



# TJODist Bülteni

## Mart 2018

Başkandan



Sayın meslektaşlarım;

Ülkemizin güvenliği için savaşırken şehit olan askerlerimize Allah dan rahmet ailelerine başsağlığı ve sabırlar diliyoruz. Ayrıca bu uğurda görev alan tüm askerlerimizin, ailelerine sağlıklı olarak kavuşmaları en içten dileğimizdir.

Jinekolojide endoskopi uygulamaları başlıklı toplantımızı 11 Martta yapıyoruz. Endoskopi uygulamalarının her geçen gün yaygınlaştığı bu ortamda, amacımız özellikle genç arkadaşlarımızı bu cerrahi uygulamalar için cesaretlendirmektir. Bu çerçevede konular basitçe ve pratik uygulamalar şeklinde sunulacaktır.

Bu ayda daha önceki aylarda olduğu gibi yeni çalışmaların özetlerini yayınlıyoruz. **Çalışmaları hazırlayan ve derleyen Dr. Barış Ata , Dr. Cenk Yasa, Dr. Berna Aslan, Dr. Engin Türkgeldi, Dr. Engin Çelik, Dr. Hakan Erenel, ve Dr. Nadiye Doğan'a teşekkür ediyoruz.** Daha öncede belirttiğimiz bu konu ile ilgili olarak gruba katılmak isteyen genç arkadaşlardan da öneriler bekliyoruz. İlgili meslektaşlarımızın **Dr. Barış Ata, Dr Engin Oral** veya benimle temas kurması yeterli olacaktır.

**Mart toplantısı içinde Antalya TJOD kongresine katılımını sağlayacağımız asistan arkadaşların kura çekimini yapacağız. İmkânlarımız ölçüsünde 3-4 meslektaşımızı bu kongreye göndereceğiz. Sizleri bu toplantıya bekliyoruz.**

İlkbahar aylarına girdiğimiz bu günlerde sağlık ve mutluluklar dileği ile 11 Martta görüşmek üzere, yönetim kurulu adına saygılar dilerim.

**Prof. Dr. Fuat Demirkıran**

Tjod İstanbul Y.K. adına



Editörden



Sayın meslektaşlarım;

Mart Bültenine yurt içi ve yurt dışı operasyonlarda şehit ve gazi olan kahraman Mehmetçiklerimize rahmet ve iyilik dileklerinizi göndererek başlamak istiyorum. Hepimizi üzen bu gelişmelere rağmen **“Vatanını en çok seven işini en iyi yapandır”** sözünü hatırlayarak elimizden gelenin en iyisini vermeye devam etmeliyiz. Bu duygu ve düşünceler içerisinde sizlere bu ay yine dopdolu olan bültenimizin içerisindeki makaleleri tanıtmak istiyorum.

Obstetri makalelerimizi seçen ve özetleyen **Dr. Berna Aslan** ve **Dr. Hakan Erenel** yine hepimizi ilgilendiren makaleler hazırladılar. Berna'nın özetlediği randomize kontrollü çalışmada, 3000'den fazla primigravid tekiz gebe, epidural anestezi sonrası eylemin ikinci evresini dikey veya yatay pozisyonda geçirmeye randomize ediliyorlar. İlginç şekilde tüm çalışmada, tam servikal açıklıktan sonra spontan vaginal doğum oranı %40 civarında gerçekleşiyor. Makale özetine geçmeden önce dikey veya yatay pozisyonda yapılan spontan vaginal doğumun, neonatal, uzun vadeli fetal ve maternal sonuçların nasıl etkilemesini beklersiniz aklınızdan geçirin lütfen. Bakalım haklı mı çıkacak yoksa şaşırarak mısınız?

Hakan ise Rh uygunsuzluğu yönetimi için **ACOG kılavuzunu** sizler için özetledi. Büyük bir yenilik olmamakla beraber, çok güzel yazılıp çok güzel özetlenmiş bir metin. Sıra dışı durumlarda nasıl davranılması gerektiğini hatırlamak için mutlaka okumanızı, hatta belki de en sonundaki madde madde hazırlanmış listeyi basarak doğum servisinizin görünür bir yerine koymanızı öneririm.

İnfertilite ve üreme endokrinolojisinde ise Amerikan Üreme Tıbbı Derneğinin **polikistik over sendromunda ovülasyon indüksiyonu için metformin kullanımı** ile ilgili yeni kılavuzunu **Dr. Engin Türkgeldi** ve **Dr. Nadiye Dugan** özetlediler. Bu kılavuzu ve aşağıda bahsedeceğim yeni yazıyı okumadan önce kendi uygulamanızda metformin kullanımınızı bir an gözden geçirip yazılanlarla uyup uymadığınızı, etkinlik ve güvenlik ile ilgili kişisel almanız ve literatür verisi arasında uyum olup olmadığını görmemiz ilginç olabilir. Engin ve Nadiye'nin özetlediği kılavuzun yazılma tarihinden sonra yayınlanan bu yepyeni çalışmada (yayın tarihi 27 Şubat 2018) polikistik over sendromlu kadınların gebeliklerinde birinci trimesterden doğuma kadar günde 1700 – 2000 mg metformin kullanımının plaseboyla kıyaslandığı iki adet randomize placebo kontrollü çift kör çalışmada doğan 182 çocuğun boy, kilo, beden kütle indeksi, ve fazla kilolu olma durumu dört yaşında, ve baş çevresi bir yaşında değerlendirilip karşılaştırılmışlar. Doğum ağırlıkları, birinci yaştaki baş çevresi ve dördüncü yaştaki boyun benzer olmasına rağmen, ağırlık, beden kütle indeksi ve fazla kilolu/obes olma sıklığı (%32 vs %18, p=0.038) metformin grubunda daha yüksek bulunmuş. Bu oran, metformin kullanılan her 8 gebelikten birisinde bir tane daha çok fazla kilolu/obes çocuk doğması anlamına geliyor. Tabii bu bulgu sadece PKOSlu gebeliklere sınırlı. (Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age; follow-up of two RCTs, Hanem et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, jc.201702419, <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02419>). Yani bir kez daha çok mantıklı görünen teorilerimiz ile pratik sonucun çeliştiği bir durumla karşı karşıya gibiyiz. Bu nedenle, kaç yaparken göz çıkartma olasılığının bulunduğu, arkasında güçlü kanıt olmadan herhangi bir ilacı ruhsat dışı endikasyonlarla kullanırken çok düşünmek gerektiğine dikkat çekmek istiyorum.

Bültenimizin Ürojinekoloji sorumlusu **Doç. Dr. Cenk Yasa**'nın seçip özetlediği görüş makalesinde **pelvik organ prolapsusu ve gizli stress üriner inkontinans ilişkisi**, pelvik organ prolapsusu için yapılacak cerrahi işlemlere, hastanın aşikar stress inkontinansı olmasa da, profilaktik midüretal sling işlemi eklenmesinin olası fayda ve zararları tartışılıyor. Görünüyor ki, her konuda olduğu gibi hastalarımızla etkin ve doğru iletişim başarısının olmazsa olmazı. Hastalarınıza bu ve benzeri konulardaki belirsizlikleri, farklı yaklaşımların avantaj ve dezavantajlarını önceden açıklamak hem onların hem bizim mutluluğumuz için şart. Günümüz şartlarında bu iletişimi kuracak ortam ve zamanın nasıl bulunabileceği ayrı bir makale konusu olabilir maalesef.

Son olarak onkolojide **Dr. Engin Çelik okült leiomyosarkom prevalansı** ile ilgili yeni bir derlemeyi özetliyor. Neden FDA verileri ile diğer meta-analizler farklı sonuç veriyor, morselasyon surviyi olumsuz etkiliyor mu? Kaç myomektomide bir leiomyosarkom beklenebilir? Ve başka soruların cevabı bu makalede.

Gelecek ay yeni ve heyecanlı makalelerde buluşmak üzere.

