



TJODist Bülteni

Eylül 2023

Başkandan



Değerli meslektaşlarım, sevgili arkadaşlar, Bültenimizin bu sayısını büyük bir hüznle yayınlıyoruz. Maalesef 31 Temmuz 2023 tarihinde şubemizin önceki başkanı ve sevgili arkadaşımız **Prof. Dr. Ahmet Gül**'ü geçirdiği bir tıbbi girişim sonrasında beklenmedik şekilde en verimli çağında kaybettik. Acımız derin, kaybımız büyüktür. Hepimizin başı sağ olsun.

Sevgili Ahmet hayattaki bütün zorluklara ve yokluklara karşın, nasıl başarılı olunacağını en güzel gösteren örnek kişilerdendi. Kendisini yakından tanıyan pek çok kişi bunu bilir. Öğrencilik arkadaşlarından İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Ana Bilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Akın Savaş Toklu**'nun kaleme aldığı yaşam öyküsünü bu sayıda okuyabilirsiniz. Keşke bizzat kendi ağzından dinlemek herkese nasip olsaydı.

Camiamıza yaptığı katkılardan dolayı kendisine sonsuz minnettarız. Anısı daima bizlerle birlikte var olacak ve samimi dostluğunu hiçbir zaman unutmayacağız.

TJOD İstanbul YK adına,
Dr. Recep HAS



TJODist Bülteni

Editörden



Değerli Meslektaşlarım,

Bu ayki bültenimizi büyük bir hüznün ile yayınlıyoruz. Çok değerli ağabeyimiz **Prof. Dr. Ahmet Gül**'ü geçirdiği bir tıbbi müdahalenin ardından aniden ve çok genç yaşta kaybetmenin derin üzüntüsü içindeyiz. Kendisi camiamızın en sevilen isimlerinden olmasının yanında, derneğimize pandemi sürecinde 3 yıl boyunca başkanlık yapmış ve gerek yöneticiliği gerek ağabeyliği ile hepimizin gönlünü fethetmiştir. Acımız büyük. Hepimizin başı sağ olsun.

Bu sayımızda **Prof. Dr. Ahmet Gül**'ün arkadaşlarından İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Akın Savaş Toklu**'nun kaleme aldığı yaşam öyküsünü yayınlıyoruz. Keşke kendisi ile röportaj yapma şansımız olsaydı.

Bu ay **Dr. Verda Alpay Türk** bize monokoryonik diamnötik ikizlerdeki komplikasyonlar ile ilgili bir makale özetledi. **Dr. İrem Usta Korkut** endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisi ile ilgili bir makale özetledi. **Dr. Çağlar Çetin** midüretal slingler, disparoni ve ağrı ile ilgili bir makale özetledi. **Dr. Atahan Toyran** ise FIGO 2023 endometrium kanseri evrelemesindeki güncellemeleri özetledi.

Bu sayımıza katkıda bulunan Prof. Dr. Akın Savaş Toklu, Dr. Verda Alpay Türk, Dr. Çağlar Çetin, Dr. Atahan Toyran ve Dr. İrem Usta Korkut'a teşekkür ederim.

Hepinizi saygıyla selamlıyorum.

Dr. Funda Güngör UĞURLUCAN

TJODist Bülteni

Tjod İstanbul Yönetim Kurulu //



TJODist Bülteni

Bu Sayımıza Katkılarından Dolayı Teşekkürler

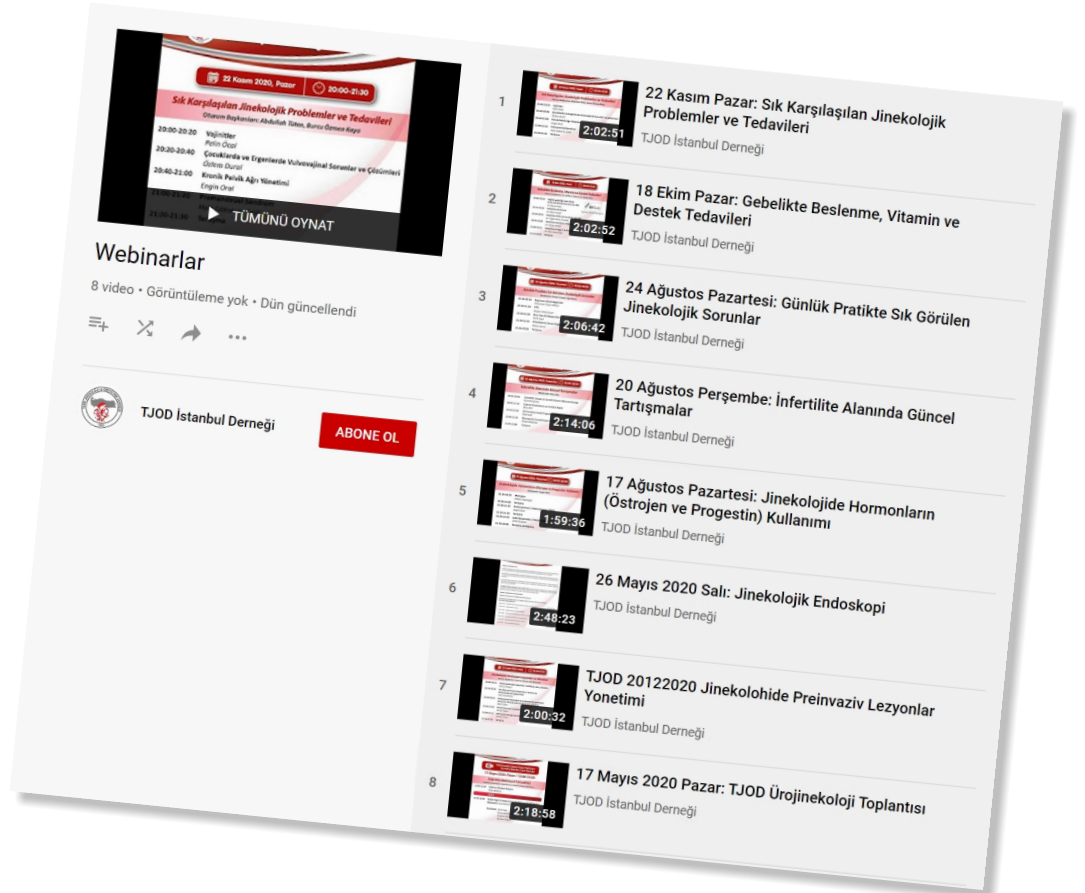
Soyadı Sırasıyla

Dr. Verda Alpay Türk
Dr. Çağlar Çetin
Dr. İrem Usta Korkut
Prof. Dr. Akın Savaş Toklu
Dr. Atahan Toyran



Youtube Kanalımıza **abone** olabilirsiniz.

Webinarların **tekrarını izleyebilirsiniz.**



AHMET GÜL HOCANIN KISA YAŞAM YOLCULUĞU

Yazan: Prof. Dr. Akın Savaş Toklu

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Ana Bilim Dalı Başkanı



Fatma ananın beşinci gebeliğinin sonlarına doğru sancılarının başlamasıyla eğitimi alaylı Ebe Hala eve çağrılır, ileride kendisi de binlerce bebek doğurtacak olan bebek dünyaya gözlerini açar. Anası pamuk zamanı doğdu dese de Adana'nın Arnavutköy'ünde doğan bebeğin doğum tarihi 05 Ocak 1965 olarak yazılır nüfus kütüğüne. Yedi çocuklu ailenin üç kız bir erkek çocuğundan sonra beşinci çocuk olarak dünyaya gelen Ahmet bebek, Kırım'dan göçen dedesinden aldığı genlerin sayesinde Çukurova'nın ılıman iklimine hiç yabancılık çekmez, Aydın yürüğü ananesinden aldığı genlerle de daha anasının kucağında tarla tezekle hemencecik haşır neşir olur.

Köyünde tozda toprakta oynarken, baharda kuzuları sevip buzağuların düve oluşunu izlerken zaman çabuk geçer ve Ahmet üç sınıfın bir arada okutulduğu köy ilkokulunda eğitim hayatına başlar. Daha ilk günde gözlerindeki farklı ışıltıyı fark eden köy öğretmeni ona hep diğer öğrencilerden daha zor ödevler verir, ama lüküs ışığında yapıverdiği bu ödevler onun için çocuk oyuncağıdır, zaten kendisi de bir çocuktur. Ama o biraz farklı bir çocuktur ve köy öğretmeni bunu görebilmektedir. İleri görüşü sayesinde öğretmen o çocuğun çizgisinin kendi haline bırakılması halinde ne olacağını öngörebilmekte ve bu çizgiyi Ahmet'e yakıştırmamaktadır. Vicdanı rahatsız olacaktır eğer Ahmet'in bu köy okulundan mezun olup köyün şartlarında geçimini sağlamak için çoban olup çiftçilik yapmasına müsaade ederse. Ahmet'e sorar okumak isteyip istemediğini, gülmekten cevap veremez Ahmet tavuk sever misin sorusuna cevap veremeyen tilki misali. Öğretmen çareyi Ahmet'in dayısına içini açmakta bulur ve "Bu çocuğa bu köyde yazık etmeyin, alıp götürün bunu Ceyhan'a, orada devam etsin okuluna, bu çocuk okumalı" der. Dayısı öğretmenin bu tavsiyesini göz ardı etmez ve alır yeğenini götürür Ceyhan'a. Ahmet'e ananesinin oturduğu evin bahçesinde bir odacık verirler, Ahmet lüküs ışığında aldığı hep pekiyilere bu tek göz odada çalışarak almaya devam eder. O küçük çocuk

TJODist Bülteni

köyden Ceyhan'a, Ceyhan'dan köye gidebilmek için sırtında azığı, yıkanmış ya da yıkanacak esvapları on kilometre yürümek zorundadır anayola çıkıp yoldan geçen bir araca binebilmek için. Bu durum her hafta sonu tekrarlamakta, kilometrelerce yol yürüyen Ahmet yürüdükçe güçlenmektedir.

İlkokul ve ortaokul yıllarında etrafındakiler Ahmet'in bu kadar okumasına, ders çalışmasına hayret etmektedir daha önce benzerini görmedikleri için. Ailede, hatta köyde benzeri olmayan bir gidişattır Ahmet'in gidişatı. Köy öğretmeni için bu sürpriz değildir, zaten bunun böyle olacağını o daha ilk günden anlamıştır. Ahmet'in karneleri pekiyilerden bıkmıştır ama kendisi ders çalışmaktan bıkmamıştır. Yaz tatillerinde ailesi ile tarlada bostanda çalışır, en sevdiği ise kendini en özgür hissettiği hayvanları otlatma işidir. Adana-Ulukışla treninde çiklet bile satmıştır küçük bir çocukken Ahmet.

Her çocuk gibi Ahmet'in de sapan lastiği vardır. Bir gün Ahmet traktörün üzerinde giderken sapan lastiği ile bir kuşa nişan alır, o anda dengesini kaybedip düşer ve traktörün lastiği üzerinden geçer. Ama tavında yeni sürülmüş toprak o kadar yumuşaktır ki bir mucize olur Ahmet köye yürüyerek gelir. Bu olay köyde herkes tarafından bilinmektedir ve ileride Ahmet evlenip de üç beş sene aile planlaması yaptığında, yeni evlilerin çocuğunun olmamasının kabahatini Ahmet'in üzerinden geçen traktörden bilirler, eşi Nehire gelin köylüler nezdinde kabahatli görülmekten kurtulur.

Ahmet'in bir de kamyon kazası macerası vardır. Amcası bir gün kamyonu karpuz doldurur, çocuk yaştaki Ahmet'i ve kuzenini alarak Konya'ya doğru yola çıkar. Yolda amcası çocuklara "Eğer uyuyan olursa..." diyerek içinde okkalı küfür bulunan bir cümle kurar, ama tam Konya'ya girerken ve çocukların gözleri fal taşı gibi açırken amcanın kendisi uyur ve karşıdan karşıya geçen bir bisikletliye çarpar. Allaktan bisikletli hafif yaralanır da amcanın nezaret süresi fazla uzun sürmez, ama Ahmet o olayla karakolu tanımış olur ve biraz daha güçlenmiştir.

Bu arada Ahmet âşık olmayı da ihmal etmemiştir. Köyden 1960'lı yıllarda Almanya'ya giden bir tanıdıkları on yıl kadar sonra Mercedes ile izne gelirler köye, ailenin de bir kızı vardır Ahmet'in yaşıtı. Ama bu kız Ahmet'in bildiği, o her mevsim teni kavruk dolaşan kızlardan değildir. Kılık kıyafeti başka, hele bir de bembeyaz parlak teni bambaşkadır. Bu kız bir gün Ahmet'e kokulu bir kâğıt mendil verince, o kokuyu içine çeken Ahmet'in kalbine saplanmıştı Eros'un oku. O kokulu kâğıt mendilin kokusu geçer un ufak olur ama bu hikâye Ahmet'te baki kalır.

Ortaokulu bitiren Ahmet Adana Motor Meslek Lisesi'ne kaydolmak ister, çünkü oraya kaydolan arkadaşları vardır. Dört yıl okuyup eline mesleğini alacak, koluna altın bileziğini takacaktır. Lise yıllarında kendisine annelik de yapan Meryem ablası açmıştır evinin kapısını Ahmet'e ve artık biraz daha konforludur hayatı. Ev biraz curcunalıdır ablanın kayını, kayın pederi, kayın validesi, çocuklar falan sekiz nüfusla ama sıcak çorba vardır, çamaşırları yıkatmak için köye gitmek zorunda değildir. Ablası ve eniştesi sık sık onu göğsünde açık kitapla uyduğunu görürler, ama dokunmazlar kitaba kaldığı yer belli olsun diye. Onlar bugün bile hala hayret ederler o curcunada Ahmet nasıl dersine çalışabildiğine. Bu arada Motor Meslek Lisesi'nde geçen yıllar içinde iki üç çalışkan öğrenci çok samimi olur, diğer samimi arkadaşlar haytalık yapıp peşlerinden koşup kızlara asılırken bunlar derslerine asılırlar. Gerçi Ahmet de bu arada bir düğünde gördüğü sapsarı uzun saçları belinde sarışın güzeli Nehire'yi görüp çarpılmış, onunla birlikte yürüyebilmek için okuduğu lisenin kapısında bekler olmuştur. İlkokul yıllarında Ceyhan'a gidebilmek için zaten on kilometre yol yürüyen Ahmet'e, eve giderken Nehire ile birlikte yürümek için üç dört kilometre uzayan yol hiç koymamış. Sonrasında hayata da Nehire ile beraber yürüyüp pırlanta gibi üç erkek çocuk babası olacaktı Ahmet Gül hoca. Pek de müzik kulağı olmayan Ahmet ileride Abdurrahim Karakoç'un güftesi, Musa Eroğlu'nun bestesi ile dinlediği sarı saçlı Mihriban a yakılan malum türküyü dinledikçe gençlik yıllarını hatırlayacak, lambada titreyen alevin üşümesine hayran kalacaktır.

TJODist Bülteni

Motor Meslek Lisesi'nin bitimine yaklaştıka Ahmet ve arkadaşları hızını alamayıp üniversite sınavında da şanslarını denemeye karar vermişler. Lise son sınıfta seviye tespit sınavındaki başarısını gören dersane açmış kapılarını Ahmet'e herhangi bir ücret talep etmeksizin. Onlar da uyanık tabii, yüzde birlik dilime girecek çocuğu gözünden tanırklar. Sınav sonuçları geldiğinde hava atıp reklam yapacaklar şu kadar puan alan öğrencimiz falanca fakülteyi kazandı diye. Öyle de olmuş havalarını da atmışlar üniversite sınavında ilk 200 öğrenci arasına giren Ahmet'in başarısı ile. "It is a pensil" den başka İngilizcesi olmayan Ahmet, sınavda derece yapanların tercih ettiği, Hacettepe Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp bölümünü kazanmıştır. İngilizce tıp okumak için kendi İngilizcesinin "i" si yetmeyeceği için hazırlık okur. Hacettepe Üniversitesinde dönem kaybı olmadan tıp tahsili yapmak, hele hele bunu İngilizce gerçekleştirmek öyle pek kolay değildir. Ahmet disiplini ve azmi sayesinde İngilizce Tıp'taki zor yılları başarı ile geçirir, hatta sabahlara kadar arkadaşları ile felsefi konuları tartışmaktan, arda sırada top koşturmaktan geri durmaz.

Tıp tahsili süresinin yarısını yurttaki yarısını da öğrenci evinde kalan Ahmet arkadaşlarına hep patates yemeği pişirir, zira patates yemeğini çok sevmektedir. Bir gün sürpriz olarak pişirdiği yeşil mercimek yemeği hala arkadaşlarının aklındadır. Hayatındaki diğer ikinci türkü bu öğrenci evinde zihnine yerleşir belki de kaldığı odanın sıvası döküldüğü için. Söylemeye çalışır; "Odam kireç tutmuyor, kumunu katmayınca"...

Dönem dörtten beşe geçtiği yaz "taş yerinde ağırdır" diyerek öğrendiği İngilizcesini yerinde, İngiltere, Londra'da kullanmak ister ve bir arkadaşı ile atlar otobüse. Bu onun ilk yurt dışına çıkışıdır ve Londra'da bulaşık yıkayarak, döner keserek geçirdiği günler hayatındaki yaşadığı en güzel günler listesinde yerini alır. Hele bir de Londra'nım en lüks ve meşhur kulübünde işe girince beşinci sınıfın yazında da ver elini Londra der. Patronları Ahmet'in yıkayıp kuruladığı bardağın temizliğinden, kendisi de Adana, Ceyhan'dan çıkıp Londra'ya çizdiği rotadan çok memnundur. Londra'da geçirdiği keyifli günler okuldaki bazı stajların aksamasına yol açınca, bu durumdan fakülte yönetimi pek memnun olmaz ve Ahmet'i okuldan atarlar. Ancak fakülteadaki hesap YÖK'e uymaz ve Ahmet fakülteye geri alınır.

Adana Motor Meslek Lisesi'nde mezun olarak üniversite sınavında üstün başarı sağlayıp Hacettepe İngilizce Tıp'a giren Dr. Ahmet Gül için, hekimlerin baş belası Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS) bir sorun olmayıp, istediği yerde istediği uzmanlık dalında eğitime başlamak için gerekli puanı alacaktır. Öyle de yapar, önce iç hastalıkları uzmanlık dalını tıbbın bir deniz deryası olarak görür ve TUS'ta gerekli başarıyı göstererek İstanbul Tıp Fakültesi (İTF), İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başlar. Ancak Anabilim Dalında iki Dr. Ahmet Gül bulunması, ikisinin de başarılı birer hekim olması bazı karşılıklara neden olur, ayrıca Adana, Ceyhan'dan gelen Dr. Ahmet Gül hayattaki insanların sağlığına katkı yerine, sağlıklı hayata gelişlere katkı sağlamak amacı ile Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık dalını seçmeye karar verir. İTF, İç hastalıkları Anabilim Dalı'nda otuz yıl önce sadece iki yıla yakın bir süre geçirmesine rağmen disiplini, çalışkanlığı ve insanlığı ile hala hatırlanır orada Dr. Ahmet Gül.

