iki basamaklı taramada oran %3.8, toplamda RR 2.24; 95% CI 1.21–4.15, NNS 31 hasta) (Tablo 2). Tek basamaklı tarama ile taranan hastaların yenidoğanlarının yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) alınma oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (üç çalışma; toplam oran tek basamaklı tarama grubunda %5.1, iki basamaklı tarama grubunda 4.5%, RR 1.12; 95% CI 1.00–1.26, NNS 167 hasta) (Tablo 2). Neonatal hipoglisemi, tek basamaklı tarama grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (dört çalışma; tek basamaklı grubunda oran %9.3, iki basamaklı grubunda %7.6%, RR 1.23; 95% CI 1.13–1.34, NNS 59 hasta) (Tablo 2). Diğer maternal ve sekonder neonatal sonuçlar açısından gruplar arasında RKÇ'lerde fark yoktur (Tablo 2).

TJODist Bülteni

Yalnızca yüksek kaliteli RKÇ'lar ve gözlemsel çalışmalar (363.950 hasta) dikkate alındığında, tek basamaklı test, daha düşük LGA yenidoğan oranı ile ilişkilendirilmiştir. (R 0.97; 95% CI 0.95–0.98; Şekil 2). RKÇ'ların sonuçlarına benzer şekilde, GDM tanı oranı (RR 2.13; 95% CI 1.32–3.42), tedavi oranı (RR 1.87; 95% CI 1.40–2.50), YDYBÜ'e kabul oranı (RR: 1.13; 95% CI 1.05–1.21), ve neonatal hipoglisemi oranı (RR 1.25; 95% CI 1.19–1.31) (Tablo 3) tek basamaklı testte daha yüksek saptanmıştır.

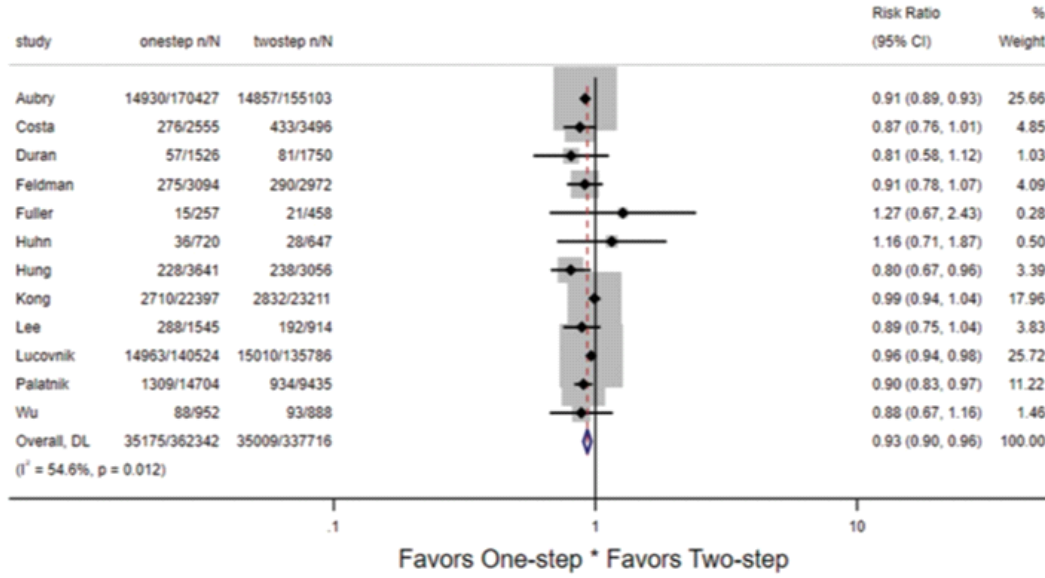
Şekil 2: LGA tanısı için tek basamaklı test ile iki basamaklı testi karşılaştıran yüksek kalitedeki çalışmaların forest grafiği



Gözlemsel çalışmalara katılan 710.677 hasta arasında, tek basamaklı tarama testi grubunun LGA yenidoğan doğurma oranı daha düşüktür (RR 0,93; %95 GA 0,90–0,96) (Tablo 3, Şekil 3). Tek basamaklı test uygulanan hastaların GDM tanısı alma, ancak tedavi almama olasılığı anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 3). Sekonder sonuçlar incelendiğinde, tek basamaklı test daha yüksek primer sezaryen doğum, neonatal respiratuar distres sendromu (RDS) ve neonatal hipoglisemi riski ile ilişkiliydi, ancak gebelikte hipertansif bozukluk riski iki basamaklı teste kıyasla daha düşüktü (Tablo 3). Diğer maternal ve neonatal sonuçlarda fark yoktur.

TJODist Bülteni

Şekil 3: LGA tanısı için tek basamaklı test ile iki basamaklı testi karşılaştıran gözlemsel çalışmaların forest grafiği



Tablo 3: Çalışma metoduna ve yüksek kaliteye göre çalışmalardaki tek basamaklı tarama testiyle iki basamaklı testinin maternal ve neonatal sonuçlarının karşılaştırması.

Outcome	RCT Pooled RR (95% CI) (n=24,966)	High-Quality Pooled RR (95% CI) (n=363,950)	Observational Only Pooled RR (95% CI) (n=710,677)
Primary outcome			
LGA neonate (greater than the 90 th percentile)	0.95 (0.88–1.04)	0.97 (0.95–0.98)	0.93 (0.90–0.96)
Secondary outcomes			
Maternal outcomes			
GDM diagnosis	2.13 (1.61–2.82)	2.13 (1.32–3.42)	2.54 (1.92–3.37)
GDM treatment (insulin or oral medication)	2.24 (1.21–4.15)	1.87 (1.40–2.50)	1.15 (0.70–1.88)
HDP	1.00 (0.94–1.07)	0.92 (0.82–1.04)	0.89 (0.82–0.95)
Primary cesarean delivery	0.98 (0.93–1.02)	1.13 (0.95–1.34)	1.13 (1.04–1.23)
Fetal and neonatal outcomes			
Macrosomia (greater than 4,000g)	0.99 (0.92–1.07)	0.86 (0.73–1.03)	0.81 (0.75–0.88)
SGA neonate (less than the 10 th percentile)	1.04 (0.95–1.13)	1.00 (0.97–1.02)	1.00 (0.99–1.02)
Shoulder dystocia	1.06 (0.89–1.28)	0.96 (0.84–1.09)	1.04 (0.91–1.20)
NICU admission	1.12 (1.00–1.26)	1.13 (1.05–1.21)	1.06 (0.96–1.18)
Preterm birth (before 37 wk GA)	1.00 (0.91–1.11)	1.00 (0.95–1.05)	1.00 (0.93–1.08)
Neonatal RDS	0.99 (0.82–1.18)	0.99 (0.82–1.18)	1.13 (1.09–1.16)
Neonatal hypoglycemia	1.23 (1.13–1.34)	1.25 (1.19–1.31)	1.19 (1.02–1.39)
Hyperbilirubinemia	1.18 (0.75–1.85)	1.06 (0.96–1.16)	1.00 (0.78–1.26)
Stillbirth	0.90 (0.64–1.28)	1.02 (0.92–1.12)	1.02 (0.92–1.12)
Neonatal death	0.58 (0.23–1.47)	0.58 (0.23–1.47)	1.08 (0.42–2.79)

RCT, randomized controlled trial; RR, relative risk; LGA, large for gestational age; GDM, gestational diabetes mellitus; HDP, hypertensive disorders of pregnancy; SGA, small for gestational age; NICU, neonatal intensive care unit; GA, gestational age; RDS, respiratory distress syndrome.

Bold indicates statistical significance ($P < .05$).

TJODist Bülteni

TARTIŞMA:

GDM tarama testlerinin bu meta-analizi, RKÇ'lara sınırlı analizde iki basamaklı test stratejisiyle tek basamaklı test stratejisi arasında LGA yenidoğanların oranı açısından hiçbir fark olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, tek basamaklı teste tabi tutulan hastalarda GDM tanısı konma ve tedavi edilme olasılığı iki kattan fazladır ve daha yüksek YDYBÜ kabulü ve neonatal hipoglisemi oranları görülmüştür. Analiz yüksek kaliteli RKÇ ve gözlemsel çalışmalara sınırlandırıldığında sonuçlar benzerdir, ancak tek basamaklı tarama testi grubunda LGA yenidoğan oranlarında ılımlı bir düşüş görülmüştür. Gözlemsel çalışmalar arasında çalışma kalitesi büyük farklılıklar gösterse de, birleştirilmiş sonuçlar, tek basamaklı testte LGA yenidoğan ve gebeliğin hipertansif hastalıkları oranlarında önemli bir düşüş göstermiştir. Diğer taraftan primer sezaryen oranları, RDS ve neonatal hipoglisemi anlamlı olarak artmıştır.

Bu metaanalizin bulguları literatüre eleştirel bir bakış açısı katmaktadır; çünkü bu konuyla ilgili 2018 ve 2019'da yayınlanan en son iki meta-analiz, yüksek kaliteli RKÇ eksikliği nedeniyle sınırlıdır. 2017 Cochrane derlemesi, iki basamaklı tarama ile karşılaştırıldığında tek basamaklı tarama da dahil olmak üzere GDM teşhisinin çeşitli yönlerini analiz etmiştir, ancak yalnızca bir tanesi sonuçları tarama stratejisine göre değerlendirmiştir. 2019 tarihli bir sistematik derleme ve meta-analiz, biri buraya da dahil edilen üç randomize çalışmayı içermektedir.

Bu meta-analiz, daha önceki çalışmaların ötesinde literatüre iki açıdan katkıda bulunmuştur. Öncelikle, arada yayınlanan iyi tasarlanıp yürütülmüş üç çalışmanın eklenmesi, test stratejisinin kısa vadeli maternal ve neonatal sonuçları üzerindeki etkisini belirlemek için daha fazla bilgi sağlamıştır. İkinci olarak, yüksek kaliteli çalışmaların birleştirilmesi, popülasyonun yalnızca %6-18'i GDM tanısı aldığına, popülasyona dayalı bir tarama stratejisiyle tespit edilmesi zor olan diyabetle ilişkili gebelik sonuçlarındaki farklılıkları tespit etmek için yeterli gücü sağlamıştır. Yakın tarihli bir yorumda Coustan ve arkadaşları, 20.000'den fazla hastayla bugüne kadar yayınlanan en büyük RKÇ'nın bu nedenle gebelik sonuçlarındaki farklılıkları saptamak için yeterince güçlü olmadığını öne sürmüşlerdir. Bu istatistiksel güç sorununu aşmak ve tip 2 hatadan kaçınmak için bu metaanalize yaklaşık 400.000 hastayı bir araya toplayan yüksek kaliteli RKÇ'ların ikincil bir analizi ve gözlemsel çalışmalar dahil edilmiştir. Genel olarak gözlemsel çalışmalar arasında anne ve yenidoğan sonuçlarında çok daha fazla fark olmasına rağmen, bu bulgular, bu çalışmalar arasındaki önemli çalışma heterojenliği ve değişen kalite seviyeleri bağlamında temkinli değerlendirilmelidir. Yüksek kaliteli çalışmalara ilişkin analiz, test stratejisine göre gebelik sonuçlarındaki en olası farklılıkların, tek basamaklı testle daha yüksek YDYBÜ kabul oranları, daha yüksek neonatal hipoglisemi oranları, ayrıca potansiyel olarak LGA yenidoğan oranlarında ılımlı bir düşüş (ki bu büyük ölçüde gözlemsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır) olduğu sonucuna varmak için yeterli güce sahiptir.

Yakın zamanda yayınlanan RKÇ'lardaki editör yorumları, tek basamaklı testte belirgin yenidoğan veya maternal yararı olmadığı halde önemli ölçüde daha yüksek tanı ve tedavi oranlarının olması nedeniyle iki aşamalı testi desteklediğini kabul etmektedir. Bu meta-analiz de toplanmış geniş, çok uluslu örneklem grubuyla bu görüşü desteklemektedir. Otörlere göre, tek basamaklı testteki olumsuz sonuçlar, tedavinin iyileşmeyi doğrulayamayacağı, nispeten daha düşük riskli hastaların GDM tanısı alması ile ilişkilidir. GDM tanısı, gebe ve yenidoğanlarını takip eden sağlık çalışanlarının potansiyel riskleri azaltmak için yaptığı, aslında paradoksal olarak sonuçları daha kötü gösteren yaklaşım değişikliklerine yol açıyor olabilir. Örneğin, pediatrik uzmanlar, yalnızca GDM veya diğer risk faktörleri mevcut olduğunda neonatal hipoglisemi taraması yapmakta ve bu da analizlerde görüldüğü gibi, tek basamaklı testlerle daha fazla neonatal hipoglisemi tespit ve tedavisine yol açmaktadır. Bu durum, aynı zamanda görülen daha yüksek YDYBÜ kabul oranlarını da açıklayabilir.

Bu çalışmayla, iyi yürütülmüş iki RKÇ'nın yakın zamanda yayınlanması, doğum uzmanlarının hangi evrensel tarama yöntemini kullanacaklarına karar vermelerine yardımcı olmak için yüksek kaliteli verileri bir araya getirilmesine olanak sağlamıştır. Gözlemsel çalışmaları da içeren büyük örneklem boyutu, örnekleme 25.000 hastaya sınırlandıran RKÇ'larla saptanabileceğinden daha küçük farkları saptamak için güç sağlamıştır. Bu yaklaşım, her çalışma yönteminin güçlü yönlerinden yararlanılmasını sağlamıştır (altın standart olan RKÇ'lar günlük pratik uygulamaları daha iyi yansıtabilen pragmatik gözlemsel çalışmalara göre daha az genellenebilir olabilmektedir).

TJODist Bülteni

Bunların yanında bu çalışmanın bazı kısıtlı yönleri de mevcuttur. İki basamaklı test için uygunluk kriterleri, hem çalışmalar arasında heterojeniteyi azaltmak için, hem de klinikte en yaygın kullanılan kriterler olduğu için Carpenter-Coustan kriterlerini kullanan çalışmalarla sınırlandırılmıştır. Her ne kadar 37 hafta öncesi preterm doğum oranları gruplar arasında benzer olsa da, erken preterm (34. gebelik haftasından önce veya 28. gebelik haftasından önce) veya erken term (37-38 6/7 gebelik haftası) doğum oranlarını karşılaştırmak için birleştirilmiş veriler mevcut değildir ki bu veriler gözlemsel çalışmalar için gruplar arasındaki hipertansif bozuklukları ve RDS'deki farklılıkları açıklamaya yardımcı olabilirdi. Dört RKÇ'ın tümü, Amerika Birleşik Devletleri'nde, genel nüfusa kıyasla yüksek riskli bir nüfusa sahip büyük üçüncü basamak merkezlerde yürütülmüştür. Buna karşılık, gözlemsel çalışmaların yarısından fazlası uluslararası düzeyde hem akademik hem de devlet hastanelerinde yürütülmüştür. Her popülasyonun klinik özelliklerindeki büyük farklılıklar göz önüne alındığında, bazı ikincil sonuçların prevalansı, gözlemsel çalışmalar ve RKÇ'lar arasında önemli ölçüde farklıdır. Örneğin, RKÇ popülasyonunda neonatal hipoglisemi prevalansı yedi kattan daha fazladır ve gebeliğin hipertansif bozuklukları üç kattan daha fazladır. Muhtemelen büyük Hillier çalışmasının etkisinden dolayı, RKÇ'larda birincil sonuç için yayın yanlılığına dair kanıtlar vardır; ancak, yüksek kaliteli çalışmaların analizinde yayın yanlılığı gözlenmemiştir. Son olarak, tek basamaklı tarama testi ile GDM tanısındaki iki kat artışın uzun vadede kardiyometabolik sonuçlarda iyileşmeyle sonuçlanıp sonuçlanmadığı, temel literatürde veya bu meta-analizde yanıtlanmayan kritik bir soru olmaya devam etmektedir. Antenatal bakım, yaşam boyu bakımın önemli bir bileşeni olarak görülmelidir. Bu nedenle, bu metaanaliz, tek basamaklı testin tanısız yükünün gebelik sonuçlarındaki farklılıklara yansımadağını öne sürse de, elde edilen bilgi, ciddi sağlık sorunlarını azaltma stratejilerinde kullanılırsa, anne ve bebek için yine de önemli uzun vadeli faydalar verebilir. Halk sağlığı açısından büyük öneme sahip bu soruyu yanıtlamak için uzun vadeli çalışmalar gereklidir.

Bu çalışmanın sonuçları, tek basamaklı tarama testi ile GDM tanı ve tedavisinin daha yüksek oranda olmasına rağmen, tek basamaklı ve iki basamaklı test uygulanan hastalarda eşit LGA yenidoğan oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Bulgular, tek basamaklı testten kaynaklanan artan GDM teşhisi yükünü en aza indirmek için iki basamaklı testi desteklemektedir.

YÜKSEK ETKİNLİKLİ YARDIMCI ÜREME TEKNOLOJİ ÇAĞINDA, UTERİN KAVİTE VE FALLOPIAN TÜPLERİN MODERN DEĞERLENDİRMESİ

Modern Assessment Of The Uterine Cavity And Fallopian Tubes in The Era Of High-Efficacy Assisted Reproductive Technology

Kate Devine, M.D.,a,b Shelley Dolitsky, M.D.,a Inga Ludwin, M.D., Ph.D.,c,d and Artur Ludwin, M.D., Fertil & Steril 2022; 118:19-28.

Özetleyen: **Dr. İrem Usta Korkut**

Uterin kavite ve fallop tüplerinin değerlendirildiği modaliteler yüksek etkinlikli ART'nin öncesine dayanır ve modern dönemdeki hastalarda yeniden gözden geçirilmelidir. Bu özellikle infertil olmayıp embriyo transferine giden; örneğin, izole erkek faktörü için preimplantasyon genetik test yapılan veya aynı cinsiyetteki partnerler arasında resiprokal IVF yapılan veya gestasyonel taşıyıcılık hizmeti sağlayan gitgide büyüyen bir hasta popülasyonu için geçerlidir.

Ultrason, uterin kavite ve fallop tüplerinin değerlendirilmesi için etkili ve invazif olmayan bir araçtır. Salin ultrason, diyagnostik histeroskopi ile karşılaştırıldığında aynı kesinlikte ve daha az invaziftir. Özellikle Avrupa'da çeşitli kontrast ajanların kullanımı ile birlikte tubal açıklığın sonografik demonstrasyonu kolaylaşmaktadır. Bununla birlikte operatör ve değerlendirme yetenekleri tubal geçirgenlik için ultrason kullanımını ciddi olarak etkilemektedir.

Burada, biz uterin kavite ve fallop tüplerinin değerlendirilmesi için mevcut olan yöntemlerin, anatomik patolojiden potansiyel olarak şüphelenilmeyen hastalarda kullanılmasını tartışacağız.

UTERİN KAVİTE PATOLOJİSİ VE ART

Uterin kavite anomalisi, infertilite ile başvuran hastalarda %16.9 ve anormal uterin kanama ile başvuran hastalarda yaklaşık %40'dır (en sık polipler %13, submukozal leiomyomlar %2.9 ve adezyonlar %0.2).

Endometrial polipler fertilité üzerinde negatif etkili olabilir (Sıklığı ART öncesi histeroskopi olan kadınlarda %6 ile %32 arasındadır). Küçük bir randomize kontrollü çalışma, polipektomi sonrası daha yüksek gebelik oranlarını gösterse de, embriyo transferi öncesi polipektominin yararı kanıtlanamamıştır. Endometrial poliplerin endometrial reseptiviteyi negatif etkilediği düşünülür ve polipektominin fertilité sonuçlarını iyileştirici potansiyeli olduğu düşünülür.

Diğer uterin kavite anomalilerinin ART olmayan hastalardaki gebelik oranlarını etkilediği gösterilmiştir. Hooker ve ark tarafından yapılan bir çalışmada intrauterin sineşi olan hastalarda canlı doğuma giden konsepsiyona ulaşma zamanı artmıştır (15 vs 5 ay). Bununla birlikte halen infertilite yönetiminde intramural leiomyomların yönetimine ilişkin konsensüs yoktur. Ancak fertilité açısından kaviteyi distorsiyone eden fibroidlerin histeroskopik rezeksiyonunda konsensüs vardır. Sık görülmeyen uterin anomaliler, örneğin Müllerian anomaliler obstetrik sonuçlar üzerinde ciddi etki gösterir. Özellikle düşük, erken doğum, malprezentasyon, intrauterin gelişme geriliği ve anormal plasentasyona neden olabilir.