**Prof. Dr. Barış Ata**

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı  
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

# TJODist Bülteni

## TJOD İSTANBUL ŞUBESİ BİLİMSEL TOPLANTISI

Yer: **HİLTON İSTANBUL BOSPHORUS**

11 MART 2018 PAZAR

### JİNEKOLOJİDE ENDOSKOPIK UYGULAMALAR

09:00 - 10:00 Sabah Kahvaltısı

10:00 - 10:10 Açılış: TJOD İstanbul Başkanı: Fuat Demirkıran

#### 1. Oturum:

Oturum Başkanları: Dr. Semih Kaleli, Dr. Kadir Savan

10:10 - 10:30	Histeroskopik uygulamalarda morbidite ve mortaliteden kaçınma yolları: Hasta hazırlama, intrauterin basınç, dilatasyon materyali	Dr. Özlem Dural
10:30 - 10:50	Histeroskopik myom-polip rezeksiyonunda önemli noktalar	Dr. Cihat Ünlü
10:50 - 11:10	Uterin sineşi-malformasyon yönetimi: histeroskopinin yeri	Dr. Pelin Öcal
11:10 - 11:30	Laparoskopik myomektomi: uygun hasta seçimi, insizyon kapama teknikleri, morsalizasyon	Dr. Murat Naki
11:30 - 11:50	Tartışma	
11:50 - 12:10	Kahve Molası	

#### 2. Oturum:

Oturum Başkanları: Dr. Veli Mihmanlı

12:10 - 12:30	Laparoskopik histerektomi: Hasta seçimi, komplikasyondan kaçınma, sistematik histerektomi	Dr. Fuat Demirkıran
12:30 - 12:50	Adneksiyal kitle: Laparoskopiyeye uygun olmayan hastalar, laparoskopinin olumsuzlukları	Dr. İsa Aykut Özdemir
12:50 - 13:10	Adneksiyal kitlelerde laparoskopik cerrahi: Operasyona hazırlık, yaklaşım teknikleri	Dr. Yücel Karaman
13:10 - 13:30	Apikal prolapsuslara laparoskopik yaklaşım	Dr. Funda Uğurlucan
13:30 - 13:50	Tartışma	

## Upright versus lying down position in second stage of labour in nulliparous women with low dose epidural: BUMPES randomised controlled trial

The Epidural and Position Trial Collaborative Group

### Düşük Doz Epidural Uygulanan Doğumun İkinci Evresindeki Nullipar Kadınlarda Dik Pozisyona Karşı Yatar Pozisyon: BUMPES randomize kontrollü çalışması

BMJ 2017;359:j4471

Özetleyerek Tercüme eden: **Dr Berna Aslan**

#### Özet

**Amaç:** Doğumun ikinci evresinde düşük doz epidural analjezi uygulanan nullipar gebelerde dik pozisyonda olmanın yatar pozisyonda olmaya göre spontan vaginal doğum şansını artırıp artırmadığının belirlenmesidir.

**Metod:** İngiltere'deki 41 hastaneden, 16 yaş ve üzerinde tekil gebelik, sefalik prezantasyonda doğumun ikinci evresinde olan 3093 nullipar gebe, bilgisayarlı randomizasyon sistemiyle dik pozisyon ve yatar pozisyona randomize edildi. Birincil sonuç spontan vajinal doğumdur. İkincil sonuç doğum şekli, perineal travma, 5. dakika APGAR skoru <4 olan yenidoğan, yenidoğan yoğunbakıma yatış, uzun süreli maternal fiziksel ve psikolojik sağlık, inkontinans ve bebekte ciddi gelişme geriliğidir.

**Bulgular:** 4 Ekim 2010 ile 31 Ocak 2014 arasında, 3236 kadın randomize edildi ve 3093'ü (% 95.6) primer analizde (dik pozisyon grubunda 1556 ve yatar pozisyon grubunda 1537) yer aldı. Dik pozisyon grubundaki kadınlarda spontan vajinal doğum oranları % 35.2 (548/1556), yatar pozisyon grubundakiler % 41.1 (632/1537) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha azdı (düzeltilmiş risk oranı 0.86, % 95 güven aralığı 0.78-0.94). Yatar pozisyon ile spontan vajinal doğum şansı % 5.9 artmış görünmektedir (bir fazla vaginal doğum elde etmek için gereken gebe sayısı -number needed to treat- 17, % 95 güven aralığı 11 - 40). Müdahaleli vaginal doğum (düzeltilmiş risk oranı 1.08, % 99 güven aralığı 0.99-1.18), obstetrik anal sfinkter hasarı (1.27, 0.88-1.84), 5. dakika APGAR skorunun <4 olması (0.66, 0.06 ile 6.88) ve birinci yıldaki maternal fekal inkontinans (1.18, 0.61 ile 2.28) dahil olmak üzere uzun süreli sonuçlar, sekonder maternal ve neonatal sonuçlar arasında anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Doğumun ikinci evresinde yatar pozisyonda olmak, epidural analjezi uygulanan nullipar gebelerde, anneye veya bebeğe kısa veya uzun vadeli dönemde açık bir dezavantaj göstermeden, daha fazla spontan vaginal doğumla sonuçlanmaktadır.

#### Giriş

Doğumun aktif fazında en etkili ağrı kesme metodu olan epidural analjezi İngiltere'de yaklaşık %30 oranında uygulanmaktadır. Epidural analjezi doğumun ikinci evresinin uzamasına ve müdahaleli doğum oranlarında artışa neden olmaktadır. Düşük doz lokal anestezi ve opioidlerle epidural analjezi yapılanlarda epidural analjezi yapılmayanlara göre daha fazla olmasına rağmen müdahaleli doğum oranları daha azdır. Düşük doz analjezinin epidural analjezide kullanımı ile birlikte gebeler daha fazla hareket edebilmektedir. 2017'deki Cochrane derlemesinde dik pozisyon ile yatar pozisyon kıyaslanmış ve fark bulunmamıştır.

BUMPES çalışmasının amacı, düşük doz epidural analjezi uygulanan nullipar gebelerde doğumun ikinci evresinde dik pozisyonda olmanın yatar pozisyonda olmaya göre spontan vaginal doğum şansını artırıp artırmadığını saptamaktır.

# TJODist Bülteni

## Metod

Bu randomize kontrollü çalışma İngiltere’de yürütülmüştür. 16 yaş ve üzerindeki, 37 ve üzerindeki gebelik haftasındaki vaginal doğum yapabilecek tekil sefalik prezante nullipar gebeler çalışmaya dahil edildi. Doğumun birinci evresinde efektif ağrı kesici düşük doz epidural analjezi yapılan, doğumun ikinci evresinde olan ve İngilizce yazılı cevap verebilen hastalar seçildi. Bilgisayarlı randomizasyon sistemi kullanıldı.

Dik pozisyondaki gebeler pelvisleri vertikal olacak şekilde (yürümek, yatağın kenarında oturmak, çömelmek, ayakta durmak) doğuma kadar dik pozisyonda kaldılar. Yatar durumdaki gebeler pelvisleri horizontal olacak şekilde, aortakaval baskıyı önlemek için sağ veya sol yana yatar vaziyette doğuma kadar yatar pozisyonda kaldılar.

Primer sonuç spontan vaginal doğumdur. Sekonder kısa dönem sonuçları müdahaleli doğum (vakum ve forseps), sezaryen, hipotansiyon, fetal kan örnekleme ikinci evrenin süresi, üçüncü evrenin aktif yönetimi, epizyotomi, doğumdaki ağrı, genital yol travması, plasentanın elle ayrılması, kan transfüzyonu gereken postpartum kanama ve doğumdan sonra hastanede yatış süresiydi. Yenidoğan için sekonder sonuçlar metabolik asidoz, mekonyumla boyalı amniyos, 5. Dakika APGAR<4 olması, doğumda resusitasyon ihtiyacı, yenidoğan yoğunbakım ünitesine yatış ve kalış süresiydi. Bir yıl sonra anne için sekonder sonuçlar üriner inkontinans, fekal inkontinans, bağırsak problemler, disparoni, genel fiziksel ve psikolojik sağlık, yaşam kalitesiydi. Bir yıl sonra bebek için sekonder sonuçlar majör morbidite (serebral palsy dahil olmak üzere nörolojik gelişme geriliği) ve hastaneye yatışı.

## Bulgular

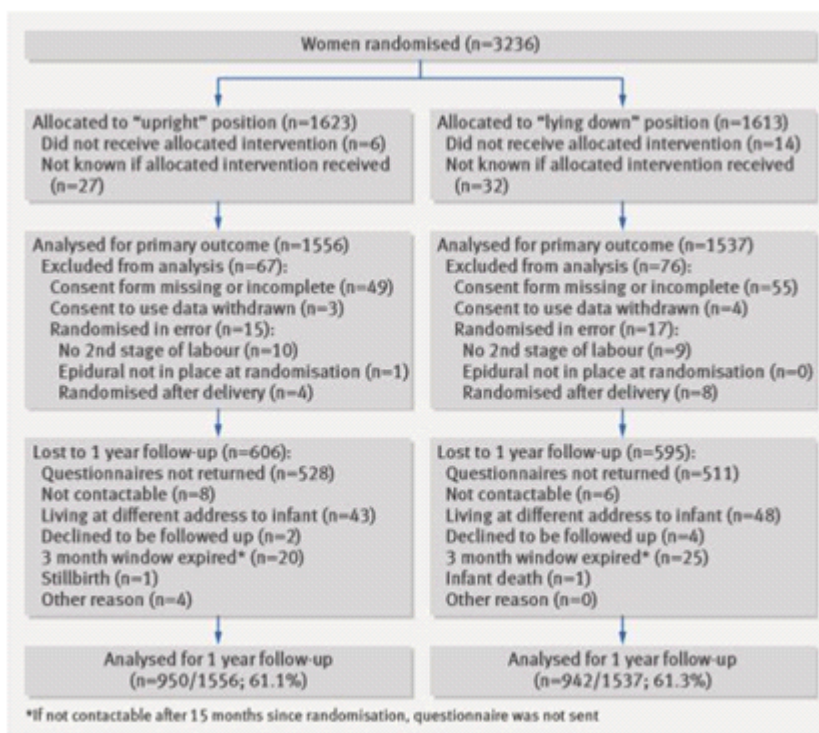
4 Ekim 2010-31 Ocak 2014 arasında 41 merkezden toplam 3236 kadın BUMPES çalışmasına randomize edildi. 143 kadın primer sonuçtan çıkarıldı. 3093 kadından 1892’sinin birinci yıl takip sonuçları elde edildi. Yatar pozisyon grubundaki kadınlarda spontan vajinal doğum oranları (% 41.1, 632/1537), dik pozisyon grubundakiler (% 35.2, 548/1556) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazlaydı. Bu, yatar pozisyon grubunda spontan vajinal doğum şansında % 5.9 artış olduğunu gösterir (bir fazla spontan vaginal doğum elde etmek için gereken gebe sayısı – number needed to treat - 17, % 95 güven aralığı 11 - 40). Sekonder maternal sonuçların çoğu için anlamlı fark saptanmadı. İkinci evrenin aktif fazı anlamlı olarak yatar pozisyon grubunda kısaydı. Müdahaleli doğum, sezaryen ve perineal travma gibi diğer sekonder maternal sonuçlar açısından dik pozisyonda risk daha fazlaydı, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Epizyotomi ve obstetrik anal sfinkter yaralanması oranı dik pozisyon grubunda daha fazlaydı, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Maternal memnuniyet iki grup arasında benzerdi. Fetal sonuçlar da iyidi ve iki grup arasında benzerdi. Üriner inkontinans, fekal inkontinans, konstipasyon, hemoroid, disparoni ve genel iyilik durumu açısından iki grup benzerdi. Bir yıllık takip sonucunda serebral palsy ve nörolojik gelişme geriliği açısından fark saptanmadı.