Hekimlikte çok hasta görmenin eğitime sağlayacağı katkının bilincinde olan Dr. Ahmet Gül, hasta ve doğum sayısı oldukça fazla olan SSK Bakırköy Doğumevi'ni seçer kendine uzmanlık eğitimini yapmak için. TUS sınavında istediği yeri kazanmak onun için zaten bir teferruattır. Seçtiği branşın tam Dr. Ahmet Gül'e göre olduğunu katıldığı "Kim 500 Milyar İster" yarışmasında Kenan Işık'a yaptığı "On binlerce doğum görmeme rağmen, mucizevi bir şey olan yeni bir yaşamın başlamasına şahitlik ettiğim her doğumda heyecanlanıyorum" ifadesinden anlıyoruz.

1993 yılında başladığı uzmanlık eğitimini, 1997 yılında verdiği "Fetal distal intra-parenkimal pulmoner arter Doppler bulguları" tezi ve girdiği uzmanlık sınavındaki başarısı ile tamamlayan Dr. Ahmet Gül kendisinden kimsizlere adil davranışı, kademilerinin kendisine verdiği görevleri eksiksiz yerine getirmesi, çalışkanlığı

TJODist Bülteni

dürüstlüğü ve sıra dışı zihinsel kavrayışı ile hem arkadaşlarının hem de hocalarının gönlünde taht kurar Bakırköy Doğumevi'nde. Meslektaşları kliniğe ondan önce gelip vizitlerini yapmak için onunla yarışır ama hep bu yarış kaybederler. Gece geç saatlerde hastanede olan Dr. Ahmet Gül, sabahın köründe de hastanededir. Arkadaşları merak eder bu adam ne zaman eve gidiyor diye. Ancak bu yoğun tempoda ailesini ihmal etmez Dr. Ahmet Gül, sağa sola koşuşturan çocukları bariyerle yöneten eşi Nehire ile birlikte başarılı üç delikanlı yetiştirirler.

Çevresinde ve meslektaşları üstünde bıraktığı olumlu izlenim Dr. Ahmet Gül'e önce aynı klinikte başasistanlık, akabinde uzman hekim olarak çalışmasının yolunu açar. Perinatoloji alanına ilgi duyan, kendisini gebenin ve fetusun avukatı olarak tanımlayan bir uzman olarak çalışırken, SSK Bakırköy Doğumevinde jinekolojik onkoloji, üreme endokrinolojisi ve infertilite ile üro-jinekoloji bölümlerinin sabit uzmanları bulunan ayrı klinikler halinde hizmet vermesi için de çaba göstermiştir Dr. Ahmet Gül.

Arada şansın da yüzüne güldüğü olmuştur Dr. Ahmet Gül'ün. Bakırköy'de oturuyorken uzmanlık eğitimi sonrası gittiği askerlik görevinde dağıtım kurasında Yeşilköy'deki Hava Harp Okulu revirini çeker torbadan. Kendisi için büyük kolaylık sağlayan bu durumu kurada çektiğini yeri soranlara keyifle "evi çektim" diye cevaplar Dr. Ahmet Gül.

2002 Yılında SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH, Perinatoloji Kliniği'nde Şef Dr. Yavuz Ceylan yönetiminde çalışmaya başlayan Dr. Ahmet Gül perinatoloji alanında bilimsel çalışmalar yaparak alanında öncü birçok özgün makaleye imzasını atmıştır.

Daha küçük bir çocukken her işini kendi yapmaya alışmış olan, gösterişten uzak ama kararlı kişiliği ile Dr. Ahmet Gül'ün çalışkanlığı, disiplini ve azmi konusunda tüm çevresi her daim hemfikir olacaktır. Kayırma ve torpille bir yerlere gelmeye çalışan insanların asıl kendilerine zarar verdiğini 'övgülü kuşun kuyruğu güdük olur' şeklinde ifade ederdi Dr. Ahmet Gül, güdük kuyruklu kuşun uçmakta zorluk çekeceğinden dem vurarak. Kendisi de akademik sürecinde hiç kayırılmak istemezdi ve hak etmediği hiçbir şeyi kabul etmezdi.

Zaman zaman arkadaşlarıyla, asistanlarıyla buluştuğu toplantılarda mesleki konuların dışında nöro-biyoloji, bilinç, evrim, tarih ve felsefe alanlarında tartışmalar açması bir karakteristiği idi Dr. Ahmet Gül'ün.

Öğrenmeye, gelişmeye her daim açık olan Dr. Ahmet Gül, "Taksim Toplantıları" adı altında perinatoloji hocalarının önderliğinde gerçekleştirilen bilimsel toplantıların müdavimiydi ve "Taksim toplantılarında bir ihtisas daha yaptık" diyerek bunu sağlayan hocalarına hep şükran ve saygı duymaktaydı.

Dr. Ahmet Gül akademisyenliği kendisine uygun gördü ve doçent olmak istedi. Gel gör ki önünde SSK Bakırköy Doğumevi'nden uzmanlığını alıp da doçent olmuş bir örnek yoktu. Her şeyin bir ilki vardır diyerek dosyasını hazırlayıp başvurdu doçentlik için. İlgili kriterleri fazlası ile karşılayan dosyası ilkinde reddedildi, ama karşımızdaki doçent adayı Dr. Ahmet Gül idi. Yılmadı, dosya içeriğini özgün ve kaliteli yayınlarla katlayıp tekrar yaptı başvurusunu. Bu sefer reddedilmedi içi dolu dosya. Girdiği sözlü sınavda jürinin sorduğu "Sence öğretim üyesi kimdir?" sorusu aday tarafından, adayın verdiği "Halkına gerçekleri anlatarak aydınlatandır" cevabını da jüri tarafından çok beğenilince 2007 Ekim'inde Dr. Ahmet Gül olarak girilen sınavdan Doç.Dr. Ahmet Gül olarak çıktı. Artık SSK Bakırköy Doğumevinde ihtisas yapan uzmanların önünde aynı yerde uzman olmuş bir doçent örneği vardı.

TJODist Bülteni

Doç. Dr. Ahmet Gül akademisyenlik hayatında yaptığı birbirinden değerli ve öncü çalışma ve sunumlarla genç meslektaşlarına daima örnek oldu. Fetal kardiyak anomaliler başta olmak üzere birçok konuda yaptığı konuşmaları dinlemek meslektaşları için hep bir keyif oldu, ışık oldu. Gerek yönetim kurulu gerekse sekreterlik ve şube başkanlığı görevleri ile Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (TJOD) ve Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği'nde başarılı çalışmalarıyla bilime katkıda bulundu.

Bir Ekim ayında doçent olan Ahmet Gül, 2020 yılının Ekim'inde de Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne profesör olarak atanır. Öğrenci dostu Prof. Dr. Ahmet Gül klinik deneyimlerini aktararak ufuklarını açtığı öğrencilerini, verdiği güven ve çözüm odaklı yaklaşımı ile de hastalarını daima mutlu etmiştir. "Anlatabildiğin karşısındakinin anlayabildiği kadardır" cümlesini sık kullanan Ahmet Hoca, toplumun yoksul, eğitimsiz ve kırılgan kesiminden gelen anne adaylarına mevcut durumu sabırla, tane tane o kadar güzel açıklardı ki, hastaları kendilerini güvenle teslim ederdi ona. Deontolojik değerlere verdiği önem ve saygısı ile de meslek hayatında meslektaşlarının sürekli takdirini kazanmış ve hayranlık uyandırmıştır.

İyi bir akademisyen, hekim, baba, eş, kardeş ve arkadaş olan Prof. Dr. Ahmet Gül'ü en verimli çağında, insanlara ve bilime daha nice katkılar sağlayabilecekken geçirdiği bir girişim sonrasında 31 Temmuz 2023 tarihinde maalesef kaybettik. **Acımız derin, kaybımız büyüktür.** Ailesinin ve camiamızın başı sağ olsun, kendisini rahmetle anıyoruz.

Monokoryonik Diamniotik İkizlerde Komplikasyonlar: Erken Tanıma, Ayırıcı Tanı Ve Klinik Yönetim İle İlgili Basamaklar

Özetleyen: Verda Alpay Türk

Link: <https://mednexus.org/doi/full/10.1097/FM9.000000000000076>

Review

Maternal-Fetal
Medicine®

OPEN

Complications of Monochorionic Diamniotic Twins: Stepwise Approach for Early Identification, Differential Diagnosis, and Clinical Management

Talita Micheletti^{1,2}, Elisenda Eixarch^{1,2,3}, Mar Bennasar^{1,2}, Josep Maria Martinez^{1,3}, Eduard Gratacos^{1,2,3,4,*}

Özet

Monokoryonik gebeliklerin üçte birinde gebelik boyunca çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Monokoryonik ikizlerde, özellikle monokoryonik diamniyotik (MKDA) ikizlerde fetuslar arası plasental anastomozlara bağlı olarak spesifik komplikasyonlar izlenir. MKDA ikizlerin yönetiminde ilk kritik adım ilk trimesterde MKDA olduğunun saptanmasıdır. İkinci olarak, erken tanı ve ikizden ikize transfüzyon sendromunun zamanında tedavi edilmesi için 2 haftada bir yakın takip zorunludur. Olası diğer ciddi komplikasyonlar, selektif fetal gelişim kısıtlılığı, ikizler arası anemi polisitemi sendromu ve tek fetusun ölümüdür. Üçüncü olarak, en doğru tedavinin uygulanması için doğru ayırıcı tanının yapılması kritik öneme sahiptir. Ancak, MKDA komplikasyonları sıklıkla birbirine benzediği için klinik açıdan ayırıcı tanı zorludur. Doğru tanı ve yönetim seçeneğinin belirlenmesi için basit bir tanı algoritması oluşturulması oldukça faydalı olacaktır. Bu derlemenin amacı, MKDA ikiz komplikasyonlarında klinik takip, ayırıcı tanı ve hedefe yönelik yönetimi için temel adımları özetlemektir.

Giriş: Monokoryonik Diamniyotik (MKDA) İkiz Gebelik

Monokoryonik (MK) ikizler, 250 gebelikte bir görülür; ikiz gebeliklerin %20'sini, monozigotik ikizlerin ise %70'ini oluşturur. Monokoryonite, ikizlerdeki perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmından sorumludur. Nörolojik morbidite, dikoryonik (DK) ikizlerden 4-5 kat, tekil gebeliklerden 25-30 kat daha fazla görülür. Toplamda 3 monokoryonik ikizden birinde gebelik sürecinde bir komplikasyon gelişmesi beklenir.

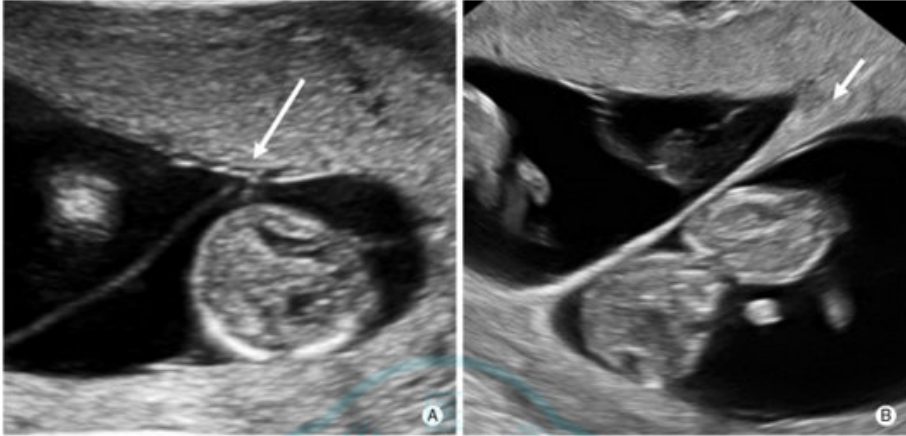
Monokoryonik ikizlerin, özellikle MKDA ikizlerin en önemli özelliği fetusların interfetal anastomozlar içeren ortak bir plasentayı paylaşmalarıdır, bu durum iki fetus arasında iki yönlü kan değişimine neden olur. Anastomozlar arteriyo-arteryal (AA), veno-venöz (VV) veya arteriyovenöz (AV) olabilir ve her orguda değişik kombinasyonlar halinde izlenir. Bu vasküler bağlantılar, monokoryonik ikizlere özgü bir takım komplikasyonların temelini oluşturur. Bu komplikasyonların çoğu yüksek mortalite riski ile ilişkilidir ve fetal tedavi, prognozu iyileştirebilir.

Komplike Olmayan MKDA İkiz Gebeliklerin İzlemi

MKDA ikizlerin yönetiminde ana hedef, komplikasyonların olabildiğince erken dönemde saptanması ve böylelikle fetal tedavi veya elektif doğum seçeneğinin hastaya zamanında sunulabilmesidir.

11-14 Hafta: Koryonisite Tayini ve Fetal Anomalilerin Erken Tanısı

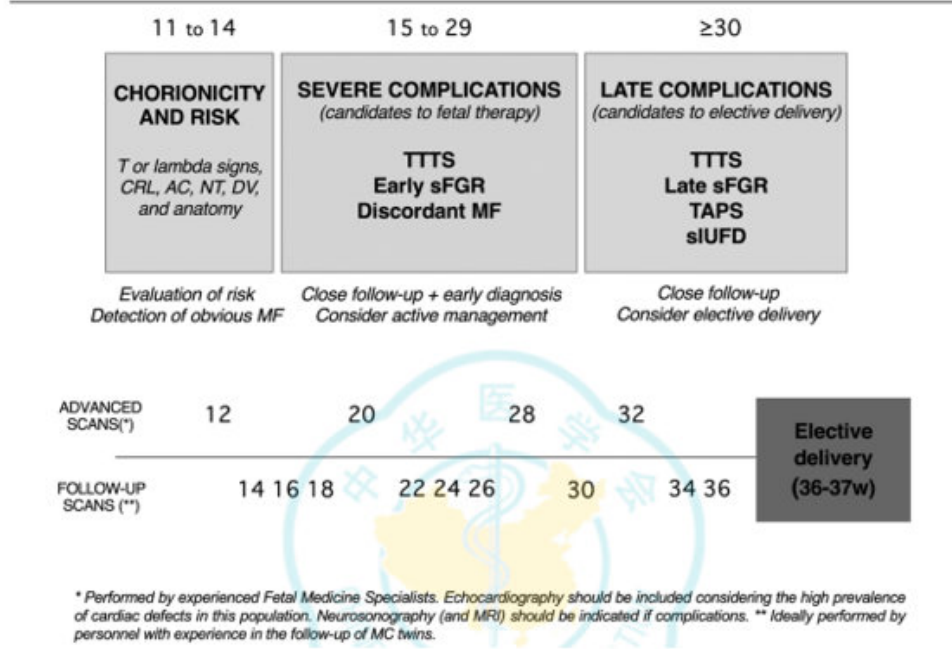
MKDA ikizlerin yönetiminde ilk kritik adım, koryonisitenin doğru belirlenmesidir. Koryonisitenin belirlenmesi için erken dönem bulgular mevcut olduğunda, tanı genellikle 11-14 hafta taramasında gerçekleştirilir. Tüm ikizler, ilk trimester ultrasonografi değerlendirmesinde plasentada "lambda" (DK ikizlerde) ya da "T" (MKDA ikizlerde) işaretinin varlığına göre monokoryonik veya dikoryonik olarak sınıflandırılmalıdır (**Şekil 1**). DK ve MKDA ikizlerde takip protokolleri farklı olduğu için doğru sınıflandırma yapılması son derece önemlidir. MK ikizlerde majör malformasyonların 3-4 kat daha fazla görüldüğü tanı anında akılda tutulmalıdır. MKDA ikiz tanısı kesinleştirildikten sonra, gebeliğin devamında 2 haftada bir izlem planlanmalıdır. Bu takip sürecinin uzmanlaşmış merkezlerde gerçekleştirilmesi uygundur. Bazı otörler, artmış nukal translüsensi, nukal translüsensi veya baş-popo mesafesi diskordansı, anormal duktus venozus gibi ilk trimester belirteçlerinin komplikasyon gelişme riski yüksek olan olguların belirlenmesinde kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak, prospektif olarak değerlendirildiğinde, bu belirteçlerin hiçbirisi klinik yönetimde kullanılacak düzeyde etkinlik göstermemiştir.



Şekil 1: Koryonisitenin ilk trimesterde tanısı. A. Monokoryonik gebelik. Uzun ok "T" işaretini gösteriyor. B. Dikoryonik gebelik. Kısa ok "lambda" işaretini gösteriyor.

15-29 Hafta: Fetal Tedavi Uygulanabilecek Komplikasyonların Tespit Edilmesi

MKDA ikizlerdeki ciddi problemlerin büyük çoğunluğu bu gebelik haftalarında ortaya çıkar. Pek çok olası komplikasyon içinde en çok korkulan, hızlı ortaya çıkması ve yüksek mortalite riski nedeniyle ikizden ikize transfüzyon sendromudur (TTTS). MKDA ikizlerin 2 haftada bir takip edilmesinin asıl sebebi TTTS'in erken saptanabilmesidir. 4 haftalık takip aralıkları pek çok olgunun geç yakalanmasına ve fetal ölüm veya yenidoğanda ağır sekel gelişmesine yol açabilir. TTTS, normal bir muayeneden birkaç gün sonra dahi ortaya çıkabilir, ancak 2 haftalık takip aralığı çoğu olgunun zamanında saptanmasını sağlayacaktır. Komplike olmayan olguların takibi için önerilen protokoller **Şekil 2**'de özetlenmiştir. Şüpheli bulgular gösteren olgular daha sık aralıklarla değerlendirilebilir veya fetal tedavi seçeneği açısından ileri bir merkeze yönlendirilebilir.



Şekil 2: Komplike olmayan monokoryonik gebeliklerde önerilen takip şeması

30-36 Hafta: Geç Komplikasyonların Tespit Edilmesi ve Termde Elektif Doğum

Gebelik haftası ilerledikçe ciddi komplikasyonların gelişme riski azalır, ancak yine de oluşabilir ve hızlı ilerleme gösterebilir. Bu nedenle, 2 haftada bir takip şeması gebeliğin sonuna kadar devam ettirilmelidir. Komplike olmayan MKDA ikiz gebeliklerde üçüncü trimesterde intrauterin fetal kayıp riski son derece düşüktür, ancak böyle bir durum gelişirse sonuçları yıkıcı olabilir. Sonuç olarak, 36-37 hafta civarında elektif doğum planlanması doğru bir yaklaşımdır.