UTERİN KAVİTE DEĞERLENDİRMESİ

Transvajinal Ultrason

Uterin anatomisinin değerlendirilmesi için hızlı ve ucuz bir yöntemdir. Polipler ve uterin malformasyonlar için sensitivitesi %100 ila %44 arasındadır. TVUS, menstrüel siklus zamanından etkilenir. Bir çalışma, 1 ve 4. gün arasında düşük sensitivite (%28.2), 16-19. Günler arasında artmış yakalama oranı rapor etmiştir. Bu çalışmada foliküler fazda (1-12. Gün) 1 cm'den küçük hiçbir lezyon yakalanamamıştır. TVUS, ART öncesinde myometriyum

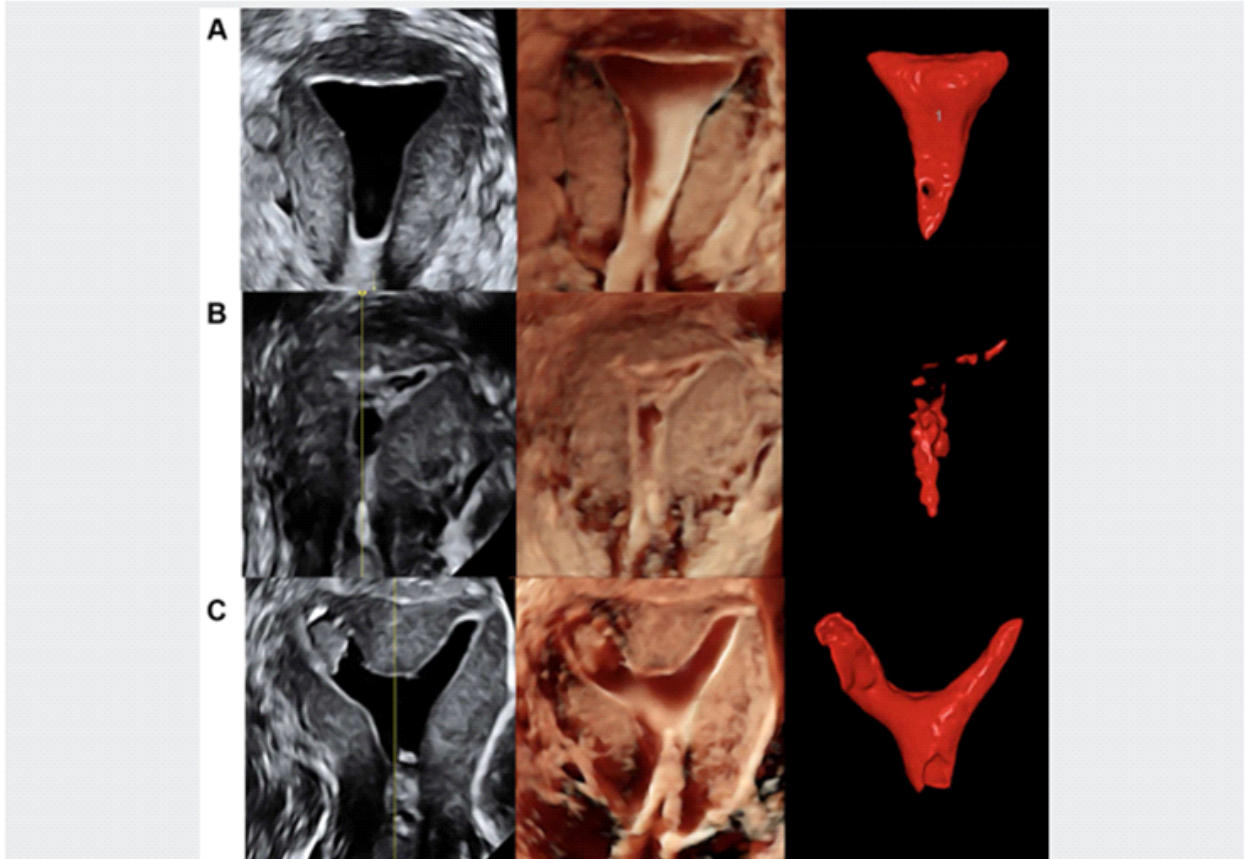
ve antral folikül sayısında vazgeçilmez bir değerlendirme sunar. Bununla birlikte uterin kavite değerlendirmesinde sensitivitesi suboptimaldir.

Sonohisterografi (SHG) veya Salin İnfüzyon Sonohisterografi (SİS)

Salin İnfüzyon Sonohisterografi'nin intrauterin patolojileri yakalama oranı TVUS'a kıyasla %87 ila %67 dir. Bir Cochrane metaanalizi, 2D ve 3D SİS arasında endometrial polip ve myomları yakalama konusunda fark göstermemiştir. Her iki metod da subfertil kadınlarda diyagnostik histeroskopi kesinliğine yaklaşır.

Bununla birlikte 3D SİS, histeroskopinin üzerinde tanısal avantaj sağlar. 3D SİS, uterus'un 3 ortogonal planda görüntülenmesine izin verir. Bu metod, submukoz ve intramural komponenti olan myomlara uygun cerrahi yaklaşımın seçilmesi için kesinlik sağlar. Bununla birlikte, tecrübeli ellerde adezyonların klasifikasyonu ve ciddiyetini haritalama olanağı sağlar. Konjenital uterin malformasyonların değerlendirilmesi için iyidir. Eksternal uterin konturun değerlendirilmesi tanısal histeroskopi ve HSG'ye kıyasla SİS için avantajdır, çünkü bikornuat ve septat patolojilerin ayırımına izin verir. SİS ayrıca normal, arkuat ve septat uterus gibi tartışılan konularda optimal ayırım sağlar.

FIGURE 1



Three-dimensional saline infusion sonohysterography coronal view of uteri. Three-dimensional saline infusion sonohysterography allows accurate assessment of the whole uterus and uterine cavity, allowing more comprehensive assessment than traditional methods like hysteroscopy and hysterosalpingography, which are limited only to uterine cavity.

Render modes: left column, gray scale and volume contrast imaging; center column, HDlive, a.k.a. virtual hysteroscopy; and right column, Automatic Volume Calculation software (SonoAVC).

Cases: top row (A), normal uterus with normal uterine cavity shape and volume; middle row (B), intrauterine synechiae and small uterine cavity volume due to presence of adhesions; and bottom row (C), septate uterus with endometrial polyp in the left part of the uterine cavity.

Devine. Modern pre-ART uterine and tubal assessment. Fertil Steril 2022.

Histeroskopi

Histeroskopi, uzun zamandır intrauterin patolojilerin tanısı ve tedavisi için altın standart olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte düşük kullanıcılar arası güvenilirlik, metodun altın standart olarak değerlendirilmesinde soru işareti doğurur. HSG ve SİS'e kıyasla daha pahalı, daha invazif ve daha konforsuz olabilir.

Öncesinde uterin faktör tanısı olmayan ve TVUS ve HSGD intrakaviter patolojiden şüphelenilmeyen hastalarda yapılan randomize çalışmada IVF öncesi histeroskopi ve histeroskopi yapılmayan hastalar gruplarına ayrılmış ve araştırmacılar histeroskopi yapılan hastaların %43'ünde anormal uterin patoloji bulmuşlardır ve rezekt etmişlerdir. Histeroskopi grubunda klinik gebelik oranları anlamlı olarak yüksektir. Fakat bu RCT prospektif olarak yapılmamış ve her patoloji sınıfından küçük bir örneklem grubunu incelemiştir.

En büyük ve en kaliteli RCT göstermiştir ki, ilk IVF öncesi veya 2-4 gebelik oluşturmayan embriyo transferi olan, normal TVUS sonucu bulunan hastalarda histeroskopi ile tespit edilen anomalilerin tedavisi canlı doğum oranlarını arttırmamıştır.

Bu veri ışığında normal TVUS sonucu olan hastalarda embriyo transferi sonrası rutin histeroskopi önerilmemektedir. Bununla birlikte SİS bu amaçla kullanılabilecek yüksek kesinlikli, maliyet etkin, hasta dostu bir yöntemdir.

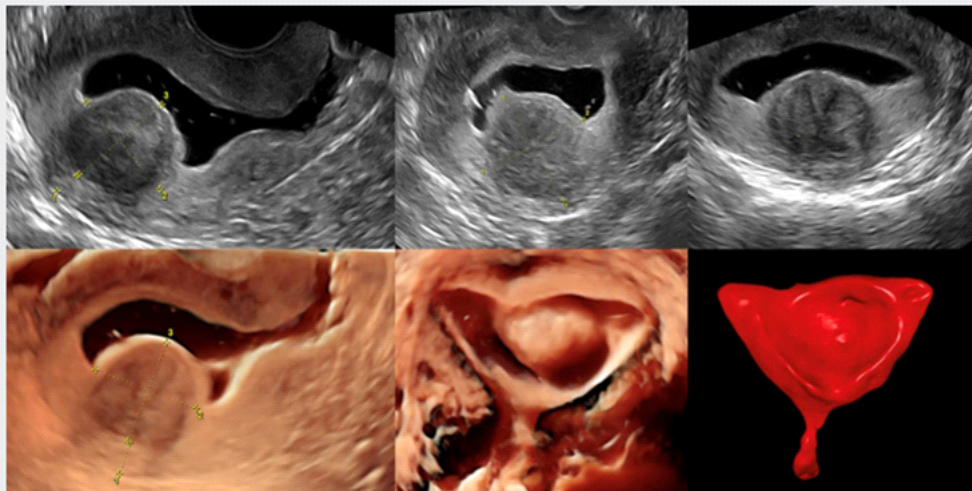
ART PLANLANAN HASTALARDA FALLOP TÜPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNİN ÖNEMİ

HSG Röntgenogramı ve Boya ile Laparoskopiden Modern Ultrasona

Amerika'da HSG infertilite için önerilen birinci seçenek testtir. Laparoskopi ile serviksten kontrast verilerek tüplerin direkt görüntülenmesi pelvik patoloji'den şüphelenilen ve cerrahi planlanan hastalarda seçenektir.

Ultrason temelli tubal açıklık testleri hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) özellikle Avrupa'da artan popülariteye sahiptir. HyCoSy ile modern TVUS infertilite değerlendirmesinde uterus, myometrium, endometrium, uterin kavite, ovaryumlar, folikül sayımı, fallop tüpleri, tubal açıklığı değerlendiren "tek çözüm merkezi" olma potansiyelindedir.

FIGURE 2



Three-dimensional saline infusion sonohysterography in the assessment of submucosal myoma. This method can determine suitability of submucosal myomas to hysteroscopic resection because it allows assessment of myoma penetration into myometrium, distance between myoma and uterine surface, and myoma size.

Devine. Modern pre-ART uterine and tubal assessment. Fertil Steril 2022.

Ultrason Tubal Açıklık Testlerinde Gelişen Kontrast Ajanlar

Normal salin çeşitli avantajları olan, ucuz, ticari olmayan bir kontrast ajandır. Çünkü anekoiktir (negatif) ve uterin kaviteyi göstermekte mükemmel bir ajandır. Fakat Fallop tüplerinin sınırlarını belirlemez. Salin infüzyonu, infüzyon sonrası Douglas'ta poş oluşturması nedeniyle en azından bir tüpün açık olduğunu göstermekte etkilidir. Kontrast maddeler tüplerden geçen hiperekoik (pozitif) imajlardır ve tüplerden abdominal kaviteye yavaş akış oluştururlar. Hiperekoik kontrastlar, hiperekoik intrakaviter ve endometrial lezyonların seçilebilirliğini azaltırlar. Bu nedenle, kavite değerlendirmesi için salinin birinci sıraya ve daha sonra Fallop tüplerinin değerlendirilmesi için hiperekoik kontrast kullanılması anlaşılabilir. Bu yöntemin ana sınırlayıcısı hareket eden hava balonları ve salinin berrak ve sabit bir görüntü sağlamamasıdır. Ayrıca yüksek derecede ekspertiz gerektirir. En önemli diagnostik kısıtlılık, tubal oklüzyon için düşük pozitif prediktif değer ve yüksek yanlış pozitiflik değeridir. Çeşitli ticari hiperekoik kontrast ajanlar (Echovist, SonoVue) sanılanın aksine diyagnostik kesinliği arttıramamıştır.

Köpük (Foam) formunda kontrast maddeler 10 yıl önce Avrupa'da kullanıma girmiş ve 2019 yılında tubal açıklıkta kullanım için FDA onayı almıştır. HyCoSy metodunun köpük ile kullanımı HyFoSy olarak adlandırılmıştır (Hysterosalpingo-Foam Sonography).

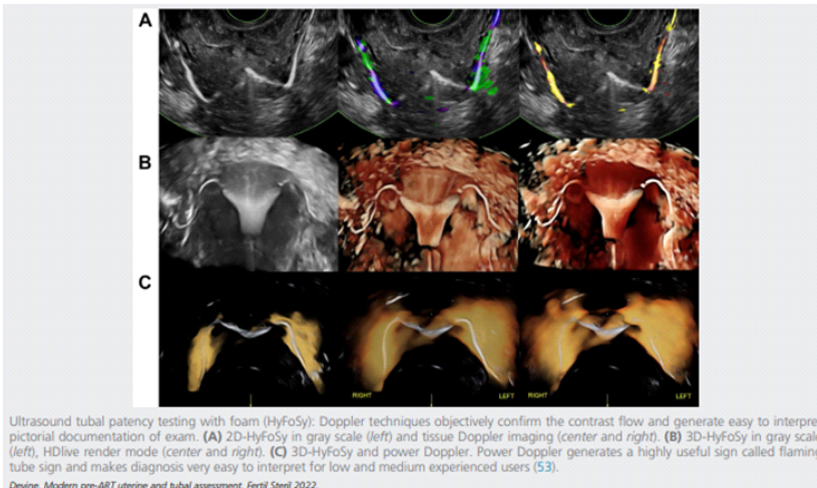
2D VE 3D HyFoSy ve Doppler HyFoSy

2D TVUS ile HyFoSy temel bir seçenektir. 3D veya Doppler imajlı HyFoSy eksper kullanıcılar tarafından tanımlanan ve standart görüntü oluşturmayı sağlayan, prob hareketi yeteneği gerektirmeyen Fallop tüpleri ve açıklığını değerlendirmeyi sağlayan bir yöntem olarak tanımlanmıştır. Ortalama seviyedeki operatörler için 2D/3D HyFoSy ile otomatik tarama belki daha iyi bir seçenek olabilir çünkü daha az operatör bağımlıdır ve daha az zaman gerektirir. HyCoSy/HyFoSy nin gözlemciler arası tekrarlanabilirliğini gösteren ilk çalışma gösterdi ki tubal açıklığın tanısında anlaşma oranı 2D sonografi ve köpük kullanımında düşük ($K = 0.55$), hava/salin kullanımında daha yüksek ($K = 0.67$), fakat power Doppler kullanımında oldukça iyidir ($K = 0.95$).

Aynı grup, bu yöntemlerin diagnostik kesinliği hakkında laparoskopi ile karşılaştırılmıştır. 2D hava/salin HyCoSy ve 2D/3D HyFoSy tubal açıklığın değerlendirilmesinde birbirlerinden anlamlı fark göstermemiştir. Fakat, her iki metod laparoskopik kromopertübasyondan anlamlı derecede daha düşük kesinlik göstermiştir.

HyCoSy ve HyFoSy genellikle iyi tolere edilir. Başlangıçta 350,000 foam ile yapılan prosedürde anlamlı komplikasyon bildirilmemiştir. Son zamanlarda 1 kutanöz küçük damar vaskülitisi bildirilmiştir ve bu ilk hipersensitivite reaksiyonudur. Fakat, komplikasyonlar kayıt altına alınmamış olabilir. HyCoSy esnasında bildirilen ilk intravazyon, kullanıma başlamasından 20 yıl sonradır.

FIGURE 3



TJODist Bülteni

HyCoSy/HyFoSy'nin Potansiyel Terapötik Faydaları

Son zamanlarda yapılan bir RCT, HyFoSy'nin daha az ağrılı olduğunu fakat HSG ile benzer gebelik oranları olduğunu göstermiştir. Fakat, ticari bias riskini ortadan kaldıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Fallop Tüplerinin Kalibresinin Değerlendirilmesi

Açık bir tüpü ve unilateral hidrosalpenks bulunan hastalar için cerrahi yönetim IVF olmadan gebelik elde etme şansını artırır. Bu grupta ART endikasyonu olan hastalar için hidrosalpenks varlığı bariz biçimde negatif etkilidir ve embriyo transferi öncesi hafifletilmesi gerekir. Randomize kontrollü çalışmalar hidrosalpenks yönetiminde cerrahi yapılan ve yapılmayan hastalarda IVF sonuçlarını karşılaştırmış ve cerrahi yapılması etkili bulunmuştur.

Hidrosalpenks tanısında düz ultrason düşük sensitiviteli iken TVUS'nin spesifitesi yüksektir. TVUS'de görünmeyen ancak HyCoSy/HyFoSy/SİS/HSGD tespit edilen hidrosalpenks'in cerrahi yönetiminin embriyo implantasyon başarısını artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Amerikan Ultrason Birliği hidrosalpenks'in HyCoSy'nin kesin bir kontraendikasyon olmadığını belirtmektedir. Bununla birlikte orijinal çalışmalar hidrosalpenksin HyCoSy için göreceli bir kontrendikasyon olabileceğini söylemektedir. Kontrast madde verilmesi enfeksiyon riskini artırıp hidrosalpenks oluşumunu artırabilir; fakat işlemle ilişkili pelvik enflamatuvar hastalık son derece düşüktür.

SONUÇ

Yeni ART çağında özellikle non-infertil bir hastaya embriyo transferi planlandığında uterin kavite ve fallop tüplerinin değerlendirilmesi için optimal yönetimin ne olduğu konusunda veri yetersizdir.

Fallop tüplerin açıklığının gösterilmesi infertilite tedavisi öncesi ilk basamaktır. HSG ve laparoskopi tarihsel olarak uygulanagelmiştir. Güncel veri kontrast infüzyonu ile tubaların sonografik değerlendirmesinin mükemmel kesinlik ve tolerebilite ile özellikle deneyimli merkezlerde yapılabileceğini işaret etmektedir. 3D Doppler kesinliği arttırmaktadır. Bu diagnostik modalite, pelvik anatomi değerlendirmesini sağlaması ve HSG ile benzer fekundite sonuçları ile "tek çözüm noktası" olma potansiyeline sahiptir.

Bizim görüşümüz, 3D ultrason eğitimi üreme endokrinolojisi ve infertilite programlarında standart olmalıdır. HyCoSy eğitimi verilmesi gündeme alınmalıdır. Bu modalite HSG'ye olan bağımlılığı düşürme potansiyeline sahiptir. HSG genelde güvenli olmakla birlikte ekstra zahmet ve maliyet getirmektedir.

FIGO EVRE I - GRAD 2 VE 3 ENDOMETRİÖİD TIP ENDOMETRİAL ADENOKARSİNOM TANILI PREMENOPAZAL HASTALAR İÇİN OVERLERİN KORUNMASI GÜVENLİ MİDİR?

Safety of ovarian preservation for premenopausal patients with FIGO stage I grade 2 and 3 endometrioid endometrial adenocarcinoma.

Nasioudis D, Mastroyannis SA, Ko EM, et al. International Journal of Gynecologic Cancer, 2022;32:1355-1360.

Özetleyen: **Dr. Harika Yumru Çeliksoy**

Link: <https://ijgc.bmj.com/content/32/11/1355>

GİRİŞ

Endometrium kanseri en sık izlenen kadın üreme sistemi malignitesi olup, özellikle premenopozal kadınlarda obezite artışına sekonder olarak giderek artmaktadır. Erken evrede standart cerrahi yaklaşım histerektomi, bilateral salpingooferektomi (BSO) ve lenf nodu diseksiyonudur. BSO yapılarak, varsa okült over metastazlarını çıkartmak ve östrojen üretimi azaltmak amaçlanır.

NCCN kılavuzları, evre IA veya IB endometrium kanseri olan premenopozal kadınlar için overlerin korunmasının güvenli olabileceğini ve kansere bağlı mortalite artışıyla ilişkili olmadığını belirtmektedir. ESGO-ESMO kılavuzları, uterus dışında hastalık kanıtı olmayan ve düşük gradlı bir endometrioid tümörü olan ve myometriumun <%50'sini işgal eden <45 yaşındaki premenopozal hastalarda overlerin korunmasının düşünülebileceğini söylemektedir. Bununla birlikte, çalışmalarda grad 2/3 tümörü olan hasta grubunun az sayıda olması nedeniyle, overlerin korunmasının güvenliğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır.