## Tartışma

Bu randomize kontrollü çalışmanın sonucu doğumun ikinci evresinde epidural analjezi uygulanan nullipar gebelerde yatar pozisyonda olmanın spontan vaginal doğum şansını arttırdığını göstermektedir. Hem anne hem bebek açısından kısa ve uzun süreli sonuçlar açısından fark saptanmamıştır.

Yatar pozisyonda olmanın epidural analjezi uygulanan nullipar gebelerde spontan doğum oranlarını nasıl arttırdığı ile ilgili sadece tahminde bulunabiliriz. Dik pozisyonda pozisyon ve yer çekimi nedeniyle daha fazla ilaç kullanımı gerekli olabileceği için ıkınma eforu yetersiz olabilir. Fakat kullanılan ilaç dozlarının benzer olması bu ihtimalin mümkün olmadığını göstermektedir. Dik pozisyon grubunda; oturan hastalarda koksikse baskı nedeniyle, alt genital yolun ödemi nedeniyle ve yumuşak dokuların engel olması nedeniyle pelvik çıkım daralabilmektedir. Ayrıca yatar pozisyon grubunda uterin kan akımı arttığı için uterin aktivite daha fazla olmaktadır. Bu da müdahaleli doğum oranlarını azaltmaktadır.

Spontan vaginal doğum oranlarının beklenenden düşük olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.



**Table 3 | Maternal primary and secondary outcomes. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise**

Outcomes	Upright (n=1556)	Lying down (n=1537)	Adjusted* effect measure
<b>Primary outcome</b>			<b>Effect measure (95% CI)</b>
Spontaneous vaginal birth	548 (35.2)	632 (41.1)	RR 0.86 (0.78 to 0.94)
<b>Secondary outcomes</b>			<b>Effect measure (99% CI)</b>
Epidural drugs† administered after study entry	832 (75.4)	862 (76.7)	
Missing	453	413	
Total dose local anaesthetic‡ (mg):			
Bupivacaine:	814	849	
Mean (SD)	26.4 (22.2)	26.7 (21.2)	
Median (interquartile range)	20 (10-31)	20 (12-33)	Med D 0 (-2 to 0)
Lidocaine (lignocaine):	6	8	
Mean (SD)	256.7 (88.0)	205 (99.6)	
Median (interquartile range)	200 (200-360)	200 (180-250)	Med D 0 (-100 to 180)
Ropivacaine:	2	1	
Mean (SD)	75 (31.8)	75	
Median (interquartile range)	75 (53-98)	75 (75-75)	Med D 0 (-23 to 23)
Total dose opioid§:			
Fentanyl (µg):	809	840	
Mean (SD)	49.4 (39.0)	51.6 (41.6)	
Median (interquartile range)	40 (20-60)	40 (22-64)	Med D 0 (-4 to 0)
Diamorphine (mg):	4	1	
Mean (SD)	3.0 (0.0)	3.0	Med D 0 (0 to 0)
Median (interquartile range)	3 (3-3)	3 (3-3)	
Hypotension (systolic BP <100 mm Hg)	42 (2.7)	49 (3.2)	RR 0.85 (0.50 to 1.44)
Vasopressors to increase blood pressure	13 (0.8)	12 (0.8)	RR 1.07 (0.39 to 2.99)
Syntocinon for augmentation	172 (11.1)	163 (10.6)	RR 1.04 (0.80 to 1.35)
Fetal blood sampling performed	90 (5.8)	72 (4.7)	RR 1.17 (0.82 to 1.68)
Fetal scalp clip applied	94 (6.1)	85 (5.6)	RR 1.09 (0.76 to 1.57)
Duration of active 2nd stage¶ (mins):			
Geometric mean	80.9	75.0	GMR 1.08 (1.01 to 1.15)
Median (interquartile range)	94 (56-133)	88 (51-126)	Med D 6 (1 to 11)
Total duration of 2nd stage¶ (mins):			
Geometric mean	130.5	125.1	GMR 1.04 (0.98 to 1.10)
Median (interquartile range)	149 (100-197)	141 (95-188)	Med D 7 (0 to 13)
Mode of delivery:			
Instrumental vaginal delivery**	849 (54.6)	778 (50.6)	RR 1.08 (0.99 to 1.18)
Forceps	578 (37.2)	503 (32.7)	
Ventouse	271 (17.4)	275 (17.9)	
Caesarean section††	158 (10.2)	127 (8.3)	RR 1.23 (0.92 to 1.64)
Category‡‡ of caesarean section:			
1	54 (34.2)	33 (26.0)	
2	95 (60.1)	81 (63.8)	
3	9 (5.7)	13 (10.2)	
<b>Primary indication for assisted (non-spontaneous) delivery</b>			
Instrumental:			
Fetal distress	338 (39.9)	304 (39.1)	
Failure to progress	504 (59.4)	468 (60.2)	
Other	6 (0.7)	5 (0.6)	
Caesarean section:			
Fetal distress	39 (24.7)	32 (25.2)	
Failure to progress	118 (74.7)	94 (74.0)	
Other	1 (0.6)	1 (0.8)	
Anaesthesia required for instrumental/caesarean section delivery§§	587 (58.5)	515 (57.4)	RR 1.03 (0.95 to 1.12)

# TJODist Bülteni

## Rh Alloimmünizasyonunun Önlenmesi

Özetleyerek Tercüme eden:  
**Dr. Hakan Erenel**



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

## ACOG PRACTICE BULLETIN

Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists

NUMBER 181, AUGUST 2017

(Replaces Practice Bulletin Number 4, May 1999)

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. This Practice Bulletin was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics in collaboration with Robert M. Silver, MD.

Eritrositlerin hücre yüzeyinde çok sayıda protein vardır ve isimlendirilmeleri karışıktır. Bu proteinler farklı kan grupları oluşturur. Bir kan grubu sistemi tek bir gen lokusu ya da daha fazlasından kontrol edilen bir veya daha fazla antijeni içermektedir. Homolog genleri vardır ve kendi aralarında rekombinasyon çok azdır ya da yoktur. Çoğu kan grubu antijeni glikoprotein yapıdadır. İnsanlarda 30 kadar kan grubu sistemi geni tanımlanmış ve sekanslanmıştır. Tüm polimorfizmler bilinmektedir. Rh kan grubu sisteminin spesifik subgrupları vardır (Rh D, Rh C, Rh E). Rh D antijenini taşıyan insan Rh pozitif olarak tanımlanır. Rh D antijeni taşımayanlar ise Rh negatif olarak isimlendirilir. Rh D negatif fenotipin en sık görüldüğü yerler Avrupa ve Kuzey Amerika'dır (%15 - 17). Afrika ve Hindistan'da göreceli olarak sıklığı azalır (%3 - 8). En az olduğu bölge ise Asya'dır (%0.1 - 0.3). Rh D antijenine spesifik olarak bağlanması için kullanılan immunglobulin Rh D immunglobulin veya anti-D immunglobulindir (Anti - D).

Alloimmünizasyon kişinin kendi hücrelerinde olmayan yabancı antijenlere karşı immünolojik reaksiyon göstermesidir. Örnek olarak Rh D negatif olan birinin Rh D antijenine karşı antikor geliştirmesidir. Fetomaternal kanama terimi ise değişen miktarda fetal hücrenin fetomaternal-plasental yüzeyden küçük ayrılmalar göstererek maternal dolaşıma katılmasıdır.

### Rh alloimmunizasyonunun nedenleri

Fetal ve maternal dolaşım ayrı olsa da asemptomatik hastalarda bile sıklıkla fetal ve maternal kan antenatal dönemde birbiri ile karşılaşır. Abortus, ektopik gebelik, antenatal kanama, doğum gibi durumlar, koryonik villus örneklemesi, amniyosentez, gebelik ilişkili uterin küretaj ve ektopik gebeliğin cerrahi tedavisi gibi girişimler hastanın fetal eritrositlere maruziyetine neden olabilir. İlk trimesterde düşük tehdi yaşanması %3 - 11, üçüncü trimesterde doğum %45 olasılıkla fetomaternal kanamaya neden olur. Rh alloimmunizasyonuna neden olabilecek kanama 0.1 ml kadar az olabileceği gibi 30 ml kadar fazla miktarda olabilir.