MKDA İkiz Gebeliklerin Başlıca Komplikasyonları

TTTS

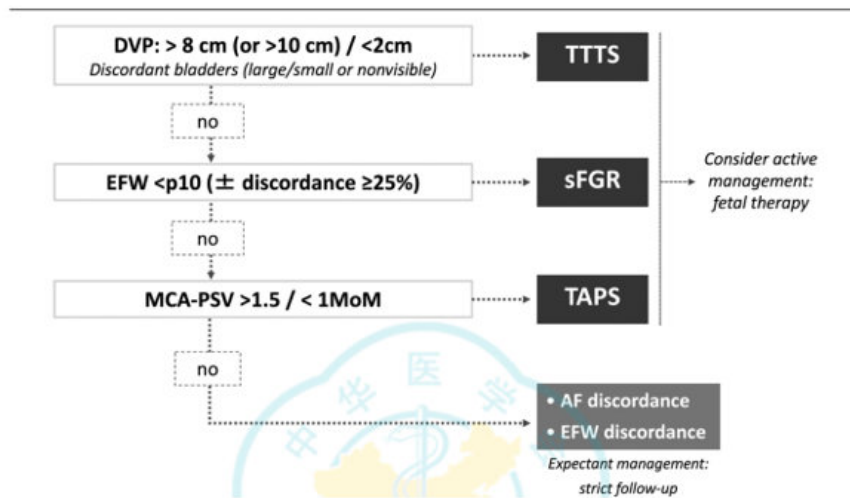
TTTS, tüm MKDA ikizlerin %10-15'inde gelişir. Gebeliğin herhangi bir noktasında ikizler arası çift yönlü akımın dengesiz hale gelmesi sonucunda oluşur. Çoğu olguda, TTTS, vericiden alıcıya doğru olan AV anastomozların sayısı ve/veya çapı ile ilişkilidir. TTTS gelişmesi için AV anastomoz varlığı ön koşul olsa da, kimi olgularda fetal ağırlık diskordansı, relatif plasental büyüme, kord insersiyon yerleri veya fetal kardiyak defektler TTTS tablosunun gelişimini tetikleyebilir. TTTS, vericide hipovolemi, oligüri ve oligohidramnios, alıcıda ise hipervolemi, poliüri ve polihidramnios ile karakterize ciddi bir hemodimanik bozukluk tablosudur. Ayrıca, vazoaaktif moleküller ve devamlı oligüri vericide hipertansiyon ve renal tübüler hasara yol açarken, bu vazoaaktif moleküllerin alıcıya transferinin de hipertansiyona yol açtığı ve ilave hipertrofik kardiyomiyopati gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir. Kompleks patofizyolojisinden bağımsız olarak, TTTS şaşmaz biçimde fetal diürezde belirgin değişiklikler ile ilişkilidir, bunun sonucunda fetusların amniyotik sıvıları ve mesane ebatları arasında aşikar uyumsuzluk gelişir. Tanı kriterleri üzerine oluşmuş genel bir konsensüs bulunmaktadır ve bu konsensüs temel olarak amniyotik sıvı ve mesane boyutlarına dayanmaktadır. TTTS tanısı fetal ağırlık veya Doppler kriterlerini içermemektedir. Tanı koyulduktan sonra, TTTS ağırlık derecesine göre evrelendirilebilir. En sık kullanılan Quintero evreleme sistemidir (Tablo 1). Pek çok olguda, TTTS selektif fetal gelişim kısıtlılığı (sFGK) ile bir arada görülür. Bu durum yönetimi değiştirmez, ancak sFGK ile bir arada olması küçük fetusun sağ kalımını olumsuz yönde etkileyebilir (Şekil 3).

Tablo 1. TTTS için tanı kriterleri ve ağırlığın evrenlenmesi.

Tanı kriterleri	Ağırlığın evrenlenmesi
(1) Doğrulanmış monokoryonik gebelik	I. Verici fetusun mesanesi hala görünüyor
(2) Alıcı fetusta polihidramnios-en derin vertikal cep 8 cm veya üzerinde	II. Verici fetusun mesanesi artık görünmüyor
(3) Verici fetusta oligohidramnios-en derin vertikal cep <2 cm	III. Fetustardan birinde/ikisinde kritik şekilde anormal Doppler: vericinin umbilikal arterinde diyastolik akım kaybı/tersliği ve/veya duktus venozusta akım yokluğu/tersliği veya alıcının umbilikal veninde pulsatil akım
(4) Diskordan fetal mesaneler-alıcı fetusun mesanesi belirgin geniş, verici fetusun mesanesi muayene süresince görülüyor veya çok küçük	IV. Fetustaların herhangi birisinde hidrops
	V. Fetustardan bir veya ikisinin ölümü

TTTS her zaman ciddi bir durumdur. Tedavi edilmezse, gebelik kayıp oranı 20. gebelik haftasından önce tanı alanlarda %100, 21-26. hafta arasında tanı alanlarda %80'in üzerindedir. Sağ kalan fetusta ağır sekel oranı %80 kadar yüksek olabilir. TTTS son derece hızlı ilerleyebilir ve çok erken evrelerde dahi fetusun kaybına yol açabilir. Sonuç olarak, fetal tedavi seçeneği olabildiğince erken sunulmalıdır. 15-28. gebelik haftaları arasında tedavi seçeneği, plasental anastomozların fetoskopik lazer koagülasyonudur. Kimi merkezlerde tedavi 30. haftaya kadar uygulanmaktadır. Lazer tedavisi, bulguların gerilemesini sağlar ve en az bir fetusun %80-90 toplam sağ kalımı ile sonuçlanır. Lazerin mümkün olmadığı olgularda, amniyodrenaj, gebeliği uzatmak için ikinci basamak palyatif tedavi olarak kabul edilebilir ve sağ kalımı artırabilir (olguların %50-60'ında en az bir fetus). Ancak bunun karşılığında, nörolojik sekel oranı çok daha yüksek olacaktır (lazer ile %11-16, amniyodrenaj ile %29-35).

Evre 1 TTTS'de lazer tedavisinin etkileri pek çok grup tarafından sorgulanmıştır. Ancak, TTTS evre 1 için tanı kriterleri ülkeler arasında farklılık gösterebildiği için kimilerinin evre 1 TTTS olarak sınıflandırdığı olgular kimileri için sadece amniyotik sıvı uyumsuzluğu olarak değerlendirilmektedir. Bu durum, bazı serilerde TTTS evre 1 olgularının tedaviden önce fetal kayıp ile sonuçlanmış olmasını açıklayabilir. Bu nedenle, TTTS şüphesi varlığında, olgu olabildiğince hızlı biçimde detaylı bir değerlendirme için fetal tedavi merkezine yönlendirilmelidir.



Şekil 3. Amniyotik sıvı veya fetal ağırlıkta belirgin uyumsuzluk izlenen monokoryonik ikizlerde ayırıcı tanı algoritması

İkizler Arası Anemi-Polisitemi Sekansı (TAPS)

TAPS, klinik olarak iki biçimde ortaya çıkabilir: spontan olarak veya TTTS için lazer tedavinin ardından. Spontan TAPS, MKDA ikizlerin %3-5'inde izlenir ve normal olarak üçüncü trimesterde görülür. TAPS, ikizler arası dengesiz transfüzyonun bir türüdür, ancak fetuslar arası anastomozların çok küçük olduğu bir plasentada gelişir. Yani, fetuslar arası uyumsuz arteriyovenöz akım vardır, ancak TTTS ile farkı TAPS'ın şiddetinin çok daha az olmasıdır. TAPS'ta kronik hafif transfüzyon, anemi-polisitemi şeklinde hematolojik bozukluğa yol açar, ama TTTS'te görülen fetal hemodinamik dengesizlik gelişmez. Lazer tedavi sonrası gelişen TAPS ise bir veya iki çok küçük plasental damarın kalmasına neden olan eksik koagülasyon neticesinde gelişir. Tanımlamalara, kullanılan lazer tekniğine ve merkezin tecrübesine bağlı olarak olguların %0,5-0,6'sında ortaya çıkar.

TAPS, fetal veya neonatal kriterlerle tanımlanabilir

Fetal kriterler, Doppler'de orta serebral arterin değerlendirilmesine dayanır, çünkü başka bulgu mevcut değildir. Bu komplikasyonun özellikle üçüncü trimesterde olmak üzere 15. gebelik haftasından itibaren komplike olmayan MKDA ikizlerde ve lazer tedavisi uygulanmış TTTS olgularında aktif biçimde araştırılması gerekir. Neonatal tanı kriterleri, bebekler arasında ciddi hemoglobin ve retikülosit uyumsuzluğuna dayanır. Retikülosit sayısının kullanılması, TAPS'ı doğumda gerçekleşebilen akut fetofetal transfüzyondan ayırt etmek açısından önemlidir. Akut fetofetal transfüzyonda retikülosit sayısı düşüktür. Spontan TAPS olgularının belirgin bir kısmı neonatal dönemde tanı alır.

Spontan gelişen TAPS olgularında prognoz genellikle iyidir ve olguların çoğu ekspektan yaklaşımla yönetilir. Ancak, nadiren ikiz eşi ölümüyle sonuçlanmış olgular da bildirilmiştir. TTTS için yapılan lazer sonrası gelişen TAPS ise daha agresif seyirlidir ve tedavi gerektirir. Ota serebral arter Doppler'indeki diskordans hızlı ilerlerse veya hidrops öncesi bulgular izlenirse, TAPS için tedavi endike hale gelir. Doğrudan çözüme ulaştıran tek tedavi, lazer tedavisidir. Ancak, lazer sonrası olgularda kimi zaman bu seçeneğin uygulanması zor olabilir, bu durumda vericiye tekrarlayan transfüzyonlar yapılması genellikle iyi sonuçlarla ilişkilidir.

Tablo 2. TAPS için tanı kriterleri.

Dönem	Tanı kriterleri
Prenatal	Anemik fetusta MCA PSV ≥ 1.50 MoM ve Polisitemik fetusta MCA PSV ≤ 0.8 MoM veya Delta MCA PSV ≥ 1.0 MoM
Postnatal	İkizler arası hemoglobin farkı ≥ 8.0 g/dL ve İkizler arası retikülosit sayısı oranı (anemik/polisitemik) ≥ 1.7

Akut Feto-fetal Transfüzyon

MK ikizlerde akut fetofetal transfüzyon gebelikte veya doğum sırasında meydana gelebilir. Doğumda meydana gelen, MK ikizlerde uzun zaman önce tanımlanmıştır. İki fetusun doğumu arasında geçen sürede gelişebilir ve normalde iyi prognozludur.

Ancak, akut fetofetal transfüzyon gebelikte gerçekleştiğinde sonuçlar yıkıcı olabilir. Bu komplikasyonun gelişmesini kolaylaştıran karakteristik klinik senaryo, ikizlerden birinin intrauterin ölümüdür (sIUFD). Sağ kalan fetustan ölen fetus doğru masif kan akışı gerçekleşebilir ve bu durum, özellikle fetal kayıp 28. gebelik haftasından sonra gerçekleştiğinde, sağ kalan fetusta %18-34 oranında beyin hasarıyla, %15 ikiz eşinin spontan ölümüyle ilişkilidir; 28. gebelik haftasında önce gerçekleştiğinde ise ikiz eşinin de kaybedilme riski daha yüksektir. sIUFD ile

TJODist Bülteni

komplike olan gebeliklerde preterm doğum riski de daha yüksektir. sIUFD sonrası görülebilecek bu komplikasyonlar, vasküler anastomozların büyüklüğüne ve kaybedilen fetusun fetoplental kütlelerine bağlıdır, bu nedenle komplikasyonların gelişimi büyük ölçüde öngörülemezdir.

Tek fetusun ölümü, komplike olmayan MKDA ikizlerin %1-1,5'inde ani biçimde gerçekleşebilir ve 36-37. haftalarda elektif doğum önerilmesinin temel nedeni budur. Ancak, sIUFD olgularının çoğu TTTS ve sFGR ile komplike gebeliklerde gerçekleşir. Beyin hasarı riski, sIUFD gebeliğin ilk yarısında veya 28. haftadan önce gerçekleştiğinde daha yüksektir. Gebelik haftasından bağımsız olarak, yönetim sağ kalan fetusta, 30. gebelik haftası civarında nörolojik hasar varlığını değerlendirmeye dayanır. Bu değerlendirme hedefe yönelik nörosonografi ve fetal beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılır ve ideal olarak ikiz eşinin ölümü gerçekleştikten sonra inceleme yapılması için 3 hafta beklenmesi önerilir.

Akut fetofetal transfüzyon, iki fetusun canlı olduğu durumlarda da gelişebilir. Bunun için iyi tanımlanmış durum selektif fetal gelişim kısıtlılığıdır (sFGK). sFGK dışında, görünürde komplike olmayan MKDA ikizlerin bir kısmı çocukluk çağında nörolojik engel tanısı almaktadır ve bunun, gebelik boyunca gerçekleşen akut fetofetal transfüzyon durumları ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

MKDA ikizlerde sFGK

Erken sFGK, MKDA ikizlerin %10'unu etkilemektedir. Uzman konsensüs çalışmasında, tanı için tek kriter olarak fetustan birinin tahmini fetal ağırlığının (EFW) <3 persentil olması veya şu sayılanlardan en az üçünün mevcut olması gerekmektedir: bir fetusun EFW <10 persentil, bir fetusun abdomen çevresi (AC) <10 persentil, fetuslar arası EFW diskordansı \geq %25, küçük fetusun umbilikal arter pulsatilite indeksi >95 persentil. MKDA ikizlerde sFGK, temel olarak fetusların plasental alanları arasındaki uyumsuzluğa bağlı olarak gelişir. Ancak, fetuslar arasındaki anastomozların varlığı, fetal gelişim kısıtlılığının doğal seyrine belirgin biçimde etki eder. Vasküler bağlantılar ve fetuslar arası kan akımı, FGK olan fetusun lehine etki edebilir, ancak bunun yanında her iki fetusu riske sokacak hemodinamik dengesizlik de yaratabilir. Kan değişiminin büyüklüğü, anastomozların sayısına ve tipine bağlıdır. Kinik bakış açısıyla sFGK, FGK olan fetusun umbilikal akımında izlenebilecek üç ana paternden birine göre seyir gösterir (**Tablo 3**).

Bir bütün olarak, tip II ve tip III sFGK, çok preterm doğum, in utero ex fetus ve nörolojik sekel açısından yüksek risk grubunu oluşturur. Tip II daha öngörülebilir bir seyir gösterir, küçük fetusun durumu Doppler'de izlenebileceği üzere kademeli biçimde bozulur. Tip III ise belirgin şekilde daha benign bir seyir gösterir ve küçük fetusun durumu nadiren bozulur. Ancak, aralıklı diyastolik akım kaybı/tersine dönmesi durumu, olguların %15'inde FGK olan fetusun öngörülemez biçimde intrauterin kaybıyla ilişkilidir. Ayrıca, her iki fetus canlı doğsa bile, normal gelişim gösteren fetusta %15-30 oranında beyin hasarı riski vardır. Bu durum, bu gebeliklerde aralıklı diyastolik akımdan da sorumlu olan geniş AA plasental anastomozların varlığı ile açıklanmaktadır. AA damarlar, büyük miktarda kan değişimini mümkün kılar; bu durum FGK olan fetusun hayatta kalmasını sağlarken, FGK olan fetusta hipotansiyon veya bradikardi geliştiğinde normal olan fetustan küçük fetusa doğru masif kan akışı ile akut fetofetal transfüzyon gelişme riskini artırır.

sFGK ile TTTS'in esas iki farkı, (1) sFGK acil bir durum değildir ve (2) birden fazla yönetim seçeneği vardır. Genellikle tip I sFGK iyi prognozludur ve 34-35. gebelik haftasına kadar ekspektan yaklaşım uygundur. Tip II ve tip III'te ise prognoz kötüdür ve klinik açıdan karar vermek zordur. Yönetim seçenekleri, ekspektan yaklaşım, kord oklüzyonu veya lazer tedavisidir. Genellikle, büyük bebeğin toplam sağ kalımını korumak ve gebelik süresini uzatmak için bu üç seçenek sunulabilir.

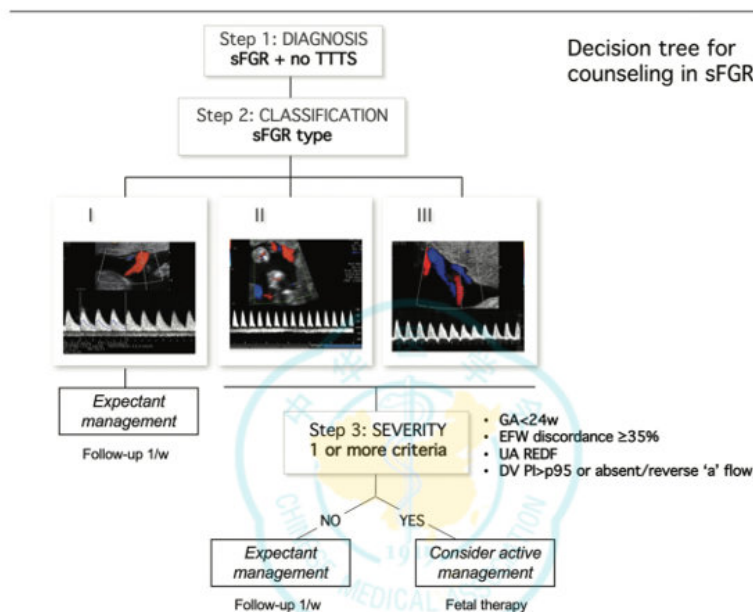
Ekspektan yaklaşımla yönetilen tip II sFGK'da, venöz Doppler'i normal olan olgular haftalık takibe alınabilir, duktus venozus pulsatilite indeksi >95 persentil olan olgular ise 1-2 günde bir izlenmelidir. Erken tanı almış (<24. gebelik haftası) ve fetal kaybın yakın olduğuna işaret eden bulguların mevcut olduğu ağır olgulara fetal tedavi seçeneği sunulabilir. Kord oklüzyonu, 36. gebelik haftası civarında doğumla normal fetusun sağ kalım oranını

%90'ın üzerine çıkarmıştır; lazer tedavisinde ise FGK olan fetusun sağ kalımı yaklaşık %40, normal fetusun sağ kalımı %70 oranındadır ve doğum ortalama 32. gebelik haftasında gerçekleşmektedir. Tip III sFGK'da, haftalık takip uygundur. Fetal tedavi düşünülecekse, erken ve ekstrem olgular için kord oklüzyonu doğru yaklaşım olacaktır. Lazer koagülasyon da yapılabilir, ancak yakın kord insersiyonları ve geniş AA damar nedeniyle teknik olarak uygulaması zordur. Lazer sonrası fetal kayıp gerçekleşme oranı, FGK olan fetus için %60-80, normal fetus için %15-30 civarındadır.