FIGO evre I grad 2 ve 3 endometrioid endometrial karsinomlu hastalarda overleri korumanın sonuçlarını araştırmak ve evre I hastalarda izole adneksiyel metastaz insidansını değerlendirmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

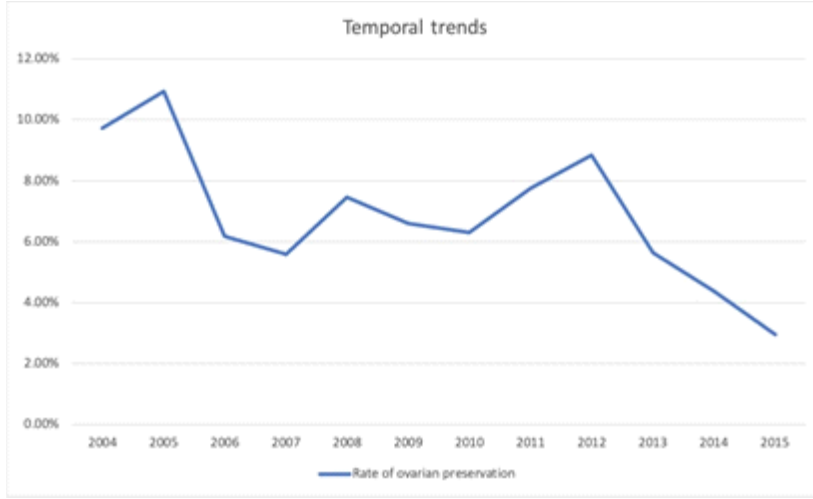
YÖNTEM

Ulusal Kanser Veri Tabanında, Ocak 2004- Aralık 2015 arasında, FIGO evre I endometrioid tip endometrial adenokarsinom tanısı alan ≤ 45 yaşındaki hastalar tarandı. Ek tümör öyküsü olmayan, Grad 2/ 3 olup, histerektomi yapılan (lenfadenektomili veya lenfadenektomisiz) ve en az 1 aylık takibi olan hastalar ileri analiz için seçildi. BSO yapılanlar ve overleri korunan hastalar belirlendi.

Ek olarak, Ulusal Kanser Veri Tabanında 2010-2015 yılları arasında klinik evre I grad 2/ 3 endometrioid tip endometrial adenokarsinom tanısı alan, başka bir tümör öyküsü olmayan, lenfadenektomi ile birlikte histerektomi ve BSO uygulanan, neoadjuvan almayan hastalar belirlendi ve izole over metastazı insidansı hesaplandı.

SONUÇLAR

Toplam 2941 hasta dahil edildi; 200 (%6.8) hastada overler korunmuştu. **Şekil 1**'de zamana göre overlerin korunma oranları gösterilmiştir.



Şekil 1 Evre I grad 2/3 endometrioid adenokarsinomlu premenopozal hastalarda over korumanın trendi

BSO yapılanlara kıyasla, overleri korunan hastalar daha gençti (medyan 39 - 41 yaş, $p < 0.001$). 35 yaş altı , 35-40 ve 41-45 yaşındaki hastalarda over koruma oranı sırasıyla %11,1 (52/468), %6,8 (65/951) ve %5,5 (83/1522) idi. İki grup arasında demografik ve patolojik özellikler açısından fark yoktu (Tablo 1). Bununla birlikte, over korunan hastalarda lenfadenektomi oranı daha düşüktü (%52 vs %76,2, $p < 0.001$). Grad 2 ($n=163$, %6,6) ve grad 3 ($n=37$, %7,7) tümürlü hastalarda over koruma oranı benzer ($p=0,38$) olup; BSO yapılan ve yapılmayan hastalar için adjuvan radyoterapi oranı sırasıyla %16,9 ve %17 idi ($p=0.97$). Radyoterapi alan hastaların %70'ine brakiterapi ($n=348$), %20'sine ($n=94$) eksternal radyoterapi ve %10'una ($n=54$) her ikisinin kombinasyonu uygulandı. Radyoterapi alan hastalar arasında, eksternal radyoterapi (brakiterapi ile veya tek başına) kullanımı, BSO yapılan ve yapılmayan hastalar arasında benzerdi (%38,2 vs %29,2, $p=0,27$).

BSO uygulanan ve uygulanmayan hastaların medyan takip süresi sırasıyla 61,7 ay ve 68,3 ay idi. BSO yapılan ve yapılmayan hastalar arasında genel sağkalım açısından fark yoktu ($p=0.94$); 5 yıllık oranlar sırasıyla %96,6 ve %97 idi (Şekil 2).

Hastanın sağlık sigortası, komorbidite varlığı, lenfadenektomi, hastalık alt evresi, tümör boyutu ve gradı kontrol edildikten sonra da, overlerin korunması daha kötü sağkalım ile ilişkili değildi ((HR) 0,92, %95 CI 0,47- 1,84). Adjuvan radyoterapi alan hastalar hariç tutulduktan sonra, BSO yapılan ve yapılmayanlar arasında yine genel sağkalım farkı yoktu ($p=0,33$); 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %97,1 ve %100 idi. Grad 2 ($p=0,75$; 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %97,7 ve %99,2) veya grad 3 ($p= 0,73$; 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %90,6 ve %88,2) hastalar için BSO yapılan ve yapılmayan arasında genel sağkalım farkı yoktu. Myometrial invazyonun derinliği %50'den az olanlar ($p=0,71$; 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %96,7 ve %97,2) ve %50'den fazla olanlar ($p=0,27$; 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %96,2 ve %100) olarak bakıldığında da genel sağkalım, BSO uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında benzerdi.

Histerektomi ve BSO yapılan klinik evre I grad 2 (%72,8) veya grad 3 (%27,2) olup, son patolojide lenfovasküler invazyon (LVSI), lenf nodu durumu, tümör boyutu, pozitif sitoloji ve hastalığın yaygınlığı verilerine ulaşılabilen toplam 9407 hasta belirlendi. Mevcut kohortta, %23,6'sında LVSI pozitif bulunurken, lenf nodu

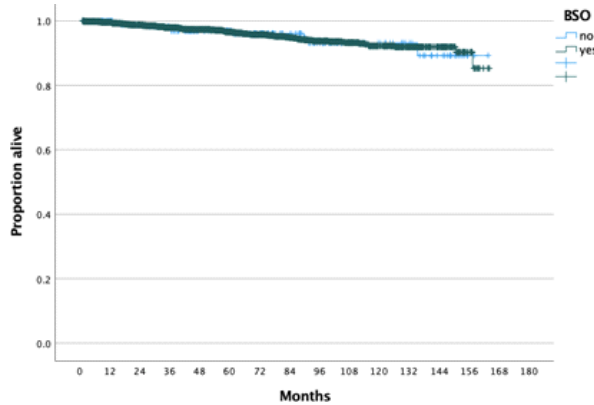
TJODist Bülteni

metastazı ve pozitif peritoneal sitoloji oranı sırasıyla %5,8 ve %7 idi. Son patolojide 9113 (%96,9) hastada uterusu sınırlı hastalık bulunurken, toplam 108 (%1,1) hastada izole adneksiyel metastaz saptandı. Ek olarak, 52 hastada adneks tutulumu olmaksızın uterusun serozaya uzanan hastalık, 33 hastada evre IIIA (diğer) ve 81 hastada parametriuma (evre IIIB) veya diğer karın içi organlara (evre IVA) yayılan hastalık vardı. Bu vakalar, ikili lojistik regresyon analizinin dışında tutuldu. Tümör gradı değil ancak; LVSI varlığı (OR 2,70, %95 CI 1,77 - 4,13), pozitif peritoneal sitoloji (OR 4,29, %95 CI 2,74 - 6,72), premenopozal dönem (OR 3,13, %95 CI 1,95 - 5,02), lenf nodu metastazı (OR 2.74, %95 CI 1.68-4.46) ve >4 cm tümör boyutu (OR 2.63, %95 CI 1.13- 6.13) izole adneksiyel metastazların varlığı ile ilişkili bulundu.

Table 1 Clinico-pathological and demographic characteristics of the patient population

	BSO (n=2741)	OP (n=200)	P value
Age (median)	41 years	37 years	<0.001
Race			0.75
White	2209 (80.6%)	157 (78.5%)	
Black	274 (10%)	23 (11.5%)	
Other/unknown	258 (9.4%)	20 (10%)	
Comorbidities			0.10
No	2110 (77%)	164 (82%)	
Yes	631 (23%)	36 (18%)	
Insurance			0.61
Private	1987 (72.5%)	139 (69.5%)	
Government	489 (17.8%)	41 (20.5%)	
Uninsured/unknown	265 (9.7%)	20 (10%)	
LND			<0.001
Yes	2079 (76.2%)	103 (52%)	
No	648 (23.8%)	95 (48%)	
Tumor size			0.079
<2 cm	382 (13.9%)	26 (13%)	
2-4 cm	580 (21.2%)	43 (21.5%)	
>4 cm	967 (35.3%)	56 (28%)	
Unknown	812 (29.6%)	75 (37.5%)	
Grade			0.38
Grade 2	2299 (83.9%)	163 (81.5%)	
Grade 3	442 (16.1%)	37 (18.5%)	
Stage			0.73
IA	2340 (85.4%)	173 (86.5%)	
IB	319 (11.6%)	20 (10%)	
INOS	82 (3%)	n<10	
Radiation therapy			0.97
Yes	463 (16.9%)	34 (17%)	
No	2278 (83.1%)	166 (83%)	

BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; INOS, stage I not otherwise specified; LND, lymphadenectomy; OP, ovarian preservation.



Şekil 2 Evre I grad 2/3 endometrioid adenokarsinomlu premenopozal hastaların genel sağkalımı; bilateral salpingo-ooferektomi performansına göre sınıflandırılmıştır.

TARTIŞMA

Ana Sonuçların Özeti

FIGO evre I grad 2/ 3 endometrioid tip endometrial karsinomlu geniş bir premenopozal hasta kohortunda, over koruma oranı düşüktü (%6.8). Yaklaşık 5 yıllık bir takipten sonra genel sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi bulunmadı. Ek olarak, BSO uygulanan klinik evre I olan geniş bir hasta kohortuna dayalı olarak, izole over metastazı insidansı düşüktü (%1.1) ve bu durum tümör gradı ile değil de; pozitif lenf nodu, LVSI ve peritoneal sitoloji gibi diğer risk faktörlerinin varlığı ile ilişkili bulundu.

Literatür Taraması

Endometrial kanserli premenopozal hastalarda overlerin korunmasının onkolojik güvenliği daha önce birkaç retrospektif çalışma ile araştırılmıştır. Veri tabanı analizinde, evre I endometrium kanseri olan ≤ 45 yaşında 3269 hasta tanımlanmış olup; 402'sinde (%12) overler korunmuştur. Multivaryant analizde, tümör gradının düşük olması over koruma olasılığını arttırdığı izlenirken; BSO yapılan hastalarla karşılaştırıldığında, overleri korunanlarda daha kötü bir genel sağkalım (HR 0.68, %95 CI 0,34- 1,35) veya kansere özgü sağkalım (HR 0,58, %95 GA 0,14 ila 2,44) izlenmemiştir. Bununla birlikte, bu çalışma grad 2 veya 3 olup overleri korunan yalnızca 58 ve 11 (sırasıyla) hastayı içermektedir. Öte yandan, Japonya'da evre I grad 1/ 2 endometrioid karsinomlu 495 premenopozal hastadan oluşan bir kohortta, overlerin korunması hastaliksiz sağkalımın azalmasıyla ilişkilendirildi (HR 5.2, %95 CI 1.56 - 17.46, $p=0.007$), ancak yine de nüksler yüksek oranda tedavi edilebilir olduğundan genel sağkalımda azalma ile ilişkili bulunmadı ($p=0.99$)

Çok merkezli başka bir çalışmada, Lee ve ark. klinik erken evre endometrioid kanseri olan 495 hastayı analiz etti; over korunan 176 hasta vardı (grad 2 olan 40 hasta ve grad 3 olan üç hasta dahil). Genel veya nüksüz sağkalım açısından hiçbir fark bulunmadı. Over korunan grupta dört hastada nüks görüldü, ikisinde grad 2 tümör vardı; ancak her ikisinde de evre II hastalık ve LVSI vardı.

Çalışma süresi boyunca over koruyucu yaklaşımda bir azalma gözlemledik. Bu durumun hastalar için bir uygulama değişikliği veya artan hormon replasman tedavisi kullanımı ile ilişkili olup olmadığı açık değildir.

Overlerin korunmasıyla ilgili başka bir endişe kaynağı da, eşlik eden primer over kanseri veya over metastazlarının varlığıdır. Endometrial kanser için histerektomi uygulanan 45 yaş altı 102 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, yüksek oranda (%25, $n=26$) eşlik eden over patolojisi bildirilmiştir; metastaz olarak sınıflandırılan üç vaka ve eş zamanlı primer over malignitesi olarak 23 vaka. İlginç bir şekilde, dört (%15) hastanın ameliyat öncesi görüntülemesi normalken, dört (%15) hastanın da intraoperatif değerlendirmede normal overleri vardı. Diğer bir retrospektif çalışmada ise 260 hastanın 19'unda (%7,3) over malignensi birlikteliği saptanmış (12 vaka metastatik ve yedisi senkron primer). Bu hastalardan sadece ikisinde (%0,97) normal intraoperatif bulgular izlenmiş. Son moleküler veriler, senkronize over tümörlerinin çoğunluğunun aslında bir uterus primerinden gelen yavaş yayılan hücreler olduğunu gösteriyor.

Çalışmamızda, klinik evre I hastalığı olan hastalar arasında izole over metastazı insidansı, daha önce bildirilenden daha düşük, yaklaşık %1 idi. Endometrial kanserli 802 hastayı içeren yeni bir retrospektif çalışmada, 49 hastada (%6.2) adneksiyel tutulum vardı; bunların 12'sinde ameliyat öncesi şüpheli görüntüleme ve iki hastada ameliyat sırasında şüpheli bulgular vardı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde LVSI (OR 3.24, $p=0.005$) ve lenf nodu metastazları (OR 3.41, $p=0.004$) ile endometrioid olmayan histoloji (OR 2.66, $p=0.017$) adneksiyel tutulumla ilişkiliydi. Herhangi bir grad endometrioid tümörü olan hastalar arasında adneksiyel tutulum insidansının (3.1%, 21/656), endometrioid olmayan tümörü olanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu not edilmelidir.

İntraoperatif muayenede veya preoperatif görüntülemeye gros pelvik hastalığı olmayan endometrioid tümör tanısı alan 759 hastayı içeren başka bir retrospektif çalışmada, 38 hastada over patolojisi bulundu (%2 over metastazları ve %3 senkron over karsinomu vardı). Yalnızca premenopozal hastalara odaklanan iki çalışmada, yazarlar düşük oranda over tutulumu bildirdiler (sırasıyla %4,2 ve %4,5); her iki çalışmada da derin myometriyal invazyon, over tutulumu ile ilişkilendirilmiştir. Yakın zamanda, Chen ve ark., klinik evre I endometrioid karsinomlu, histerektomi ve BSO uygulanan 511 premenopozal hastadan alınan verileri analiz etti ve benzer bir over tutulumu insidansı bildirdiler (%4,5). Yazarlar ameliyat öncesi görüntülemeye myometrial invazyonun derinliğini ve yüksek CA125 düzeyini, over tutulumunun bağımsız bir göstergesi olarak tanımladılar.

Tablo 2'de yer alan çalışmaların toplamında grad 2 tümörü olanlarda (n=1696) adneksiyel tutulum %5,8 oranında bulundu; ancak, grad 3 tümörü olanlarda (n=1348) adneksiyel tutulum insidansı daha yüksekti (%13.3).

Study	Grade 2		Grade 3		
	N	Patients with adnexal involvement	N	Patients with adnexal involvement	
Ignatov et al 2018 ²²	948	40	460	71	Pre/post menopausal
Pan et al 2011 ²⁵	n/a	n/a	256	8	Pre/post menopausal
Gilani et al 2011 ²⁴	95	12	31	5	Pre/post menopausal
Takehima et al 1998 ²⁸	122	6	64	3	Pre/post menopausal
Kinjyo et al 2015 ¹⁹	12	3	7	1	Premenopausal only
Chen et al 2021 ²¹	n/a	n/a	28	3	Premenopausal only
Baiocchi et al 2021 ¹⁷	n/a	n/a	256	24	Pre/post menopausal
Juhász-Böss et al 2012 ²³	159	17	48	13	Pre/post menopausal
Gemer et al 2004	11	0	5	1	Pre/post menopausal
Lee et al 2007 ¹²	63	5	22	2	Pre/post menopausal
Akbayir et al 2012	218	10	87	11	Pre/post menopausal
Walsh et al ¹⁵	31	5	7	2	Premenopausal only
Kuwabara et al 2004 ²⁷	n/a	n/a	74	16	Pre/post menopausal
Sun et al 2013 ⁵	37	1	3	19	Premenopausal only
Total	1696	99 (5.8%)	1348	179 (13.3%)	

n/a, not available.

Overlerin korunması düşünülen hastalara, eş zamanlı ve metakron over kanseri riskleri konusunda da dikkatli bir şekilde danışmanlık yapılmalıdır. 50 yaşından genç, evre I endometrioid endometrial karsinoması olan ve over korunarak histerektomi uygulanan 1322 hastayı içeren yakın tarihli bir veri tabanı analizinde, 16 (%1.2) hastada over kanseri kümülatif insidansı 5 ve 10 yıllık için sırasıyla %1 ve %1.3 idi. Vakaların %75'inin evre I olduğu ve 11 yıllık takip sonrasında over kanseri ölümü bildirilmediği not edilmelidir. Japonya'da yapılan başka bir çalışmada, over korunan hastalarda metakron over kanseri riski artmıştır (OR 7.2, %95 CI 1.35-37.55, p=0.021). Metakron over karsinomu için daha yüksek risk taşıyan bireylerin belirlenerek, genetik testlerin gerçekleştirilmesi ve ayrıca menopozdan sonra overlerin alınması bu riski potansiyel olarak azaltabilir.

Çalışmanın güçlü ve zayıf yanları

Çalışmanın en belirgin gücü, ABD'de yeni teşhis edilen tüm kanser vakalarının %70'ini kapsayan ve dolayısıyla gerçek dünyadaki uygulamaları yansıtan hastane tabanlı bir veri tabanından elde edilen çok sayıda hastayı kapsamasıdır. Ek olarak, medyan takip, genel sağkalımı etkileyecek nüksleri yakalamak için yeterliydi. Çalışmanın zayıf yanları ise, öncelikle merkezi bir patoloji incelemesi olmadığından, tümör ve evrenin olası yanlış sınıflandırmaları göz ardı edilemez. Ayrıca Ulusal Kanser Veri Tabanı, tümörün nüksetmesine ilişkin

TJODist Bülteni

ayrıntıları toplamaz ve bu da hastalısız sağkalım ve nüks paternlerindeki farklılıkların analiz edilmesini engeller. Ayrıca, gerçekleştirilen ameliyat öncesi görüntüleme sonuçları ve bireysel genetik veriler mevcut değildi. Ek olarak, eş zamanlı olarak ooferektomi uygulanmayan hastalarda over transpozisyonu olup olmadığı doğrulanamadı. Benzer şekilde, bu hastaların hormonal işlevlerine ilişkin hiçbir veri mevcut değildi. Cerrahi lenf nodu değerlendirmesi yapılan hastalar için, sentinel lenf nodu haritalaması veya tam lenfadenektomi yapılanlar belirlenemedi. Son olarak, adneksiyel tutulumun varlığı ile ilişkili faktörler değerlendirilirken, myometriyal invazyonun derinliği ve servikal tutulumun varlığı çıkarılamamıştır.

SONUÇ

Bu çalışma, grad 2/3 endometrioid tümörü olan premenopozal kadınlara over korumanın nadiren önerildiğini, öte yandan over korumanın genel sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olduğuna dair bir kanıt olmadığını gösterdi. Bununla birlikte, over korunan hasta sayısının azlığı göz önüne alındığında, grad 3 olan veya >%50 myometriyal invazyonu olan hastalarda sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Grad 2/3 tümörü olan hastalarda over metastazı insidansı düşüktür ve lenf nodu metastazı, LVSI ve pozitif peritoneal sitoloji gibi ek risk faktörlerinin varlığı ile ilişkilidir. Okült senkron /metakron over karsinomu riskine ilişkin kapsamlı danışmanlığın ardından, dikkatle seçilmiş ve motive olmuş hastalara yumurtalık koruması potansiyel olarak önerilebilir.

Myometriyal invazyonun derinliğine odaklanan ameliyat öncesi görüntüleme ve genetik testler over korumak için uygun adayların seçilmesine yardımcı olabilir. Ek olarak, ekstra-uterin hastalık ve anormal görünen overlerin varlığını dışlamak için kapsamlı bir intra-operatif değerlendirme ve myometrial invazyonun derinliği ve servikal tutulum için frozen patolojik incelemenin yanı sıra intraoperatif peritoneal sitoloji bakılması, over metastazı için yüksek risk taşıyan hastaları daha iyi belirleyebilir ve histerektomi sırasında overlerin hemen çıkarılmasını sağlayabilir.

Sonuç olarak, özellikle grad 2 tümörü olan hastalarda genel sağkalım üzerinde net bir olumsuz etki bulunmadı. Grad 3 tümörü olan hastalar için over korunmasını destekleyen kanıtlar ise zayıftır.

POSTMENOPAZAL OSTEOPOROZ YÖNTEMİ: KLİNİK PRATİK KILAVUZU

MANAGEMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. COMMITTEE ON CLINICAL PRACTICE GUIDELINES–GYNECOLOGY. THIS CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS DEVELOPED BY THE ACOG COMMITTEE ON CLINICAL PRACTICE GUIDELINES–GYNECOLOGY IN COLLABORATION WITH JOANN V. PINKERTON, MD; DAVID CHELMOW, MD; AND CATHERINE T. WITKOP, MD, MPH.

Özetleyen: **Dr. Ayşe Özge Şavklı**

ÖZET

Amaç: Postmenopozal osteoporoz tedavisi için güncel kanıta dayalı öneriler sunmak.