### Rh negatif hastada alloimmunizasyona neden olabilecek durumlar

- Koryon villus biyopsisi, amniyosentez, kordosentez
- Düşük tehdi veya abortus
- Ektopik gebelik
- Molar gebeliğin boşaltılması
- Gebeliğin tedavi amaçlı sonlandırılması
- Antepartum kanama
- Abdominal travma
- Fetal ölüm
- Eksternal sefalik versiyon
- Doğum

## **Alloimmunizasyonu engellemek için anti-D uygulanması**

Profilaktik doz olarak 300 mikrogram (mcg) anti-D uygulanması 30 ml Rh pozitif fetal kan veya 15 ml fetal eritosite kadar olan maruziyetlerde alloimmunizasyonu engelleyebilir. Anti-D nin Rh negatif hastalara doğum sonrası ilk 72 saatte yaygın olarak uygulanması Rh alloimmunizasyonunu %80-90 oranında azaltmıştır. Risk grubunda olan vakaların %2'sinde asemptomatik fetomaternal kanama doğum öncesi alloimmunizasyona neden olduğundan 28. gebelik haftasında rutin antenatal anti-D uygulanması ile bu oran %0.2'nin altına düşürülmüştür. Birleşik Devletler'de 28. gebelik haftasında 300 mcg anti-D rutin olarak uygulandıktan sonra doğum sonrası yenidoğan kan grubu pozitif ise doz tekrar edilir.

Anti-D 28. haftada uygulandığında yüksek etkinlik gösterir fakat çalışmalar göstermiştir ki bazı hastalarda doğum sırasında yeterli anti-D düzeyi görülmektedir. Geçmişte doğumu 12 hafta içinde gerçekleşmeyen olgulara 40. Haftada ikinci bir doz önerilmiştir. Fakat anti-D uygulanan ve doğuma kadar ilk doz üzerinden 12 haftadan fazla zaman geçen hastaların çoğunda alloimmunizasyon gelişmemektedir. Alloimmunizasyon açısından bu düşük risk ve infantların %40'ının Rh negatif olacağı düşünülürse birçok rehber doğuma kadar ikinci bir doz yapılmasını önermemektedir. Maruziyet 30 ml'den fazla ise alloimmunizasyonu önlemek için ek doz anti-D yapılmalıdır. Nadiren 1000'de 2-3 sıklığında fetomaternal kanama 30 ml'den fazla olmaktadır. Bu nedenle tüm Rh negatif hastalara Rh pozitif yenidoğan varlığında fetomaternal kanamanın miktarını ölçmek için ek testler yapılmalıdır. Çünkü böyle bir taramanın sadece dekolman veya elle halas gibi yüksek riskli olgulara yapılması önemli sayıda ek doz gerektiren vakanın atlanmasına sebep olacaktır.

Fetomaternal kanamanın tarama testi rozet testidir. Sensitif bir kalitatif testtir ve 2 ml'den fazla olan kanamayı tespit eder. Rozet testi pozitif olduğunda maternal dolaşımdaki fetal eritrositlerin yüzdesinin hesaplamak için Kleihauer-Betke testi veya flow sitometri yapılmalıdır. Standart dozdan fazla anti-D yapılması gerekiyorsa intramuskuler 12 saat ara ile (maksimum 8 flakon) farklı bölgelerden anti-D yapılabilir. İntravenöz uygulanabilen anti-D formları da vardır ve hasta için daha konforludur.

Profilaksi %100 etkili değildir ve profilaksiye rağmen alloimmunizasyon gelişebilir. Maternal dolaşımdaki serbest DNA ile fetal Rh durumu belirlenebilir fakat bu amaçla rutin kullanımı önerilmemektedir. Serbest DNA ile fetal kan Rh negatif ise antenatal anti-D uygulanmasına gerek yoktur.

## **Klinik yaklaşım ve öneriler**

### **Sensitize olmuş gebeliklerde anti-D endikasyonu var mıdır?**

Hastada anti-D antikor tespit edildiyse bu durumun immünite ilişkili mi yoksa pasif (önceki anti-D enjeksiyonuna bağlı) mi olduğu ayırt edilmelidir. Eğer pozitif yanıt önceki anti-D profilaksisine bağlı ise hastaya profilaksi yine de yapılmalıdır. Ancak anti-D antikorlar duyarlılık gelişmesine bağlı olarak pozitif ise anti-D uygulanmasının faydası yoktur.

### **Düşük tehdidi anti-D profilaksisi için endikasyon mudur?**

Düşük tehdidi geçiren 12 hafta altı gebeliklerde anti-D uygulanması tartışmalıdır. Kanıta dayalı bir öneri yapılamaz. Fetal eritrositlerde Rh antijeni fertilizasyon sonrası 38. gün ( 7 hafta 3 gün) kadar erken dönemde gösterilmiştir.

### **Molar gebelik vakalarında anti-D uygulanmalı mıdır?**

Molar gebelik vakalarında alloimmunizasyon rapor edilmiş olsa da risk bilinmemektedir. Teorik olarak klasik komplet mol hidatiformda organogenez oluşmadığından ve trofoblastlarda Rh antijeni olmadığından alloimmunizasyon olmamalıdır fakat bu teori de tartışmaya açıktır. Parsiyel mol gebeliklerde embriyonik yapılar mevcut olduğundan Rh antijenine maruziyet riski vardır. Parsiyel veya komplet molar gebelik patolojik ve sitogenetik inceleme ile ayırt edilebildiğinden tüm molar gebelik şüphesi ile evakuasyon yapılan vakalarda anti-D uygulanmalıdır.



## **İlk ve ikinci trimesterdeki gebelik komplikasyonlarında (spontan abortus, terapötik abortus, ektopik gebelik) ve invaziv obstetrik prosedürlerde (koryonik villus örnekleme, amniyosentez) anti-D dozu ne olmalıdır?**

İlk ve ikinci trimesterde sensitizasyona neden olabilecek klinik durumlarda uygulanacak anti-D için optimal doz bilinmese de bu haftalarda total fetal eritrosit miktarı da daha az olacağından önerilen doz rutin antenatal profilaksi dozundan daha azdır. 12. gebelik haftasında total fetal plasental kan hacmi 3 ml'dir ve 1.5 ml eritrosit içerir. Spontan abortus sonrası Rh alloimmunizasyon riski %1.5 - 2'dir ve dilatasyon & küretaj sonrası bu oran %4 - 5'tir. Spontan abortuslarda profilaksi konusunda kanıta dayalı bir yaklaşım yoktur. Risk düşük olsa da ilk trimester spontan abortuslarda özellikle geç 1. trimester olgularında anti-D verilmelidir. Verilen doz en az 50 mcg olmalıdır. Cerrahi bir girişim yapıldıysa alloimmunizasyon riski daha fazla olduğundan anti-D profilaksi yapılmalıdır. 12. haftadan sonra olan abortuslarda verilen doz 300 mcg olmalıdır.

Rh negatif olan medikal veya cerrahi gebelik terminasyonu yapılan hastalara anti-D profilaksi yapılmalıdır. Birçok rehberde göre önerilen doz 12. haftaya kadar 50 veya 120 mcg iken 12. haftadan sonra 300 mcg'dir.

Rüptüre olan tubal ektopik gebeliklerde %24 oranında alloimmunizasyon bildirilmiştir. Bu olgularda da gebelik haftasına göre doz yukarıda belirtildiği gibi yapılmalıdır. Rüptüre olmamış vakalar ile ilgili bilgi daha sınırlıdır fakat bu konudaki veriler artıncaya kadar tüm Rh negatif olan ektopik gebelik vakalarına anti-D uygulanması önerilmektedir.

Antenatal tanısal prosedürlerin hepsinde profilaksi uygulanmalıdır.

## **İkinci ve üçüncü trimester kanamaları anti-D profilaksi için bir endikasyon mudur?**

20. gebelik haftasından sonra antenatal kanama olan vakalarda alloimmunizasyon riski açısından bir oran verilemez. Birçok rehber bu durumda profilaksi yapılmasını önermektedir. Persiste eden veya aralıklı kanaması olan hastaların yönetimi karmaşıktır. Fetomaternal kanama en konservatif yol olarak bir kantitatif test (Kleihauer-Betke) ile ölçülebilir. Böylelikle uygun olan anti-D dozu hesaplanabilir. Daha kolay fakat kanıtlanmamış başka bir yöntem ise seri indirekt coombs testleri ile bu hastaları üç haftada bir takip etmektir. Pozitif sonuç anti-D immunglobulinin persiste ettiğini ve ek doza gerek olmadığını gösterir. İndirekt Coombs testi sonucu negatif ise aşırı fetomaternal kanama olmuş olabilir ve Kleihauer Betke testi yapılarak ek olarak yapılacak anti-D dozu belirlenmelidir. Başka bir yaklaşım ise serbest DNA testi ile fetal Rh durumu kontrol edilerek gereksiz yere takip ve anti-D uygulamasından kaçınmaktır.