Geç sFGK, MKDA ikizlerin yaklaşık %5'inde üçüncü trimesterde saptanabilir. Genellikle iyi prognozlu, çok daha benign bir tablodur (**Şekil 4**)

Tablo 3. Umbilikal arter Doppler özelliklerine göre MKDA ikizlerde sFGK tipleri ve her tipin esas klinik özellikleri

Tip	Klinik özellikler
Tip 1 Normal Doppler (pozitif diyastolik akım)	(1) Olumsuz sonuç riski düşük (2) Ağırlık diskordansı hafif dereceli (3) IUMF ve ikiz eşinde beyin hasarı riski çok düşük (4) Doğum için gebelik haftası normalde >34 hafta (FGK iyi seyirli)
Tip II Devamlı diyastolik akım kaybı/tersliği	(1) Olumsuz sonuç riski yüksek (2) Doppler değerlendirmesi pek çok olguda öngörülebilir: hipoksik bozulma ve FGK olan fetusta IUMF (3) Normal ikiz eşinde beyin hasarı riski çok düşük (4) Doğum için ortalama gebelik haftası 29 hafta (FGK olanda bozulma)
Tip 3 Aralıklı diyastolik akım kaybı/tersliği	(1) Olumsuz sonuç riski yüksek (2) Doppler değerlendirmesi genellikle öngörülemez: hipoksik bozulma riski düşük ancak FGK olan fetusun IUMF riski %10-15 (3) Normal ikiz eşinde beyin hasarı riski %10-15 (4) FGK sıklıkla 32 hafta ve sonrasına kadar yaşar



Şekil 4. sFGK danışmanlık için karar verme şeması

MKDA İkiz Komplikasyonlarında Ayırıcı Tanı İçin Basamaklı Algoritma

MKDA ikiz komplikasyonlarının ayırıcı tanısı uzun zamandır karmaşık bir konudur, bunun en önemli sebebi TTTS ve sFGK olgularının güncel kriterlere göre birbirine karışmasıdır.

Klinik açıdan kimi özel durumlarda, TTTS ile sFGK arasında ayırım yapmak zor olabilir. Ayrıca, "yüksek riskli ama şu an için önemli değil" denebilecek durumları ayırt etmek de güçtür. MKDA ikizlerin takibinde, amniyotik sıvılar veya fetal ağırlıklar arasında subjektif farkların izlendiği, ancak arada kalan veya birbiriyle karışan özellikler gösteren olgulara sıkça rastlanır. Sınıflandırmayı doğru yapmak ve doğru karar vermek için sistematik bir yaklaşım esastır. Kısaca, fetusların yapısal olarak normal olduğu doğrulandıktan sonra, olası dört komplikasyon senaryosu bulunmaktadır: TTTS, sFGK, TAPS ve non-spesifik amniyotik sıvı veya EFW diskordansı. Yapılandırılmış bir algoritma sınıflandırmayı kesinleştirir ve doğru yönetimin belirlenmesini sağlar. Biz, sıralaması tedavinin önemi ve aciliyeti tarafından belirlenmiş bir dizi soru kullanıyoruz. Dışlanması gereken ilk tanı her zaman TTTS'tir, çünkü prognoz değişmez biçimde kötüdür ve acil tedavi edilmesi zorunludur. TTTS tanısı alırsa, sFGK eşlik edip etmemesi önemsizdir, acil lazer tedavi ihtiyacını değiştirmez. İkinci ve üçüncü sorular sFGK ve TAPS olup olmadığını belirlemeye yöneliktir. Pratikte ikinci trimesterde TAPS son derece nadir görülse de, ikinci ve üçüncü soruların sıralaması önemli değildir.

Son olarak, bu durumların tümü dışlandığı zaman, elimizde herhangi bir tanı kriterini karşılamayan diskordanslar kalır. Bu olgular literatürde "amniyotik sıvı açısından diskordan" olarak adlandırılır ve sıklıkla bir dereceye kadar fetal ağırlık diskordansı da buna eşlik eder. Raporda, bu gözlemlerin, "mevcut durumda TTTS (veya sFGK) tanı kriterlerini karşılamamaktadır" vurgusuyla tam olarak tanımlanmasını öneriyoruz. Diskordan amniyotik sıvı, kendisi özellikli bir duruma karşılık gelir ve sıkı takip gerektirir çünkü zaman içinde TTTS veya sFGK gibi bir komplikasyon gelişme riski yaklaşık %50 olarak bildirilmiştir. Haftalık (veya şüphe durumunda daha sık) takip, gereklilik halinde zamanında tedaviyi mümkün kılar. Yine de, beklenmedik şekilde hızlı bozulma ve/veya fetal kayıp riski yüksektir ve danışmanlık sırasında bu durum aileye açıklanmalıdır. Ancak ailelere bu danışmanlık verilirken, bu riskin prensipte invaziv tedavide görülebilecek komplikasyon risklerinden çok daha düşük olduğu, olguların %50'sinde normal bir seyir ve sonuçlar izleneceği söylenmelidir. Bu nedenle, mevcut kanıtlara göre diskordan AF hiçbir zaman tedavi edilmemelidir.

Fetal Anomaliler Açısından Diskordan MKDA İkizler

Diskordan fetal anomali, MKDA ikizlerin diğer bir karakteristik ve görece sık görülen komplikasyonudur. Fetal yapısal anomaliler olguların %3'ünde görülür, bu oran DK ve tekil gebeliklerin üç kat fazlasına karşılık gelir. Olguların %80'inden fazlasında fetusların sadece birinde görülür. Diskordan malformasyonlar en sık sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde izlenir. Çok daha nadir olarak, MK ikizler fetal karyotip açısından da diskordan olabilir.

Özellikle sık görülen bir diskordan anomali (MK ikizlerin yaklaşık %1'inde), ikizler arası ters arteriyel perfüzyon (twin reverse arterial perfusion-TRAP) sayesinde hayatta kalan akardiyak fetustur. Pek çok olgu üçüncü trimestere kadar sorunsuz ilerleyebilse de, "pompa ikiz" olarak da adlandırılan normal ikizde kardiyak yetmezliğe ve polihidramnios ile ilişkili komplikasyonlara bağlı gebelik kaybı riski %50 oranında yüksektir. Kord oklüzyonu ile sağ kalım oranları %80-90 civarındadır.

Diskordan malformasyonda, etkilenmiş fetusun intrauterin ölüm riskinin yüksek olduğu olgular çok azdır. Ancak, ailenin ciddi malformasyonu olan bir bebek sahibi olma anksiyetesi de son derece anlaşılabilir. Herhangi bir teknikle selektif fetosit yapılması tüm gebeliği ve yapısal olarak normal olan fetusun sağ kalımını da riske atacaktır. Bu risklere rağmen, yasal olarak serbest olması halinde kimi aileler gebeliğin selektif olarak sonlandırılmasını isteyebilir. Lazer veya bipolar koagülasyon ile kord oklüzyonu, bu olgularda tercih edilecek yöntemdir. Özellikle TRAP gebeliklerde radyofrekans da bir seçenektir, ancak ileri gebelik haftalarında başarı oranları düşebilir. Kullanılan teknikten bağımsız olarak, MKDA ikizlerde selektif fetosit açısından tecrübeli ellerde sağ kalım oranları %80-90 arasında değişmektedir.

Sonuçlar

MKDA ikizlerin doğru yönetimi, komplikasyon gruplarının bütünsel olarak değerlendirilmesiyle gerçekleştirilebilir ve bu yol son derece basit prensiplere dayanır. MKDA ikiz gebeliklerde karşılaşılabilecek komplikasyonların karmaşıklığı ve sayısız kombinasyonun bir arada bulunabilme olasılığı, sıklıkla klinik karar verme süreçlerini gölgelemekte ve basit prensiplerin unutulmasına neden olmaktadır. En zor olguların dahi bireyselleştirilerek ele alınması gerekir. MKDA ikizler için önerdiğimiz basit (klinik açıdan kullanışlı) yaklaşım erken tanı, uygun takip ve zamanında müdahalenin basit prensiplerine dayanarak olguların büyük çoğunluğunu kapsamaktadır (**Şekil 5**). Bugün bile, yönetimi zayıf veya suboptimal olan olgularda problem, bu basit prensiplerin bir veya birkaç basamağında aksaklık yaşanması ile ilişkilidir.

Koryonisitenin belirlenmesi + malformasyonların dışlanması (11-14 hafta taraması)
Fetal tıp uzmanı tarafından 2 haftada bir izlem (EFW, amniyon sıvısı, Doppler)
<ul style="list-style-type: none">• Şüpheliyse haftalık izlem• Polihidramnios/oligohidramnios sekansı ve tanı kriterleri karşılıyorsa = TTTS (acil tedavi)• Tek fetusta EFW <10 persentil ($\pm \geq 25$ fetal ağırlık diskordansı) = sFGK...Umbilikal arter Doppler...<ul style="list-style-type: none">o Normalse...ekspektan yaklaşımo Anormalse...aileyle seçenekleri tartış
Komplikasyon yoksa: 36-37hafta elektif doğum

Şekil 5: MKDA ikizlerde yönetim için temel prensipler

Korkuların, Şüphelerin Ve Karanlık Gerçeklerin Çalılıklarında: Endometriozisle İlişkili Ağrı İçin Tedavi Yöntemleri Üzerine Düşünceler

IN THE THICKET OF FEARS, DOUBTS, AND MURKY FACTS: SOME REFLECTIONS ON TREATMENT MODALITIES FOR ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED PAIN MICHEL CANIS, SUN-WEI GUO HUMAN REPRODUCTION, VOLUME 38, ISSUE 7, JULY 2023, PAGES 1245-1252,

Link: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead061>

Özetleyen: **Dr. İrem Usta Korkut**

ÖZET

Endometriozis ile ilişkili ağrı cerrahi veya hormonal tedavi ile yönetilebilir. Hangi tedavi yönteminin uygulanacağına dair nihai karar, farklı tedavi yöntemlerinin etkinliğine ve olası komplikasyonlarına, nüks riskine ve hastanın tercihlerine dayanmaktadır. İki tedavi yönteminin bazı artılarını ve eksilerini ayrıntılı olarak ele alıyor ve hormonal tedavinin bazı önemli dezavantajlarını, özellikle de belki de tek istisna olan kombine oral kontraseptifler dışında, malign dönüşüm için uzun süreli hormonal tedavinin olası riskini vurguluyoruz. Bu nedenle, hastalarla tartışırken, tüm tedavi seçeneklerinin avantaj ve dezavantajlarının ayrıntılı olarak tartışılması yaklaşımını savunuyoruz. Endometriozis ile ilişkili ağrılar için cerrahi kesinlikle tıbbın bir başarısızlığı değil, özellikle de endometriozis hastaları arasında son zamanlarda ortaya çıkan mevcut hormonal ilaçlara karşı güvensizlik ve memnuniyetsizlik akımı göz önüne alındığında, uygulanabilir bir seçenektir. Her şeyden önce, nüks riskini azaltmaya yönelik perioperatif müdahaleler konusundaki bilgi boşluğunu doldurmak, ve güvenli ve etkili, hormonal olmayan terapötiklerin geliştirilmesine acil bir ihtiyaç vardır.

Ameliyat mı, İlaç Tedavisi mi?

Günümüzde, endometriozisle ilişkili ağrı (EİA-EAP) için tedavi yöntemleri kabaca iki kategoride toplanabilir: cerrahi ve medikal tedavi. Görüntüleme teknolojisinin ilerlemesiyle birlikte, endometriozis sıklıkla laparoskopi olmadan teşhis edilebilmektedir. EAP tedavisi için mevcut tıbbi tedavinin silahları arasında NSAİİ'ler ve kombine oral kontraseptifler (KOK'ler), progestinler, GnRH agonistleri, aromataz inhibitörleri ve yeni ortaya çıkan GnRH antagonistleri gibi hormonal ilaçlar bulunmaktadır. Tüm hormonal ilaçlar için ortak nokta, ovaryan östrojen salgısını baskılayarak veya gebelik durumunu taklit ederek siklik adet kanamasını durdurma. Cerrahi tedavi, EAP'yi hafifletmeyi ve normal anatomiye geri kazandırmayı amaçlamaktadır. Medikal tedavinin aksine, endometriozisle ilişkili infertilitede cerrahi tedavi de düşünülebilir çünkü cerrahi, hastalığın hafif ila orta dereceli formlarına sahip kadınlarda doğurganlığı artırır. Buna ek olarak, endometriotik lezyonların cerrahi olarak çıkarılması lokal ve sistemik enflamasyonun yanı sıra hiperkoagülabilité ve , sistemik değişikliklerin 'kaynağı' cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra, muhtemelen yeni lezyonlar ortaya çıkıp semptomlara neden olana kadar sistemik bir iyileşme olduğunu düşündürmektedir. Fikir birliği ve kanıtlar ışığında, ameliyat sonrası hormonal tedavi nüks riskini azaltır ve muhtemelen ameliyattan kaynaklanan sistemik etkiyi sürdürür. Endometriozis yönetimine ilişkin yakın zamanda güncellenen ESHRE kılavuzları, klinisyenlerin ortak bir karar verme yaklaşımı benimsemelerini ve EAP için ilaç ve cerrahi arasında seçim yaparken bireysel tercihleri, yan etkileri, bireysel etkinliği, maliyetleri ve bulunabilirliği dikkate almalarını tavsiye etmiş ve her iki yaklaşımı birleştiren prospektif randomize çalışmaların ne yazık ki eksik olduğunu vurgulamıştır. Şiddetli ağrıdan şikayet eden hastalar için, özellikle birden fazla organ etkilendiğinde veya vaka karmaşık olduğunda, multidisipliner bir ekip yaklaşımı sıklıkla savunulmaktadır. Hangi tedavi yönteminin uygulanacağına ilişkin nihai karar şunlara dayanmaktadır: farklı tedavi yöntemlerinin etkinliği ve olası komplikasyonları, nüks riski ve varsa hastanın tercihleri. İlaç tedavisi genellikle ilk basamak tedavi olsa da, bir hasta hormonal tedaviye yanıt vermiyorsa, endometriozisin histolojik olarak doğrulanması gerekiyorsa veya derin endometriozis pelvik organ disfonksiyonuna ve/veya yaşam kalitesinde azalmaya yol açıyorsa cerrahi özellikle endikedir. Ancak sonuçta seçim, korkular ile bilimsel kanıtlar arasında değişebilir.

Kesip Biçilme Korkusu

Gerçek hayatta, hangi tedavi yönteminin benimseneceğine dair karar, az olmayan bir oranda, farklı tedavi yöntemlerinin risk ve faydalarının nüanslarını anlamakta güçlük çekebilen ve bilgi asimetrisi olan; ayrıca, bilgi,

TJODist Bülteni

eğitim ve cerrahi beceri düzeylerine göre algıları şekillenen jinekoloğun görüşü tarafından yönlendirilebilen hastaların tercihine göre verilmektedir. Sonuç olarak, bağırsak cerrahisinin ciddi komplikasyonları ve/veya uygunsuz cerrahi prosedürlerin neden olduğu over hasarı iyi tanımlanmış ve literatürde kapsamlı bir şekilde tartışılmış olduğundan, cerrahiden kaynaklanan komplikasyon riski orantısız bir şekilde abartılabilir. Gerçekten de, yeni endometriozis teşhisi konan 981 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada gösterildiği gibi, endometriozis hastalarının çoğunda yaygın hastalık veya derin bağırsak tutulumu yoktur; hastaların dörtte birinden azında ASRM evre IV hastalığı, ve bunların sadece %20' sinde bağırsağı hiç bir şekilde istila etmeyen >2 cm'lik derin bir nodül mevcuttur. Bu nedenle, bu hastaların çoğu, bağırsağı istila etmeyen derin lezyonlar için tedavi edildiğinde çok daha düşük risklerle ameliyat edilebilir.

Dahası, ovaryan kistektomi tanımlandığı gibi basit bir stripping işlemi değildir; daha ziyade, diğer iyi huylu yumurtalık neoplazmlarının diseksiyonundan daha fazla zaman alan ve teknik olarak daha zorlu olan titiz bir mikrocerrahi diseksiyon olarak algılanmalıdır. Gerçekten de, cerrahin deneyimi ve becerileri, ovaryan stripping sırasında kaybedilen yumurtalık korteksi miktarını etkileyebilir ve deneyimsiz veya daha az becerikli cerrahların becerikli olanlara göre daha fazla hayati yumurtalık dokusu kaybettiği gerçeğini vurgulamaktadır. Buna ek olarak, konservatif laparoskopik cerrahide daha fazla deneyim, nüks riskini azaltmaktadır.

Ciddi over hasarı yerine olası bir nüks riskini kabul ederek overi korumak yaygın olarak uygulanmaktadır. İronik bir şekilde, ameliyattan sonra tekrarlayan endometrioma geçiren hastalarda menopoz riski azalmaktadır, çünkü yumurtalıkta daha az hasar olması daha fazla ovulasyon ve dolayısıyla daha yüksek nüks riski doğurabilir. Son olarak, ağrı tedavisinde cerrahinin etkinliği, bu tür endikasyonlar için yürütülmesi çok zor olan ve nadir görülen birkaç çift kör, randomize klinik çalışmada gösterilmiştir. Diğer bir deyişle, EAP'nin cerrahi tedavisinin riskleri ve faydaları, kabul edilebilir bir risk-yarar oranıyla iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Bununla birlikte, hastanın geçici kolostomi korkusu ve cerrahin dava korkusu, muhtemelen makul olandan çok daha sık ameliyat yapılmaması kararına yol açmaktadır.

Hormonal Tedavinin Dezavantajları

Cerrahinin aksine, medikal tedavinin spesifik komplikasyonları, belki de tek istisna KOK'ler olmak üzere, uzun vadede (>1 yıl) kullanıldığında tam olarak tanımlanmamıştır. KOK'lerin ve bazı progestinlerin uzun vadeli güvenliğine ilişkin veriler olsa da, varsa lezyonların kendileri üzerindeki olası zararlı sonuçları değerlendirmek için çok az veriye sahibiz. Belirli bir hasta için, özellikle de vaka, çeşitli komorbidite, semptomatoloji ve kontrendikasyonlarla komplike olduğunda, hangi ilacın veya ilaç kombinasyonunun optimum ve ekonomik olarak kullanılması gerektiğini de tam olarak bilmiyoruz. Örneğin, siproteron asetat, nomegestrol asetat ve klormadinon asetat gibi çeşitli progestinlerin uzun süreli kullanımından sonra meningioma riskinde artış olduğu yakın zamanda bildirilmiştir. Bir tarama programı düzenlendiğinde, siproteron asetat alan hastalarda %7,1'e varan oranlarda risk daha yüksek görünmektedir. Yayınlanmış veriler, oral kontraseptif kullanımı ile artmış bir meningioma riskini destekliyor gibi görünmektedir. Bu nedenle, uzun süreli yüksek dozajlı progestin tedavisinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi zorunlu görünmektedir. Özellikle endometriotik lezyonların malign transformasyon olasılığı endişe vericidir. ASRM Uygulama Komitesi'ne göre, 'endometriozis, tıbbi tedavinin kullanımını en üst düzeye çıkarmak ve tekrarlanan cerrahi prosedürlerden kaçınmak amacıyla yaşam boyu yönetim planı gerektiren kronik bir hastalık olarak görülmelidir' (Practice Committee of the American Society for Reproductive, 2014). Ovaryan endometrioma için ilk ameliyat yaşı ortalama 36 civarında olduğundan, ilaç tedavisi süresi ortalama en az 15 yıl olacaktır. Ergen hastalar için beklenen ilaç tedavisi süresi çok daha uzun olacaktır. Endometriotik lezyonların son zamanlarda kanserle ilişkili mutasyonlara (CAM) sahip olduğu gösterilmiştir.

CAM'ler normal dokularda meydana gelebilir ve meydana gelirken ve CAM taşıyan dokular mutlaka kötü huylu olmasa da, doğru kombinasyonlara sahip yeterli CAM biriktiğinde kötü huylu dönüşüm meydana gelebilir. Endometrioziste, özellikle de endometriomada küçük de olsa malign transformasyon riski göz önüne alındığında, hormonal tedavi bağlamında uzun vadeli malign transformasyon riski şimdiye kadar kapsamlı bir şekilde değerlendirilmemiştir ve dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu durum özellikle ovaryan endometriomalar

TJODist Bülteni

laparoskopi (ve eksizyon) olmadan görüntüleme yoluyla teşhis edildiğinde endişe vericidir, çünkü birçok endometrioma lezyonu KRAS, PIK3CA, CTNNB1 ve ARID1A gibi CAM'leri barındırmaktadır, bunlar over kanserinde yapısal moleküler değişikliklerdir.

Endometriomanın malign dönüşüm riski düşük olmakla birlikte açıkça mevcuttur ve lezyonların tamamen cerrahi olarak çıkarılmasının riski önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir, ancak tüm görünür lezyonlar çıkarılmadan ilaçla baskılanması, zaman içinde CAM'lerin edinilmesine ve birikmesine neden olabilir ve böylece malignite riskini artırabilir. Bu konudaki kanıtlardan biri, endometrioma eksizyonu yapılan 485 hasta üzerinde yapılan ve over kanseri gelişen dört hastanın hepsinde daha önce nüks görüldüğünü ortaya koyan prospektif bir çalışmadan elde edilmiştir.

Çok uzun süreli hormonal tedaviyle ilişkili risklerin çoğu belirsizdir ve hem hastalar hem de doktorlar tarafından anlaşılması daha zordur, bu nedenle hem bilgisizlik hem de çok geç komplikasyon riskinin hesaba katılmaması hormonal tedaviyi daha kabul edilebilir hale getirebilir.

Dikkate değer bir istisna, 10 yıldan uzun süre kullanımlarının endometriozisli kadınlar arasında over kanseri riskinde%80 azalma ile ilişkili olduğu gösterilen KOK'ler olabilir. KOK kullanımının endometriyal kanser riskini azalttığı da gösterilmiştir. Ne yazık ki, KOK'ler sigara içen veya miyokard enfarktüsü, inme veya venöz tromboembolizm riski yüksek olan 35 yaş üstü hastalar için kontrendikedir. Buna ek olarak, KOK'lerin uzun süreli kullanımı, östrojenle düzeltilmesi zor olan endometrial incelmeye neden olabilir. Geçmişte primer dismenore tanısı nedeniyle KOK kullanan kadınlarda derin endometriozis riskinde büyük bir artış vardır, bu da KOK'lerin endometriozis ile ilişkili olabilecek ağrıyı kontrol altına almakta başarısız olduğunu ve KOK'lerin içerdiği östrojenlerin lezyonel ilerlemeye yol açabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, ergen hastalar için bile yalnızca progestin içeren ilaçların kullanılmasına yönelik bir eğilim var gibi görünmektedir.

Hormonal tedavi sonrası kemik kaybı da, özellikle dienogest kullanan genç hastalarda ve yetişkin hastalar için uzun bir süre boyunca bir sorundur. Yıllık kayıp az ya da ihmal edilebilir olsa da, kümülatif etki, özellikle de ömür boyu kullanıldığında, yine de önemli olabilir. Benzer şekilde GnRH agonistlerinin ve antagonistlerinin uzun süreli kullanımı da benzer ve muhtemelen daha ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Ayrıca, muhtemelen kastrasyonun ve tıbbi tedavilerin veya endometriozis hastalarında hiperkoagülabilitenin bir sonucu olan inme gibi çok geç komplikasyon riski de vardır. Uzun süreli dienogest kullanımı, küçük de olsa depresyon riskini artırıyor gibi görünmektedir. Ayrıca, progestinlerin uzun süreli kullanımı genellikle önemli ölçüde kilo alımı ile ilişkilidir ve bu da bu riski artırabilir. Dienogest ve GnRH antagonistleri (geri ekleme tedavisi olsun veya olmasın) ile ilişkili uzun vadeli venöz tromboembolizm riskinin de dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Buna ek olarak, hastalık fenotiplerinde yaşa bağlı bir çeşitlilik olduğu ve ağrının sadece biyolojik değil, aynı zamanda psikolojik ve sosyal faktörlerden de etkilenen son derece kişisel bir deneyim olduğu gerçeği çok az göz önüne alınarak, endometriozisli tüm hastaları yaşlarına veya ağrılarının bireyselliğine bakılmaksızın aynı kalıptan çıkmış gibi tedavi eden, herkese uyan tek bir beden eğilimi vardır. Örneğin, NSAİİ'ler, lezyonların siklooksijenaz 2 indüksiyonu yoluyla prostaglandin üretme kabiliyeti nedeniyle, EAP tedavisinde ilk basamak ilaçlar arasında kabul edilmiştir. Bununla birlikte, ortaya çıkan veriler aslında prostaglandin E2 (PGE2) sinyalinin erken lezyonlarda inflamatuvar bir rol oynarken, lezyonlar ilerlediğinde anti-fibrotik hale geldiğini göstermektedir. Özellikle, PGE2 reseptörlerinin inhibitörleri ile tedavi, indüklenmiş derin endometriozisli farelerde endometriozisi daha da kötüleştirmiştir.

Dienogest gibi bazı hormonal tedaviler, genellikle endometriozis ile birlikte görülen adenomyozis hastalarında hafif-ağır uterin kanamaya neden olma eğilimindedir. Bu durum, ironik bir şekilde, dienogest anti-proliferatif ve anti-inflamatuvar özelliği nedeniyle, özellikle internal adenomyozis hastaları için geçerlidir. Gerçekten de normal adet kanaması, hücresel proliferasyon ve kontrollü inflamasyon gerektiren yeterli endometriyal onarım gerektirir.

Ameliyat öncesi medikal tedavinin, kistektomide endometrioma lezyonlarına komşu normal over dokularını çıkarma riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu da tedavinin lezyonları küçültebileceğini veya lezyonel

TJODist Bülteni

fibrozisin yanı sıra adezyon riskini artırabileceğini ve normal over dokularını çıkararak over hasarı riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, medroksiprogesteron asetat gibi progesteron tedavisinin endometrioziste fibrogenezi kolaylaştırabileceğini öne sürmüştür. Dahası, hormonal tedavi siklik kanamanın kesilmesi ve böylece lezyonel fibrozisle sonuçlanan tekrarlanan doku hasarı ve onarımı (ReTIAR) sürecinin bozulması yoluyla lezyon büyümesini içerebilirken, lezyonlar büyük olasılıkla hala oradadır. Hareketsiz veya hatta atrofik kalabilirler, ancak özellikle hasta ağrı, infertilite, anormal uterin kanama veya diğer tetikleyicilerden kaynaklanan kronik psikolojik stres altında olduğunda, daha yavaş bir hızda da olsa yine de ilerleyebilirler. Bu durum en iyi şekilde, asemptomatik rektovajinal endometriozisli kadınlarda progresyonun nadir görülmesi ile rekto-sigmoidi infiltre eden semptomatik derin endometriotik nodülleri olan kadınlarda, özellikle de siklik kadınlarda, lezyon boyutuyla ölçülen ilerleme bozukluğunun arasındaki tezatla gösterilebilir. Bu durum, progesterinle indüklenen amenorenin EAP'yi hafifletmede etkili olmasına rağmen neden derin endometriozisin ilerlemesine izin verdiğini açıklayabilir, çünkü lezyonlar çok daha yavaş bir hızda da olsa yine de ilerlemektedir. Başka bir deyişle, menstrüasyon ReTIAR(Repeated Tissue Injury and Repair) için bir ön koşuldur ve EAP ve stres ilerlemeyi sürdürür.

Son olarak, endometriozis hastaları arasında, özellikle de daha genç, daha eğitilmiş ve şehirde yaşayanlarda, mevcut hormonal ilaçlara karşı temkinli olma ve memnuniyetsizlik gibi, ancak yakın zamanda ortaya çıkan güçlü bir alt akım bulunmaktadır. Ne yazık ki, endometriozis için hormonal olmayan ilaçların geliştirilmesi durgun olmuştur.

Tipik olarak, hastaların hormonal tedavi ile çözülemeyen inatçı ağrıları olduğunda ameliyat seçeneği tartışılır. Hormonal ilaçların çeşitliliğine rağmen, tüm ilaçlar için göze çarpan bir ortak nokta amenore gibi görünmektedir. Bununla birlikte, amenore genellikle tıbbi tedavi ile tam olarak sağlanamaz, bu nedenle lezyonlardaki döngüsel kanama, ReTIAR nedeniyle lezyonel ilerleme potansiyelini beraberinde getirir. Vajinayı istila eden derin nodüllerle ilişkili derin dispareni olan hastalar, medikal tedavi sırasında nadiren önemli bir semptom rahatlaması bildirmektedir. Artmış sinir lifi yoğunluğundan kaynaklanan hiperaljezi olarak bilinen bir fenomen olan nodülün vajinal kısmına baskı uygulandığında ağrı şiddetlenir.

Buna karşılık, cerrahi, özellikle de eksizyon, dispareniyi ve siklik olmayan kronik pelvik ağrıyı hafifletmede daha etkili olabilir. Muhtemelen, asiklik EAP'nin ilaca bağlı amenore tarafından etkilenme olasılığı daha düşüktür.

Cerrahi tedaviden sonra ağrının nüksetmesi, hastalığın nüksetmesi ile eş anlamlı olarak algılanmamalıdır. Gerçekten de, cerrahinin EAP üzerindeki etkisine ilişkin ileriye dönük çalışmalar, cerrahinin plasebo etkisinin 6 ay boyunca devam edebileceğini göstermiştir. Bu nedenle, tekrarlayan ağrı, cerrahi tedavinin ağrı için etkili bir tedavi olmadığını ve cerrahinin plasebo etkisinin ameliyat sonrası ilk aylarda gözlenen sonucu açıkladığının kanıtı olarak alınabilir. Son olarak, ameliyat öncesi ağrının yalnızca endometriozise bağlı olamayacağını, büyük olasılıkla ilişkili nedenlerden de kaynaklandığını düşündürür. Bu durum özellikle minimal, hafif veya orta dereceli hastalık için önemlidir. Başka bir deyişle, EAP'li birçok hastada ağrının nüksetmesi hastalığın nüksetmesi olarak yorumlanabilirken, bu muhtemelen sadece cerrahinin plasebo etkisinin sonunu yansıtmaktadır. Buna karşın, ameliyat sonrası bildirilen 1 yıllık sonuçlar, ağrının ve muhtemelen hastalığın her zaman tekrarlamadığını doğrulamaktadır. Sonuç olarak, tekrar ameliyatın nadiren endike olduğu konusunda hemfikiriz. Bu durum, yeterli cerrahi yönetimle önlenmelidir. Sıklıkla, nüks riski cerrahiye karşı önemli bir argüman olarak kullanılır. Ancak, çok eski olanlar da dahil olmak üzere birçok çalışma, tekrarlayan ağrının her zaman tekrarlayan hastalıkla ilişkili olmadığını açıkça göstermiştir. Dahası, en kötü vakaların tedavisinden sonra bile nüks riski hala düşük ve kabul edilebilir düzeydedir. Gerçekten de cerrahi, tıpkı tıbbi tedavi gibi endometriozisin temel nedenlerini ortadan kaldırmaz. Ameliyat sırasında görüntülendiğinde yalnızca mevcut endometriotik lezyonları ortadan kaldırır. Yine de, eksik eksizyon, dökülme ve yayılma veya ameliyattan sonra retrograd menstrüasyon nedeniyle lezyonların yeniden üremesi hala meydana gelebilir, dolayısıyla nüks riski mevcuttur. Ne yazık ki şu ana kadar, bazı kadınlarda endometriozisin neden hayat boyu devam edebileceğine dair çok az şey biliyoruz. Sonuç olarak, hastalığın tekrarlayıp tekrarlamayacağı ya da hangi koşullar altında tekrarlayacağı çok az bilinmektedir. Ayrıca, bağırsak ameliyatından sonra nüks riski oldukça düşüktür. Buna karşılık, dienogest tedavisinden sonra tekrar

TJODist Bülteni

EAP'ye neden olması muhtemel derin lezyonların veya yumurtalık kistlerinin devam etmesini kanıtladığı gibi, tıbbi tedavinin kesilmesinden sonra ağrı kalıcılığı tahmin edilebileceği gibi çok yüksektir. Hormonal tedavinin sonlandırılmasından birkaç hafta sonra ortaya çıkan ağrının devam etmesi, muhtemelen ReTIAR sürecinin yeniden başlamasıyla kalıcı lezyonların 'menstrüel reaktivasyonu' ile indüklenir. Gerçekten de danazol tedavisinden sonra yapılan ultrastrüktürel çalışmalar glandın proliferatif evreye benzeyen bir aşamada arrest olduğunu göstermiştir.

Hormonal tedavi ile amenore sağlandığında, endometriotik lezyonların basitçe ortadan kalkmadığını, sadece kontrol altına alındığını (baskılanmış proliferasyon, zayıflatılmış inflamasyon ve azaltılmış östrojen üretimi açısından) ve muhtemelen atrofi veya uyku hali ortaya çıktığını anlamamız gerekir. Bununla birlikte, hala düşük dereceli hücrel bölünme ve ağrı, infertilite, anormal uterin kanama veya diğer psikolojik nedenlerle hipotalamik-hipofiz-adrenal/semptomatik-adrenomedullar eksenlerin aktivasyonundan kaynaklanan katekolaminler olabilir.

Demokles'in Kılıcına Karşı Rus Ruleti

Cerrahların yanı sıra hastaların çoğu da ameliyattan ve anesteziye korkar. Güvenin sıklıkla suistimal edildiği, dezenformasyon ve yalan haberlerin yaygın olduğu bir dünyada bu korku kolayca anlaşılabilir.

Ancak ameliyata hazırlanan bir hasta için ameliyathane tartışmasız dünyanın en güvenli yerlerinden biridir. Herhangi bir komplikasyon meydana gelmesi halinde, ameliyat masasında bilinci kapalı bir şekilde yatan hastayı tedavi etmek üzere anestezi, cerrah ve yardımcıları ile hemşirelerden oluşan tam bir ekip derhal hazır bulunur. Minimal invaziv cerrahinin ortaya çıkmasıyla, hastanın sosyal ve profesyonel yaşamı önemli ölçüde iyileştirilebilir, çünkü çoğu ameliyattan sonraki birkaç gün içinde normal aktivitelerine devam edebilir. Tıbbi tedavi altında hastanın normal bir yaşam sürmesi beklenir, ancak birçok hasta tıbbi bir tedavi kullanırken kendini kısıtlanmış hisseder ve tamamen normal hissetmez. Mali yükün yanı sıra, yan etkiler, hormonal ve menstrüel döngülerle etkileşim ve libido değişikliği, ilaç etkinliğinin eksikliğinden daha büyük endişe kaynağı olarak bildirilmektedir. Sonuç olarak, hormonal tedavinin kişisel yaşamları üzerindeki uzun vadeli etkisi, maliyet-fayda analizi ile birlikte bire bir karşılaştırma eksik olmasına rağmen, ameliyat kadar iyi olmayabilir. Son olarak, bir hasta için tedavisinin esiri olduğunu bilmek çok rahat olmayabilir çünkü hastalık hala oradadır ve hapi almayı bırakır bırakmaz semptomlarla geri dönecektir. Demokles'in kılıcı gibi şiddetli ağrının kaçınılmaz olarak nüksetmesi korkusu, hastaları minimal, hafif veya sınırlı retroperitoneal hastalığın tedavisinden sonra muhtemelen mümkün olan spontan gebelik elde etmeye çalışmaktan bile vazgeçirebilir. Bu nedenle, IVF ağrı riskini önceden ortadan kaldıracak tek alternatif olarak görünebilir. Ancak, ART birçok kadın için her zaman kabul edilebilir bir seçenek değildir ve giderek daha fazla kadın hastalıklarının ve infertilite sorunlarının daha fizyolojik yönetimini aradıkça bu eğilim artabilir. Sadece tek bir yaklaşımın benimsenmesi iyi bir yönetim stratejisi değildir.

Sonuçlar

İnsanların bilginin yetersiz olduğu durumlarda özellikle de baskı altındayken irrasyonel davrandıkları bilinmektedir. Hastanın hangi tedavi yöntemini kullanacağına karar vermesi söz konusu olduğunda, durum hiç de basit değildir; Demokles'in kılıcı (hapi bıraktığında semptomların devam etmesi) ve Rus ruleti (ameliyat sonrası komplikasyon riski) dengelenmektedir. Sonuç olarak, hastalarla tartışırken, hekimler tüm tedavi seçeneklerinin avantajlarını ve dezavantajlarını ayrıntılı olarak ele almalı, bilinen artıları ve eksileri tam olarak anlayarak hesaba katmalıdır: insanlar derinden korktukları bir şeyin riskini büyütme, ancak bilmedikleri bir şeyin olasılığını küçümseme eğilimindedir. Şu an itibarıyla, EAP için ameliyat tıbbın bir başarısızlığı değil, aksine uygulanabilir bir seçenektir. Aynı zamanda, uzun süreli medikal tedavi altında malign dönüşüm potansiyelinin değerlendirilmesi ve nüks riskini azaltmaya yönelik perioperatif müdahalenin uygulanabilirliği söz konusu olduğunda kayda değer bir bilgi boşluğu bulunmaktadır. Ayrıca, endometriozis giderek daha fazla kronik sistemik bir hastalık olarak görüldüğünden, yeni, bütünsel tedaviye yönelik araştırmalara yönelik karşılanmamış bir ihtiyaç vardır.

Disparoni Ve Pelvik Ağrı: Mid-üretal Askı Yöntemlerinin 10 Yıl Sonraki Karşılaştırması

DYSPAREUNIA AND PELVIC PAIN: COMPARISON OF MID-URETHRAL SLING METHODS 10 YEARS AFTER INSERTION
ANNA LUNDMARK DRCA · VASILEIOS ALEXANDRIDIS · MARIA ANDRADA HAMER · PIA TELEMAN · MARIE WESTERGREN SÖDERBERG · MARION EK. INT UROGYNECOL J 2023;

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37428179>

Özetleyen: Dr. Çağlar Çetin

Giriş

Stres üriner inkontinans (SÜİ), birçok kadın için büyük bir endişe kaynağıdır. Genellikle üretranın destek dokusu hasarı sonucunda ortaya çıkar ve intra-abdominal basınç arttığında inkontinansa neden olur.

SÜİ, 1990'lı yılların sonlarından beri minimal invaziv cerrahi ile tedavi edilmektedir. Mid-üretal askı (MÜA), polipropilen örgüden yapılmış olup, üretranın desteğini yeniden sağlamak için yerleştirilir. Örgü, emilemez ve kalıcı bir implant olarak vücutta kalır. Bu, altın standart tedavi haline gelmiş olup, İsveç'te yılda 4000 ameliyat yapılmaktadır. Retropubik ve transobturator yaklaşımlar baskın tekniklerdir ve orta ve uzun vadeli sonuçlarda pelvik taban kas egzersizleri ve dolgu ajanlarına göre daha yüksek tedavi oranları göstermiştir. Retropubik askı midüretranın altından ve pubik kemiğin arkasından geçerken, transobturator askı midüretranın altından ve obturator foramenden geçer. Dünya genelinde 10 milyondan fazla kadına SÜİ nedeniyle MÜA takılmıştır.

MÜA sonrası genital ve pelvik bölgedeki ağrı tartışmalıdır ve cinsel fonksiyon açısından herhangi bir tedavi yöntemi için kesin bir fayda belirlenmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, MÜA cerrahisi sonrası disparoni ve pelvik ağrıyı değerlendirmek ve uzun vadeli takipte iki ana cerrahi tekniğin arasında herhangi bir fark olup olmadığını araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, prospektif bir kohort çalışmasıdır. 2006 ile 2010 yılları arasında MÜA cerrahisi geçiren tüm İsveçli kadınlar ve İsveç Jinekolojik Cerrahi Ulusal Kalite Kaydı'na (Gynop) kaydedilen kadınlara, MÜA takılmasından 10 ila 14 yıl sonra posta yoluyla bir anket gönderildi.

İsveç'in jinekolojik bakım kurumlarının çoğu kayıt sistemine rapor vermektedir; güncel kapsam en az %85'tir. Kayıta, ameliyat öncesi ve sonrası semptomlar, perioperatif sonuçlar, ilk yıl içindeki postoperatif komplikasyonlar ve buna bağlı olarak tekrar ameliyatlara ve yeniden yatışlar gibi sonuçlar hakkında bilgi bulunmaktadır.

Gönderilen anket, üriner semptomları ve yaşam kalitesine olan etkisini incelemek için kullanılan Ürogenital Distres Envanteri-6 (UDI-6), inkontinansın yaşam üzerindeki etkisini değerlendiren İnkontinans Etki Anketi (IIQ-7) ve üriner ve prolapsus semptomları olan kadınlarda

cinsel fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan Pelvik Organ Prolapsusu/Üriner İnkontinans Cinsel Anketi (PISQ-12) içermektedir. Demografik veriler, kadın sağlığı ve MÜA cerrahisi hakkında genel sorular da ankete dahil edilmiştir.

Birincil sonuç (disparoni), "Cinsel ilişki sırasında ağrı hissediyor musunuz?" sorusu ile değerlendirilmiştir. Katılımcılar "evet", "hayır" veya "bilmiyorum/cevaplamak istemiyorum" şeklinde yanıtlamıştır.

TJODist Bülteni

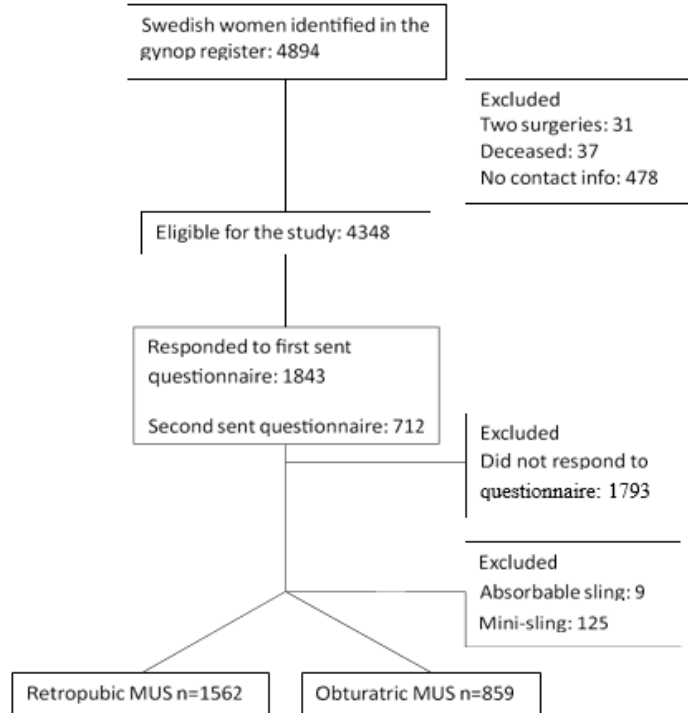
Pelvik ağrı sonucu, UDI-6'nın altıncı sorusuna göre değerlendirilmiştir: "Alt karın, pelvik veya genital bölgenizde ağrı veya rahatsızlık yaşıyor musunuz?" Yanıtlayıcılar "evet" veya "hayır" yanıtlarını verebilir ve daha sonra düzeyi belirtebilir; "hiç", "biraz", "orta derecede" veya "çok" şeklinde. İkincil sonuç, MÜA cerrahisinden sonra kişinin kendi bildirdiği sonuçtur. Soru şu şekilde ölçülmüştür: "Cerrahi sonucu hakkında ne düşünüyorsunuz?" Durumum şu şekilde: "çok düzelmiş", "düzelmiş", "değişmemiş", "kötüleşmiş" veya "çok kötüleşmiş". Anket posta yoluyla cevaplandırıldığında veya yanıtlamak için web bağlantısı kullanıldığında onay kabul edilmiştir.

Gruplar arasında değişkenleri karşılaştırırken sürekli değişkenler için t-testi ve Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için Ki-Kare testi kullanılmıştır. P düzeyi <0.05 anlamlı kabul edilmiştir. Kategorik sonuçlar (disparoni, pelvik ağrı ve >10 yıl sonra kişinin kendi bildirdiği sonuç), univaryant ve multivaryant lojistik regresyon ile analiz edilmiştir. Regresyon modellerinde, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), doğum, sigara içme, menopoz durumu, menopoz hormon tedavisi (MHT) ve MÜA türü gibi sonuçlarımızın potansiyel belirleyicilerini kullanılmıştır. Regresyon analizlerinden elde edilen sonuçlar, %95 güven aralıkları ile düzeltilmiş ve düzeltilmemiş oran oranları olarak sunulmuştur. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 28 kullanılarak yapılmıştır. Çalışma, Karolinska Enstitüsü Etik İnceleme Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Bulgular

Şekil 1, çalışma popülasyonunun akış şemasını göstermektedir. Toplamda 4348 kadın uygun görülmüş ve bu kadınların %59'u, yani 2555 kadın anketi yanıtlamıştır. Bu kadınların 1562'sine retropubik askı ve 859'una transobturator askı uygulanmıştır. Abzorbte edilebilir askı veya minisling uygulanan kadınlar (n = 134) dışlanmıştır.

Fig. 1
Flowchart of the
studypopulation



TJODist Bülteni

Çalışma gruplarının temel verileri **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Disparoni açısından iki MÜA tekniğini karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunmamıştır. Toplamda 1685 kadın (%70), "Cinsel ilişki sırasında ağrınız var mı?" sorusuna yanıt vermiştir. Bunlardan 165 (%15) retropubik grupta ve 101 (%17) transobturator grupta disparoni bildirmiştir. [OR 1.2 (0.8-1.5) p = 0.3] (**Şekil 2**).

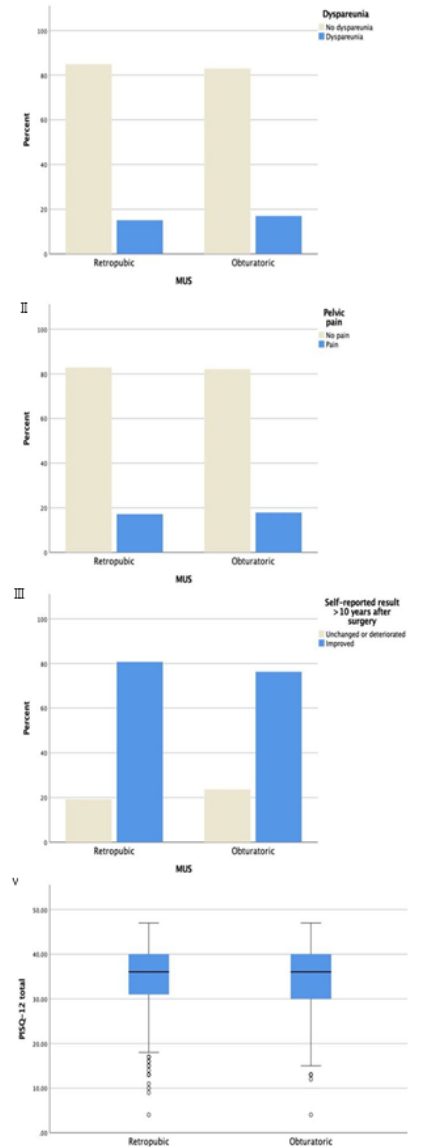
Table 1 Demographic and clinical characteristics of the study population

	Retropubic (n=1562)	Obturatoric (n=859)
Age at MUS surgery (years)	52.9 (± 11.1)	53.6 (± 10.7)
Age at follow-up (years)	64.2 (± 11.1)	65.0 (± 10.7)
Years after MUS surgery	11.3 (± 0.8)	11.4 (± 0.8)
BMI at MUS surgery	26.2 (± 5.8)	26.8 (± 6.6)
BMI at follow-up	26.7 (± 8.2)	27.1 (± 4.7)
BMI ≥ 30 at surgery	235 (15)	149 (20)
BMI ≥ 30 at follow-up	285 (18)	184 (22)
Smokers	108 (7)	60 (7)
Childbirth	1470 (96)	800 (95)
Postmenop at follow-up	1261 (91)	717 (92)
MHT	655 (44)	385 (47)

MUS = midurethral sling; BMI = body mass index; postmenop = postmenopausal; MHT = menopausal hormone treatment (local or systemic oestrogen)

Data are mean (± standard deviation) or n (%)

Fig. 2 I Dyspareunia with respect to MUS technique. **II** Pelvic pain with respect to MUS technique. **III** Self-reported result with respect to MUS technique. **IV** PISQ-12 with respect to MUS technique



TJODist Bülteni

Retropubik ve transobturator MÜA uygulanan gruplarda pelvik ağrı açısından da bir fark bulunmamıştır. Sırasıyla %17 ve %18 oranında bu sorunu yaşadıklarını bildirmişlerdir [OR 1.1 (0.8- 1.5) p = 0.7]. Sorulan soru, UDI-6'ya göre "Alt karın, pelvik veya genital bölgenizde ağrı veya rahatsızlık yaşıyor musunuz?" dur.

Ayrıca, PISQ-12 ile çalışma gruplarındaki cinsel fonksiyonu araştırılmıştır. Toplamda, 1264 kadın (%52) anketi yanıtlamıştır. Yanıt verenlerin yaş ortalaması 60 (± 9) iken, yanıt vermeyenlerin yaş ortalaması 70'dir (± 11). İki cerrahi grubu arasında PISQ-12 açısından fark bulunmamıştır; retropubik teknik için ortalama değer 34.9 (± 6.8) ve transobturator teknik için 34.4'dür (± 7.3) (p = 0.39). PISQ-12'ye göre disparoni, iki grup arasında farklılık göstermemiştir [OR 1.1 (0.9-1.4) p = 0.47]. PISQ-12 de değerlendirilmiş ve burada retropubik grupta %13 ve transobturator grupta %17 (p = 0.05) kadının her zaman, sıklıkla veya bazen inkontinans yaşadığı gözlemlenmiştir.

İkincil sonuç olan "tedavi başarısı" — "Cerrahi sonucu hakkında ne düşünüyorsunuz?" olarak tanımlanmıştır — toplamda 2365 kadın (%98) tarafından yanıtlanmıştır. Retropubik grupta, 1234 (%81) ve transobturator grupta 639 (%76) kadın, ameliyat öncesine göre durumlarının daha iyi veya çok daha iyi olduğunu belirtmiştir (p = 0.011).

Disparoni, pelvik ağrı ve başarısız tedavi için risk faktörleri ve klinik özelliklerini incelemek için multipl varyant lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Multipl varyant lojistik regresyonda, baz çizgisindeki yaş ve VKİ'yi, doğum, mevcut sigara içme, menopoz durumu, MHT ve takılan MÜA türü araştırılmıştır. Disparoni ile ilişkili faktörler, cerrahi sırasındaki yaş (eğilim için p = 0.004, yaş arttıkça daha az disparoni), cerrahi sırasındaki VKİ (eğilim için p = 0.008, yüksek VKİ ile artan disparoni), ancak aynı zamanda takip sonrası menopoz durumu [OR 2.0 (95% CI 1.0-3.8) p = 0.04] ve takip sonrası MHT kullanımı [OR 2.1 (95% CI 1.5-2.8) p < 0.001] olarak gösterilmiştir. MÜA türü anlamlı bir öngörücü değildir [OR 1.1 (95% CI 0.8-1.5) p = 0.54]; **Tablo 3**.

Birincil sonuç olan pelvik ağrı, cerrahi sırasındaki yaş (eğilim için p = 0.03), cerrahi sırasındaki VKİ (eğilim için p < 0.001) ve takip sonrası MHT kullanımı [OR 1.9 (95% CI 1.5-2.5) p < 0.001] ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, MÜA türü ile pelvik ağrı arasında ilişki bulunmamıştır [OR 1.0 (95% CI 0.8-1.3) p = 1.0] (**Tablo 3**).

Table 2 Missing data for primary and secondary outcomes and complete cases for multivariate logistic regression

	Missing data	Missing data	Complete cases: multivariate analysis*	Complete cases: multivariate analysis*
Outcome	Retropubic	Obturatoric	Retropubic	Obturatoric
Dyspareunia	470 (30)	266 (31)	859 (55)	467 (54)
Pelvic pain	26 (2)	21 (2)	1174 (75)	634(74)
Dyspareunia (PISQ-12)	686 (44)	396 (46)		
PISQ-12	749 (48)	408 (47)		
Result	34 (2)	22 (3)	1181 (76)	648 (75)

* = multivariate logistic regression analysis for risk factors concerning dyspareunia, pelvic pain, and self-reported result

Data is shown as numbers (%)

Table 3 Odds ratio of dyspareunia, pelvic pain and self-reported result > 10 years after MUS surgery by baseline characteristics and clinical covariates

	Dyspareunia		Pelvic pain		Self-reported improvement > 10 years after surgery	
	OR (95% CI)	aOR (95% CI)	OR (95% CI)	aOR (95% CI)	OR (95% CI)	aOR (95% CI)
Age at surgery (years)						
<50	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent
50–59	1.3 (1.0–1.8)	1.0 (0.7–1.5)	0.9 (0.7–1.2)	0.7 (0.5–0.9)	0.6 (0.5–0.8)	0.8 (0.6–1.0)
60–69	0.8 (0.5–1.1)	0.5 (0.3–0.8)	1.1 (0.8–1.4)	0.8 (0.5–1.1)	0.4 (0.3–0.5)	0.5 (0.3–0.7)
≥ 70	0.2 (0.1–0.9)	0.1 (0.01–0.7)	0.8 (0.5–1.3)	0.5 (0.3–0.9)	0.3 (0.2–0.4)	0.3 (0.2–0.5)
<i>P</i> for trend	0.006*	0.004*	0.63	0.03*	<0.001*	<0.001*
BMI at surgery						
<25	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent
25 to <30	0.8 (0.5–1.0)	0.7 (0.5–1.0)	1.5 (1.1–1.9)	1.5 (1.2–2.0)	0.6 (0.5–0.8)	0.6 (0.5–0.8)
≥ 30	1.3 (0.9–1.9)	1.4 (1.0–2.1)	2.4 (1.8–3.2)	2.5 (1.8–3.6)	0.3 (0.2–0.4)	0.4 (0.3–0.5)
<i>P</i> for trend	0.03*	0.008*	<0.001	<0.001*	<0.001*	<0.001*
Childbirth						
Yes	0.7 (0.4–1.4)	0.6 (0.3–1.2)	0.9 (0.5–1.4)	1.1 (0.6–2.1)	1.8 (1.1–2.8)	1.4(0.8–2.4)
No	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent
<i>P</i>	0.31	0.13	0.59	0.69	0.01*	0.24
Smoking						
Yes	1.7 (1.1–2.6)	1.5(0.9–2.5)	1.43(0.9–1.9)	1.2 (0.8–2.0)	0.8 (0.5–1.1)	0.9 (0.5–1.4)
No	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent
<i>P</i>	0.02*	0.16	0.18	0.19	0.22	0.54
Postmenopausal						
Yes	2.3 (1.3–4.1)	2.0 (1.0–3.8)	1.1 (0.7–1.6)	1.0 (0.6–1.6)	0.6 (0.4–0.9)	1.0 (0.6–1.6)
No	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent
<i>P</i>	0.003*	0.04*	0.70	1.0	0.02	0.95
MHT						
Yes	2.1 (1.6–2.8)	2.1(1.5–2.8)	1.7 (1.4–2.1)	1.9 (1.5–2.5)	0.8 (0.6–0.9)	0.8 (0.6–1.0)
No	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent
<i>P</i>		<0.001*		<0.001*	0.01*	0.005*
MUS						
Retropubic	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent
Obturatoric	1.2 (0.9–1.5)	1.1 (0.8–1.5)	1.1 (0.8–1.3)	1.0 (0.8–1.3)	0.8 (0.6–0.9)	0.8 (0.6–1.0)
<i>P</i>	0.30	0.54	0.66	1.0	0.02*	0.03*

OR, odds ratio; aOR, adjusted odds ratio; BMI, body mass index; MHT, menopausal hormone treatment (oestrogen supplement locally or systemically); MUS, mid urethral sling. Data is n (%) or OR (95% CI)

Results categorized for age at surgery, BMI at surgery, childbirth, smoking at follow-up, menopausal state at follow-up, MHT at follow-up, MUS

Tartışma

Çalışmamızda, MÜA cerrahisi tekniği ile ilgili olarak, dispareuni ve pelvik ağrı açısından 10-14 yıl sonra herhangi bir fark bulunmadığı saptanmıştır. PISQ-12'ye göre cinsel fonksiyonun da çalışma grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir. Her iki gruptaki kadınların çoğu, uzun süreli olarak devam eden bir genel iyileşme ifade etmiştir.

Daha önceki çalışmalar cerrahi sonrasında kısa süreli ve kasık ağrısıyla ilgili farklı sonuçlar göstermektedir. Transobturator MÜA'nın dispareuni riskini artırdığı ve ameliyat sonrası erken dönemde kasık ağrısı yaratabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, MÜA sonrasında klitoris sinirleri ve orgazmik fonksiyonların etkilenebileceği bildirilmiştir. Aynı şekilde, retropubik olarak takılan askılar klitoris kan akışını etkileyebilir ve klitoris dorsal sinirine zarar verme riskini

TJODist Bülteni

artırabilir. Bununla birlikte, çalışmamızda, iki yöntem arasında disparoni, pelvik ağrı veya cinsel fonksiyon açısından uzun vadeli bir farklılık saptanmamıştır.

Gynop kaydından alınan kohort, farklı arka planlardan ve coğrafi bölgelerden gelen yaşlı kadınları iyi temsil eden büyük bir gruptur. Kayıt, cerrahi teknikle ilgili hatırlama yanlışlarını ortadan kaldırarak prospektif bir yapıya sahiptir, bu nedenle çalışmanın genel geçerliliğinin yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmanın diğer güçlü yönleri, kayıt verilerinin kendi bildirilen verilerle birleştirilmesi ve uygun kadınların neredeyse %60'ının çalışmaya dahil edilmiş olmasıdır. Cevap vermeyen kadınların yaşının yanıt verenlerden biraz daha yüksek olduğunu biliyoruz (ortalama yaş 68 (± 13) yıl). Bunun nedeni, yaşla birlikte cinsel aktivitenin azalma olasılığından ve diğer sorunların ve hastalıkların önceliğine geçmesinden kaynaklanmaktadır ve bu da bir sınırlama olarak düşünülmektedir. Yanıtlamalar arasında cinsel aktiviteyle ilgili soruların eksikliği de bu nedenle göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm anketlerde eksik olan bu tür sorular, kadınların disparoni yaygınlığı açısından, çalışmamızda elde edilen sonuçların, kadınların %7.5 ile %43 arasında değişen yaygınlığını gösteren önceki çalışmalardan farklı olmadığını göstermektedir. Çalışmamızda retropubik MÜA cerrahisi geçiren kadınların %10'u ameliyat öncesi disparoni bildirirken, ameliyat sonrası 1 yıl sonra %13 ve ameliyat sonrası bu süreçte %15 bildirmiştir. Transobturator MÜA için ise bu oranlar sırasıyla %12, %14 ve %17'dir. Yanıtlama oranları ameliyat öncesi %52, 1 yıl sonra %35 ve 10 yılın üzerinde %70 olarak belirtilmiştir. Bu, çalışmamızdaki kadınların %76 ile %81'i 10 yılın ardından bile hala genel bir iyileşme bildirmiştir ve ameliyat grupları arasında fark olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda, kadınların %50'sinden fazlasının PISQ-12 puanlarının 35'in üzerinde olduğu tespit edilmiştir. PISQ-12 için belirli bir kesim bulunmadığından ve yaşlı kadınların cinsel fonksiyonu pek az araştırıldığından, çalışma katılımcılarının puanlarını ilişkilendiremiyoruz. Bununla birlikte, bildirilen puanların çalışmada temsil edilen yaş grubu için oldukça yüksek olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, çalışmamızda, uzun vadeli takipte, retropubik teknik ve transobturator teknik arasında disparoni ve pelvik ağrı açısından fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, 10 yılın üzerindeki süreçte bildirilen iyileşmedeki küçük fark, retropubik teknik için küçük bir avantaj göstermektedir. PISQ-12'ye göre cinsel fonksiyonun da çalışma grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir. MÜA askılarının ağrı ve cinsel fonksiyon açısından uzun vadeli güvenliğini daha fazla araştırmak için çalışma grupları ile yaşa uygun kontrol grupları arasında karşılaştırma yapılması yararlı olacaktır.

FIGO Endometrium Kanseri Evrelemesi: 2023

JONATHAN S. BEREK, XAVIER MATIAS-GUIU, CARIEN CREUTZBERG, CHRISTINA FOTOPOULOU, DAVID GAFFNEY, SEAN KEHOE, KRISTINA LINDEMANN, DAVID MUTCH, NICOLE CONCIN; ENDOMETRIUM KANSERİ EVRELEME KOMİTESİ, FIGO KADIN KANSERLERİ KOMİTESİ
DOI: 10.1002/IJGO.14923

Özetleyen: **Dr. Atahan Toyran**

Özet

Giriş: FIGO evrelemesi en son 2009'da güncellendiğinden bu yana endometrium kanserinin patolojik ve moleküler özellikleri konusundaki birçok ilerleme meydana gelmiştir. Günümüzde çeşitli histolojik tiplere dair daha fazla bilgi ve biyolojik davranış verisi mevcuttur. Moleküler ve genetik bulgular, Kanser Genom Atlas (KGA) verilerinin yayınlanmasından bu yana hız kazanmış ve bu endometrium kanseri subtiplerinin çeşitli biyolojik davranışlarını ve farklı prognostik sonuçlarını daha iyi anlamamıza yardımcı olmuştur. Yeni evreleme sisteminin amaçları, bu prognostik grupları daha iyi tanımlamak ve daha iyi cerrahi tedaviyi, radyasyon tedavisini ve sistemik tedaviyi sağlayacak alt evreleri oluşturmaktır.

Metod: FIGO Kadın Kanseri Komitesi, Ekim 2021'de Endometrium Kanseri Evreleme Komitesi'ni kurmuş ve bu komiteye bu makalenin yazarları temsilci olarak görevlendirilmiştir. O tarihten bu yana, komite üyeleri sıkça bir araya gelerek endometrium kanserinin tedavisi, prognozu ve sağ kalımıyla ilgili yeni ve mevcut kanıtları gözden geçirmiştir. Yakın zamanda geliştirilen ESGO/ESTRO/ESP kılavuzlarında yapılan moleküler ve histolojik sınıflandırmalara dair veriler ve analizler, yeni alt evrelerin moleküler ve histolojik evreleme sistemine eklenmesi için bir şablon olarak kullanılmıştır.

Bulgular: Mevcut kanıtlara dayanarak, yeni evreleme sistemi aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

Evre I

IA1: Polipe veya endometriuma sınırlı, non-agresif histolojik tip endometrium kanseri.

IA2: Myometriumun %50'den azını invaze eden ve lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) göstermeyen veya fokal LVAİ gösteren, non-agresif histolojik tip endometrium kanseri.

IA3: Low grade endometrioid karsinomun uterusla sınırlı olduğu ancak aynı zamanda overde low grade endometrioid karsinom tutulumu bulunan durumlar.

IB: Myometriumun %50 veya daha fazlasını invaze eden ve LVAİ göstermeyen veya fokal LVAİ gösteren, non-agresif histolojik tip endometrium kanseri.

IC: Myometrial invazyon göstermeyen agresif histolojik tip endometrium kanseri.

Evre 2

2A: Servikal stromayı invaze eden non-agresif histolojik tip endometrium kanseri.

2B: Diffüz LVAİ gösteren non-agresif histolojik tip endometrium kanseri.

2C: Herhangi bir myometrial invazyonun bulunduğu agresif histolojik tip endometrium kanseri.

Evre 3

Evre 3A : Adneksiyel tutulum (3A1) veya uterin seroza tutulumuna (3A2) göre ikiye ayrılır.

Evre 3B: Vagen/Parametrium tutulumu (3B1) veya pelvik periton tutulumuna (3B2) göre ikiye ayrılır.

Evre 3C: Pelvik lenf nodu tutulumu (3C1) veya Paraaortik lenf nodu tutulumunu (3C2) içerir. Mikrometastaz (i) veya makrometastaz (ii) durumu bildirilmelidir.

Evre 4

4A: Mesane veya rektal mukoza tutulumu

4B: Ekstrapelvik peritoneal metastaz

4C: Uzak metastaz

Tüm endometrium kanserlerinde moleküler sınıflandırma (POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn) teşvik edilmektedir. Eğer moleküler alt tip biliniyorsa, bu moleküler sınıflandırmanın eklenmesiyle FIGO evresine "m" eklenir. Evre I ve Evre II'de, moleküler çalışma p53abn veya POLEmut durumunu ortaya çıkarırsa, bu hastalığın evrelemesinde yükselmeye (Evre2Cmp53abn) veya düşmeye (Evre1AmPOLEmut) neden olur.

Özetle: 2023 yılında güncellenen endometrium kanseri evrelemesi, farklı histolojik tipleri, tümör paternlerini ve moleküler sınıflandırmayı içererek, çeşitli endometrium karsinom tiplerinin karmaşık doğasının daha iyi anlaşılmasını yansıtmayı amaçlamaktadır. Bu güncellemeler, tedavi önerileri için daha sağlam bir temel sunmayı ve gelecekteki sonuç ve sağkalım verilerinin daha hassas bir şekilde toplanmasına yardımcı olmayı hedeflemektedir.

1- GİRİŞ

2009 yılında endometrium kanseri için son FIGO evreleme sistemi yayınlandığından bu yana, endometrium kanseri türleri ile ilişkilendirilen patoloji ve moleküler bulguları daha iyi tanımlayan önemli miktarda yeni bilgi ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, FIGO Kadın Kanser Komitesi, bu yeni bulguları ve verileri yansıtmak için evreleme sisteminde değişiklikler ve güncellemeler gerektiğini belirlemiştir.

2- PATOLOJİ

2.1- Histolojik Tip

Histopatolojik bulgular, endometrium kanseri evrelemesinin 2023 revizyonunun merkezindeki özelliklerdir. Histolojik tümör tipi, endometrium karsinomunda önemli bir prognostik belirleyicidir. Tüm endometrial karsinomlar, Tümörlerin WHO Sınıflandırılması Kadın Genital Tümörleri 5. baskısına göre sınıflandırılmalıdır¹. Aşağıda farklı histolojik tipler tanımlanmıştır:

1. Endometrioid endometrial karsinom (EEC), Low grade (grade 1-2) veya high grade (grade 3);
2. Seröz karsinom (SC);
3. Clear cell karsinom (CCC);
4. Mixt karsinom (MC);
5. Undiferansiye karsinom (UC);
6. Karsinosarkom (CS);
7. Mesonefrik benzeri gibi diğer olağandışı tipler
8. Gastrointestinal müsinöz tip karsinomlar.

Önceki çalışmalar, histolojik tipin evreleme açısından önemli olabileceğini göstermiştir². Bu revize edilmiş FIGO evrelemesinde, non-agresif histolojik tipler low grade (grade 1-2) EEC'lerden oluşurken, agresif histolojik tipler high grade EEC'ler (grade 3) SC, CCC, MC, UC, CS, mesonefrik benzeri ve gastrointestinal tip müsinöz karsinomlardan oluşmaktadır. Önemli olarak, high grade EEC (grade 3), prognostik olarak, klinik olarak ve moleküler olarak heterojen bir hastalıktır ve moleküler sınıflandırmanın uygulanmasından en çok faydalanan tümör tipidir³. Bu high grade EEC grubu içinde moleküler profillemeler, mükemmel bir prognostik grubu (erken evre POLEmut) kötü prognostik bir gruptan (p53 anormal [p53abn]) ayırt etme yeteneğine sahiptir. Son veriler, özellikle östrojen reseptörü (ER) negatif olduğunda, non-spesifik moleküler profil (NSMP) grubuna giren high grade EEC'lerin de kötü bir prognoza sahip olduğunu göstermektedir^{4,5}.

Moleküler profil çalışmasının high grade EEC'lerde özellikle önemli olduğu ve güçlü bir şekilde önerildiği belirtilmektedir. Pratik amaçlar için ve hastaların yetersiz tedavisi önlenmek için, moleküler sınıflandırma bilinmiyorsa, high grade EEC'ler, güncel FIGO sınıflandırmasında agresif histolojik tip olarak kabul edilmelidir.

2020 WHO Sınıflandırması, müsinöz karsinomu düşük dereceli EEC'lerin bir varyantı olarak kabul etmekteyken, farklı özelliklere sahip ve daha kötü bir prognoza sahip nadir bir tür tümör olan gastrointestinal tip müsinöz endometrium karsinomu agresif histolojik içinde kabul eder.

2.2- Tümör Grade

Histolojik grade'in belirlenmesi, özellikle EEC için başlangıç biyopsi/küretaj ve nihai histerektomi örneğinde çok önemlidir³. SC, CCC, MC, UC, CS ve mesonefrik benzeri ile gastrointestinal müsinöz tip karsinomlar tanım gereği yüksek dereceli olarak kabul edilir.

EEC'ler için, grade prognostik olarak önemlidir^{6,7}. EEC'lerin grade kriterleri temel olarak yapısal özelliklerine dayanmaktadır⁸. Low grade endometrioid karsinomlar, sırasıyla %5'e kadar non solid glandüler büyüme ve %6–50 arasında non-solid glandüler büyüme gösteren 1. ve 2. derece tümörlere ayrılır. Buna karşılık, high grade endometrioid karsinomlar (grade 3) %50 veya daha fazla solid bileşene sahiptir^{8,9}. Nükleer atipinin varlığı grade1 veya grade 2 bir tümörün gradeini bir artırır. Gradeleme özellikle NSMP grubu endometrioid kanserlerde önemlidir. MMRd ve POLEmut endometrioid kanserleri sık mutasyonları nedeniyle high grade gibi görünebilirler.

2.3- Myometrial İnvazyon ve Lenfovasküler Alan İnvazyonu (LVAİ)

Myometrial invazyonunun derecesi uzun zamandır temel bir prognostik risk faktörü olarak kabul edilmektedir¹⁰⁻¹⁴.

LVAİ, tümörün invaziv yüzünde değerlendirilmelidir¹⁵⁻¹⁶. Diffüz LVAİ'ü , fokal LVAİ'dan ayırt etmek çok önemlidir¹⁷⁻²². Diffüz ve fokal LVAİ ayırımını yapmak için etkilenen damarların kesin sayısını belirlemek ek bilimsel kanıtlar gerektirmekle birlikte WHO 2020 önerisi beş ve üstünde damar tutulumun diffüz LVAİ ayırması gerektiğidir¹.

2.4- Servikal Stromal İnvazyon

Servikal stromal invazyon değerlendirmesinde sıkı kriterler önerilir^{24,25}. Servikte endoservikal kript düzeyinde veya daha derinde tespit edilen bir invazyon servikal stromal invazyon olarak değerlendirilmelidir. Servikal glandüler tutulum evreleme için dikkate alınmaz.

2.5- Adneksiyel Tutulum

Adneksiyel tutulum, genel sağkalım üzerinde etkiye sahiptir^{26,27}. Geçmişte, endometrium karsinomunun over metastazıyla endometrium ile overin senkron primer tümörleri arasındaki ayırımın yapılması gerektiği düşünülüyordu. High grade tümörlerde, over tutulumu neredeyse her zaman metastatik olarak kategorilendirilir. Fakat low grade endometrioid endometrium kanserlerinin over tutulumunun değerlendirilmesi kompleksdir. 2020 WHO Sınıflandırması ve Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO),

Avrupa Terapötik Radyoloji ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Avrupa Patoloji Derneği (ESP) kılavuzları²⁶⁻³⁰, eşzamanlı low grade endometrium ve over karsinomu olan hasta grubunda, belirli kriterler mevcutsa (sanki iki bağımsız primer gibi) konservatif yönetimi önermektedir^{31,32}. Bu revize edilmiş 2023 FIGO evrelemesi, endometrium karsinomunun over tutulumu için bu görüşü desteklemekte ve low grade endometrioid karsinomunda over tutulumu olduğunda ve aşağıdaki kriterler sağlandığında IA3 evresini tanımlamaktadır: (1) derin myometrial invazyonun olmaması (<50%); (2) diffüz LVAI olmaması; (3) başka metastaz olmaması; ve (4) over tutulumun tek taraflı, overle sınırlı olması ve kapsül invazyonunun olmaması. Bu kriterleri karşılamayan durumlar, endometrium karsinomunun overe diffüz şekilde yayılması olarak yorumlanmalıdır (Evre IIIA1).

Fallop tüpünün tümör tutulumu da Evre IIIA1 olarak evrenmelidir.

2.5- Uterin Seroza Tutulumu

Uterin serozal tutulum, tümörün submezotelyal fibrokonnektif dokuya veya mezotelyal tabakaya ulaştığı durum olarak tanımlanır ve evrelemede önemlidir.

2.6- Lenf Nodu Tutulumu

Lenf nodu tutulumu endometrium kanseri için önemli bir prognostik faktördür. TNM8'e göre, makrometastazlar 2 mm'den büyük, mikrometastazlar 0.2–2 mm arası boyutta ve/veya 200'den fazla hücre içerir, izole tümör hücreleri ise 0.2 mm'ye kadar boyutta ve en fazla 200 hücre içerir. İzole tümör hücrelerinin bulunması, bir karsinomun evresini yükseltmez. Ultrastaging, sentinel lenf nodlarının analizi için önerilir³³⁻³⁷.

2.7- Moleküler Klasifikasyon

Son on yılda endometrium karsinomunun tanısı ve tedavisindeki önemli ilerlemelerden biri, bu karsinomları moleküler olarak tanıma ve sınıflandırma yeteneğidir. Moleküler özellikler, nüks riskini ve dolayısıyla sağkalımı tahmin etmek için kullanılabilir³⁸⁻⁴¹.

En önemli moleküler sınıflandırma, Kanser Genom Atlas (KGA) tarafından önerilen sınıflandırmadır. Bu sınıflandırma, endometrium karsinomlarını dört kategoriye ayırır:

1. POLE/ultramutasyonlu, POLE ekzonükleaz domaininde somatik inaktive edici hotspot mutasyonlarına ve çok yüksek mutasyon yüküne (ultramutasyon) sahip. Grade'ine bakılmaksızın, POLE mutasyonlu tümörler mükemmel bir prognoza sahiptir.
2. Mikrosatellit instabilitesi yüksek/hipermutasyonlu, MMRd/mikrosatellit instabilitesi ile karakterize edilen EEC'ler veya undiferansiye karsinomlar, orta düzeyde bir prognoza sahiptir
3. Somatik kopya sayısı değişikliği yüksek/seröz benzeri (SCNA-yüksek), düşük mutasyon hızına sahip, neredeyse %95 TP53 mutasyonları, son derece olumsuz bir prognoza sahiptir. Bu tümörlerin çoğu seröz karsinomlardır, ancak %25'e kadar endometrioid (çoğunlukla high grade) ve karsinosarkomları da içerir
4. Somatik kopya sayısı değişikliği düşük (SCNA-düşük), düşük kopya sayısı değişiklikleriyle karakterize EEC'leri ve CCC'leri içeren, düşük mutasyon yükü içeren grup. Bu ara grup içinde, östrojen reseptörü durumu ve histolojik grade prognoza etki eder.

KGA'ya dayalı moleküler sınıflandırma klinik uygulamaya, üç immünohistokimyasal belirteç (p53, MSH6 ve PMS2) ve bir moleküler test (patojenik POLE mutasyonları için analiz) uygulanarak konulabilir.

Bu moleküler sınıflandırma yaklaşımı, endometrium karsinomunu dört gruba ayırır:

1. POLEmut
2. MMRd
3. p53abn
4. NSMP

TJODist Bülteni

Birçok çalışma, bu KGA moleküler sınıflandırmasının prognostik değerini göstermiştir. POLEmut olumlu bir prognozu işaret eder. MMRd ve NSMP orta düzeyde bir prognozu gösterirken, p53abn ise kötü prognozun işaretçisidir. Veriler, POLEmut grubuna giren karsinomların, bu durumlarda tutarlı bir şekilde daha iyi sonuçlar elde edildiğinden dolayı, postoperatif adjuvan tedavinin azaltılmasından fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Buna karşılık, p53abn ise çok daha kötü bir prognoza sahiptir ve bu durum, artırılmış yoğun tedavi şekillerinin faydalı olabileceğini göstermektedir.

Yaklaşık olarak %5'lik bir tümör grubu, birden fazla moleküler özelliği (örneğin POLEmut ve p53abn veya MMRd ve p53abn) bir arada gösteren tümörlerdir ve bunlara "çoklu mutant tümörler" denir. POLEmut ve ikincil p53 anormalliği olan "çoklu mutant tümörler" durumunda, mevcut bilimsel kanıtlar, bu tümörlerin p53abn olarak sınıflandırılmaması gerektiğini göstermektedir, çünkü bunlar POLEmut tümörlerinin olumlu prognozunu korur. Ancak "çoklu mutant tümörler" hakkında daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Hem POLEmut hem de p53abn olan hastalar POLEmut olarak kabul edilmelidir; hem MMRd hem de p53abn olan hastalar ise MMRd olarak kabul edilmelidir⁴⁰. Patojenik POLEmut ve MMRd kombinasyonuna sahip tümörler için veriler sınırlıdır, bu nedenle Lynch sendromu taraması yapılmalıdır.

Tüm mevcut kanıtları bir araya getirildiğinde FIGO evreleme kriterlerine moleküler alt tip değerlendirmesinin eklenmesinin yapılması gerektiği görüşünü benimsemiştir. Çünkü bu evreleme/prognoz şemasında daha iyi bir prognoz tahmini sağlar. Tam moleküler sınıflandırmanın yapılması (POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn) tüm endometrial karsinom vakalarında prognostik risk grubunun belirlenmesi için ve adjuvan veya sistemik tedavi kararlarının daha doğru verilmesi için teşvik edilmelidir.

Moleküler profillere bağlı olarak, cerrahiden sonra tedavileri azaltan veya artıran adjuvan stratejiler tanımlanmaktadır. Primer ve nüks endometrium kanserinde iki randomize Faz III çalışma (ENGOT-en6/GOG-3031/RUBY ve NRG-GY018/Keynote-868), immün kontrol noktası inhibitörlerinin (ICI) (dostarlimab veya pembolizumab) standart karboplatin/paklitaksel rejimine eklenmesiyle MMRd hastalarda anlamlı ve benzeri görülmemiş bir progresyonsuz sağkalım avantajını göstermiştir, hazard oranı (HR) sırasıyla 0.28 (%95 güven aralığı [CI] 0.16-0.5) ve 0.30 (%95 CI 0.19-0.48) olarak bulunmuştur^{51,52}.

3-FIGO ENDOMETRİAL KANSER EVRELEMESİ

2023 FIGO endometrium kanseri evreleme sistemi **Tablo-1**'de gösterilmiştir.

TJODist Bülteni

Tablo-1: 2023 FIGO Endometrium Kanseri Evrelemesi.^{a,b}

Evre	Tanımlama
Evre 1	Uterin korpus ve over ^c ile sınırlıdır.
-Evre 1A	Sadece endometriuma sınırlı tümör <u>veya</u> Non-agresif histolojik tip (low grade endometrioid) myometriyumun yarısından azına yayılım gösteren ve lenfovasküler alanda (LVAİ) herhangi bir tutulum olmayan veya fokal tutulum olan tümör <u>veya</u> iyi prognozlu hastalık
-Evre 1A1	Polipe veya endometriuma sınırlı non-agresif histolojik tip
-Evre 1A2	Myometriyumun %50'den azını invaze eden ve lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) göstermeyen veya fokal LVAİ gösteren non-agresif histolojik tip
-Evre 1A3	Low grade endometrioid karsinomun uterusla sınırlı olduğu ancak aynı zamanda overde low grade endometrioid karsinom tutulumu bulunan durum
-Evre 1B	Myometriyumun %50 veya daha fazlasını invaze eden ve LVAİ göstermeyen veya fokal LVAİ gösteren, non-agresif histolojik tip endometrium kanseri.
-Evre 1C	Myometrial invazyon göstermeyen agresif histolojik tip endometrium kanseri
Evre 2	Servikal stroma invazyonu (extra-uterin yayılım olmadan) <u>veya</u> Diffüz LVAİ <u>veya</u> Myometrial invazyonu olan agresif histolojik tip
-Evre 2A	Servikal stromayı invaze eden non-agresif histolojik tip
-Evre 2B	Diffüz LVAİ ^d gösteren non-agresif histolojik tip endometrium kanseri
-Evre 2C	Herhangi bir myometrial invazyonun bulunduğu agresif ^e histolojik tip endometrium kanseri
Evre 3	Herhangi bir histolojik alt tipteki tümörün lokal ve/veya rejyonel yayılımı
-Evre 3A	Adneksiyel tutulum veya uterin seroza tutulumu
-Evre 3A1	Adneksiyel tutulum (Evre 1A3 kriterlerini karşılayan durumlar dışında)
-Evre 3A2	Uterin seroza tutulumu
-Evre 3B	Vagen/Parametrium tutulumu veya pelvik periton tutulumu
-Evre 3B1	Vagen/Parametrium tutulumu
-Evre 3B2	Pelvik periton tutulumu
-Evre 3C	Pelvik veya paraaortik lenf nodu tutulumu ^f
-Evre 3C1	Pelvik lenf nodu tutulumu Evre 3C1i: mikrometastaz Evre 3C1ii: makrometastaz
-Evre 3C2	Paraaortik lenf nodu tutulumu Evre 3C2i: mikrometastaz Evre 3C2ii: makrometastaz
Evre 4	Mesane mukozası/ Rektal mukoza tutulumu <u>veya</u> Pelvis dışı abdominal peritoneal metastazı <u>veya</u> Uzak metastaz
-Evre 4A	Mesane mukozası tutulumu veya rektal mukoza tutulumu
-Evre 4B	Pelvis dışı abdominal peritoneal metastazı
-Evre 4C	Uzak metastaz (renal arter üstü herhangi bir ekstra veya intra-abdominal

TJODist Bülteni

^aEndometrium kanseri cerrahi olarak evrelendirilir ve patolojik olarak incelenir. Tüm evrelerde lezyonun derecesi, histolojik tip ve LVAİ kaydedilmelidir. Mümkünse tüm endometrial kanser hastalarında prognostik risk grubu sınıflandırması ve adjuvan ve sistemik tedavi kararlarını etkileyebilecek faktör olarak moleküler sınıflandırma testi (POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn) yapılması teşvik edilmelidir.

^bErken evre endometrium kanserinde standart cerrahi yaklaşım, minimal invaziv yaklaşımla bilateral salpingo-forektomi ile total histerektomi yapmaktır. Evreleme işlemleri, özellikle seröz ve undiferansiye endometrial karsinom ile karsinosarkom gibi belirli histolojik alt tiplerde mikroskopik omental metastaz riskinin yüksek olması nedeniyle infrakolik omentektomiye içerir. Lenf nodu diseksiyonu, orta-yüksek/yüksek riskli hastalarda yapılmalıdır. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLN) evreleme amaçlı sistemik lenf nodu diseksiyonuna alternatif olarak yeterli bir seçenektir. SLN biyopsisi aynı zamanda düşük/düşük-orta riskli hastalarda da hastalığın uterusla sınırlı olduğunu belirlemek ve okült lenf nodu metastazlarını dışlamak için düşünülebilir. Bu nedenle, ESGO-ESTRO-ESP kılavuzları, endometrium kanserli tüm hastalarda SLN yaklaşımına izin vermektedir ve bu yaklaşım FIGO tarafından da desteklenmektedir. Erken evre endometrium kanseri öngörüldüğünde, lenf nodu evreleme amacıyla yüksek-orta ve yüksek riskli durumlarda sistemik lenf nodu çıkarılmasına alternatif olarak SLN biyopsisi yeterli bir seçenektir ve düşük/orta riskli hastalarda da okült lenf nodu metastazlarını dışlamak için düşünülebilir. SLN biyopsisi, düşük hacimli hastalığın lenf nodlarında tespitini artıracığından ultrastaging evreleme ile birlikte yapılmalıdır.

^cEndometrium ve overi içeren low grade endometrioid karsinomlar (low-grade EECs), aşağıdaki tüm kriterler karşılandığında iyi prognoza sahip kabul edilir ve adjuvan tedavi önerilmez. Endometrium ve overi içeren low grade endometrioid karsinomlar (Evre IA3), overe yaygın yayılım yapan endometrium kanserinden (Evre IIIA1) ayırt edilmelidir ve bu aşağıdaki kriterlere göre yapılır: (1) derin myometrial invazyonun olmaması (<50%); (2) diffüz LVAİ olmaması; (3) başka metastaz olmaması; ve (4) over tutulumunun tek taraflı, overle sınırlı olması ve kapsül invazyonunun olmaması.

^dWHO 2021'e göre tanımlanan diffüz LVSI: ≥ 5 damarın dahil olduğu durum.

^eAgresif histolojik tipler: High grade (grade 3) Endometrioid endometrial karsinom (EEC), Seröz karsinom (SC), Clear cell karsinom (CCC), Mixt karsinom (MC), Undiferansiye karsinom (UC), Karsinosarkom (CS), Mesonefrik benzeri gibi diğer olağandışı tipler, Gastrointestinal müsinöz tip karsinomlar.

^fMikrometastazlar metastatik tutulum olarak kabul edilir (pN1 (mi)). İzole tümör hücrelerinin (ITC) prognostik önemi belirsizdir. ITC'lerin varlığı belgelenmeli ve pN0(i+) olarak kabul edilmelidir. TNM8'e göre, makrometastazlar >2 mm, mikrometastazlar 0.2–2 mm ve/veya >200 hücre, izole tümör hücreleri ise ≥ 0.2 mm ve ≤ 200 hücre boyutundadır.

4- Moleküler Sınıflandırmayla FIGO evrelemesi:

2023 FIGO moleküler sınıflandırmayla endometrium kanseri evreleme sistemi **Tablo-2'**de gösterilmiştir. Mümkün olduğunda, moleküler alt tipin evreleme kriterlerine eklenmesi, evreleme/prognoz açısından daha iyi bir prognoz tahmini sağlar.

Prognostik risk grubu sınıflandırması ve adjuvan tedavi ile sistemik tedavi kararlarını etkileyebilecek potansiyel faktörler olarak, tüm endometrial karsinom vakalarında tam bir moleküler sınıflandırma yerine kullanılacak yaklaşımın (POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn) kullanımı teşvik edilmelidir.

POLEmut, olumlu bir prognozu belirtir. MMRd ve NSMP, orta derecede bir prognoz gösterir ve bu nedenle evreyi değiştirmezken, p53abn kötü bir prognozu belirtir.

Erken evre endometrium kanserinde, patojenik POLE mutasyonlarının veya p53 anormalliklerinin varlığı yeni evreleme sisteminde FIGO evresini değiştirir. Cerrahi/anatomik ve histolojik bulgulara dayalı olarak Evre I ve II

TJODist Bülteni

tümörlerde, LVAİ derecesi veya histolojik tipine bakılmaksızın uterin korpusA sınırlı veya servikal tutulumu sahip olan bir POLEmut endometrial karsinom, artık Evre IAmPOLEmut olarak sınıflandırılırken, herhangi bir miyometrial invazyon ile uterin korpusa sınırlı olan ve servikal invazyonun olup olmamasına veya LVAİ derecesine bakılmaksızın bir p53abn endometrial karsinom, Evre IICmp53abn olarak sınıflandırılır. Bilimsel kanıtlar sınırlı olsa da, uterusu sınırlı low grade EEC'nin p53abn olduğu nadir durumlarda, tümör IIC2mp53abn evresine yükseltilir. POLEmut veya MMRd ile ikincil p53 anormalliği olan "çoklu mutant tümörler" durumunda, tümörler POLEmut veya MMRd olarak kabul edilmeli ve buna göre evrelemeye tabi tutulmalıdır. RAINBO çalışması, moleküler özelliklere dayalı olarak endometrium kanserinde adjuvan tedaviyi geliştirmeyi ele alan dört uluslararası klinik araştırma programıdır (clinicaltrials.gov NCT05255653).

Cerrahi ve/veya klinikopatolojik özelliklere dayalı olarak belirlenen ileri evre endometrium kanseri evresi, ek moleküler özelliklere göre değişmez. Ancak moleküler sınıflandırma bilgisiyle daha fazla prognostik bilgi ve tedavi seçenekleri elde edilir. Bu nedenle, Evre III ve IV tümörler için moleküler sınıflandırma p53abn durumunu ortaya koyarsa, veri toplama amaçları için sırasıyla Evre IIImp53abn veya Evre IVmp53abn olarak kaydedilmelidir. Ayrıca, Evre III ve IV tümörler için moleküler sınıflandırma MMRd durumunu ortaya koyarsa, veri toplama amacıyla sırasıyla Evre IIImmMRd veya Evre IVmmMRd olarak kaydedilmelidir. İleri evre POLEmut endometrium kansinimleri çok nadir bir kategoridir ve klinik davranışı olumlu görünse de, bu anekdot kanıtlarına dayanır ve şu an için bunlar Evre IIImpOLEmut veya Evre IVmpOLEmut olarak sınıflandırılır.

Evre belirleme	Erken evre endometrial kanseri hastalarında (cerrahi evreleme sonrası Evre I ve II) moleküler bulgular
Evre IAm ^{POLEmut}	POLEmut endometriyal karsinom, uterin korpusa sınırlı veya servikal stromal tutulum (<i>lenfovasküler alan invazyonunun derecesi veya histolojik tipi ne olursa olsun</i>)
Evre IICm ^{p53abn}	Uterin korpusa sınırlı herhangi bir miyometrial invazyonu olan p53abn endometriyal karsinom (<i>servikal invazyon olup olmamasına veya lenfovasküler alan invazyonunun derecesine veya histolojik tipine bakılmaksızın</i>)

^aMümkün olduğunda, moleküler alt tipin evreleme kriterlerine eklenmesi, evreleme/prognoz açısından daha iyi bir prognostik tahmin sağlar. POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn'nin tam moleküler sınıflandırması endometrial kanserin tüm vakalarında prognostik risk grubu stratifikasyonu ve adjuvan veya sistemik tedavi kararlarını etkileyebilecek potansiyel faktörler olarak teşvik edilmelidir. Moleküler alt tip tespit edilmesi biyopsi ile yapılabilir ve bu durumda histerektomi örneğinde tekrarlanması gerekmez. Gerçekleştirildiğinde, bu moleküler sınıflandırmaların tüm evrelerde kaydedilmesi gerekmektedir.

- İyi prognoz: Patojenik POLE mutasyonu (POLEmut)
- Orta prognoz: Mismatch Repair Eksikliği (MMRd)/Mikrosatellit İstikrarsızlığı ve non-spesifik moleküler profil (NSMP)
- Kötü prognoz: p53 anormal (p53abn)

Moleküler sınıflandırma yapıldığında:




























- FIGO Evre I ve II, cerrahi/anatomik ve histolojik bulgulara göre belirlenir. Moleküler sınıflandırma POLEmut veya p53abn durumunu ortaya koyarsa, FIGO evresi Evre 1 ve 2'de değişir. Bu, aşağıda gösterildiği gibi "m" harfi eklenerek moleküler sınıflandırmayı temsil eden alt yazı eklenerek FIGO evresinde gösterilir. MMRd veya NSMP durumu Evre 1 ve 2 FIGO evrelerini değiştirmez; ancak bu moleküler sınıflandırmalar veri toplama amacıyla kaydedilmelidir. Moleküler sınıflandırma MMRd veya NSMP ortaya çıkardığında, Stage ImMMRd veya Stage ImNSMP ve Stage IImMMRd veya Stage IImNSMP olarak kaydedilmelidir.
- FIGO Evreleri III ve IV, cerrahi/anatomik bulgulara dayanır. Evre kategorisi moleküler sınıflandırmayla değiştirilmez; ancak biliniyorsa moleküler sınıflandırma kaydedilmelidir. Moleküler sınıflandırma biliniyorsa, veri toplama amacıyla uygun alt yazı ile Stage IIIIm veya Stage IVm olarak kaydedilmelidir. Örneğin, moleküler sınıflandırma p53abn ortaya çıkarıyorsa, Stage IIIImp53abn veya Stage IVmp53abn olarak kaydedilmelidir.

5-Tartışma:

2023 FIGO endometriyum kanser evreleme sisteminin revizyonunun amacı, yukarıda özetlenen yeni yayınlanmış verileri evreleme sistemine dahil etmektir. Amaç, farklı prognostik sonuçlara sahip olan endometriyum kanserlerinin biyolojik doğasını daha iyi anlamayı, bu prognostik grupları daha iyi tanımlamayı ve daha uygun cerrahi, radyasyon ve sistemik tedaviler sağlayan alt evreler oluşturmayı sağlamaktır. Bütün evreleme sistemlerinde olduğu gibi yeni klinik çalışmaların sonuçlarına göre evreleme sisteminde güncelleştirmeler yapılabilir.

Endometriyum kanserinde moleküler bilgilerin dahil edilmesi, meme kanseri evrelemesinde 2018'de yapılan çalışmayı takip eder. Meme kanseri evrelemesine, tümör derecesi ile birlikte östrojen reseptörü durumu, progesteron reseptörü durumu ve Her2neu gibi birçok moleküler test sonucu eklenmiştir. Bu moleküler parametrelerin etkisini yansıtmak amacıyla yapılmıştır³⁴.

Özetle, endometriyum kanseri evreleme sisteminde yapılan güncellemeler, 2009 yılından bu yana bildirilen prognoz ve sağkalım farklılıklarını daha iyi tanımlamak amacıyla yapılmıştır.

-  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