Hedef Popülasyon: Primer osteoporozu olan postmenopozal hastalar.

Yöntem: Bu kılavuz, ACOG Klinik Uygulama Kılavuzları Komitesi tarafından atanan iki kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ve bu konuda uzman dış branş uzmanı tarafından öncül bir protokol olarak geliştirilmiştir. ACOG tıp kütüphanecileri Cochrane Library, Cochrane Collaboration Registry of Controlled Trials, EMBASE, PubMed ve MEDLINE içerisinden biricil makaleleri tarayarak kılavuzu tamamlamıştır. Tam metin tarama aşamasını geçen çalışmalar standartlaştırılmış dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre yazı ekibinden iki yazar tarafından değerlendirilmiştir. Dahil edilen çalışmalara kalite analizi, modifiye edilmiş bir GRADE (Önerilerin Derecelendirilmesi, Değerlendirme, Geliştirme ve Değerlendirme) yöntemi ile kanıtları yorumlamak ve tavsiye ifadelerine dönüştürmek için uygulandı.

Tavsiyeler: Bu Klinik Uygulama Kılavuzu, kimlere osteoporoz farmakoterapisi başlanması gerektiğine, mevcut farmakoterapi seçeneklerinin yararları ve risklerine, tedavinin izlenmesi, takip ve postmenopozal osteoporozun yönetiminde kalsiyum ve D vitamininin rolüne dair güncellenmiş veriler içerir.

GİRİŞ

Osteoporoz, düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik kütlesi, kemik kalitesinde mikromimari bozulma ve kırılmaya karşı hassasiyeti artıran yaygın jeneralize bir iskelet hastalığıdır. Kırıklar gelişene kadar sessiz seyreden bir hastalıktır. 50 yaş ve üzeri kadınların yaklaşık %71'inde osteoporotik kırık gelişir. Osteoporoz ve artmış veya yüksek kırık riski, tarama ve risk değerlendirmesi ile belirlenebilir. Kemik kaybı farmakolojik tedavi ile yavaşlatılabilir veya önlenir. ACOG'un 2012'de yayınladığı Osteoporoz Klinik Uygulama Bülteninden beri, osteoporoz tedavisinde; bifosfonatların aralıklı kullanımının muhtemelen nadir görülen yan etkileri azaltabileceği ve yeni ilaçların geliştirilmesi ile daha hedefe yönelik tedavi sağlamaya yönelik gelişmeler olmuştur. Bu klinik uygulama kılavuzunun amacı postmenopozal osteoporoz yönetimi için kanıta dayalı klinik öneriler sunmaktır. Osteoporozun önlenmesi, taraması ve tanısı için ACOG ayrı bir klinik uygulama rehberi hazırlamıştır.

ÖNERİLERİN ÖZETİ

Farmakoterapi Adayları

Hastaya osteoporoz için ilaç tedavisi başlamadan önce, kemik kaybının sekonder nedenleri açısından değerlendirilmelidir. (İyi Uygulama Noktası)

ACOG kırık riski yüksek olan hastalara farmakolojik osteoporoz tedavisi önermektedir. (Güçlü Öneri, Yüksek Kanıt Değeri)

Farmakoterapi Seçenekleri

ACOG, yüksek kırık riski olan postmenopozal hastaların çoğu için başlangıç tedavisi olarak bifosfonatları önermektedir. (Güçlü Tavsiye, Yüksek Kaliteli Kanıt) ACOG, oral bifosfonatlarla 5 yıllık tedaviden veya intravenöz zoledronik asitle 3 yıllık tedaviden sonra stabil olan düşük-orta riskli hastalarda, ilaç tatiline izin vermek için bifosfonatların kesilmesini önerir. Yüksek kırık riski olan hastalarda; oral bifosfonatlar için 10 yıla kadar veya intravenöz zoledronik asit için 6 yıla kadar daha uzun tedavi önerilmektedir. (Koşullu Tavsiye, Düşük Kaliteli Delil)

ACOG, 6 ayda bir subkutan uygulamayı tercih eden yüksek kırık riski olan postmenopozal hastalarda başlangıç tedavisi olarak denosumab kullanılmasını önermektedir. (Güçlü Tavsiye, Yüksek Kaliteli Kanıt) Denosumab tedavisini bırakan hastalarda, başka bir antirezorptif ajanla tedaviye geçilmelidir. (İyi Uygulama Noktası)

ACOG, venöz tromboemboli riski düşük olan ve önemli vazomotor semptomları olmayan, yüksek vertebra kırığı ve meme kanseri riski taşıyan postmenopozal hastalar için raloksifen önermektedir. (Koşullu Tavsiye, Yüksek Kaliteli Delil) ACOG, çok yüksek kırık riski altında olan veya antirezorptif tedavi alırken kırıkları devam eden veya önemli kemik kaybı olan hastalarda 2 yıla kadar postmenopozal osteoporoz tedavisi için paratiroid hormon analogları olan teriparatid ve abaloparatid'i önermektedir. (Güçlü Tavsiye, Yüksek Kaliteli Kanıt)

ACOG, kardiyovasküler hastalık veya inme riski yüksek olmayan ve kırık riski çok yüksek olan veya başka tedavilerin uygulanıp etkili olmadığı hastalarda; 1 yıla kadar postmenopozal osteoporoz tedavisi için sklerostin bağlayıcı inhibitör romosozumab'ı önermektedir. (Güçlü Tavsiye, Orta Kaliteli Kanıt)

Tedavi İzlemi

ACOG, klinik koşullara bağlı olarak, bulgular stabil olana kadar osteoporoz farmakoterapisi sırasında her 1-3 yılda bir dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) testi yapılmasını önerir. (Koşullu Tavsiye, Orta Kaliteli Delil)

Farmakolojik Olmayan Yönetim: Kalsiyum ve D Vitamini

Osteoporoz farmakoterapisi alan hastalara ve farmakolojik tedaviyi tolere edemeyen postmenopozal osteoporozlu hastalara diyet (tercihen), takviye veya her ikisi yoluyla önerilen günlük kalsiyum ve D vitamini miktarını tüketmeleri konusunda danışmanlık yapın. (İyi Uygulama Noktası)

KLİNİK GENEL BAKIŞ

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yaşından büyük her iki kadından biri osteoporotik kırık yaşayacaktır. Vertebral veya vertebra dışı kırık yaşayan menopoz sonrası kadınlar, sonraki 1-2 yıl içinde başka bir kırık yaşama riski altındadır. Buna rağmen, 60 yaş ve üstü kadınların sadece %24'ü kırıktan sonraki ilk yıl içinde osteoporoz tedavisi almaktadır .

Sağlık Eşitsizlikleri

Siyah kadınların beyaz kadınlara kıyasla osteoporoz tedavisi alma olasılığı önemli ölçüde daha düşüktür. Birinci basamak sağlık hizmeti alan 60 yaş ve üzeri 1.000 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, Afrikalı Amerikalı kadınlar teşhisten sonra osteoporoz tedavisi için beyaz kadınlara göre daha az reçete almıştır (%79.6'ya karşı %89.2, P<.05). REGARDS (Geographic and Racial Differences in Stroke) çalışmasından elde edilen verilerin ikincil bir analizinde, osteoporozlu ve kendini Afro- Amerikalı olarak tanımlayan kadınların

TJODist Bülteni

tedavi alma olasılıkları, beyaz olarak tanımlananlardan daha azdı. Kadın Sağlığı Girişimi çalışmasından elde edilen verilerin post hoc analizinde, osteoporozlu siyah kadınların tedavi görme olasılıkları beyaz kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha düşüktü (olasılık oranı 0,55; %95 GA 0,41-0,72), oysa beyaz kadınlar arasındaki tedavi oranları ve Hispanik kadınlar benzerdi. Majör kırıktan sonraki sonuçlara ilişkin bir çalışmada, siyah kadınların 1 yıllık mortalite (%19,6'ya karşı %15,4; P,001); yoksulluk (%2,4'e karşı %2,0; P5,006) oranları beyaz kadınlara kıyasla daha yüksekti; ölüm, güçsüzlük ve yoksulluk parametrelerini birleştiren çalışmada da yüksekti (%24,6'ya karşı %20,2; P,0,001). Bu çalışmalar osteoporoz tedavisi ve sonuçlarında hasta düzeyinde gözlemlenen farklılıkların altında yatan nedenleri araştırmamış olsa da, sağlık hizmetlerindeki ırksal eşitsizlikler yapısal, kurumsal ve bireysel düzeylerde ırkçılık ve ayrımcılığı yansıtmaktadır. Sağlık kurumlarının coğrafi olarak farklı mevcudiyeti, kişinin kendi dilinde veya sağlık okuryazarlığı düzeyinde sağlık hizmeti vermemesi ve yüksek sağlık hizmetleri maliyetleri ve sigorta primleri gibi eşitsizliği teşvik eden sistem düzeyindeki yapılar, politikalar ve uygulamalar hepsi bakıma erişimi azaltmada ve verilen bakımın kalitesini düşürmede kritik bir rol oynamaktadır. Örtük önyargılar da dahil olmak üzere bireysel uygulayıcı düzeyindeki faktörler de sağlık eşitsizliklerine katkıda bulunur. Örneğin, osteoporoz durumunda, birkaç çalışma, DXA testi ve tedavi oranlarındaki ırksal farklılıkların, sigorta durumu ve sosyo-ekonomik faktörleri hesaba kattıktan sonra bile devam ettiğini göstererek, sağlık pratisyenlerinin önyargısının klinik karar vermeyi etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Sağlık hizmetlerine erişimi ve sağlık sonuçlarını etkileyen sosyal faktörleri dikkate almak önemlidir. Bir çalışmada, DXA değerlendirmesi için sevk edilen hastalar arasında, Afrikalı Amerikalı kadınların taramayı tamamlama olasılıkları beyaz kadınlara göre daha düşüktü (%20,8'e karşı %27,0, P<.05); tarihi ve süregelen sistemik ırkçılık nedeniyle veya sağlığın sosyal belirleyicileri (örneğin, ulaşım sınırlı erişim) veya bu faktörlerin karmaşık etkileşimi ile ilgili olabilir. Tüm hastalar için kaliteli bakımın sağlanmasına yardımcı olacak stratejilerin ve müdahalelerin belirlenmesine yardımcı olmak için, osteoporoz bakımının tüm yelpazesi boyunca açıkça ırksal eşitsizliklere odaklanan ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Tanı

KMY'yi ölçen çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi, kemik kaybını belirlemek ve kırık riskini değerlendirmek için tercih edilen testtir. DXA tarafından yapılan kalça ve lomber omurga ölçümleri, KMY'nin en doğru ve kesin ölçümlerini sağlar. Bir DXA testinden elde edilen sonuçlar, bir bireyin kalça veya omurgadaki KMY ölçümlerini sağlıklı, genç- yetişkin bir kadın popülasyonunda tepe ortalama KMY'si ile karşılaştırarak hesaplanan bir T-skoru olarak rapor edilir. Dünya Sağlık Örgütü, osteoporozu -2,5 standart sapmadan daha düşük veya buna eşit bir KMY T skoru olarak tanımlar. Bir kişi ayakta durma yüksekliğinden daha düşük bir yükseklikten düşme sonucu bir frajilite kırığı geliştirirse (en sık olarak omurga, kalça, el bileği, humerus olmak üzere; kaburga veya pelvis oluşan bir kırık olarak tanımlanır) normal T skorundan bağımsız olarak osteoporoz klinik olarak da teşhis edilebilir. Daha fazla bilgi için, ACOG Klinik Uygulama Kılavuzu 1, Osteoporoz Önleme, Tarama ve Teşhis'e bakınız.

Yönetim

Osteoporoz yönetiminin birincil amacı, kemik kaybını yavaşlatarak veya durdurarak, kemik kütesini artırarak, kemik yapısını veya kalitesini iyileştirerek, kemik gücünü koruyarak veya artırarak ve düşmeleri en aza indirerek kırık riskini azaltmaktır. Aerobik ve ağırlık taşıma egzersizi, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı ve düşmeyi önleme stratejileri gibi yaşam tarzı ve çevresel müdahalelere ek olarak, farmakolojik tedavi genellikle yüksek kırık riski olan bireyler için endikedir. Osteoporoz ilaçları, birincil etki mekanizmalarına bağlı olarak, antirezorptif veya anabolik olarak sınıflandırılır.

Antirezorptif ajanlar, osteoblastlar tarafından kemik oluşumunu azaltan osteoklastların aktivitesini inhibe ederek KMY'yi artırır ve kemik döngüsünü azaltır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan antirezorptif tedaviler arasında bifosfonatlar, hedeflenen RANK-ligand inhibitörü denosumab, seçici östrojen

reseptör modülatörleri, hormon tedavisi ve kalsitonin bulunur. Anabolik ajanlar, kemik oluşumunu uyararak kemik yoğunluğunu artırır ve paratiroid hormon analoglarını ve sklerostin bağlayıcı inhibitörleri içerir. Osteoporoz, tıbbi tedaviye başlama ve sonlandırma aralıklarını içerebilen, yönetim gerektiren yaşam boyu süren bir sorundur. Osteoporoz farmakolojik tedavisinin kullanımına ilişkin hususlar aşağıdakileri içerir:

- Tedavi türü
- Başlama zamanlaması
- Yan etki riskini azaltmak için ilaçlara ara verilmesi
- Tedavi kesildiğinde kemik kaybı yönetimi
- Tedavinin yeniden başlatılma zamanlaması
- Bir endokrinoloğa veya başka bir osteoporoz uzmanına yönlendirmek için endikasyonlar

KLİNİK ÖNERİLER VE KANIT ÖZETİ

Kemik Kaybının İkincil Nedenleri

Osteoporoz için farmakoterapiye başlamadan önce, hastaları ikincil kemik kaybı nedenleri açısından değerlendirin. (İyi Uygulama Noktası)

Uzman kılavuzları, osteoporoz tedavisine başlamadan önce (**Kutu-1 ve Kutu-2**), özellikle çok düşük KMY'si olan, çok sayıda veya yakın zamanda kırık öyküsü olan hastalarda kemik kaybının düzeltilebilir ve ikincil nedenlerinin değerlendirilmesini önermektedir. Mümkünse ikincil nedenler düzeltilmelidir. Kemik kaybı devam ederse, gerektiği şekilde osteoporoz tedavisi başlatılmalıdır (bu belgenin ilerleyen kısımlarındaki "Farmakoterapi Adayları" bölümüne bakınız). Kemik kaybıyla ilişkili sürekli ilaçlara duyulan ihtiyaç, reçete yazan doktorla birlikte değerlendirilmelidir. Belirsiz etiyolojisi veya ikincil osteoporoz nedenleri olan hastalarda bir endokrinolog veya başka bir osteoporoz uzmanına sevk düşünülmelidir (bu belgenin ilerisindeki "Tavsiye" bölümüne bakınız). Sekonder osteoporoz kemoterapi veya aromataz inhibitörleri ile tedavi edilen meme kanseri hastaları için bir endişe kaynağıdır çünkü her iki tedavi de azalmış KMY ve artmış kırık insidansı ile ilişkilidir. Meme kanserli hastalarda aromataz inhibitörü tedavisine veya kemoterapiye başlamadan önce önerilen risk değerlendirmesi, KMY testi, kemikle ilgili tıbbi öykü (örn. yeni sırt ağrısı, kırık veya düşme oluşumu), onaylanmış bir risk değerlendirme aracını (örn. , FRAX hesaplayıcı) ve fizik muayeneyi kapsar. Uzman kılavuzları, klinik endikasyonlara (yani, kemik kaybı, cerrahi veya tıbbi tedavide önemli bir değişiklik için yeni risk faktörleri) dayalı olarak her 2 yılda bir veya her yıl sıklıkta DXA ile KMY testinin tekrarlanması önerir. Tüm meme kanseri hastaları ve hayatta kalanlara, kemik sağlığını desteklemeye yardımcı olmak için fiziksel aktivite, ağırlık kaldırma egzersizi ve yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı dahil olmak üzere yaşam tarzı ve beslenme değişiklikleri konusunda danışmanlık verilmelidir. Yüksek kırık riski altındaki meme kanseri hastaları için mevcut osteoporoz farmakoterapi seçenekleri arasında bifosfonatlar ve hedeflenen RANK-ligand inhibitörü denosumab yer alır.

Farmakoterapi Adayları

ACOG kırık riski yüksek olan hastalarda farmakolojik osteoporoz tedavisini önermektedir. (Güçlü Tavsiye, Yüksek Kaliteli Delil)

Kutu 3'te listelenen kriterlerden herhangi birini karşılayan ve önerilen tedavi türü için kontrendikasyonu olmayan hastalarda kırık riskini azaltmak için farmakoterapi önerilmektedir. (İlaça özgü kontrendikasyonların tartışılması için bu belgenin ilerleyen kısımlarındaki ilaç bölümlerine bakın.)

Farmakolojik tedavinin kırık önlemede etkili olduğu yüksek kaliteli çalışmalarda gösterilmiştir. ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü'nün osteoporoz taraması ve tedavisine ilişkin kanıtları gözden geçirmesi, ilaç tedavilerinin yüksek risk altındaki postmenopozal hastalarda kırık insidansını azaltmada etkili olduğunu ve

potansiyel zararların genellikle küçük ila orta düzeyde olduğunu bulmuştur. Osteoporoz farmakoterapisinin yararları da daha yeni meta-analizlerde gösterilmiştir.

Osteoporoz İçin Farmakoterapi Seçenekleri

Osteoporoz için farmakoterapi seçenekleri Tablo 1'de listelenmiştir. Osteoporoz ilaçları önleme, tedavi veya her ikisi için endikedir. Önleme için FDA onaylı osteoporoz ajanlarının KMY'yi önemli ölçüde artırdığı, osteoporoz tedavisi için belirtilen ilaçların ise kırık riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

Osteoporoz tedavisi için bir ilaç seçerken önemli hususlar, yararlar ve riskler, bireysel klinik faktörler ve hasta değerleri ve tercihlerini içerir. Tablo 1'de listelenen tüm ilaçlar, plaseboya kıyasla KMY'yi iyileştirmektedir, ancak daha anlamlı klinik sonuç, klinik çalışmalarda osteoporozlu kadınlarda kırık azalmasının gösterilmesidir. FDA onaylı çeşitli ajanlar için kırık önlemeye ilişkin ileriye dönük birebir çalışma verileri mevcut olmasa da, sistematik incelemelerden ve meta-analizlerden elde edilen sonuçlar, bifosfonatların (yani alendronat, risedronat, zoledronik asit) ve denosumabın vertebra, vertebra dışı ve kalça kırığı riskini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Geniş spektrumlu kırılma önleyici etkinlikleri göz önüne alındığında, bu antirezorptif ajanlar, osteoporozlu ve yüksek kırık riski olan çoğu hasta için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir.

Şiddetli kemik kaybı, çok yüksek kırık riski veya her ikisi (örneğin, T skoru -3 veya daha düşük, T skoru 2.5'ten az ve son 12 ay içinde kırık veya şiddetli veya çoklu vertebra öyküsü olan hastalarda) KMD ve kemik oluşumunu arttırmada ve vertebral kırık riskini azaltmada antirezorptif tedavilerden daha etkili oldukları gösterilmiş olduğundan, başlangıç tedavisi olarak bir anabolik ajanın seçilmesi uygun olabilir. Raloksifen, omurgaya özgü tedaviye ihtiyaç duyan ve meme kanseri açısından yüksek risk taşıyan seçilmiş hastalarda uygun olabilir. Hormon tedavisi ile ilişkili riskler ve kalsitoninin düşük etkinliği nedeniyle, bu tedaviler genellikle diğer osteoporoz tedavilerini tolere edemeyen hastalarda kullanılmak üzere ayrılmıştır. Çeşitli osteoporoz tedavileri arasında karar veren hastalar için etkinliğe ek olarak, uygulama şekli (enjekte edilebilir veya oral), dozlama sıklığı ve maliyet önemli hususlardır (**Tablo 1**).

Osteoporoz ilaçları ile ilgili hastanın karar vermesi üzerine yapılan çalışmaların sistematik bir incelemesi, oral tedavilerin daha sık dozlama gerektirmediği sürece, genellikle enjekte edilebilir ajanlara göre oral tedavilerin tercih edildiğini ortaya koymuştur. Postmenopozal osteoporoz için en uygun maliyetli başlangıç tedavisi jenerik oral alendronat veya jenerik parenteral zoledronik asittir. Osteoporoz farmakoterapisi hakkında ortak karar vermede dikkate alınması gereken diğer önemli hususlar arasında ilaç kontrendikasyonları ve yan etkileri, uygulama kolaylığı ve uygunluğu ve tedavi süresi yer alır.