## **28. gebelik haftasında anti-D uygulamadan önce antikör taraması (indirekt coombs testi) yapmak gerekir mi?**

Güncel öneri Rh negatif olan hastalara 24-28. haftalarda anti-D profilaksi yapılmadan önce baba adayının Rh negatif olmadığı sürece antikör bakılması yönündedir.

## **Anti-D immunglobulin etkisi ne kadar devam etmektedir?**

Anti-D immunglobulin yarı ömrü 23 gündür. Standart antenatal anti-D uygulamasından sonra 3 hafta içerisinde doğum olursa aşırı fetomaternal kanama yokluğunda postnatal doz yapılmayabilir. Kleihauer-Betke testi yapılması aşırı kanama varlığında gerekli ek anti-D dozu hesaplanmasını sağlayabilir.

## **Antenatal anti-D profilaksi kaçınıcı haftada yapılmalıdır?**

Profilaktik anti-D sensitize olmamış tüm hastalara 28. gebelik haftasında önerilmelidir. Doğum sonrası yenidoğanın Rh pozitif olduğu onaylanırsa tüm Rh negatif hastalara ilk 72 saat içerisinde anti-D yapılmalıdır.

## **Abdominal travma sonrası anti-D profilaksi endikasyonu var mıdır?**

Tam olarak risk bilinmese de abdominal travma bazen fetomaternal kanama ve alloimmunizasyona neden olur. Anti-D profilaksisinin bu durumda ne kadar koruyucu olduğunu gösteren iyi dizayn edilmiş çalışmalar yoktur. Fakat otoriteler Rh negatif olan ve abdominal travmaya maruz kalan gebelere anti-D uygulanmasını önermektedir. Fetomaternal kanama kantitatif testler ile değerlendirilip ek doz gerekliliğine de bakılmalıdır.

## **İkinci ve üçüncü trimesterde intrauterin fetal ölüm olan vakalarda anti-D uygulanmalı mıdır?**

İyi dizayn edilmiş çalışmalar olmasa da mevcut faydalar risklere ağır bastığından anti-D ikinci ve üçüncü trimesterde fetal ölüm olan vakalarda uygulanmalıdır.

## **Anti-D gebeliği 40 haftayı aşan hastalarda tekrarlanmalı mıdır?**

Anti-D immunglobulinin vücuttaki varlığı yaklaşık 12 hafta devam etmektedir. Geçmişte 12 hafta içerisinde doğum yapmamış olgulara anti-D dozu tekrar edilse de doz tekrarlanmayan olguların çok büyük bir kısmında alloimmünizasyon gelişmemektedir. 40 haftayı geçen olgularda doz tekrarı yapılması veya yapılmaması açısından bir öneride bulunmak için yeterli düzeyde kanıt yoktur.

## **Rh pozitif yenidoğana sahip tüm Rh negatif hastalar doğum sonrası aşırı fetomaternal kanama açısından taranmalı mıdır?**

Aşırı fetal maternal kanama olarak adlandırılan 30 ml'den (300 mcg anti-D immunglobulinin nötralize edebileceği miktar) fazla olan kanama riski 1000 doğumda 2-3'tür. Sadece aşırı fetal maternal kanama riski olan dekolman, plasenta previa, rahim içi müdahale veya fetal ölüm gibi durumlar olduğunda tarama yapılır ise ek doz anti-D gerektiren hastaların %50'si atlanacaktır. Bu nedenle Rh negatif olan ve Rh pozitif yenidoğana sahip tüm hastalar ek test olarak öncelikle rozet testi gibi kalitatif bir test ile taranmalıdır ve eğer gerekli ise Kleihauer-Betke gibi kantitatif bir test yapılmalıdır. Böylelikle yapılacak Rh D immunglobulin dozu belirlenebilir.

## **Postpartum tüp ligasyonu uygulanacak olan vakalara anti-D yapılmalı mıdır?**

Tüp ligasyonuna rağmen gebelikler oluşabildiğinden ve bunların çoğu intrauterin olduğundan ayrıca alloimmünizasyon ileride ihtiyaç halinde kan ürünleri hazırlığındaki çapraz karşılaştırma testini etkileyebileceğinden bu hastalara anti-D açısından yaklaşım diğer hastalardan farklı olmamalıdır.

## **Duyarlılığa neden olabilecek bir durum sonrasında Rh negatif olan bir hasta anti-D yapılmadan taburcu olursa ne yapılmalıdır?**

İdeal olan duyarlılığa neden olabilecek olay sonrası ilk 72 saat içerisinde anti-D uygulamaktır fakat gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalar bazı hastaların 28 gün sonrasında bile anti-D uygulamasından fayda gördüklerini göstermiştir. Ne kadar geç yapılırsa etkinlik o kadar azalacaktır.

## **ÖZET**

### **Kanıt düzeyi A olan öneriler**

Profilaktik olarak anti-D uygulanması sensitize olmamış Rh negatif hastalara 28. gebelik haftasında önerilmelidir.

Sensitize olmayan tüm Rh negatif hastalara Rh pozitif bir yenidoğan varlığında doğum sonrası ilk 72 saat içerisinde anti-D uygulanmalıdır.

### **Kanıt düzeyi B olan öneriler**

Koryon villus biyopsisi ve amniyosentez gibi işlemlerden sonra Rh negatif tüm hastalara anti-D uygulanmalıdır.

### **Kanıt düzeyi C olan öneriler**

Eksternal sefalik versiyon (başarıdan bağımsız olarak) %2 - 6 fetomaternal kanama ile ilişkilidir ve sensitize olmayan tüm Rh negatif hastalara anti-D yapılmasını gerektirir.

Molar gebelik şüphesi olan ve uterin evakuasyon yapılan tüm hastalara anti-D uygulamak uygun bir yaklaşımdır.

Özellikle geç birinci trimester olmak üzere ilk trimester spontan abortus olgularında anti-D uygulanmalıdır.

Abortus nedeniyle cerrahi müdahale yapılan tüm olgulara anti-D profilaksi uygulanmalıdır.

Medikal veya cerrahi olarak gebelik sonlandırılması yapılan tüm Rh negatif olgulara anti-D profilaksi uygulanmalıdır.

Rh negatif olan tüm ektopik gebelik olgularına anti-D profilaksi uygulanmalıdır.

Gebeliğin 20. Haftasından sonra kanama geçiren tüm olgulara anti-D profilaksi uygulanmalıdır.

Abdominal travma geçiren tüm olgulara anti-D profilaksi uygulanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterde fetal ölüm olan tüm olgulara anti-D profilaksi uygulanmalıdır.

## Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

### Polikistik Over Sendromlu Infertil Kadınlarda Metforminin Ovulasyon

#### İndüksiyonundaki Yeri: BİR REHBER

Fertility and Sterility® Vol. 108, No. 3, September 2017

Özetleyerek Tercüme eden: Dr.Nadiye Dugan ve Dr. Engin Türkgeldi

Polikistik Over Sendromu (PKOS), Stein ve Leventhal tarafından yedi hastadaki amenore ve zaman zaman ortaya çıkan menometroraji, hirsutizm, infertilite ve büyümüş soluk renkli ve kalın kapsüle sahip polikistik overler ile tanımlanmıştır. Zamanla bu hastalığın heterojen bir yapı sergilediği ve hirsutizm, infertilite, amenore, obezite, fonksiyonel kanama gibi belirtilerin farklı oranlarda ve gruplarda görüldüğü fark edilmiştir. Ayrıca luteinizan hormon (LH) ve hemen hemen tüm androjenlerde artış tespit edilmiştir. 1980'li yıllarda PKOS hastalarında testosteron ve insülin seviyeleri arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve insülin direncinin bu hastalarda obezitenin bir sonucu değil, PKOS'un bir komponenti olduğu ortaya koyulmuştur. Bu keşifle birlikte insülin direncini azlatan ilaçların PKOS tedavisinde yeri olup olamayacağı araştırılmıştır. Metformin, bu alanda en çok incelenen ajanlardan biri olmuştur.

Bu rehberin amacı, PKOS hastalarında ovulasyon indüksiyonunda (OI) metforminin etkinliği hakkında bilgi sunmaktır.

#### ÖNERİLERİN ÖZETLERİ:

#### **Ovulasyon indüksiyonu amacıyla sadece metformin kullanımı klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını plaseboya kıyasla artırıyor mu?**

PKOS'lu hastalarda OI için tek başına metformin kullanımının plaseboya göre ovulasyonu artırdığına dair yüksek kalite kanıt vardır. (Grade A)

Metforminin plaseboya göre gebelik ve canlı doğum oranlarını artırdığına dair yeterli kanıt yoktur (Grade C)

#### **Ovulasyon indüksiyonu amacıyla sadece metformin kullanımı klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını klomifen sitrata (CC) kıyasla artırıyor mu?**

Bir tane büyük ölçekli, iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmaya göre, ovulasyon indüksiyonu, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını artırmak konusunda sadece metformin kullanmak sadece CC kullanmaktan daha az etkilidir. (Grade B)

## **Ovulasyon indüksiyonu amacıyla sadece metformin kullanımı klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını letrozol'e kıyasla artırıyor mu?**

Sadece metformin kullanımı ile letrozol'un tek başına kullanılmasını gebelik veya canlı doğum oranları açısından kıyaslayan yeterli çalışma yoktur (Grade C). Öte yandan iyi tasarlanmış bir çalışmada ovulasyon indüksiyonunda letrozolün etkinliği ortaya koyulmuştur (Grade B). Bu nedenle letrozol, PKOS hastalarında Ol için ilk tercih olabilecek ilaçlar arasında yer almaktadır.

## **PKOS'lu hastalarda Ol amacıyla diğer ajanlarla kombine olarak ilk tercih olarak kullanıldığı zaman, metformin gebelik ve canlı doğum oranlarını artırıyor mu?**

CC ile kombine edildiğinde metforminin ovulasyon ve klinik gebelik oranlarını artırdığı, fakat sadece CC kullanımına göre canlı doğum oranlarını artırmadığı yönünde yüksek kalitede kanıt mevcuttur (Grade A).

En az 3 ay metformin kullanımının sonrasında bir başka Ol ajanının eklenmesiyle canlı doğum oranlarının artığına dair orta kalite kanıt vardır (Grade B).

## **Metforminin CC veya diğer Ol ajanları ile kombinasyonu, CC dirençli PKOS hastalarında ovulasyon, klinik gebelik veya canlı doğum oranlarını artırıyor mu?**

CC dirençli hastalarda, CC-metformin kombinasyonunun ovulasyonu ve klinik gebeliği artırdığına dair orta kalite kanıt vardır (Grade B). Öte yandan belirli PKOS alt grupların (Spesifik beden kütle indeksine sahip kadınlar, etnik köken, insülin direnci olmayan kadınlar vb) bu kombinasyondan fayda görüp görmediklerini inceleyen daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

## **Metformine karşı Laparoskopik ovaryen drilling (LOD)**

CC'e dirençli hastalarda, CC-metformin, CC-LOD (laparoskopik ovarian drilling) veya sadece LOD tedavileri arasında gebelik oranları açısından fark izlenmediğine dair orta derecede kanıt vardır (Grade B).

CC'e dirençli hastalarda gebelik oranları veya canlı doğum açısından sadece metformin ile LOD arasında fark olup olmadığını ortaya koyan yeterli kanıt yoktur (Grade C).

## **CC-Metformine karşı aromataz inhibitörleri**

CC'e dirençli hastalarda CC-metformin ile sadece aromataz inhibitörleri veya metformin-aromataz inhibitörlerinin etkinliğini ortaya koyan yeterli kanıt yoktur (Grade C).

## **CC-Metformine karşı gonadotropinler**

CC'e dirençli hastalarda CC-metformin kombinasyonu ile gonadotropin kullanımını kıyaslayan çalışmalar yeterli kanıt sunmamaktadır ve çelişkili sonuçlar bildirmektedir (Grade C).

## **Gebelik öncesinde metformin kullanımı, yardımcı üreme teknikleri kullanılmadan elde edilen gebeliklerde düşük riskini azaltıyor mu?**

Gebe kalmaya çalışırken kullanılan ve gebelik başında kullanımı kesilen metforminin düşük oranlarına etkisi olmadığını gösteren orta seviyede kanıt mevcuttur (Grade B).

Düşük riskini azaltmak için gebelik sırasında metformin kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur (Grade C).

## Metformin, çoğul gebelik olasılığını etkiliyor mu?

Tek başına metformin kullanımının çoğul gebeliği artırmadığına dair güçlü kanıt mevcut (Grade A).

CC-metformin sikluslarında sadece CC'ye göre çoğul gebeliğin daha az veya daha sık gözöktüğüne dair kanıt yoktur (Grade C).

Sadece FSH kullanımına kıyasla FSH-metformin kombinasyonlarında çoğul gebeliğin azaldığına dair yeterli kanıt yoktur (Grade C).

## Metformin etkinliği, obez veya obez olmayan PKOS hastalarında farklı mı?

Metforminin obez veya obes olmayan PKOS hasta gruplarından birinde daha etkin olduğuna dair yeterince iyi kalitede kanıt bulunmamaktadır (Grade C).

## SONUÇ:

İncelenen popölyasyonundaki heterojenite nedeniyle PKOS'lu hastalarda OI amacıyla kullanılan metforminin etkisini yorumlamak oldukça güçtür. Çeşitli çalışmalarda metformin, zayıf ve obez hastalarda, insölin direnci belgelenmeden kullanılmıştır. İnsölin direnci belirtilen çalışmalarda ise bu tanının kriterleri veya test yöntemi farklılık göstermiştir. Ayrıca çalışmalarda farklı hasta seçim kriterleri ve PKOS tanımları kullanılmıştır.


Günümüzde, her ne kadar bazı çalışmalarda artmış ovulasyon veya klinik gebelik oranları gösterilmişse de, PKOS'lu hastalarda metformin kullanımının canlı doğum oranlarını artırdığına dair yeterli kanıt yoktur. Ayrıca, metforminin, bazı eski randomize olmayan çalışmalarda iddia edildiği gibi hamile kalan PKOS'lu kadınlarda düşük oranlarını azalttığına dair kanıt yoktur.

## ÖNERİLER:

CC veya letrozol gibi OI ajanları daha etkin olduğu için, metformin PKOS'lu hastalarda ovulasyon sağlamak amacıyla tek başına kullanılmamalıdır. PKOS'lu hastalarda sadece CC veya sadece letrozol ilk tedavi seçeneği olarak düşünölmelidir. CC'e dirençli hastalarda metformin ile CC kombinasyonu etkili olabilir.

Metformin, kısa vadede kullanımında canlı doğum oranlarını artırmakta etkili bulunmamakla birlikte, belirli PKOS vakalarında uzun süreli kullanımda ovulasyonu artırarak faydalı olması ihtimali vardır. Ovulasyon ve insölin direnci konularındaki olumlu etkisi nedeniyle, diğer OI ajanlarının yanına eklenmesi ile ovulasyon ve gebelik oranlarında artış sağlamaktaysa da, canlı doğum oranlarına faydası gösterilememiştir. Mevcut veriler, tedavinin özellikle genç PKOS'lu kadınlar için bireyselleştirilmesinin uygun olduğunu göstermektedir. Ayrıca geniş çaplı, yeterli örneklem hacmine sahip ve ilgili popölyasyonları iyi tanımlanmış PKOS alt gruplarında metforminin etkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Surgical management of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: where are we now?

Isra Ali<sup>1</sup> • Steven Swift<sup>2</sup> • G. Alessandro Digesu<sup>1</sup> 

### Pelvik Organ Prolapsusu ve Stres Üriner İnkontinansın Cerrahi Yönetimi: Şu an Neredeyiz?

Özetleyerek Tercüme eden: **Dr. Cenk Yasa**

Çok iyi bilindiği gibi pelvik organ prolapsusu (POP) ve stres üriner inkontinans (SÜİ) çoğunlukla birlikte görülmektedir. Gerçekte POP'u olan kadınların yaklaşık % 50'si ayrıca SÜİ'den şikayetçi iken, %20- 30'luk kısımda ise normalde inkontinans şikayeti yokken klinik muayenede gizli SÜİ saptanmaktadır. Gizli SÜİ patogenezinde özellikle vajina ön duvar prolapsuslarının üretra üzerinde yarattığı çekme ve basının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Gizli SÜİ olan kadınlarda prolapsusun üretraya yapmış olduğu mekanik bası nedeniyle inkontinansın maskelendiği, bu nedenle prolapsusun düzeltilmesi sonrasında SÜİ'nin açığa çıkabileceği düşünülmektedir. Ayrıca ön vaginal duvar prolapsuslarında üretranın arka duvarı çekildiği için üretral sfinkter mekanizmasında disfonksiyon bunun sonucu olarak da inkontinans gelişebileceği düşünülmektedir. Bu durum inkontinansı ve izole ön duvar prolapsusu olan kadınların prolapsus tamirlerinden sonra hastaların %35-62'sinde inkontinansa olan düzelmeyi açıklamaktadır. Her ne kadar bu basit varsayımlar bulunsada bu teorileri destekleyecek güçlü kanıtlar literatürde bulunmamaktadır.

Günümüzde POP ve SÜİ için cerrahi müdahaleyi birlikte isteyen kadınların sayısı artsa da, görüşler her iki sorunun birlikte tedavi edilmesi ya da özellikle inkontinans semptomları olmayan POP hastalarında önce prolapsusun tedavisi daha sonra anti-inkontinans işlemi eklenmesi olarak ayrılmaktadır. Gizli SÜİ olan kadınların % 70'i kadarında anti-inkontinans prosedürü eklenmesi gereksiz olabileceğinden prolapsus tamirlerinde profilaktik olarak bu işlemlerin eklenmesinin rolü tartışmalıdır. Bu durum özellikle midüretal sling cerrahilerinin komplikasyonlarının ciddi olarak az bildirildiği ve bu komplikasyonların da sling cerrahilerinin POP cerrahileri ile birlikte yapıldığında arttığı göz önüne alındığında önem kazanmaktadır.

Ancak POP cerrahisi sonrasında yeni SÜİ görülen hastaların %20-30 oranında olduğu ve bu hastaların yapılan cerrahi başarıları buldukları gerçeği nedeniyle prolapsus cerrahisi ile anti-inkontinans işleminin kombinasyonunu gerekli bulan bir grup da bulunmaktadır. Ayrıca kombinasyon cerrahisi bir anestezi işlemi ile gerçekleştirildiğinden daha az anestezi riski varmış gibi görünmektedir. Literatürdeki tüm bilgilere rağmen kombine ya da iki basamaklı tedavi seçimi konusu çözülememiş ve çelişkili olarak bulunmaktadır.

POP ve SÜİ cerrahi yönetimini içeren farklı cerrahi stratejileri karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar küçük hasta sayıları ile yapılmışlardır. Kombine yaklaşımın savunucuları tekrar cerrahiden kaçınmak için bu yöntemin etkin, güvenli ve geçerli bir seçenek olduğuna inanmaktadır. Ancak diğer randomize olmayan cerrahi yöntemleri karşılaştıran çalışmaların sonuçları bu seçeneğin zorunlu olmadığını ifade etmektedir. Ek olarak bazı randomize kontrollü çalışmalarda kombine cerrahi sonrasında azalmış postoperatif SÜİ'ye rağmen artmış oranlarda aşırı aktif mesane, işeme güçlüğü ve üriner retansiyon saptanmıştır.

# TJODist Bülteni

Maher ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde kontinan kadınlarda veya gizli SÜİ olan kadınlarda kombine yapılan POP cerrahisi ve anti-inkontinans prosedürü postoperatif dönemde subjektif semptomları (rölatif risk 1.39, 95% güven aralığı 0.53-3.70) ya da objektif bulguları (RR 1.99, 95%GA 0.87-3.16) azaltmamaktadır. (Maher CM, Feiner B, Baessler K, Glazener CM. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: the updated summary version Cochrane review. Int Urogynecol J. 2011;22(11):1445–57). Van Der Ploeg ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir derlemede ise kombine cerrahinin postoperatif SÜİ riskini azalttığı onaylanırken, kısa dönem işeme zorluklarının ve olumsuz etkilerin kombine cerrahi olan grupta daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir. (van der Ploeg JM, van der Steen A, Oude Rengerink K, van der Vaart CH, Roovers JP. Prolapse surgery with or without stress incontinence surgery for pelvic organ prolapse: a systematic review and metaanalysis of randomised trials. BJOG. 2014;121(5):537–47.)

Eldeki bilgilerin bolluğuna rağmen pelvik organ prolapsus olan kontinan bir kadının en iyi cerrahi yaklaşımın ne olduğuna dair belirsizlik bulunmaktadır. Hastalar muayene edildikten sonra postoperatif SÜİ önlemek için kombine cerrahi seçeneği konusunda danışmanlık verilmelidir. Ayrıca postoperatif SÜİ riskinin sadece prolapsus cerrahisine göre kombine cerrahi sonrasında daha az sıklıkta olacağı konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Ancak kombine cerrahi sonrasında artmış olan olumsuz etkiler konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Eldeki bilgiler ışığında POP ve gizli SÜİ olan hastalar bir miktar fayda göreceği için bu kadınlarda kombine cerrahi fikri desteklenebilir. Ancak gizli SÜİ olmayan kontinan kadınlarda komplikasyon çekinceleri nedeniyle kombine cerrahiye ait çekinceler bulunmaktadır. Sonuç olarak POP olan hastalarda operasyon öncesi gizli SÜİ taraması mantıklı görülmektedir. Ancak pozitif test sonucuyla cerrahi sonrası SÜİ gelişmesi arasında tam bir ilişki olmadığından bu testlerin prediktif değerleri zayıftır.

Randomize kontrollü çalışmaların verileri ortaya çıkana kadar, operasyon öncesi danışmada açık ve şeffaf olunmalı bununla birlikte hastalar en iyi cerrahi yaklaşımın kesin olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir. Güncellenen Amerikan Üroloji Cemiyeti'nin kılavuzunda da SÜİ'nin cerrahi yönetimi konusunda preoperatif danışmanlığın önemine vurgu yapılmaktadır.

## The Prevalence of Occult Leiomyosarcoma in Women Undergoing Presumed Fibroid Surgery and Outcomes After Morcellation

Elizabeth A. Pritts Curr Opin Obstet Gynecol 2018, 30:81-88

Özetleyerek Tercüme eden: **Dr. Engin Çelik**

### Giriş:

Nisan 2014'te FDA (Food and Drug Administration) morselasyon kullanımı hakkında kendi yaptıkları bir sistematik derleme ve meta-analize dayanan bir uyarı yayınladı. Bu tarihten sonra iki ayrı grup da okült leiomyosarkom prevalansını ve morselasyonun sonuçlarını gösteren meta-analiz ve sistemik derleme hazırladı. Bu iki derleme birbirlerine benzer sonuçlar gösterirken, her ikisi de FDA sonuçlarından çok farklı değerler buldular. Bu da akla şu soruyu getirdi: FDA'yi farklı sonuca götüren sebepler nedir?

### Meta-analiz:

Meta-analiz ve sistemik derlemeler medikal kararlar alınırken en yüksek kanıta dayalı sonuçları vermektedir. Özellikle az görülen olayların prevalansını hesaplamada belki de tek yöntem meta-analizler olmaktadır.

### Kanıtların derecelendirilmesi:

En iyi veriler prospektif olarak toplanan randomize çalışmalar ve prospektif kohort çalışmalarından elde edilmektedir. Bu çalışma türleri önceden belirlenen zaman diliminde seçim bias'ından kaçınmayı sağlayan dışlanma (exclusion) kriterleri olan ve bu sürede yapılan tüm ameliyat verilerinin kullanıldığı çalışmalardır. Retrospektif çalışmalar ise doğası gereği birçok bias'a sahiptir. Dosyalar tarandığı için vakalar atlanabilir, bir olay olduktan sonra tarama yapıldığı için prevalans olduğundan fazla hesaplanabilir, çalışma referans merkezde yapılıyor ise daha fazla olgu saptanabilir.

### Prevalans (Yaygınlık) verileri:

FDA, 41 çalışma saptamış ve dışlanma kriterlerine uygun 9 çalışma bulmuş. 8 çalışma retrospektif iken 1 çalışma prospektif olarak yapılmış. Veri setinde 9160 uterus myom cerrahisinde 19 okült leiomyosarkom (LMS) tanımlanmış. Tahmini okült LMS prevalansı 2,01/1000 veya 498 myom cerrahisinde bir okült LMS olarak hesaplanmaktadır.

Pritts ve ark. tarafından yapılan bu konudaki ikinci meta-analizde 1980 – 2014 tarihleri arasında yapılan çalışmalar taranmış. 3844 çalışmanın özeti incelenmiş, 1020 makalenin tamamı değerlendirilerek 133 çalışma meta-analize uygun olarak saptanmış. 30193 myom cerrahisinde toplam 32 okült LMS olgusu saptanmış. Meta-analizde 64 prospektif analizin 38'i prospektif kohort ve 26'sı randomize klinik çalışmadan elde edilmiş ve 5223 kadında 3 LMS saptanmış. Prospektif verilere göre prevalans 0,12 / 1000 ve 8300 myom cerrahisinde 1 okült LMS olgusu olma ihtimalini göstermektedir.

70 çalışma da retrospektif kohorttan elde edilmiş. 24.970 hastada 29 LMS saptanmış. Tüm çalışmalar dahil edildiğinde ise prevalans 0,51 / 1000 olarak saptanmış. 2000 myom cerrahisinde 1 okült LMS ile karşılaşılabilirliği görülmektedir.

AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) tarafından yapılan üçüncü meta-analiz 2014 tarihinden sonra yapılan 539 yeni çalışma da değerlendirilerek 13 retrospektif ve 1 prospektif çalışma daha eklenmiş. 91.294 ilave cerrahi de eklenerek prospektif çalışmalara göre prevalans 0,48 / 1000 veya 2083 cerrahide 1 okült LMS ile karşılaşılabilir. Tüm çalışmalar eklendiğinde ise prevalans 0,7 / 1000 veya 1428 cerrahide bir okült LMS ile karşılaşılabilir.

### Prevalans verilerindeki farklılıklarının incelenmesi:

Klasik meta-analiz ile Bayesian meta-analiz arasında %8'lik bir fark bulunmaktadır. FDA sadece İngilizce yayınları tararken diğer çalışmalar tüm dillerde hakemli dergilerde yayınlanan çalışmalarını dahil etmişlerdir.



Tablo 1. Meta-analizlerin özellikleri

Meta-analiz	FDA	Pritts ve ark	AHRQ
Yayınlanma Tarihi	2014	2015	2017
Değerlendirilen Çalışma sayısı	9	133	147
Toplam Myom cerrahisi geçiren hasta sayısı	9160	30193	121487
Okült LMS prevelansı	2,01 / 1000	Prospektif: 0,12 / 1000	0,48 / 1000
		Tüm: 0,51 / 1000	0,7 / 1000

### Power veya diğer morselasyon tipleri ve sonuçları:

Bu konu için 4864 çalışma saptanmış, 60 çalışma tam olarak değerlendirilmiş ve 16 çalışmanın verileri analize eklenmiştir. 16 yazardan üçü örtüşen hasta kohortları yayınlamışlardır.

George ve ark. 39 en bloc çıkarma ile 19 dönen bıçak ve bistürlü morselasyonu karşılaştırmış. Hastalısız sağ kalım en bloc rezeksiyonda daha uzun ( 10,8 – 39,6, p=0,002) saptanmış. Tüm sağkalım ise 36. ayda benzer ( %64 - %73 p=0,20 ) bulunmuş.

Morice ve ark. 123 hastanın 34'ünün morselasyonunu karşılatırmışlar. Nüks her iki grupta benzer saptanmış. Park ve ark. en bloc çıkarılan 31 ve morsele edilen 25 hasta karşılaştırmışlar. Multivariant analizde tümör morselasyonu (OR 3,11 %95 CI 1.07-9,07) daha kötü prognoza neden olmaktadır.

Perri ve ark. 21 histerektomi ile 16 parçalanmış LMS karşılaştırmışlar ve en bloc çıkarmada daha iyi prognoz (OR 2,8; %95 CI 1,02-7,67) saptanmıştır.

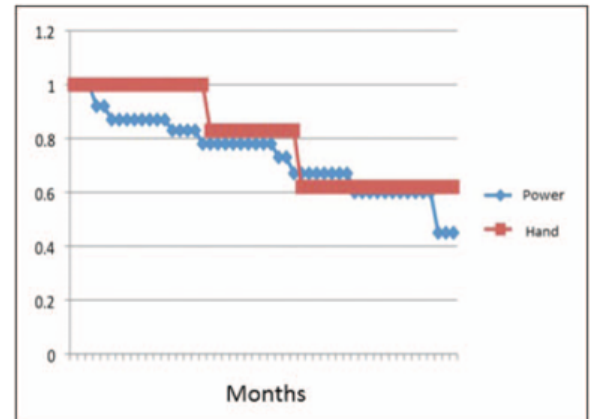
FDA yayılma riskini gösteren 2 çalışma saptanmış. Birinci çalışmada 7 okült LMS hastası tekrar ameliyat edildiğinde ikisinde (%28) tümörün peritona yayıldığı saptanmış. İkinci çalışmada ise kendi hastanelerinde power morselasyon sonrası 1 okült LMS saptanmış fakat makalede dış merkezde ameliyat edildikten sonra refere edilen 6 okült LMS'li hastayı da ilave ederek peritona yayılımı 4/7 (%68) olarak belirtmişler. Kendi hastanelerinde ameliyat edilen hastanın ikinci evreleme ameliyatından sonra peritona yayılım saptanmamış ve paya LMS'li hastalar ilave edilirken paydaya tüm refere hastalar eklenmediği için sağlıklı bir sonuca ulaşılamamaktadır.

FDA power morselasyon ve diğer morselasyon sonrası rekürens verilerini de incelemiş. George ve ark. 58 hastada, Park ve ark 56 hastada ve Morice ve ark. 53 hastada izledikleri nüks verileri sunmuşlar. Morselasyon için lokal rekürens risk artışını George ve ark OR 9,4 (%95 CI: 2,6 – 33,7) ile Park ve ark. OR 5,3 (%95 CI; 1,4 – 19,7) olarak gösterirken Morice ve ark. anlamlı risk artışı saptamamış. Yalnızca Park ve ark. herhangi bir rekürens için risk artışını gösterebilmiş.

Hastalısız sağ kalımda George ve ark. OR'yi 0,3 (%95 CI: 0,1-0,7 ), Park ve ark. OR'yi 0,4 (%95 CI: 0,2-1,0) saptamış, tüm sağ kalımda ise sadece Park ve arkadaşları morselasyonun anlamlı bir şekilde prognozu kötü etkilediğini HR 0,3 (%95 CI: 0,1-0,95) saptamıştır.

AHRQ'nun yaptığı derlemede 196 kadının en bloc çıkarılması, power morselasyon veya diğer morselasyon tipleri ile ilgili sonuçları incelendiğinde 5 yıllık sağ kalımda tüm yöntemlerin benzer sağ kalıma neden olduğu saptanmış. Hatta ilk 36 ayda elle morsele edilenlerin daha kötü prognozu saptanmış. Sonuç olarak sağ kalımın benzer olmasını sarkomların yüksek mortalitesine bağlı olduğu ileri sürmüşler.

Şekil.1 Power ve elle morselasyonun sağ kalımı



# TJODist Bülteni

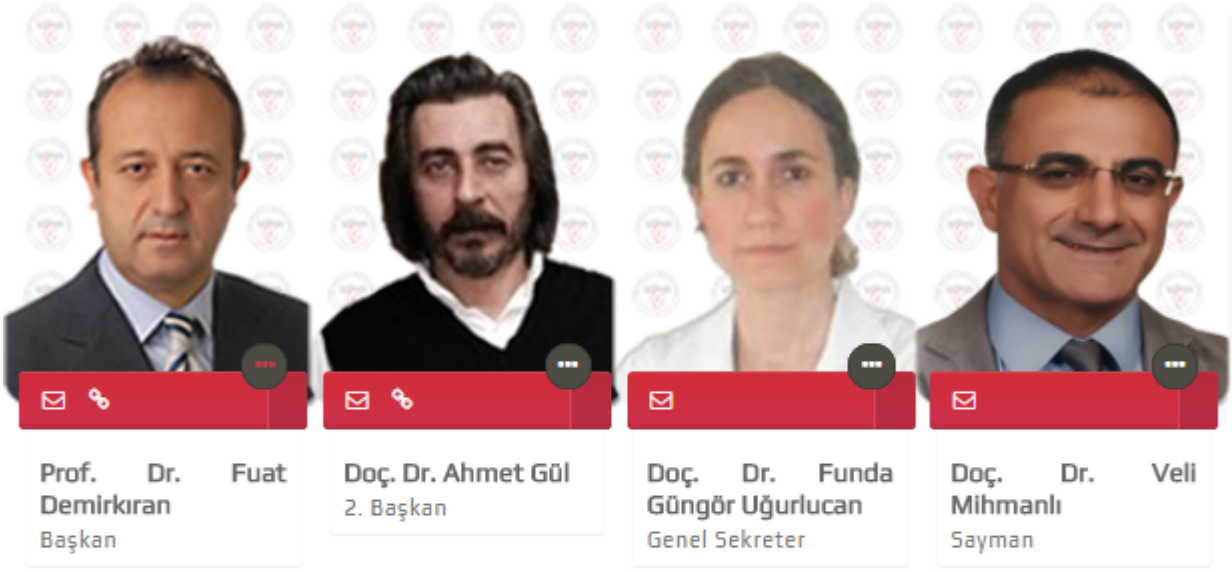
## Pazar Sabahı Sunumları //

### Pazar Sabahı Toplantısı

- 11 Şubat 2018 Endometriozis ve Genel Jinekoloji
- 14 Ocak 2018 Gebelikte Hipertansif Hastalıklar ve Komplikasyonları
- 17 Aralık 2017 Endokrin + Genel Jinekoloji
- 05 Kasım 2017 Ürojinekoloji + Cinsel Disfonksiyon
- 15 Ekim 2017 Obstetrik Kanamalar ve Malpraktis
- 18 Haziran 2017 Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite
- 28 Mayıs 2017 Prenatal Tanı ve Gebelik İzleniminde Tartışmalı Konular
- 30 Nisan 2017 Jinekolojide Endoskopi Uygulamaları
- 19 Mart 2017 Jinekolojide Karşılaşılan Onkolojik Sorunlar
- 12 Şubat 2017 Ürojinekoloji, Pelvik Ağrı ve Cinsel Disfonksiyon
- 15 Ocak 2017 Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite
- 20 Kasım 2016 Pazar - Preterm Eylem ve Doğum (Güncel Bilgiler)
- 16 Ekim 2016 Pazar - Jinekolojide Tartışmalı Cerrahi Endikasyonlar
- 27 Mart 2016 Pazar - Anormal Uterin Kanama (Dr Hayri Ermiş'in Anısına)
- 21 Şubat 2016 Pazar - Preterm Eylem, Erken Membran Ruptürü, Tokoliz
- 22 Kasım 2015 Pazar: Tekrarlayan Gebelik Kayıpları
- 25 Ekim 2015 Pazar: Gebelikte Akılcı İlaç Kullanımı ve Teratoloji
- 24 Mayıs 2015 - Prenatal Tarama - Obstetrik Ultrasonografi
- 19 Nisan 2015 - Anovulasyon, IUI ve IVF
- 15 Mart 2015 - Obstetrik Kanamalar
- 15 Şubat 2015 Myom, Endometriozis ve Adenomyozis
- 18 Ocak 2015 İntrapartum Yönetim

## Tjod İstanbul Yönetim Kurulu //

28.08.2016 tarihinde yapılan TJOD İstanbul Şubesi seçimi sonrası 01.09.2016 tarihinde yapılan ilk yönetim kurulu toplantısı sonrası görev dağılımı aşağıdaki gibi olmuştur.



## Üyeler (soyadı sırasıyla) //