Bifosfonatlar

ACOG, yüksek kırık riski taşıyan postmenopozal hastaların çoğu için başlangıç tedavisi olarak bifosfonatları önermektedir. (Güçlü Tavsiye, Yüksek Kaliteli Kanıt)

Bifosfonatlar, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek osteoporozu önler ve tedavi eder. Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için dört bifosfonat onaylanmıştır (alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronik asit). Bifosfonatlar bağlanma afinitesi, doz sıklığı ve uygulama yolu bakımından farklılık gösterir. Hepsi, kırılma önleyici fayda gösteren büyük RKÇ'lerde kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (1, 32, 40, 41). Bifosfonatlarla ilgili çalışmaların meta-analizi, vertebra kırıklarının önemli ölçüde azalttığını bulmuştur: zoledronik asit (göreceli risk [RR] 0.38; %95 GA 0.25-0.58), risedronat (RR 0.61; %95 GA 0.48-0.78), alendronat (RR 0,57; %95 GA 0,45-0,71) ve ibandronat (RR 0,67; %95 GA 0,48-0,93). Benzer şekilde, sistemik bir inceleme ve meta-analiz, osteoporoz veya osteopenisi olan postmenopozal kadınlarda bifosfonatların vertebra kırıklarında genel %50 azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Alendronat, risedronat ve zoledronik asit ayrıca vertebra dışı kırıkları ve kalça kırıklarını da önemli ölçüde azaltır. Ek olarak, zoledronik asit ve risedronatın osteopenisi olan postmenopozal kadınlarda vertebra ve vertebra dışı kırıkların

TJODist Bülteni

insidansını azalttığı gösterilmiştir. İbandronat kemik yoğunluğunu iyileştirir ve vertebra kırıklarını azaltır, ancak kalça ve vertebra dışı kırıkları önlediğine dair kanıt yoktur.

Uygulama ve Güvenlik Hususları

Belirtildiği şekilde oral bifosfonatların alınmasına uyulmaması bir sorundur ve kırılmayı önlemedeki etkinliklerini sınırlar. Bisfosfonatlar ağızdan zayıf bir şekilde emilir; bu nedenle oral tedavilerin sabah erkenden aç karnına yemekten 30-60 dakika önce su ile alınması ve yemek borusu tahrişini önlemek için hastaların dik durması gerekir. Diğer uyum sorunları, aylık doz yerine haftalık doz ihtiyacına ve ilacın yan etkilerine bağlanmaktadır.

Oral bifosfonatların yan etkileri arasında kas-iskelet ağrıları ve ağrıları, gastrointestinal tahriş ve özofagus reflü ve ülserasyon yer alır. Pazarlama sonrası gözetimde tanımlanan potansiyel nadir riskler arasında çene osteonekrozu, femur shaftının atipik kırıkları ve özofagus kanseri bulunur. Hastalar, uyluk veya kasıkta ağrının, 5 yıldan uzun süredir bifosfonat kullanan kişilerde daha sık görülen atipik femur kırığının bir prodromu olabileceği konusunda uyarılmalıdır. Amerikan Radyoloji Derneği, uyluk veya kasık ağrısı ile başvuran uzun süreli bifosfonat tedavisi gören hastalarda radyografi ve ardından manyetik rezonans görüntüleme ile bilateral görüntülemeyi önermektedir.

Sekonder osteoporoz tedavisi için bifosfonat kullanmayı düşünen premenopozal hastalar, kemik üzerindeki bilinmeyen uzun vadeli etkiler ve teratojenite potansiyeli hakkında bilgilendirilmelidir. Ciddi sonuçlar bildirilmemesine rağmen, premenopozal kadınlarda bifosfonatların kullanımının gebelik sonuçları ve emzirme üzerindeki potansiyel etkileri ile ilgili yayınlanmış veriler vaka raporları ile sınırlıdır.

Özofagus bozuklukları (örn., akalazya, özofagus darlığı, özofagus varisleri, Barrett özofagusu), hipokalsemi, dozlama gerekliliklerini takip edememe ve gastro-bağırsak sistemi ile ilişkili durumlar dahil olmak üzere oral bifosfonatlar için kontrendikasyonları olan hastalara intravenöz bifosfonatlar önerilmelidir. Bifosfonatlar genellikle akut böbrek yetmezliği veya azalmış böbrek fonksiyonu olan hastalarda kontrendikedir (yani tahmini glomerüler filtrasyon hızı zoledronik asit ve alendronat için 35 mL/dk'dan az veya risedronat ve ibandronat için 30 mL/dk'dan az).

Tedavi Süresi ve İlaç Tatili

ACOG, oral bifosfonatlarla 5 yıllık tedaviden veya intravenöz zoledronik asitle 3 yıllık tedaviden sonra stabil olan düşük-orta riskli hastalarda ilaç tatiline izin vermek için bifosfonatların kesilmesini önerir. Yüksek kırık riski olan hastalarda oral bifosfonatlar için 10 yıla kadar veya intravenöz zoledronik asit için 6 yıla kadar daha uzun tedavi önerilmektedir. (Koşullu Tavsiye, Düşük Kaliteli Delil).

İlaç tatili kavramı (yani, bifosfonatların durdurulması ve gerekirse tedaviye daha sonra yeniden başlanması), 5 yıldan uzun süreli bifosfonat kullanımının kırık önleyici yararları konusundaki belirsizlik ve bifosfonatların kemikte kalıcılığı atipik femur kırığı ve çene osteonekrozu riskini artırabilir endişesi nedeniyle geliştirilmiştir. Uzun süreli bifosfonat kullanımı ile çenede osteonekroz riskinde artış olup olmadığı belirsizdir. Ancak, bu potansiyel riskler, sürekli kırık redüksiyonunun potansiyel faydalarına karşı tartılmalıdır.

Uzun süreli bifosfonat tedavisine ilişkin verilerin çoğu, 10 yıl süreyle alendronat veya 6 yıl boyunca zoledronik asit kullanımına ilişkin iki randomize, plasebo kontrollü çalışmadan gelmektedir. Alendronat uzatma çalışmasında, tedaviyi bırakan postmenopozal kadınlarda, ek bir alendronat tedavisine devam eden katılımcılarla (5 yıl (kesme/plasebo için %5,3 ve uzun süreli kullanım için %2,4; RR 0,45; %95 GA 0,24– 0,85) karşılaştırıldığında, total kalça ve omurgada KMY'de küçük ama istatistiksel olarak anlamlı azalmalar ve klinik vertebra kırığı riskinde artış vardı; ancak diğer kırık tiplerinin oranları gruplar arasında benzerdi. Benzer şekilde, uzun süreli zoledronik asit çalışmasında, tedaviyi bırakan katılımcılar 3 yıllık tedavi alanlara kıyaslandığında femur boynunun ve diğer bölgeleri KMY'de sinde küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir

TJODist Bülteni

azalmanın yanısıra yeni morfometrik vertebra kırığı insidansı daha yüksek olmuştur. Diğer osteoporoz tedavi kılavuzlarıyla uyumlu olarak, uzun vadeli etkinlik ve güvenliliğe ilişkin mevcut kanıtlara dayanarak, oral bifosfonatlarla 5 yıl veya intravenöz zoledronik asit ile 3 yıl tedaviden sonra stabil olan düşük-orta riskli hastalar için bifosfonat tatili düşünülebilir. Yüksek kırık riski olan hastalar için oral bifosfonatlar için 10 yıla kadar veya intravenöz zoledronik asit için 6 yıla kadar daha uzun tedavi önerilmektedir (örn. -2,5 veya daha düşük veya FRAX gibi onaylanmış bir klinik risk değerlendirme aracı tarafından belirlenen diğer önemli risk faktörleriyle birlikte Bifosfonatların kesilmesinden sonraki terapötik etkinin süresi, ilacın bağlanma afinitesine, yarı ömrüne ve bireysel hasta özelliklerine bağlı olarak değişebileceğinden, bifosfonat tatillerinin optimal uzunluğu belirsizdir. Osteoporoz yönetimine ilişkin uzman kılavuzları, bifosfonat kesildikten 2-4 yıl sonra hastaların yeniden değerlendirilmesini önermektedir. Yeni kırıklar, kırıklar için ek risk faktörleri veya KMY'de önemli düşüşler olan hastalarda tedavinin yeniden başlatılması düşünülmelidir.

Hedeflenen RANK-ligand İnhibitörü (Denosumab)

ACOG, 6 ayda bir subkutan uygulamayı tercih eden yüksek kırık riski taşıyan postmenopozal hastalarda başlangıç tedavisi olarak denosumab kullanılmasını önermektedir. (Güçlü Tavsiye, Yüksek Kaliteli Kanıt)

Denosumab, RANK (nükleer faktör kappa beta reseptör aktivatörü) ligandını inhibe ederek osteoklast üretimine ve aktivitesine müdahale eden bir insan monoklonal antikorudur. Denosumab üzerine yapılan çalışmaların meta analizleri, vertebra kırığında (RR 0.32; %95 GA 0.22–0.45) ve vertebra dışı kırıkta (RR 0.80; %95 GA 0.67–0.96) ve kalça kırığında (RR 0.56; plaseboya kıyasla %95 GA 0,35-0,90 (32). 10 yıla kadar uzun süreli kullanımla KMY'de devam eden iyileşme ve sürekli kırık azalması bildirilmiştir (54). Denosumab ve bifosfonatları karşılaştıran dokuz RCT'nin sistematik bir incelemesinde, denosumab kemik gücünde (yani KMY, kemik porozitesi, kemik döngüsü belirteçleri) daha fazla gelişme gösterdi ve yan etkilerde fark yoktu. Denosumab 6 ayda bir subkutan olarak uygulanır, bu da onu ağızdan ilaç almak istemeyen veya alamayan hastalar ya da intravenöz bifosfonat infüzyonu alma konusunda endişeleri olan hastalar için iyi bir seçenek haline getirir. Tedavi maliyetinin önemli olduğu hastalar, kırık önleme için denosumab'dan daha uygun maliyetli olduğu tespit edilen jenerik intravenöz zoledronik asidi tercih edebilir.

Bifosfonatlardan farklı olarak denosumab glomerüler filtrasyon hızı azalmış hastalarda kullanılabilir. Ancak bifosfonatlarda olduğu gibi denosumab hipokalsemili hastalarda kontrendikedir ve nadir olarak çene osteonekrozu ve atipik femur kırıkları bildirilmiştir. 10 yıla kadar denosumab kullanımına ilişkin bir RCT'den 3.591 katılımcıyla yapılan bir anket, çenede genel osteonekroz oranının düşük olduğunu (10.000 kişi-yılda 5.2) ve çoğu vakanın tedavi ile düzeldiğini bulmuştur. Artan kanser oranlarına yol açan immünosupresyonla ilgili teorik endişeler, 10 yıla kadar süren klinik çalışmalarda kanıtlanmamıştır.

Denosumab tedavisini bırakan hastalarda, başka bir antirezorptif ajanla tedaviye geçilmelidir. (İyi Uygulama Noktası)

Bifosfonatlardan farklı olarak, tedavinin kesilmesinden sonraki birkaç ay içinde hızlı kemik kaybı ve vertebral kırık riskinin artması nedeniyle denosumab için ilaç tatili önerilmez. Hastalara düzenli kullanımın önemi hakkında bilgi verilmeli ve potansiyel rebound etkilerinden kaçınmak için denosumabın kesilmesi üzerine başka bir antirezorptif ajanla tedaviye geçilmelidir. Devam eden tedavinin süresi, kullanılan antirezorptif ajanın yanı sıra hastanın bireysel kırık riski gibi klinik faktörlere bağlı olacaktır. 10 yıla kadar denosumab kullanımına ilişkin klinik veriler mevcuttur.

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri

ACOG, venöz tromboemboli riski düşük olan ve önemli vazomotor semptomları olmayan, yüksek vertebra kırığı ve meme kanseri riski taşıyan postmenopozal hastalar için raloksifen önermektedir. (Koşullu Tavsiye, Yüksek Kaliteli Delil) Selektif bir östrojen reseptör modülatörü olan raloksifen, postmenopozal osteoporozun

önlenmesi ve tedavisi ile invaziv meme kanserinin önlenmesi için endikedir. Ayrıca meme kanseri riski yüksek olan hastalarda menopoz sonrası osteoporozu yönetmek için sıklıkla kullanılır. Kemikte östrojen agonisti görevi görerek kemik rezorpsiyonunu ve döngüsünü azaltır. Randomize kontrollü çalışmalarda plaseboya kıyasla raloksifenin vertebra kırığı riskini önemli ölçüde azalttığı bulunsa da (RR 0,59; %95 GA 0,46-0,76), vertebra dışı veya kalça kırıkları üzerinde herhangi bir etki gösterilmemiştir. Raloksifen, 8 yıla kadar uzun süreli kullanımla korunan KMY'deki artışlarla ilişkilidir. Raloksifenin ayrıca osteoporozlu postmenopozal kadınlarda plaseboya kıyasla invaziv meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (RR 0.44; %95 CI 0.24-0.80). Raloksifenin yan etkileri arasında venöz tromboemboli, felçten ölüm (koroner kalp hastalığı olan veya majör koroner olay riski yüksek hastalarda gözlenir), bacak krampları ve sıcak basması yer alır. Raloksifen, mevcut veya geçmiş venöz tromboembolisi olan hastalarda kontrendikedir ve karaciğer yetmezliği olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Osteoporoz yönetimi için araştırılan ancak bu endikasyon için FDA onaylı olmayan diğer selektif östrojen reseptör modülatörleri arasında tamoksifen, bazedoksifene (tek başına) ve ospemifen bulunur.

Hormon Tedavisi

Östrojen/Östrojen-Progesteron

Aşağıdaki kriterlerin tümünü karşılayan yüksek risk altındaki kadınlarda tek başına (rahim olmayan hastalar için) veya bir progesteron birlikte östrojen tedavisi, kemik kaybı ve kırığın önlenmesi için bir seçenek olarak düşünülebilir: 60 yaşından genç veya 10 yıldır menopozda olması, tromboemboli, meme kanseri ve kardiyovasküler hastalık riskinin düşük olması, ; menopozal semptomlar, ve bifosfonat ya da denosumab tedavileri uygun olmayanlar(11). Osteoporozun önlenmesi için yalnızca belirli hormon tedavisi formülasyonları FDA onaylıdır. Genel olarak, ilişkili riskler nedeniyle, hormon tedavisinin kullanımı, gerekli olan en kısa süre için en düşük etkili dozla sınırlandırılmalıdır. Hormon tedavisinin kesilmesi için fayda ve riskler değerlendirilmelidir.

Women's Health Initiative çalışmasında, osteoporozu olmayan kadınlar arasında, tek başına östrojen veya progesterin ile birlikte, plaseboya kıyasla genel klinik kırık riskini azaltmıştır (östrojen: tehlike oranı [HR] 7 yılda 0.71; %95 GA 0.64-0.80 ve östrojen-progesterin: 5 yılda HR 0.76; %95 GA 0.69-0.83) ve kalça kırığı (östrojen: 7 yılda HR 0.65; %95 GA 0.45-0.94 ve östrojen-progesterin: 5 yılda HR 0.67; %95 GA 0.47 – 0,96). Bununla birlikte, hormon tedavisinin potansiyel kırık önleyici faydalarının rapor edilen risklere karşı tartılması gerekir. Women's Health Initiative (Kadın Sağlığı Girişimi) çalışmasında östrojen artı progesterin, 60 yaşından büyük veya 10 yıldan fazla menopozdan olan kadınlarda koroner arter hastalığı riskini artırmış ve meme kanseri, felç ve venöz tromboemboli riskini hafif artırmıştır. Yaş grupları arasında rapor edilen zararlar arasında artan kardiyovasküler hastalık riski (inme dahil) ve kognitif bozukluk yer almaktadır ve östrojen-progesterin, artan invaziv meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Her iki hormon tedavisi rejimi için de tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış bulunmamıştır.

Hormon tedavisinin kesilmesinden sonra nispeten hızlı kemik kaybı ve kırıktan korunma kaybı meydana gelir. Bu, bir bifosfonat veya başka bir antirezortif ajana geçilerek önlenir.

Konjuge Östrojen/Bazedoksifene

Konjuge östrojen ve SERM bazedoksifen kombinasyonu, kemik kaybının önlenmesi ve vazomotor semptomların tedavisi için FDA onaylıdır. RKÇ'lerde, konjuge östrojen/ bazedoksifen, plaseboya kıyasla lomber omurga ve kalçada KMY'de küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir artış ile ilişkilendirilmiştir; ancak kırık verisi mevcut değildir.

Kalsitonin

Kalsitonin somon burun spreyi, menopozu 5 yıldan fazla geçmiş ve alternatif tedavilerin uygun olmadığı bireylerde postmenopozal osteoporoz tedavisinde endikedir (70). 5 yıllık, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada, intranasal kalsitonin spreyi lomber omurga KMY'sinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış ile ilişkilendirilmiştir.

%1 ila %1,5, $P < .01$) ve plaseboya kıyasla tekrarlayan vertebra kırığı riskinde azalma görülmüştür. (RR 0,67; %95 GA 0,47-0,97). Ancak vertebra dışı ve kalça kırığında azalma gösterilememiştir (32). Kalsitonin nadiren kullanılabilir çünkü daha etkili osteoporoz tedavileri mevcuttur. Ek olarak, olası bir artan malignite riski hakkında güvenlik endişeleri olmuştur. Bir FDA incelemesi, kara kutu etiketi vermek için nedensel bir ilişki olduğuna dair yetersiz kanıt bulsa da, bireysel hastalar için yararlar ve riskler konusunda ortak karar vermeyi önerir.

Paratiroid Hormon Analogları

ACOG, paratiroid hormon analogları olan teriparatid ve abaloparatid'i, çok yüksek kırık riski altında olan veya antirezorptif tedavi alırken kırıkları sürdürmeye devam eden veya önemli kemik kaybı olan hastalarda 2 yıla kadar postmenopozal osteoporoz tedavisi için önermektedir. (Güçlü Tavsiye, Yüksek Kaliteli Kanıt) Teriparatid ve abaloparatid, çok yüksek kırık riski olan hastalarda (ağır veya çoklu vertebra kırığı öyküsü, T skoru -3 veya daha düşük veya birden fazla risk faktörü olanlar gibi) ve antirezorptif tedaviye yanıt vermeyen osteoporoz tedavisinde endikedir (yani, yeni veya tekrarlayan kırılabilir kırıklar veya tedavi sırasında ilerleyici KMY kaybı). Paratiroid hormon analogları da kırık riski çok yüksek olan hastalarda başlangıç tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Antirezorptif ajanlardan farklı olarak, teriparatid ve abaloparatid gibi anabolik ilaçlar, çok ileri osteoporozu olan hastalarda zaten kaybolmuş olan kemik kütlelerini ve yapısını eski haline getirebilir.

Anabolik tedaviyi, KMY kazanımlarını korumak için bifosfonat veya denosumab gibi bir antirezorptif ajanla tedavi takip etmelidir. Laboratuvar farelerinde yüksek doz teriparatid ve abaloparatid ile yapılan araştırmalarda osteosarkom insidansının arttığı tespit edildiğinden tedavi, hastanın yaşamı boyunca 2 yıl ile sınırlıdır. Paratiroid hormon analogları kemikte Paget hastalığı, açıklanamayan alkalin fosfataz yükselmeleri veya primer hiperparatiroidizm gibi hiperkalsemik bozuklukları olan hastalarda kullanılmamalıdır ve ürolitiazis veya önceden hiperkalsiüri olan hastalarda dikkatli olunması önerilir.

Teriparatid

Teriparatid, plaseboya kıyasla vertebra dışı (RR 0.62; %95 GA 0.47–0.80) ve vertebra kırığı (RR 0.27; %95 GA 0.19–0.38) riskini önemli ölçüde azaltır. Kalça kırığı riskini azaltmak için teriparatidin etkinliği hakkında çelişkili veriler vardır. Her ne kadar bir meta-analizde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterilmiş olsa da, başka bir ağ meta-analizi, teriparatidin kalça kırığında anlamlı olmayan bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir, bunun nedeni analize dahil edilen RCT'lerde kalça kırığı insidansının çok düşük olması olabilir. Teriparatid ile bifosfonatları karşılaştıran 11 çalışmanın bir başka meta-analizinde, benzer advers olay oranlarıyla; teriparatidin vertebra kırığı riskini azaltmada (RR 0,57; %95 CI 0,35- 0,93) ve lomber omurga (6,12,18 ayda) ve femur boynu (6 ayda)KMY'yi artırmada (6'da) daha etkili olduğu bulundu.

Abaloparatid

Bir meta-analiz, abaloparatidin vertebra kırığı (RR 0.14; %95 GA 0.05-0.42) ve vertebra dışı kırık (RR 0.51; %95 GA 0.29-0.87) riskini plaseboya kıyasla azalttığını göstermiştir (32). Ancak meta-analizde kalça kırığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Abaloparatid Karşılaştırmalı Denemesi In Vertebral Endpoint (ACTIVE) çalışmasındaki katılımcılar arasında KMY yanıtının ileriye dönük bir analizinde, 6. ayda abaloparatid ile tedavi edilen hastaların önemli ölçüde büyük bir kısmında KMY'de plasebo veya teriparatid ile tedavi edilenlere göre artış görülmüştür (%19.1'a %0.9 plasebo için, teriparatid için %6.5'i), 12. ayda (%33.2'ye karşı %1,5 ve %19.8) ve 18. Ayda (%44.5'e karşı %1.9 ve %32.0) (P.001). ACTIVE çalışmasının post hoc

analizinde, başlangıçta kırık riski yüksek olan katılımcılar arasında (FRAX tarafından hesaplanan kalça kırığı riski %5 veya daha fazla veya 10 yıllık majör kırık olasılığı %10 veya daha fazla), 18 aylık abaloparatid tedavi, yeni vertebra kırıklarını (göreceli risk azalması [RRR], %91; P,001) ve ayrıca plaseboya kıyasla tüm kırık noktalarını önemli ölçüde azalttı.

ACTIVE çalışmasının yaşları 49 ile 86 arasında değişen ve postmenopozal osteoporozlu ve yüksek kırık riski taşıyan 1.139 kadını içeren bir uzatma çalışmasında, 18 ay abaloparatid ve ardından 24 ay alendronat alan katılımcıların, 18 ay plasebo ve ardından 24 ay alendronat alan katılımcılarla karşılaştırıldığında vertebra kırığı riskinde önemli bir azalma görülmüştür. (RRR %84; P,001). Abaloparatid-alendronat tedavi grubundaki katılımcıların, plasebo-alendronat grubuna kıyasla lomber omurga, total kalça ve femur boynunda KMY'de ek artışlar yaşadı, ancak orijinal çalışmaya göre gruplar arası fark daha azdı.

Sklerostin Bağlayıcı İnhibitörler

ACOG, kardiyovasküler hastalık veya felç riski yüksek olmayan ve çok yüksek kırık riski olan veya diğer tedavilerin etkili olmadığı hastalarda menopoz sonrası osteoporozun 1 yıla kadar tedavisi için sklerostin bağlayıcı inhibitör romosozumab'ı önermektedir. (Güçlü Tavsiye, Orta Kaliteli Kanıt).

Anabolik ajan romosozumab, aynı anda kemik oluşumunu artıran ve kemik yıkımını azaltan, sklerostin proteinine bağlanan ve bu proteinin aktivitesini inhibe eden hümanize bir monoklonal antikordur. Çok yüksek kırık riski olan (ağır veya birden fazla vertebra kırığı öyküsü, T skoru -3 veya daha düşük veya birden fazla risk faktörü olanlar gibi) veya diğer tedavilerin etkili olmadığı (yani, tedavi sırasında yeni veya tekrarlayan kırılabilir kırıklar veya ilerleyici KMY kaybı) hastalarda endikedir. Teriparatid ve abaloparatid gibi romosozumab da kırık riski çok yüksek olan hastalarda başlangıç tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.

FRAME (Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Kırık Çalışması) RCT'de, postmenopozal osteoporozlu 7180 kadın, romosozumab ile 12 aylık tedavi ve plasebo karşılaştırmasında, önemli ölçüde azalmış vertebra kırığı riski (RR 0.27; %95 CI 0.16-0.47) KMY artışı lomber omurgada %13.3 ve toplam kalçada %6.8 ve klinik kırık riski ile ilişkilendirilmiştir. (HR 0.64; %95 GA 0.46-0.89). Romosozumab'ı diğer tedaviler (alendronat, teriparatid) ve plasebo ile karşılaştıran altı RKÇ'nin sistematik bir incelemesi ve meta-analizinde, yan etkilerde anlamlı bir değişim olmaksızın, vertebra kırığı (RR 0.37; %95, CI 0.18-0.77), vertebra dışı kırık (RR 0.78; %95 GA 0.66–0.92) ve kalça kırığı (RR 0.59; %95 GA 0.44–0.79) benzer bir azalma ve ayrıca KMY'de anlamlı bir artış (lomber omurga, total kalça ve femur boynunda) gösterdi. Diğer anabolik tedavi türlerinde olduğu gibi, romosozumab tedavisini, terapötik etkilerin korunmasına yardımcı olmak için antirezorptif bir tedavi ile takip edilmelidir. FRAME çalışmasında, 12 aylık romosozumab tedavisinin ardından 12 aylık denosumab tedavisi, 12 aylık plasebo ve ardından 12 aylık denosumab tedavisine kıyasla önemli ölçüde daha düşük vertebra kırığı riski ile ilişkilendirildi (RR 0.25; %95 CI 0.16–0.40). Romosozumab- denosumab grubundakiler, denosumab'a geçişten sonra lomber omurga, femur boynu ve tüm kalçada KMY'de önemli artışlara sahip olmaya devam etti. Osteoporozu ve önceden kırığı olan 4.093 postmenopozal kadını içeren başka bir RCT'de, 12 aylık romosozumab ve ardından 12 aylık alendronat tedavisi rejimi, 24 ay boyunca tek başına alendronat ile tedaviden daha etkiliydi. Romosozumab-alendronat rejimi, vertebra kırığı (RR 0,52; %95 GA 0,40–0,66), vertebra dışı kırık (HR 0,81; %95 GA 0,66–0,99) ve kalça kırığı (HR 0,62; %95) riskinde anlamlı derecede azalma ve KMY'de (toplam kalça, femur boynu ve lomber omurga) 36 ay korunan anlamlı artış ile ilişkilendirilmiştir.

Romosozumab şu anda 12 aya kadar tedavi için endike olmasına rağmen, faz 2 uzatma çalışmalarından elde edilen RKÇ verileri, özellikle 12 aylık denosumab ile takip edildiğinde ikinci bir 12 aylık kürün, ek güvenlik şüphesi olmaksızın KMY'de devam eden önemli artışlarla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Romosozumab miyokard enfarktüsü, felç ve kardiyovasküler ölüm riskini artırabilir ve ilaç etiketinde yakın

TJODist Bülteni

zamanda (1 yıl içinde) miyokard enfarktüsü veya inme öyküsü olan hastalarda kullanımına karşı bir kara kutu uyarısı bulunur ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda kullanılması için dikkatli olunmasını önerir. Kullanımdan önce düzeltilmesi gereken hipokalsemili hastalarda romosozumab uygulaması kontrendikedir. Bildirilen ancak nadir görülen diğer yan etkiler arasında çene osteonekrozu ve atipik femur kırıkları yer alır.

Tedavi İzlemi

ACOG, klinik koşullara bağlı olarak, bulgular stabil olana kadar osteoporoz farmakoterapisi sırasında her 1-3 yılda bir DXA testi yapılmasını önerir. (Koşullu Tavsiye, Orta Kaliteli Delil)

Osteoporoz tedavisi izlemi ilerleyici kemik kaybı olan hastaları belirlemeyi amaçlar (24). Ek olarak, klinisyen izlemesinin, iletişiminin ve desteğinin tedaviye uyumu iyileştirmeye yardımcı olabileceğini gösteren kanıtlar vardır. Osteoporoz yönetimine ilişkin uzman kılavuzları genellikle hastalığın ciddiyetine ve klinik özelliklere bağlı olarak 1-3 yıl sonra KMY testinin (ideal olarak önceki ölçümlerle aynı DXA makinesinde) tekrarlanmasını önerir. Progresif KMY kaybı veya yeni veya tekrarlayan kırılmalık kırığı olan hastalar, zayıf ilaç uyumu, sekonder osteoporoz veya kemik kaybına neden olabilecek ilaç kullanımı gibi tedaviye yetersiz yanıtın nedenleri açısından değerlendirilmelidir. Uzman kılavuzları ayrıca osteoporoz farmakoterapisi sırasında

1-2 yılda bir böbrek fonksiyonu ve serum kalsiyum ve D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesini önermektedir.

Belirgin boy kaybı olan veya önceden kendi bildirdiği vertebra kırığı olan veya glukokortikoid tedavisi (örn., 3 ay veya daha uzun süre prednizon, 5 mg/gün veya daha fazla) alan hastalarda KMY testine ek olarak vertebral kırık değerlendirmesi endike olabilir (3, 47). Değerlendirme, çoğu DXA makinesinde bulunan lateral torasik ve omurga röntgeni veya lateral vertebra kırığı değerlendirmesi kullanılarak yapılabilir.

Farmakolojik Olmayan Müdahaleler

Kalsiyum ve D Vitamini

Osteoporoz farmakoterapisi alan hastalara ve farmakolojik tedaviyi tolere edemeyen postmenopozal osteoporozlu hastalara diyet (tercihen), takviye veya her ikisi yoluyla önerilen günlük kalsiyum ve D vitamini miktarını tüketmeleri konusunda danışmanlık yapın. (İyi Uygulama Noktası)

Hem Endokrin Derneği hem de Uluslararası Osteoporoz Vakfı, osteoporoz farmakolojik tedavisine ek olarak kalsiyum ve D vitamini takviyesi önermektedir çünkü osteoporoz farmakoterapisinin neredeyse tüm değerlendirme çalışmaları hem müdahale hem de kontrol grubunda kalsiyum ve D vitamini desteğini içermektedir. Bununla birlikte, bu grupların yanı sıra Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Ulusal Osteoporoz Vakfı da, kalsiyumun BKİ'sinin diyetle alınmasının takviyeye tercih edildiğini kabul etmektedir, çünkü aşırı alımın kanıtlanmış bir yararı yoktur, ancak böbrek taşı riskinin artmasıyla ilişkilidir. Kalsiyum için RDA, 19 ila 50 yaşları arasında günde 1.000 mg ve yaşlı kadınlarda günde 1.200 mg'dır. D vitamini için RDA, 70 yaşına kadar günde 600 uluslararası birim ve daha sonra günde 800 uluslararası birimdir. D vitamininin RDA'sının, popülasyonun %97,5'inde yeterli serum 25-hidroksivitamin D (20 ng/mL) seviyesini koruduğuna inanılmaktadır.

Osteoporoz farmakolojik tedavisi alamayan hastalarda kırığı önlemek için kalsiyum ve D vitamini kullanımını destekleyen kanıtlar, ortalama riskli ve yüksek riskli toplulukta yaşayan yetişkinlerin kombinasyonunu içeren çalışmalardan elde edilmiştir. Menopoz sonrası bireylerde yapılan randomize çalışmaların meta-analizi, plasebo ile karşılaştırıldığında, kombine kalsiyum (1.000–1200 mg/gün) ve vitamin D'nin (800 uluslararası birim/gün) kalça kırığında (RR 0.81; %95 GA 0.71-0.93) azalma ile ilişkili olduğunu buldu, ancak vertebra dışı kırıkta (RR 0.93; %95 GA 0.85-1.01) veya vertebra kırığında (RR 0.88; %95 GA 0.61-1.27) istatistiksel olarak

anlamli bir azalma yoktu(32).Sekiz RKÇ'den (30.970 katılımcı) toplanmış verilerin bir Ulusal Osteoporoz Vakfı meta-analizi, kalsiyum (500–1200 mg/gün) artı D vitamini takviyesinin (400–800 uluslararası birim/gün)kalça kırığı riskinde azalma (özet rölatif risk tahmini 0.61; %95 GA 0.46-0.82) ve toplam kırık riskinde orta derecede azalma (özet rölatif risk tahmini 0.86; %95 GA 0.75-0.98). ilişkili olduğunu buldu. Altı RKÇ'nin (49.282 katılımcı) daha yakın tarihli bir meta-analizinde, kombine kalsiyum (1.000-1.200 mg/gün) ve D vitamini (400-800 uluslararası birim/gün) takviyesinin azalmış kalça kırığı (RR 0.84; %95 CI 0,72–0,97ve herhangi bir kırık riskinde ılımlı bir azalma (RR 0,94; %95 GA 0,89–0,99) ile ilişkilendirilmiştir(90).Bu bulguların aksine, ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü sistematik incelemesi, kalsiyum ve D vitamini takviyesinin toplam kırık insidansı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bulmuştur. Ancak, Görev Gücü incelemesi, ortalama riskli bir popülasyona (yani, D vitamini eksikliği, osteoporoz veya önceki kırık olmayan) odaklandı ve kombine takviyenin etkili olduğu yüksek riskli hastaları içermiyordu.

Tamamlayıcı ve Besleyici Alternatif Tedaviler

Soya izoflavonları ve diğer tamamlayıcı ve alternatif beslenme tedavilerinin KMY üzerinde yararlı bir etkisinin olup olmadığı açık değildir. Çalışmalar küçüktür, KMY üzerinde tutarsız sonuçlara sahiptir ve farmakolojik tedavilerin aksine hiçbir çalışma kırık riskinin azaltılması hakkında bilgi sağlamaz. Bu sınırlamalar göz önüne alındığında, bu beslenme alternatiflerinden herhangi birinin kullanılması için herhangi bir öneri yapılamaz, risk altındaki hastalara etkili farmakolojik tedaviler konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır. Baklagillerde bulunan bir fitoöstrojen sınıfı olan izoflavonlar, osteoporoz için en çok çalışılan beslenme yaklaşımıdır. Fitoöstrojenlerin en yaygın diyet kaynakları olan soya fasulyesi ve soya ürünleri, kemik üzerinde yararlı etkileri olduğu varsayılan östrojenik özelliklere sahiptir. Bununla birlikte, osteoporozun önlenmesi için soya izoflavon takviyelerinin KMY üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir ve kırık riskinin azaltılmasına ilişkin veriler mevcut değildir. Kuzey Amerika Menopoz Derneği'nin 2011 tarihli bir raporu, izoflavonların kemik yoğunluğu üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğunu gösteren önemli bir kanıt olmadığı sonucuna varmıştır. Perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda çeşitli fitoöstrojenlerin KMY üzerindeki etkisi üzerine yakın zamanda yapılan 23 RKÇ'nin sistematik bir incelemesi, soya izoflavonlarının muhtemelen KMY'yi arttırdığı sonucuna varmıştır. Ancak sistematik derleme, birçok farklı izoflavon ve çalışma tasarımına sahip çalışmalarını içermiştir ve dahil edilen çalışmaların çoğu KMY üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. 26 RKÇ'nin bir meta-analizi, soya izoflavon tedavisinin, özellikle aglikon izoflavonlarla, kontrol veya plaseboya kıyasla, lomber omurgada 0.01 g/cm² ve femur boynu (0,01 g/ cm²; %95 GA 0,00-0,02 g/cm²) KMY'sinde orta derecede fakat istatistiksel olarak anlamlı bir artış ile ilişkili olduğunu bulmuştur(%95 GA 0,01-0,02 g/cm²).

Keten tohumları, kemik kaybının önlenmesi için araştırılan başka bir fitoöstrojen kaynağıdır. Ancak, keten tohumunu kemik döngüsü belirteçleri ve KMY üzerindeki etkisini inceleyen RKÇ'lerin sistematik bir incelemesi, her iki sonuç için de net bir fayda bulamadı.

Kemik sağlığına faydalı olduğu varsayılan antioksidan özelliklere sahip olan yeşil çay ekstresi de kemik kaybını önlemeye yönelik bir alternatif tedavi olarak incelenmiştir. Ancak, vücut kitle indeksleri aşırı kilolu veya obez aralığında olan 121 postmenopozal kadını içeren randomize bir çalışmada KMY üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Geleneksel bir Çin bitkisel tedavisi olan Fufang'ın, T-skoru -2 veya daha düşük olan sağlıklı Çinli postmenopozal kadınlarda etkilerini inceleyen randomize bir çalışmada, tedavi grubundaki katılımcıların lomber omurga KMY'sinde 6 ayda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi. Ancak lomber omurga KMY'sindeki artış korunmadı ve 12 ayda artık anlamlı değildi.

Postmenopozal osteoporozlu kadınları içeren beş RKÇ'nin sistematik bir incelemesinde, 24 aya kadar diyet proteini (çoğunlukla hayvan kaynaklı), ek proteinler (hey) veya her ikisi ile tedavi, KMY üzerinde tutarsız etkilere sahipti, bazı çalışmalar farklı vücut bölgelerinde daha az kemik kaybı ve KMY'de değişiklik olmadığını gösterirken diğer çalışmalar daha fazla kemik kaybı olduğunu gösteriyordu(98).T skorları -1 veya daha düşük olan 131 postmenopozal kadını içeren randomize, plasebo kontrollü bir çalışma, spesifik kollajen peptit (yani kemikte birikebilen küçük proteinler) ile takviyenin KMY T skorunda 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir

iyileşme ile ilişkili olduğunu buldu.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Osteoporoz yönetimi, düşmeyi önleme ve egzersiz hakkında hasta danışmanlığını içermelidir. Kırıklar genellikle yaşlı erişkinlerde tökezlemeler, kaymalar veya düşmeler nedeniyle meydana gelir ve bu da düşmeyi önleme stratejilerinin (görme değerlendirmesi ve tedavisi, denge eğitimi ve çevresel değerlendirme ve modifikasyon gibi) osteoporoz yönetimindeki önemini vurgular. Düşmeleri önlemek, kemik sağlığını korumak ve kemik kaybını önlemek için rutin aerobik fiziksel aktivite (orta-yüksek etki) ve ağırlık kaldırma egzersizleri (kas güçlendirme veya dirence karşı egzersiz) de önerilir. Hastalara ayrıca, sigarayı bırakma ve alkol alımını azaltma gibi kemik ve genel sağlığı iyileştirmeye yardımcı olacak diğer yaşam tarzı değişiklikleri hakkında da bilgi verilmelidir. Daha fazla bilgi için, ACOG Klinik Uygulama Kılavuzu 1, Osteoporoz Önleme, Tarama ve Teşhis'e bakın.

Yönlendirme

Osteoporoz yönetimine ilişkin uzman kılavuzları, **Kutu 4**'teki kriterlerden herhangi birini karşılayan hastalar için bir endokrinolog veya başka bir osteoporoz uzmanına sevk edilmesini önerir. Osteoporotik kırık ile hastaneye yatırılan hastalar, kemik uzmanına sevk veya konsülte edilmelidir. Sevk, KMY taraması ve farmakolojik tedaviye başlama oranının artmasıyla ilişkilendirilmiştir ve sınırlı kanıt, kırık nüksünde bir azalma olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 1: Postmenopozal osteoporoz için medikal tedaviler

Table 1. Medications for Postmenopausal Osteoporosis			
Category	Examples (Mode of Administration)	Indication	Demonstrated Fracture Risk Reduction
<i>Antiresorptive agents</i>			
Bisphosphonate ^{1†}	Alendronate (PO) Risedronate (PO) Zoledronic acid (IV)	Prevention and treatment	Vertebral Nonvertebral Hip
	Ibandronate (PO)	Prevention and treatment	Vertebral
	Ibandronate (IV)	Treatment	
	Targeted monoclonal-antibody RANK-ligand inhibitor ^{1§}	Denosumab (SQ)	Prevention ¹ and treatment
Selective estrogen receptor modulator ^{1§}	Raloxifene (PO)	Prevention and treatment for patients at increased risk of breast cancer	Vertebral
Hormone therapy ^{1¶}	Estrogen with or without progestogen (multiple regimens)	Prevention	Vertebral Nonvertebral Hip
	Conjugated estrogen plus bazedoxifene (PO)	Prevention	N/A
Calcitonin ^{**}	Salmon calcitonin (intranasally or SQ)	Treatment	Vertebral [†]
<i>Anabolic agents</i>			
Parathyroid hormone analog ³	Abaloparatide (SQ) Teriparatide (SQ)	Treatment for patients at very high risk of fracture	Vertebral Nonvertebral
Sclerostin-binding inhibitor ^{1†}	Romosozumab (SQ)		Vertebral Nonvertebral Hip

Kutu 1: Kemik kaybının sık görülen nedenleri ve sekonder osteoporoz

Box 1. Common Causes of Bone Loss or Secondary Osteoporosis*
Conditions, disorders, and diseases
<ul style="list-style-type: none">• AIDS or HIV• Anorexia nervosa• Diabetes mellitus (type 1 and type 2)• Diminished ovarian reserve• Gastric bypass• Hyperparathyroidism• Hypocalcemia• Premature menopause (induced or surgical)• Primary ovarian insufficiency• Renal impairment• Rheumatoid arthritis• Turner's syndrome• Vitamin D deficiency
Medications
<ul style="list-style-type: none">• Antiepileptic drugs (eg, phenytoin, carbamazepine, primidone, and phenobarbital)• Antiretroviral drugs• Aromatase inhibitors• Cancer chemotherapeutic agents• Depot medroxyprogesterone acetate[†]• Glucocorticoids• Gonadotropin-releasing hormone agonists• Gonadotropin-releasing hormone antagonists• Heparin

Kutu 2: Sekonder osteoporozun temel değerlendirmesi

Box 2. Initial Evaluation for Secondary Osteoporosis
<ul style="list-style-type: none">• Complete blood count• Metabolic profile (calcium, renal function, phosphorus, and magnesium)• 24-hour collection for calcium, sodium, and creatinine excretion• Liver function tests• Thyroid-stimulating hormone with or without free T4• 25-hydroxyvitamin D

Kutu 4: Osteoporoz yönetimi için uzmana yönlendirme endikasyonları

Kutu 3: Osteoporoz farmakoterapisi için endikasyonlar

Box 3. Indications for Osteoporosis Pharmacotherapy
<p>After evaluation for remediable secondary causes, pharmacotherapy for postmenopausal osteoporosis is recommended for patients who meet any of the following criteria:</p>
<ul style="list-style-type: none">• T-score -2.5 or lower by DXA of the femoral neck, total hip, lumbar spine, or distal 1/3 radius*• History of fragility fracture, including asymptomatic vertebral fracture• T-score between -1.0 and -2.5 and increased risk of fracture, as determined by a formal clinical risk-assessment tool[†]

Box 4. Suggested Indications for Subspecialist* Referral for Osteoporosis Management
<ul style="list-style-type: none">• T-score less than -3.0• New fragility fracture• Normal bone mineral density and fragility fracture• Recurrent fractures or progressive bone loss despite osteoporosis treatment• Osteoporosis that is unusual or not responding to treatment• Endocrine or metabolic causes of secondary osteoporosis (eg, hyperthyroidism, hyperparathyroidism, hypercalciuria, or elevated prolactin)• Comorbidities that complicate treatment (eg, chronic kidney disease, low glomerular filtration rate, or malabsorption syndromes)

APİKAL PROLAPSUS TAMİRİ SONRASINDA UZUN DÖNEM RE-OPERASYON RİSKİ

LONG-TERM REOPERATION RISK AFTER APICAL PROLAPSE REPAIR IN FEMALE PELVIC RECONSTRUCTIVE SURGERY
NEMI M. SHAH, MD; ALEXANDER A. BERGER, MD, MPH; ZIMIN ZHUANG, MS; JASMINE TAN-KIM, MD; SHAWN A. MENEFFEE, MD
AM J OBSTET GYNECOL 2022;227:306.E1-16.

Özetleyen: **Dr. Funda Güngör Uğurlucan**

Link: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.046>

ÖZET

Amaç: Pelvik organ prolapsusunda çeşitli apikal süspansiyon yöntemleri uygulansa da uzun dönem etkinlik ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu çalışmanın primer amacı, 4 apikal süspansiyon yönteminin 2-15 yıllık takipte re-operasyon riskinin tespit edilmesidir. Sekonder amaçlar tüm nedenlerle re-operasyonun (rekürren prolapsus nedeniyle veya advers olaylar ve komplikasyonlar nedeniyle) ve total tekrar tedavi ihtiyacının (tekrar cerrahi veya pessier ile tedavi ihtiyacı) değerlendirilmesidir.

Çalışma Dizaynı: Bu çalışma Kaiser Permanente Güney Kaliforniya'da gerçekleştirilen çok merkezli retrospektif kohort çalışmadır. Ocak 2006-Aralık 2018 yılları arasında sakrokolpopeksi (SCP), uterosakral ligaman süspansiyonu (USLS), sakrospinöz ligaman süspansiyonu (SSLF) veya kolpoplekzis (CC) yapılan kadınlar çalışmaya alınmıştır. Eş zamanlı rektal prolapsus tamiri veya meş ile vaginal tamir yapılan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Veriler Temmuz 2021'de elde edilmiştir, her değişkenin %10'u manüel olarak taranmıştır. Demografik veriler ve pessier kullanımının değerlendirilmesinde sürekli veriler için varyans analizi, kategorik veriler için ki kare testi kullanılmıştır. Re-operasyon oranları değerlendirilirken olaya dek geçen süre analiz edilmiştir. Rekürrens için re-operasyon nedenleri incelenirken multivaryant regresyon analizi ve Cox regresyon modeli kullanılmıştır; yapılan cerrahi, eş zamanlı prosedürler, demografik veriler, komorbiditeler, cerrahinin yapıldığı yıl değerlendirilmiştir. Sağlık sisteminden çıkma ve ölüm sansürlü olaylar olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kohort, 9681 kadından oluşmaktadır; maksimum takip süresi 14.8 yıldır. Rekürren prolapsus nedeniyle tüm re-operasyon insidansı 1000 hasta-yılında 7.4 saptanmıştır. Sonuçlar apikal süspansiyon yöntemine göre farklılık göstermektedir ($p \leq 0.0001$). Re-operasyon insidansı CC (1000 hasta-yılında 1.4 vaka) ve SCP (1000 hasta-yılında 4.8 vaka) sonrasında, USLS (1000 hasta-yılında 9 vaka) ve SSLF'na (1000 hasta-yılında 13.9 vaka) kıyasla daha düşük saptanmıştır. Rekürrens nedeniyle re-operasyonu belirleyen en önemli faktör indeks operasyon olarak saptanmıştır ($p = 0.0003-0.0024$). Komplikeasyonlar ve sekeller nedeniyle re-operasyon oranı da (1000 hasta-yılında 2.9) indeks cerrahiye göre değişiklik göstermektedir ($p \leq 0.0001$). En yüksek SCP sonrasında bulunmuştur (1000 hasta-yılında 4.4 olay). Ancak tüm nedenlerle re-operasyon oranı Bonferroni düzeltmesi sonrasında diğer prolapsus cerrahileri ile benzer bulunmuştur ($p = 0.1-0.4$) Benzer olarak, pessier kullanımı da indeks operasyona göre değişkenlik göstermektedir ($p \leq 0.0001$); en fazla SSLF sonrasında görülmüştür (%9.3, 43/464)

Sonuç: Prolapsus cerrahisi yapılan yaklaşık 10000 hastada CC ve SCP en uzun vadeli obliteratif ve rekonstrüktif cerrahiler olarak bulunmuştur. Tüm nedenlerle re-operasyon oranı en düşük CC sonrasında görülmüştür; ancak rekonstrüktif apikal süspansiyon yöntemleri arasında oranlar birbirine benzerdir.

GİRİŞ

Pelvik organ prolapsusu için çeşitli apikal süspansiyon yöntemleri mevcut olsa da, uzun dönem etkinlik ile ilgili veriler sınırlıdır. Ayrıca bu verilerin çalışmalar arasında karşılaştırılması ve analiz edilmesi de güçlükler doğurmaktadır. Cerrahi sonuçların bildirilmesinde bir standardizasyon olmaması ve bildirilen sonuçların farklılıklar göstermesi, hastalar için en uygun cerrahinin ne olduğu konusunda net bilgi verememektedir.

TJODist Bülteni

Re-operasyon oranı hem cerrahlar hem hastalar açısından uygun bir başarı ölçütü ve karşılaştırma yöntemi olarak gözükmemektedir. Re-operasyon oranı, ekspektan yaklaşım veya konservatif tedaviyi seçen hastaları içermemektedir. Semptomları şiddetli olup cerrahiye yönelmiş hastaları kapsamaktadır. Yüksek kaliteli veriler rekürren prolapsus nedeniyle re-operasyon oranlarının doğal doku onarımıyla 5 yılda %11, sakrokolpopeksi (SCP) ile 7 yılda %5.1 olarak göstermektedir. Kolpokleizis (CC) ile ilgili mevcut literatür, subjektif postoperatif sonuçlara odaklanmaktadır.

Bu çalışmanın primer amacı, 15 yıllık takipte rekürren prolapsus nedeniyle re-operasyon oranını 4 apikal süspansiyon prosedürü (kolpokleizis (CC), uterusakral ligaman süspansiyonu (USLS), sakrospinöz fiksasyon (SSLF), sakrokolpopeksi (SCP)) açısından kıyaslamaktır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Kaiser Permanente Güney Kaliforniya'da gerçekleştirilen çok merkezli retrospektif kohort çalışmadır. Kaiser Permanente Güney Kaliforniya 4.5 milyon hastaya hizmet vermektedir. Çalışma için KPSC Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışma grubu □ 18 yaş olup, 1 Ocak 2006 ile 31 Aralık 2018 yılları arasında SCP, USLS, SSLF veya CC yapılan ve elektronik veri sisteminde demografik verileri olan kadınları içermektedir. Dışlama kriterlerinde eş zamanlı rektal prolapsus cerrahisi öyküsü, vaginal meş veya greft/kadavra implantı öyküsü yer almaktadır. Eş zamanlı sentetik midüretal sling cerrahisi yapılan kadınlar çalışma grubuna alınmıştır. 1 Ocak 2006 ile 31 Aralık 2021 arasındaki veriler değerlendirilmiştir.

Kohortu saptamak ve sonuçlara ulaşabilmek amacıyla Current Procedural Terminology (CPT) ve International Classification of Diseases (ICD) 9 veya 10. revizyon kodları kullanılmıştır. 15 yıllık çalışma döneminde kodlardaki değişiklikleri saptamak ve uygun vakalara ulaşabilmek için dahili Kaiser prosedür kodları kullanılmıştır. Hastaların elektronik veri sistemindeki ilk apikal süspansiyon cerrahisi indeks cerrahi olarak kabul edilmiştir; 2006 yılından önce veya diğer merkezlerde yapılmış cerrahilere güvenilir olarak ulaşmak mümkün olmamıştır. Günümüzde histeropeksi ve kubbe süspansiyonu kodları ayrı değildir; dolayısıyla bu prosedürler apikal süspansiyon tipine göre gruplandırılmıştır. Benzer olarak USLS grubunda endoskopik ve vaginal prosedürler yer almaktadır. SCP kohortunda hem açık hem laparoskopik vakalar yer almaktadır, çünkü etkinlik benzerdir. KPSC cerrahi implant veri tabanı manüel olarak taranarak vaginal tamirde meş/greft kullanılan vakalar saptanarak dışlanmıştır. Tüm verilerin en az %10'u manüel olarak taranarak verilerin validitesi kontrol edilmiştir. Hasta demografik bilgileri ve komorbiditeleri elektronik veri tabanından alınmıştır.

Primer sonuç herhangi bir kompartman prolapsusu (ön, orta, arka) nedeniyle re-operasyon yapılan hasta sayısıdır. Eğer hasta birden fazla re-operasyon geçirdiyse, sadece ilk re-operasyon analiz edilmiştir. Sekonder sonuçlar ise tüm re-operasyon nedenleri ve tekrar tedavi gerektiren hastaların total sayısı olarak saptanmıştır. Tüm nedenlerle re-operasyon oranı, prolapsus rekürrensi nedeniyle re-operasyona ek olarak indeks cerrahinin komplikasyonları veya sekelleri nedeniyle re-operasyonların total sayısı olarak belirlenmiştir. Aynı şekilde, sekeller veya komplikasyonlar nedeniyle yapılan ilk cerrahi dikkate alınmıştır. Re-operasyonun tüm nedenleri incelenirken, ilk cerrahiden re-operasyona (rekürrens, komplikasyonlar, sekeller) dek geçen süre analiz edilmiştir. Aşağıdaki prosedürler manüel olarak incelenmiştir; tanısal laparoskopi veya laparotomi, ureter stenti yerleştirilmesi, insizyonel herni tamiri, meş eksizyonu ve fekal diversiyon. Tekrar tedavi oranı; indeks cerrahiden sonra tekrar prolapsus cerrahisi veya pesser tedavisi olarak hesaplanmıştır.

İstatistik analiz için SAS versiyon 7.15 (SAS Institute Inc, Cary, NC) kullanılmıştır. Hasta demografik bilgileri ve postoperatif pesser kullanımı deskriptif istatistik ile özetlenmiş ve kontinü veriler için varyans analizi, kategorik veriler için ki kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Re-operasyon oranları ki kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır; re-operasyona dek geçen süre log-rank testi kullanılarak kıyaslanmıştır. Çift karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Sansürlü olaylar Kaiser sisteminde çıkış ve ölüm olarak belirlenmiştir. Bir hasta ile ilgili □ 1 yıl veri bulunmadıysa Kaiser sisteminden çıkmış olarak kabul edilmiştir.

TJODist Bülteni

Firth düzeltilmiş Cox orantılı tehlikeler analizi kullanılarak rekürren prolapsus nedeniyle re-operasyonu etkileyebilecek parametreler analiz edilmiştir; indeks cerrahi, eş zamanlı prosedürler (histerektomi, adneksiyal prosedürler, kompartman tamirleri, inkontinans cerrahileri), hasta özellikleri (yaş, ırk ve etnik köken, vücut kitle indeksi, parite, sigara kullanımı, menopoz durumu, vaginal östrojen kullanımı), komorbiditeler (bağ dokusu bozuklukları, kanama bozuklukları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabetes mellitus) ve indeks cerrahinin yılı.

BULGULAR

Kohorta 11 tıp merkezine ait 9681 hasta alınmıştır. Total takip süresi SCP için 14.8 yıl, USLS için 14.6 yıl, SSLF için 14 yıl ve CC için 13.5 yıldır. Demografik özellikler ve komorbiditeler **Tablo 1**'de özetlenmiştir. CC grubu anlamlı olarak daha yaşlıdır ve komorbiditeleri daha fazladır ($p < 0.0001$). Gruplar arasında vücut kitle indeksi ($p < 0.0001$) ve parite ($p < 0.000$) açısından minör farklılıklar saptanmıştır.

İndeks cerrahiye göre rekürrens ve re-operasyon **Tablo 2**'de özetlenmiştir; sonuçlar total kohorta oranı ve değişken takip süresi göz önüne alındığında 1000 hasta-yılına olay insidansı olarak verilmiştir. Kohortta rekürren prolapsus nedeniyle re-operasyon oranı %5.1 bulunmuştur. 1000 hasta-yılında rekürren prolapsus nedeniyle 7.4 re-operasyon yapılmıştır. Re-operasyon oranı, apikal süspansiyonun tipine göre değişiklik göstermektedir ($p < 0.0001$). rekürren prolapsus nedeniyle en düşük re-operasyon oranı CC sonrasında görülmüştür ($p < 0.0001$). Düzeltilmiş çift karşılaştırmalarında rekürrens nedeniyle re-operasyon oranı SCP ile USLS ($p=0.0006$), SCP ile SSLF ($p=0.0006$), SCP ile CC ($p=0.0006$), USLS ile CC ($p=0.0006$) ve SSLF ile CC ($p=0.0006$) bulunmuştur. USLS ile SSLF arasında re-operasyon açısından fark saptanmamıştır ($p=0.074$). Benzer olarak, zaman-olay dağılımının çift karşılaştırmaları Boferroni düzeltmesinden sonra SSLF ve USLS hariç ($p=0.05$) anlamlıdır ($p=0.0003-0.0018$). Rekürren prolapsus nedeniyle yapılan cerrahiler Tablo 3'te özetlenmiştir. Rekürrens nedeniyle re-operasyon yapılan 490 hastanın 23'üne (15'i USLS, 5'i SCP, 3'ü SSLF) ikinci cerrahi, birinde (1 USLS) üçüncü cerrahi gerekmıştır.

SCP referans olarak alındığında rekürrens nedeniyle re-operasyonu etkileyen en önemli faktör indeks cerrahi olarak bulunmuştur ($p=0.0003-0.0024$). Rekürren prolapsus nedeniyle re-operasyon olasılığı SCP ile karşılaştırıldığında, USLS için (risk katsayısı (HR), 1.8; %95 güven aralığı (CI): 1.4-2.2) ve SSLF için (HR, 2.8: %95 CI: 1.9-3.9) bulunmuştur. Rekürrens nedeniyle re-operasyon oranı CC ile SCP'ye oranla daha düşük bulunmuştur (HR, 0.3: %95 CI: 0.1-0.6). Cox regresyon modelinde hiçbir değişken rekonstrüktif (Tablo 4) veya obliteratif (Tablo 5) cerrahilerden sonra re-operasyon riski ile ilişkili bulunmamıştır. SCP ve USLS için parite, risk katsayıları açısından önemli saptanmış; ancak iki operasyon grubunda farklı sonuç vermiştir. Daha küçük hasta sayısı içeren CC modelinde herhangi bir prediktör bulunamamıştır.

Tüm nedenlerle re-operasyon oranı (rekürrens ve komplikasyonlar) incelendiğinde SCP için %6.9, USLS için %7.7, SSLF için %9.9, CC için %2.1 ($p < 0.0001$) bulunmuştur. Komplikasyon ve sekeller nedeniyle re-operasyon oranı %2 veya 1000 hasta-yılında 2.9 olay olarak bulunmuştur (Tablo 2) ve en yüksek SCP grubundadır ($p < 0.0001$). İncelenen prosedürler Tablo 6'da özetlenmiştir. Tüm nedenlerle re-operasyon oranının çift karşılaştırmalarında CC ile diğer operasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.0006-0.0006$). SCP ile diğer rekonstrüktif doğal doku tamirleri arasında tüm nedenlerle re-operasyon oranı Bonferroni düzeltmesi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.1-0.4$). 4 indeks prosedür sonrasında re-operasyona dek geçen zaman Şekil 3'te incelenmiştir. Komplikasyonlar nedeniyle opere edilen hastaların 17'si (10'u SCP grubunda, 7'si USLS grubunda) ikinci re-operasyon geçirmiştir, 5'i (3'ü SCP grubunda, 2'si USLS grubunda) üçüncü re-operasyon geçirmiştir ve 1 hasta (USLS grubunda) dördüncü re-operasyon geçirmiştir.

Rekürren prolapsus nedeniyle tekrar tedavi oranı SCP için %4.8, USLS için %9.7, SSLF için %18.3, CC için %1.4 bulunmuştur. 9681 hastanın 283'ü (%2.9) postoperatif dönemde pesser kullanmıştır. İndeks cerrahiye göre pesser kullanımı aşağıdaki şekilde dağılmıştır ($p < 0.0001$); SCP için 2971 vakanın 35'i (%1.3), USLS için

5581 vakanın 200'ü (%3.6), SSLF için 464 vakanın 43'ü (%9.3), CC için 845 vakanın 5'i (%0.5).

YORUM

Ana Sonuçlar

Prolapsus nedeniyle apikal süspansiyon cerrahisi yapılan 9681 hastanın retrospektif analizinde, 15 yıllık takipte tüm nedenlerle re-operasyon oranı %10'un altında saptanmıştır. Rekürrens nedeniyle re-operasyon ihtiyacını etkileyen en önemli faktör indeks cerrahidir. CC en uzun vadeli prolapsus tamiridir; hem rekürrens nedeniyle re-operasyon hem de tüm nedenlerle re-operasyon oranı düşük bulunmuştur. SCP en uzun vadeli rekonstrüktif prolapsus tamir yöntemi olarak bulunmuştur; ancak komplikasyonlar nedeniyle re-operasyon oranı en yüksektir ve tüm nedenlerle re-operasyon oranı diğer yöntemlere benzerdir. USLS ve SSLF benzer vadede etkilidir; ancak SSLF sonrasında daha fazla hastada pesser kullanımı görülmüştür.

Bilinen Verilere Göre Sonuçların Değerlendirilmesi

Literatürdeki verilerle çalışmamızdaki verilerin karşılaştırılması güçtür; cerrahi teknikler, sonuçların bildirilme yöntemi ve takip süresi konusunda farklılıklar bulunmaktadır. Bizim SCP sonrası rekürren prolapsus nedeniyle re-operasyon oranımız literatürde bildirilen 1 yıllık (%1.8) ve 7 yıllık (%5) oranlar ile benzerdir. Aynı şekilde USLS ve SSLF sonrasında görülen rekürren prolapsus nedeniyle re-operasyon oranımız önceki çalışmalarda bildirilen 5 yıllık sonuçlarla (%4.6-%11 aralığında) benzerdir. Bizim çalışmamızdaki sonuçların aksine SCP ile SSLF karşılaştıran çalışmalarda 24-30 ayda rekürren prolapsus nedeniyle re-operasyon oranı benzer bulunmuş; ya da 34-38 aylık takipte SCP grubunda re-operasyon oranı daha fazla (%25'e %8) bulunmuştur. Çalışmamızda CC sonrasında düşük re-operasyon oranı saptanmıştır. Önceki retrospektif çalışmalarda 11-19 aylık takipte %1.3-10 oranları bildirilmiş ve 1 yıllık takipte rekonstrüktif vaginal ve abdominal yöntemlerle benzer bulunmuştur. Rekürren prolapsus nedeniyle re-operasyon oranları arasındaki farklılıklar cerrahi tekniklerdeki değişkenlik, hasta seçiminde ölçülemeyen faktörler ve çalışmamızda hasta sayısının fazla olmasından kaynaklanabilir. Advers olaylar nedeniyle re-operasyon oranları diğer çalışmalardakine benzer şekilde indeks cerrahiye göre %5'in altında bulunmuştur.

Az sayıda çalışmada apikal prolapsus tamiri sonrası pesser kullanımı ile ilgili veri verilmiştir. Bu çalışmada SCP ve USLS sonrasında pesser kullanımı CARE çalışmasındakinden (7 yılda %6) ve OPTIMAL çalışmasındakinden (5 yıl takipte) daha düşük bulunmuştur. Aksine, SSLF sonrası pesser kullanımı OPTIMAL çalışmasının (%4.5) iki katı bulunmuştur. Bu uyumsuzluklar prolapsus veya stres üriner inkontinans nedeniyle pesser kullanımlarının kodlarının yanlış olması nedeniyle olabilir. (ancak manüel taramada böyle bir yanlışlık tespit edilmemiştir). CC sonrası pesser kullanımı 11 ayda %0.6 bulunmuş; bu prosedürün obliteratif doğası ile uyumlu olarak düşük bulunmuştur.

Klinik Olası Sonuçlar

Bu çalışmadan elde edilen verilerin en önemli faydası hastaların preoperatif bilgilendirmesi konusunda olacaktır. Hastaların cerrahiye hazırlıklı olması, postoperatif iyileşme, memnuniyet ve hayat kalitesini olumlu yönde etkilemektedir. Verilen bu bilgiler herhangi bir cerrahin rutin uygulaması olmasa da hastaları cerrahiye hazırlamadan önce kullanılabilir. Hastalar semptomatik rekürrense kişisel başarısızlık ve utanç duyguları ile tepki vermektedir. Rekürren prolapsus ile ilişkili re-operasyon oranlarının verilmesi hastaların beklentilerini ve deneyimlerini olumlu etkileyebilir. Advers olaylar ile ilişkili re-operasyon oranları da prolapsus cerrahisinin nadir görülen ancak mevcut olan komplikasyonları ile ilgili bilgi verebilir. Dolayısıyla hastalar cerrah ile ortak karara varabilirler.

Araştırma Olası Sonuçları

Prolapsus cerrahisinin uzun dönem sonuçlarını anlamak için daha fazla araştırma yapılmalıdır. Çalışmamızda çeşitli önemli bilgilere erişilmemiştir; POP-Q muayeneleri, prolapsus evresi, genetik yatkınlık, prolapsus cerrahisi öyküsü, yapılan iş veya hobiler ve cerrahi teknik gibi. Ayrıca multipl re-operasyonlar değerlendirilmeye alınmamıştır; rekürren semptomların indeks cerrahi ile mi re-operasyon ile mi yoksa hasta özellikleri ile mi ilişkili olduğunu anlamak güçtür. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Güçlü ve Kısıtlayıcı Yönleri

Hastalar indeks cerrahiye randomize edilmemiş, standart olmayan bir yöntem ile cerrahlar tarafından yönlendirilmiştir; bu çalışmada seçim biasına neden olmaktadır. Hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında 4 grubun farklı olduğu görülmektedir. Cerrah sayısı ve aldıkları eğitim bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Ancak 11 merkezde muhtemelen birden fazla cerrahın operasyon yaptığı düşünülebilir. Prosedür seçimi, cerrahi teknik ve deneyim sonuçları etkilemiş olabilir.

Son olarak re-operasyon oranı her retrospektif çalışmada görülen taraf tutma biası nedeniyle az bulunmuş olabilir. Rekürren prolapsus nedeniyle ekspektan yaklaşım veya cerrahi olmayan komplikasyonlar çalışmada yer almamıştır. Dolayısıyla rekürren prolapsus ve advers olaylar ile ilgili oranlarla net sonuçlara varılamamaktadır.

Ancak bu çalışma, pelvik rekonstrüktif cerrahide en uzun soluklu ve geniş vaka sayısı olan çalışmalardan biridir. Aynı popülasyon içinde 4 farklı apikal süspansiyon yöntemi uygulanması aralarında kıyaslama yapılmasını sağlamış ve çalışmanın en güçlü yanlarından biri olmuştur.

SONUÇ

Çok merkezde prolapsus cerrahisi geçiren yaklaşık 10000 kadının incelenmesinde, apikal süspansiyon prosedürlerinden sonra re-operasyon nadir de olsa, CC en uzun vadeli operasyon olarak saptanmıştır. Rekonstrüktif cerrahilerden SCP en uzun vadeli cerrahi olarak saptanmıştır; ancak komplikasyonlar nedeniyle re-operasyon oranı en yüksektir; dolayısıyla tüm nedenlerle re-operasyon oranı USLS ve SSLF ile benzerdir.

TJODist Bülteni

TABLE 1
Demographic and baseline characteristics of the cohort

Variable	All patients (N=9681)	SCP (n=2791)	USLS (n=5581)	SSLF (n=464)	CC (n=845)	P value
Age in y, mean (SD)	60.6 (11.6)	60.8 (9.4)	57.6 (11)	64.7 (10.3)	77.1 (6.8)	<.0001
BMI in kg/m ² , mean (SD)	28.0 (5)	27.7 (4.5)	28.5 (5.1)	27.7 (5.2)	26.2 (4.7)	<.0001
Parity (%)						<.0001
0–1	861 (8.9)	239 (8.6)	493 (8.8)	53 (11.4)	76 (9)	
2–3	5393 (55.7)	1566 (56.1)	3179 (57)	243 (52.4)	405 (47.9)	
≥4	2607 (26.9)	727 (26)	1494 (26.8)	107 (23.1)	279 (33)	
Unknown	820 (8.5)	259 (9.3)	415 (7.4)	61 (13.1)	85 (10.1)	
Postmenopausal (%)	8086 (83.5)	2480 (88.9)	4329 (77.6)	432 (93.1)	845 (100)	<.0001
Race/ethnicity (%)						<.0001
White	3892 (40.2)	1160 (41.6)	2121 (38)	224 (48.3)	387 (45.8)	
Black	515 (5.3)	118 (4.2)	323 (5.8)	36 (7.8)	38 (4.5)	
Hispanic	4674 (48.3)	1347 (48.3)	2802 (50.2)	187 (40.3)	338 (40)	
Asian/PI	527 (5.4)	147 (5.3)	288 (5.2)	14 (3)	78 (9.2)	
Other/unknown	73 (0.8)	19 (0.7)	47 (0.8)	3 (0.6)	4 (0.5)	
Smoking status (%)						.0005
Current	347 (3.6)	87 (3.1)	226 (4)	19 (4.1)	15 (1.8)	
Former	2143 (22.1)	610 (21.9)	1189 (21.3)	120 (25.9)	224 (26.5)	
Never	7190 (74.3)	2093 (75)	4166 (74.6)	325 (70)	606 (71.7)	
Unknown	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Vaginal estrogen	4330 (44.7)	1362 (48.8)	2058 (36.9)	292 (62.9)	618 (73.1)	<.0001
Comorbidities (%)						
Diabetes mellitus	1858 (19.2)	536 (19.2)	932 (16.7)	102 (22)	288 (34.1)	<.0001
Chronic obstructive pulmonary disease	161 (1.7)	40 (1.4)	73 (1.3)	15 (3.2)	33 (3.9)	<.0001
Connective tissue disorder	862 (8.9)	236 (8.5)	434 (7.8)	57 (12.3)	135 (16)	<.0001
Coagulopathy	242 (2.5)	61 (2.2)	118 (2.1)	21 (4.5)	42 (5)	<.0001
Index year (%)						<.0001
2006–2010	1975 (20.4)	779 (27.9)	975 (17.5)	92 (19.8)	129 (15.3)	
2011–2015	4719 (48.7)	1180 (42.3)	2895 (51.9)	217 (46.8)	427 (50.5)	
2016–2018	2987 (30.9)	832 (29.8)	1711 (30.7)	155 (33.4)	289 (34.2)	
Concomitant procedures						
Hysterectomy	7044 (72.8)	1734 (62.1)	5039 (90.3)	140 (30.2)	131 (15.5)	<.0001
Adnexal surgery	2914 (30.1)	1049 (37.6)	1771 (31.7)	53 (11.4)	41 (4.9)	<.0001
Anterior repair	3736 (38.6)	682 (24.4)	2700 (48.4)	292 (62.9)	62 (7.3)	<.0001
Posterior repair/ perineorrhaphy	5810 (60)	1628 (58.3)	3398 (60.9)	273 (58.8)	511 (60.5)	.14
Incontinence procedure	5521 (57)	1882 (67.4)	3038 (54.4)	192 (41.4)	409 (48.4)	<.0001

Analysis of variance was used to compare continuous variables among groups and the chi square test to compare categorical variables among groups.

BMI, body mass index; CC, colpocele with or without urine preservation; PI, Pacific Islander; SCP, sacrocolpopexy or sacrohysteropexy; SD, standard deviation; SSLF, sacrospinous ligament fixation or sacrospinous hysteropexy; USLS, uterosacral ligament suspension or uterosacral hysteropexy.

Shah. Reproductive risk after apical suspension. Am J Obstet Gynecol 2022.

TABLE 2
Rate of reoperation after index apical suspension procedures

Outcome ^a	All patients (n=9681)	SCP (n=2791)	USLS (n=5581)	SSLF (n=464)	CC (n=845)	P value
Reoperation events for recurrent prolapse (%)	490 (5.1)	100 (3.6)	341 (6.1)	42 (9.1)	7 (0.8)	<.0001
Total patient-years of follow-up for recurrent prolapse	66,469.1	20,626.9	37,793.8	3028.6	5019.8	NA
Reoperations for recurrent prolapse per 1000 patient-years	7.4	4.8	9	13.9	1.4	<.0001
Reoperation events for complications or sequelae (%)	198 (2)	92 (3.3)	91 (1.6)	4 (0.9)	11 (1.3)	<.0001
Total patient-years of follow-up for complications of sequelae	67,998.5	20,686.8	39,113.4	3195	5003.3	NA
Reoperations for complications or sequelae per 1000 patient-years	2.9	4.4	2.3	1.3	2.2	<.0001

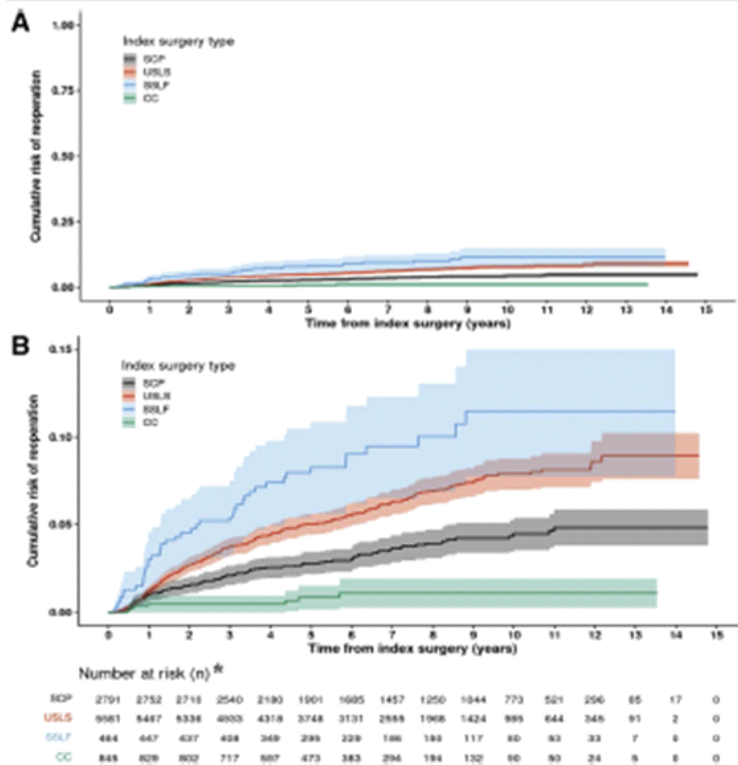
Chi square test used to compare proportions of total cohort undergoing reoperation among groups. Log rank test used to compare time-to-reoperation distributions among groups.

CC, colpocele with or without urine preservation; NA, not applicable; SCP, sacrocolpopexy or sacrohysteropexy; SSLF, sacrospinous ligament fixation or sacrospinous hysteropexy; USLS, uterosacral ligament suspension or uterosacral hysteropexy.

^a Outcomes not mutually exclusive, but only first reoperation in each category considered.

Shah. Reproductive risk after apical suspension. Am J Obstet Gynecol 2022.

FIGURE 2
Time-to-reoperation for recurrent prolapse among apical suspension procedures



Time-to-reoperation distributions of the 4 apical procedures are plotted over the 15-year study period. **A**, The reoperation rates for the 4 apical suspension procedures with y-axis ranging from 0% to 100%. **B**, Zoomed-in view of the curves with a magnified y-axis that ranges from 0% to 15%. (Asterisks) Number of at-risk patients for each index procedure is shown below the x-axis after censoring for death and exit from the regional medical system. Shading represents confidence intervals.

CC, colpoceleis with or without uterine preservation; SCP, sacrocolpopexy or sacrohysteropexy; SSLF, sacrospinous ligament fixation or sacrospinous hysteropexy; USLS, uterosacral ligament suspension or uterosacral hysteropexy.

Shah. Reoperation risk after apical suspension. *Am J Obstet Gynecol* 2022.

TABLE 3
Breakdown of procedures performed in patients with recurrent prolapse

Procedure for recurrent POP	Total patients requiring reoperation for recurrent POP (n=490) ^a	Index SCP (n=100)	Index USLS (n=341)	Index SSLF (n=42)	Index CC (n=7)	Pvalue
SCP (%)	130 (26.5)	6 (6)	111 (32.6)	12 (28.6)	1 (14.3)	<.0001
USLS (%)	16 (3.3)	3 (3)	13 (3.8)	0 (0)	0 (0)	.57
SSLF (%)	52 (10.6)	14 (14)	33 (9.7)	5 (11.9)	0 (0)	.50
CC (%)	35 (7.1)	2 (2)	20 (5.9)	8 (19)	5 (71.4)	<.0001
Anterior repair (%)	202 (41.2)	39 (39)	143 (41.9)	19 (45.2)	1 (14.3)	.43
Posterior repair/pelvic organ prolapse	253 (51.6)	66 (66)	167 (49)	16 (38.1)	4 (57.1)	.008
Paravaginal repair (%)	37 (7.6)	7 (7)	29 (8.5)	1 (2.4)	0 (0)	.44

Chi square test used to compare proportions of patients undergoing specific procedures for recurrent prolapse among groups.

CC, colpoceleis with or without uterine preservation; POP, pelvic organ prolapse; SCP, sacrocolpopexy or sacrohysteropexy; SSLF, sacrospinous ligament fixation or sacrospinous hysteropexy; USLS, uterosacral ligament suspension or uterosacral hysteropexy.

^a One patient can undergo multiple concomitant procedures for recurrent prolapse, thus percentages may exceed 100%.

Shah. Reoperation risk after apical suspension. *Am J Obstet Gynecol* 2022.

TJODist Bülteni

TABLE 6
Breakdown of reoperation for complications or sequelae of index surgery

Procedure for adverse event	Total reoperations for adverse events (N=198) ^a	Reoperations after index SCP (n=92)	Reoperations after index USLS (n=91)	Reoperations after index SSLF (n=4)	Reoperations after index CC (n=11)
Incisional hernia repair (%)	71 (35.9)	62 (67.4)	9 (9.9)	0 (0)	0 (0)
Synthetic midurethral sling revision or removal (%)	46 (23.2)	9 (9.8)	33 (36.3)	1 (25)	3 (27.3)
Exam under anesthesia (%)	35 (17.7)	11 (12)	24 (26.4)	0 (0)	0 (0)
Rectal prolapse repair (%)	25 (12.6)	7 (7.6)	9 (9.9)	1 (25)	8 (72.7)
Ureteral stent placement (%)	19 (9.6)	4 (4.3)	13 (14.3)	2 (50)	0 (0)
Exploratory laparotomy (%)	17 (8.6)	8 (8.7)	9 (9.9)	0 (0)	0 (0)
Diagnostic laparoscopy (%)	14 (7.1)	3 (3.3)	11 (12.1)	0 (0)	0 (0)
Mesh excision, SCP (%)	9 (4.5)	9 (9.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fistula repair (%)	2 (1)	2 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fecal diversion (%)	3 (1.5)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0)	0 (0)
Hypogastric artery ligation/embolization (%)	2 (1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
Wound I&D or debridement (%)	1 (0.5)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hematooma evacuation (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

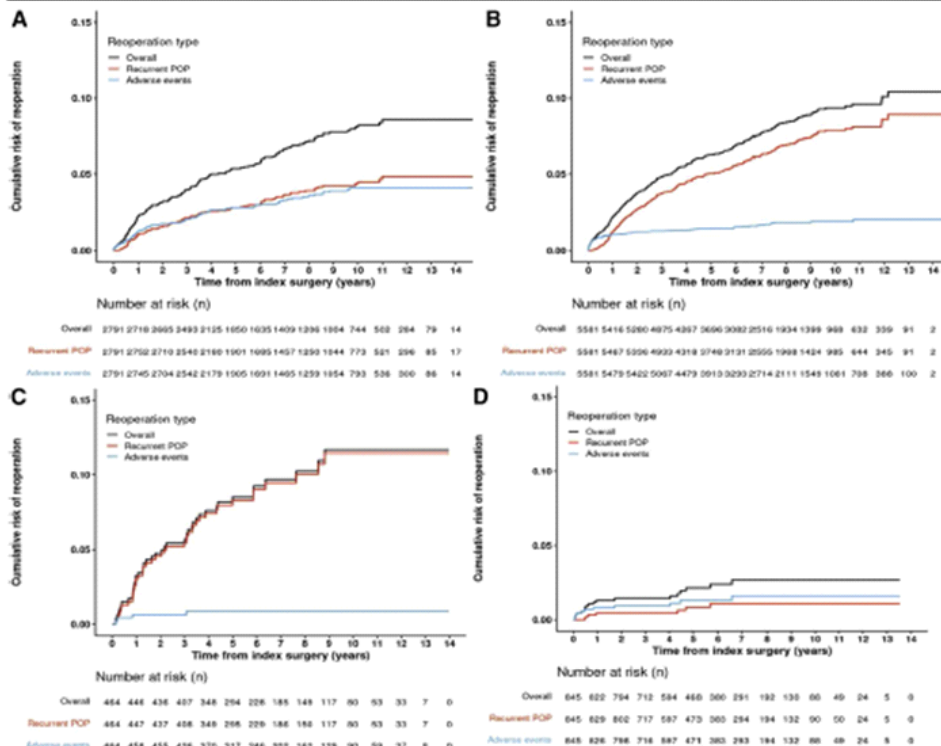
CC, colpoceleis with or without uterine preservation; I&D, incision and drainage;

SCP, sacrocolpopexy or sacrohysteropexy; SSLF, sacrospinous ligament fixation or sacrospinous ligament hysteropexy; USLS, uterosacral ligament suspension or rufinosacral hysteropexy;

^a One patient may have undergone multiple concomitant procedures, thus percentages may exceed 100%.




























Shah. Reoperation risk after apical suspension. Am J Obstet Gynecol 2022.

FIGURE 3
All-cause reoperation among apical suspension procedures



Time-to-reoperation distributions for recurrent prolapse and adverse events after A, sacrocolpopexy or sacrohysteropexy, B, uterosacral ligament suspension or uterosacral ligament hysteropexy, C, sacrospinous ligament fixation or sacrospinous ligament hysteropexy, and D, colpoceleis with or without uterine preservation are plotted over the 15-year study period. Number of patients at risk for each index procedure is shown below the x-axis after censoring for death and exit from the regional medical system. Please note the enlarged scales of the y-axis.

Shah. Reoperation risk after apical suspension. Am J Obstet Gynecol 2022.

-  5 Haziran 2022 - Gebelik Öncesi ve Gebelikte Hangi Testleri Nasıl Yapalım? Güncel Durum Nedir?
-  15 Mayıs 2022 - Endometrioziste 2022 Yılında Neredeyiz?
-  13 Ekim 2019 - Jinekolojik Onkoloji Güncel Yaklaşımlar
-  15 Eylül 2019 - Preterm Doğum
-  19 Mayıs 2019 - Vakalar ile Fetal M55 / Yüz / Spina / İskelet / Kalp / Toraks / GIS / GÜS / Doppler / Plasenta
-  14 Nisan 2019 - Jinekolojik Endoskopide Doğrular ve Yanlışlar
-  24 Mart 2019 - Maternal Mortalite ve Morbidite Nedenleri ve Nasıl Azaltabiliriz?
-  17 Şubat 2019 - İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi ve IVF Dışı Yönetimi
-  13 Ocak 2019 Jinekolojide ve Cinsel Yaşamda Sık Karşılaşılan Sorunlar ve Çözümleri
-  23 Aralık 2018 Üreme Endokrinolojisi 2019: Yeni Ne Var?
-  18 Kasım 2018 Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi ve Doğum Zamanlanması
-  14 Ekim 2018 Jinekolojik Onkolojide Preinvaziv Hastalık Yönetimi ve Organ Koruyucu Yaklaşımlar
-  16 Eylül 2018 Ürojinekolojide yenilikler - 2018
-  20 Mayıs 2018 Jinekolojik Onkoloji
-  8 Nisan 2018 İntrapartum Yönetim
-  11 Mart 2018 Jinekolojide Ednoskopik Uygulamalar
-  11 Şubat 2018 Endometriozis ve Genel Jinekoloji
-  14 Ocak 2018 Gebelikte Hipertansif Hastalıklar ve Komplikasyonları
-  17 Aralık 2017 Endokrin + Genel Jinekoloji
-  05 Kasım 2017 Ürojinekoloji + Cinsel Disfonksiyon
-  15 Ekim 2017 Obstetrik Kanamalar ve Malpraktis
-  18 Haziran 2017 Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite
-  28 Mayıs 2017 Prenatal Tanı ve Gebelik İzleniminde Tartışmalı Konular
-  30 Nisan 2017 Jinekolojide Endoskopi Uygulamaları
-  19 Mart 2017 Jinekolojide Karşılaşılan Onkolojik Sorunlar
-  12 Şubat 2017 Ürojinekoloji, Pelvik Ağrı ve Cinsel Disfonksiyon
-  15 Ocak 2017 Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite