



# TJODist Bülteni

## Şubat 2023

Başkandan



Değerli meslektaşlarım,

Ne yazık ki yine üzücü bir gündemin ağırlığı altındayız.

Ülkemizin çok geniş bir bölgesinde ağır hasar oluşturan depremlerle sarsılmış durumdayız.

Kaybettiğimiz onbinlerce insanın acısı derin. Yaramız büyük.

Hepimizi etkileyen ve yıllar boyunca etkilemeye devam edeceği açık olan bu travmayı en hızlı şekilde atlatmaya çalışmak, yaralarımızı sarmak zorundayız.

Üzerinde yaşadığımız ülke bütün risklerine rağmen dünyanın en güzel coğrafyalarından biri.

Bu ülkeyi daha güvenli ve daha yaşanılır hale getirmek için güç birliği yapmak ve daha çok çalışmak zorundayız.

Camiamızdaki herkesin bu bilinçte ve donanımda olduğundan kimsenin kuşkusu olmamalı. Akut dönemde olduğu gibi ilerleyen süreçte de kişisel ve kurumsal olarak üzerimize düşeni yapmaya devam edeceğiz.

Olağanüstü halin sonucu olarak bir süreliğine toplantılarımızı ertelemek zorunda kaldık. Şubat ayında yapmayı planladığımız onkoloji toplantısını Nisan ayına erteledik. Programdaki değişiklikler sizlere duyurulacaktır.

Kısa sürede normale dönmek umuduyla herkese geçmiş olsun dileklerimi sunuyorum.

Saygılarımla,

TJOD İstanbul YK adına,  
**Dr. Recep HAS**



# TJODist Bülteni

Editörden



Değerli Meslektaşlarım,

Bu yılın ilk bültenini sizinle paylaşıyoruz.

Maalesef ülkemiz 6 Şubat tarihinde Kahramanmaraş ve çevresinde yaşanan ve 10 ilimizi etkileyen iki büyük deprem ile sarsıldı. Binlerce vatandaşımızı ve onlarca meslektaşımızı bu depremlerde kaybettik. Derin üzüntümüz asla geçmeyecek. Umudumuz bu olanlardan ders alıp bir daha tekrarlanmasını engellemek, elimizden gelen her şeyi yapmak olmalıdır. Çabamız, kaybettiklerimizi geri getiremeyecek; ancak daha fazla insanımızın aynı sonu yaşamasını engelleyecektir. Hayatını kaybeden meslektaşlarımıza, sağlık personellerine ve tüm vatandaşlara Allah'tan rahmet, yakınlarını kaybedenlere sabırlar diliyorum.

Bu sayımızda bir dönem TJOD İstanbul Şubesi'nin başkanlığını da yapmış olan Sayın Prof. Dr. Fuat Demirkıran ile röportaj yaptık. Ben de hocamız ile aynı Yönetim Kurulu'nda çalışma fırsatı buldum. Kendisine başarılı yönetim dönemi için tekrar teşekkür ederim.

Makalelerde ise Dr. Emircan Ertürk 'Sezaryen Sırasında Uterotonik Ajanları Kullanımı' ile ilgili bir kılavuz özetledi. Dr. Öznur Dünder Akın 'İnfertilite Çalışması: Endometriozis Tanımlama' başlıklı bir makale özetledi. Dr. Fatih Aktöz endometriozis hastalarında histerektomiye ooferektomi eklenmesinin re-operasyon ve ağrı üzerine etkileri ile ilgili bir makale özetledi. Dr. Burak Giray ise 'Endometrium Kanserinin Fertilite Koruyucu Tedavisi' ile ilgili ESGO/ESHRE/ESGE Kılavuzlarını özetledi. ACOG'un postmenopozal osteoporozun yönetimi ile ilgili klinik kılavuzunu özetledi.

Şubat ayında bülteneye katkıda bulunan Dr. Fatih Aktöz, Dr. Engin Çelik, Dr. Öznur Dünder Akın, Dr. Emircan Ertürk ve Dr. Burak Giray'a çok teşekkür ederim.

Bir sonraki sayıda görüşmek üzere.

Saygılarımla,

**Dr. Funda Güngör UĞURLUCAN**

# TJODist Bülteni

Tjod İstanbul Yönetim Kurulu //



# TJODist Bülteni

**Bu Sayımıza Katkılarında Dolayı Teşekkürler**

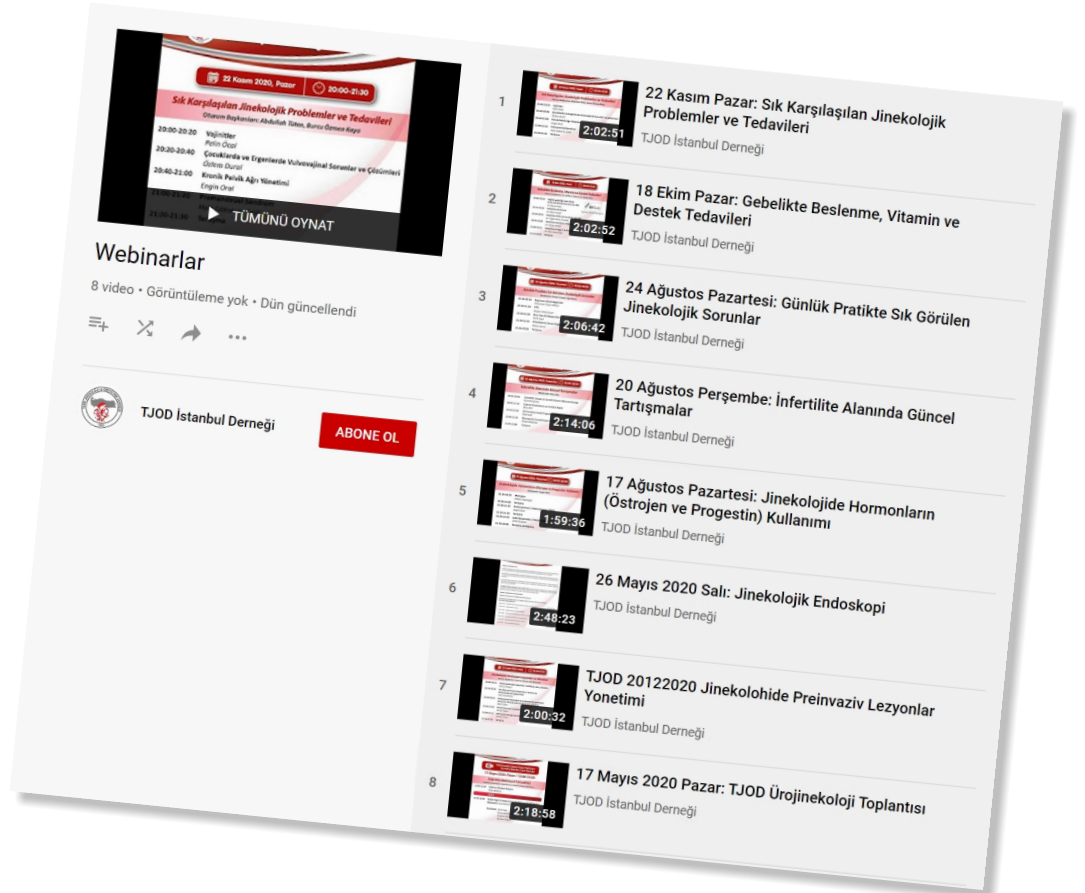
**Soyadı Sırasıyla**

**Dr. Fatih Aktoz  
Dr. Engin Çelik  
Dr. Öznur Dünder Akın  
Dr. Emircan Ertürk  
Dr. Burak Giray**



Youtube Kanalımıza **abone** olabilirsiniz.

Webinarların **tekrarını izleyebilirsiniz.**



### PROF. DR. FUAT DEMİRKIRAN

**Doğum yılı / yeri:** Maden - Elazığ

Evli, bir kız ve bir erkek çocuk sahibi

**Eğitim:** 1. Lise: Haydarpaşa Lisesi

2. Üniversite: İstanbul Tıp Fakültesi (1982)

3. İhtisas: Cerrahpaşa Tıp Kadın Hastalıkları ve Doğum (1990)

4. Doçent: Cerrahpaşa Tıp Kadın Hastalıkları ve Doğum (1994)

5. Profesör: Cerrahpaşa Tıp Kadın Hastalıkları ve Doğum (1999)

**Çalışma Hayatı:** Devlet hizmet yükümlülüğü: Erzincan (1984)

Doktor Asteğmen İstanbul Kalender Orduevi

University of California / Los Angeles ve University of Southern California (1995)



#### Doktor olmayı nasıl seçtiniz?

Liseyi bitirdikten sonra 2 yıl mühendislik okudum. Bu süre zarfında eski adı İstanbul-Yıldız Devlet Mühendislik ve Mimarlık Akademisi'nin inşaat ve elektrik mühendisliği bölümlerine devam ettim. Fakat o dönem üniversitelerde olaylar ve boykotlar oluyordu. Tıp fakültelerinde ise eğitim problemsiz devam ediyordu. Ben de tekrar sınava girerek İstanbul Tıp fakültesini kazandım. Geriye dönüp baktığımda tıp fakültesinde iyi ki okumuşum, iyi ki doktor olmuşum diyorum.

#### Kadın hastalıkları ve doğum ihtisasını ve jinekolojik onkoloji branşını neden seçtiniz?

Cerrahi yapmak istiyordum ve de dahiliyeden de tamamen uzaklaşmak istemiyordum. Buna en uygun branşın kadın doğum olduğuna karar verdim ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanı oldum. İhtisasım sırasında Jinekolojik cerrahiler ilgimi çekti. Cerrahi uygulamaları seven biri olarak asistanlığımın son dönemlerinde, hocalarımın da desteği ile jinekolojik onkoloji bölümünde uygulamalarına ağırlık verdim ve bölümün çalışmalarına katıldım. İhtisasımı tamamladıktan sonra jinekolojik onkoloji bölümünde çalışmaya devam ettim.

#### Cerrahpaşa Jinekolojik Onkolojiyi kısaca anlatı mısınız?

Cerrahpaşa Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 1989 yılında, anabilim dalı başkanı Prof Dr. Necati Tolun idi. Bilim dalı başkanlığında yapılan bir kürsü kurulunda, dünyadaki uygulamalara paralel olarak; genel jinekoloji, perinatoloji, Jinekolojik onkoloji ve reproduktif endokrinoloji bölümleri kuruldu. Aynı kurulda bölümlerde çalışmak isteyen hocalar belirlendi. Böylece Dr. Engin Erkün başkanlığında Dr. Selçuk Enez, Dr. Derin Kösebay, Dr. Haluk Işıoğlu, Dr. Cevdet Şanioğlu ve Dr. Macit Arvas ile birlikte jinekolojik onkoloji bölümü 1989'da kurulmuş oldu. Sonraki yıllarda bölüm başkanlığına Dr. Derin Kösebay geçti ve eski nöroşirurji binası jinekolojik onkoloji bölümüne tahsis edildi. Derin Kösebay'ın kişisel ilişkileri ile Sabancı Holding'in büyük desteği ve toplanan yardımlar ile tahsis edilen bina yenilendi. Rektörlüğün katkıları ile 1993 yılında jinekolojik onkoloji bölümü, Sabancı Jinekolojik Onkoloji Merkezi olarak isimlendirilen binada hizmet vermeye başlandı. Aynı yıl Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde jinekolojik onkoloji bölümü, Türkiye'de ilk kez İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü tarafından jinekolojik onkoloji bilim dalı olarak kabul edildi ve tanındı. Uzun yıllar sonra, 2011 yılında sağlık bakanlığı Jinekolojik onkolojiyi kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı altında, bir bilim dalı olarak tanımladı ve 3 yıllık eğitim sonrasında verilen sertifikasyon programını başlattı.

Kurulduğu dönemde tamamen yeni tıbbi cihazlar ile donatılan merkezimizde; 35 hasta yatağı, 2 ameliyathane, 4 yataklı derlenme odası/yoğun bakım, iki poliklinik, iki arşiv odası, bir kütüphane ve 35 kişilik bir toplantı salonu mevcuttu. Bölümde psikiyatri doktoru dahi bulunuyordu ve kemoterapi de veriliyordu.

Yirmi beş yılı aşkın süre aynı binada görev yapan jinekolojik onkoloji bilim dalı 2020'de Cerrahpaşa'nın yeniden yapılanma programı neticesinde cerrahi monoblok bölümüne taşınıldı. Şu an 14 hasta yatağı, 2 poliklinik ve küçük bir toplantı odasından oluşan birimde görev yapmaktayız. Eski binamız pandemi döneminde

# TJODist Bülteni

kovid salgın ünitesi olarak kullanıldıktan sonra Aralık 2022'de yıkıldı. Bilim dalımız fiziki olarak önemli oranda küçülmesine rağmen, 2019 yılında başlayan robotik cerrahiler dahil, gerekli her türlü cerrahi girişimi yapmaya ve ülkemiz insanına hizmet etmeye devam etmektedir.

## **Sosyal medya kullanımı hakkındaki düşünceniz nedir?**

Ben sosyal medya kullanıcısı değilim. Fakat genç hekimlerin sosyal medya ile ilgilenmesi gerektiğini düşünüyorum. Sosyal medya kullanırken etik kurallara çok dikkat edilmeli, operasyon görüntüleri gösterilmemeli, paylaşımlarda hekim değerleri sulandırmamalıdır.

## **Jinekolojik kanserleri sizce kim ameliyat etmeli?**

Onkoloji hastalarının jinekolojik onkoloji eğitimini almış jinekolog onkologlar tarafından yapılmasının uygun olduğunu düşünüyorum. Bilgi birikiminin artmasına paralel olarak anabilim dalları yan bilim dallarına ayrıldı. Örneğin Amerika'da jinekolojik onkoloji bilim dalının kurulması 1970'li yıllara kadar gider. Ülkemizde ise 2011 yılında jinekolojik onkoloji bilim dalı olarak tanındı ve bir eğitim programı oluşturuldu. Yasalarımıza göre kadın doğum hekimleri obstetrik ve jinekoloji ile ilgili tüm operasyonları yapmaya yetkindir. Ancak, özellikle cerrahi ve girişimler için ilave bir eğitim ve deneyim olmasının gerekliliği de kaçınılmaz bir gerçektir. Fakat bu özellikli cerrahi ve girişimleri yapan kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının oluşabilecek komplikasyon ve olumsuz sonuçlarını göz önüne almaları gerekir

## **Kadın doğum hekimlerinin asistanlık eğitiminde yer almayan özellikle estetik amaçlı girişimlerini son zamanlarda görüyoruz. Bu konudaki fikriniz nedir?**

Kadın doğum uzmanlarının genital estetik alanında faaliyet göstermelerini çok anormal olarak görmüyorum fakat doğruluğu tartışmalı bir konu. Son yıllarda bu uygulamalara talebin arttığı görülmektedir ve bu talebin kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından karşılanması doğal bir gelişmedir. Jinekolojik onkoloji uzmanlarının da malignite olgularının doktor sayısına göre az olması nedeniyle bu tür estetik cerrahlere yönelmesi yadırganacak bir durum değil. Mevcut şartlar nedeniyle bu gelişmeleri olağan karşılıyorum.

## **Hobileriniz var mı?**

Anlamli uzun dönemli bir hobim şu an yok. Eskiden tenis oynuyordum. Her insanın bir hobisi olmasını da düşünüyorum. Fakat iş yoğunluğum nedeniyle buna vaktim olmuyor. Boş zamanlarımda da mesleki alanımla ilgili (makale yazımı, güncel literatür takibi gibi) işlerle uğraşıyorum.

## **Türkiye'de tıbbın geleceği ile ilgili düşünceleriniz nelerdir?**

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de doktorluğun her zaman önemli bir meslek olacağını düşünüyorum. Fakat tıp fakültesi sayısının çok fazla olduğunu ve mezun doktor sayısının gereğinden fazla arttığını görüyorum. Hemen her şehirde bir tıp fakültesi var. Bazı fakülteler arasında 100 km'den daha az mesafe var. Ülkemizdeki tıp fakültesi dağılımının, dünyada bir örneği yok. Ayrıca bu aşırı sayıdaki tıp fakültesinde teorik ve pratik eğitim verecek yetkinlikte, hekim olduğunu da düşünmüyorum. Gelecekte doktorlarında KPSS sınavı ile iş bulacaklarından endişe ediyorum. Böyle plansız yeni fakülteler açılmaya devam edilirse, hekimleri gelecekte daha zor günler bekleyecektir.

## **Muayene hekimlerini etkileyen ocak ayında yayınlanan yeni yönetmelik ile düşünceleriniz nedir?**

Bu yönetmelik sadece muayenehanesi olan hekimleri değil tüm hekimleri etkileyecek bir sorundur. Çünkü her hekim, yaşamının bir döneminde mesleğini özel (bireysel) hekim olarak sürdürmek isteyebilir. Bu yönetmelik ile hekimler hastane yönetimlerine bireysel olarak bağımlı hale gelecek ve emeği daha da ucuzlayacaktır. Özetle bu yönetmelik, hekimlerin özgür çalışmalarına engel olacak ve büyük mağduriyetler oluşturacaktır. Hekimlerin sorunları ile ilgili bu ve benzeri protestolara genç hekimlerin yeterince katılmadığını görüyorum. Biz İstanbul Üniversitenin bölünmesine karşı yaptığımız protestolara da gençlerin yeterince katılmadığını görmüştük. Ayrıca ben bölünen üniversitenin birleşmesinden yanayım.

Zaman ayırdığınız için teşekkür ederiz.

## Sezaryen Sırasında Uterotonik Ajanların Kullanımına İlişkin Uluslararası Uzlaşma Bildirisi

INTERNATIONAL CONSENSUS STATEMENT ON THE USE OF UTEROTONIC AGENTS DURING CAESAREAN SECTION: GUIDELINE

Özetleyen: **Dr. Emircan Ertürk**

Link: [doi:10.1111/anae.14757](https://doi.org/10.1111/anae.14757)

### Özet:

Sezaryen sırasında yenidoğanın doğumunu takiben uterotonik bir ilaç verilmesi rutindir. Bununla birlikte, çoğunlukla düşük riskli elektif vakalarda veya komplikasyonsuz doğum yapan kadınlarda gerçekleştirilen araştırmalarda çok fazla heterojenite vardır. Bu durum, klinik uygulamalardaki önemli farklılıklara da yansımaktadır. Elektif ve intrapartum sezaryen sırasında doz gereksinimleri arasında önemli farklılıklar vardır. Standart önerilen dozlar gerekenden daha yüksektir ve akut kardiyovasküler yan etkilere yol açma potansiyeli vardır. Başlangıçta küçük bir oksitosin bolus dozu ve ardından titre edilmiş bir infüzyon önerilmektedir. Uterus atonisi için risk faktörleri olan kadınlarda önerilen oksitosin dozlarının artırılması gerekebilir. Oksitosine eşdeğer dozlarda uygulanan karbetosin benzer etkilere sahip olmakla birlikte, ilk dozdan sonra sürekli infüzyon gerekliliğini ortadan kaldırır ve ek uterotonik ihtiyacını azaltır. Oksitosinde olduğu gibi, intrapartum sezaryenlerde karbetosin doz gereksinimleri daha yüksektir. Oksitosin/karbetosin iyi bir uterus tonusu sağlayamazsa erken dönemde ikinci basamak bir ajan düşünülmelidir. Kardiyak hastalığı olan kadınlar oksitosin ve diğer uterotoniklerin yan etkilerine karşı çok hassas olabilir ve yönetimlerinin bireyselleştirilmesi gerekir.

### Bu konuda başka hangi kılavuz ifadeleri mevcuttur?

Şu anda sezaryen sırasında uterotonik yönetimi özel olarak ele alan başka bir kılavuz veya tavsiye bulunmamaktadır.

### Bu kılavuz bildirisi neden geliştirilmiştir?

Sezaryen sırasında uterotoniklerin kullanımında geniş bir çeşitlilik vardır: ilaç seçimi (birinci basamak ve ikinci basamak uterotonikler); uygulama zamanlaması; doz; yol; uygulama hızı; ve idame rejimi. Uygulama büyük ölçüde sağlam bilimsel verilerden ziyade geleneğe dayanmaktadır. Oksitosinin yan etkilerinin, etkinlikten ödün vermeden doz ve uygulama hızındaki değişikliklerle azaltılabileceğine dair kanıtlar vardır. Bu bildiri şunları önermektedir: rutin seçimli sezaryen için diğer kılavuzlara göre daha düşük oksitosin dozları; doğum sonrası kanama riski yüksek olan kadınlarda daha yüksek oksitosin dozları; ikinci basamak uterotoniklerin kullanımı; oksitosine alternatif olarak karbetosin kullanımı ve kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda uterotoniklerin kullanımına yönelik bir strateji.

### Bu bildiri mevcut kılavuzlardan neden farklıdır?

Bu bildiri, kanıta dayalı öneriler sunmak için son bilimsel literatürü gözden geçirmekte ve sezaryen sırasında uterotoniklerin optimal dozu, yolu ve uygulama hızına odaklanmaktadır.

## Klinik uygulama için öneriler:

1. Oksitosin veya karbetosin, doğum sonrası kanamayı önlemek için sezaryen sırasında fetüsün doğumundan hemen sonra rutin uygulama için önerilmektedir.
2. İntrapartum sezaryen için oksitosin ve karbetosin doz gereksinimleri, düşük riskli elektif sezaryen için olandan birkaç kat daha fazladır ve bu nedenle tüm vakalar için evrensel bir doz uygun değildir.
3. Oksitosin, hızlı yüksek doz bolus olarak verildiğinde önemli yan etkilere sahiptir. Bu nedenle bu etkileri azaltmak için yavaş verilmelidir. Küçük bir başlangıç dozunu takiben kontrollü bir infüzyon en uygun yaklaşımdır.
4. Uterus atonisi ve kanama riski yüksek olan elektif sezaryenle doğum yapan kadınlar için oksitosin doz gereksinimleri konusunda araştırma bulunmamaktadır. Bu durumda, intrapartum sezaryen için doz rejimini takip etmek uygun olabilir.
5. Oksitosin için infüzyon rejimleri oldukça değişkendir, ancak antidiüretik etkiyi en aza indirmek için büyük total oksitosin dozlarından kaçınılmalıdır. Sıvı kısıtlaması gerektiren kadınlar için infüzyon pompası kullanılarak konsantre bir çözelti uygulanması gerekebilir.
6. Karbetosin, benzer etki mekanizmasına ve yan etki profiline sahip, daha uzun etkili bir oksitosin analogudur. Oksitosine kıyasla karbetosinin etki süresinin daha uzun olması, ilk dozdan sonra infüzyon ihtiyacını ortadan kaldırır. Bu nedenle, oksitosin yerine tercih edilen ilk basamak ilaç olabilir.
7. Oksitosin/karbetosin yeterli uterin tonusu sağlamazsa, ikinci basamak bir ilaç (ergot alkaloidleri veya prostaglandinler) erkenden düşünülmelidir. İkinci basamak bir ajanın uygulanması klinik duruma ve kontrendikasyonların varlığına göre yönlendirilmeli ve yerel hastane politikalarına ve kullanılabilirliğe uygun olmalıdır.
8. Kontrollü intravenöz (i.v.) infüzyonların hazır olmadığı, kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda, ilacın etki süresinin devamı için intramüsküler (i.m.) yol düşünülebilir.
9. Önemli kardiyak hastalığı olan kadınlar oksitosin ve diğer uterotoniklerin yan etkilerine karşı çok hassas olabilir ve yönetimlerinin bireyselleştirilmesi gerekir.
10. Fetüsün doğumundan önce uterotonik ilaçların yanlılıkla verilmesi felaketle sonuçlanabileceğinden, önceden hazırlanmış şırıngaların veya solüsyonların bu dönemde verilebilecek diğer ilaçlarla karıştırılmamasını sağlamak için çok dikkatli olunmalıdır.

## Giriş

Doğumdan sonra uterus tonusunun yönetimi, profilaktik uterotonik verilmesini ve plasentanın doğumunu kolaylaştırmak ve kan kaybını en aza indirmek için kontrollü kord traksiyonunun kullanılmasını içerir. Bu genellikle tek bir ilaçla gerçekleştirilir, ancak bazen ek ilaçlara ihtiyaç duyulur. Oksitosin veya analogu karbetosin ilk sıradaki ilaçtır. Oksitosinin birincil etkisi uterustaki oksitosin reseptörleri üzerinedir; ayrıca oksitosin reseptörlerinin yanı sıra kardiyovasküler sistemdeki diğer reseptörlerin aracılık ettiği yan etkileri de vardır. ST-segment depresyonu, hipotansiyon ve taşikardi gibi yan etkileri iyi bilinmektedir ve anne ölümlerine katkıda bulunan bir neden olarak gösterilmiştir. İkinci basamak ilaçlar olan ergot türevleri ve prostaglandinlerin de önemli kardiyovasküler ve diğer yan etkileri vardır. Sezaryen sırasında uterotonik kullanımına ilişkin uluslararası kılavuzlar değişkendir (Tablo 1). Kılavuzların çoğu uterotonik kullanımı için tek bir öneride bulunmakta ve inatçı uterus atonisi varlığında ek ajanların kullanımını tartışmamaktadır. Kadın doğum uzmanları ve anestezi uzmanları tarafından uterotonik uygulamasına ilişkin yapılan bir dizi araştırma, uygulama şekli (bolus vs. sürekli infüzyon), sıklık (rutin vs. Sezaryen sırasında uterotonik kullanımına ilişkin profilaksi ve tedavinin kademelendirilmesi de dahil olmak üzere odaklanmış önerilere ihtiyaç olduğu açıktır.

## Tanımlar

Birincil farmakolojik etkileri olarak uterus kasılmasını indükleyen ilaçlar uterotonik olarak adlandırılabilir. 'Oksitosik' bazen aynı anlamda kullanılır, ancak uterus kontraksiyonuna neden olan bazı ilaçlar oksitosinden türetilmediğinden, bu karışıklığa yol açabilir ve bu nedenle bu terim kullanılmamaktadır. Aşağıdaki terimleri kullanılması önerilmektedir: Birinci basamak ilaç - uterus tonusunu sağlamak ve birincil doğum sonrası kanamayı



# TJODist Bülteni

önlemek için aktif bir yönetim stratejisinin bir parçası olarak doğumdan sonra profilaktik olarak kullanılan uterotonik bir ilaç. İkinci basamak ilaç, birinci basamak ilaçtan sonra aşağıdaki durumlarda kullanılan uterotonik ilaçlardır; bir kadının doğum sonrası kanama riskinin daha yüksek olduğu düşünüldüğünde; birinci basamak ajandan sonra uterus tonusunun yetersiz olduğu veya intraoperatif kan kaybının fazla olduğu ( genellikle 500 ml'den fazla kan kaybı, majör/şiddetli kanama ise 1000 ml'den fazla kan kaybı) durumlarda kullanılan uterotoniklerdir.

## Oksitosin

Oksitosin etkilerini G proteinine bağlı reseptörlere bağlanarak gösterir. Oksitosin reseptörleri, miyometriyum ve endometriyum, kardiyovasküler sistem ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere tüm vücutta yaygın olarak eksprese edilir. Gebeliğin sonuna doğru uterustaki oksitosin reseptörlerinde dramatik bir artış olur. Oksitosinin uterotonik etkilerine iki şekilde aracılık edilir: birincisi, reseptörün uyarılmasıyla miyometriyumda doğrudan kasılma etkisine yol açarak; ikincisi ise endometriyumda prostaglandin PGF2a üretimini uyararak. Diğer G proteinine bağlı reseptörlere benzer şekilde, oksitosin reseptörleri hızlı homolog duyarsızlaşmaya uğrar. Bu fenomenin hem in vitro hem de in vivo olarak meydana geldiği gösterilmiştir ve sonraki oksitosin uygulamasına uterus yanıtı da dahil olmak üzere önemli klinik etkileri vardır. Bu nedenle, iki klinik durum arasında ayırım yapmak önemlidir; elektif veya planlanmış sezaryen ve kadının doğumda olduğu ve/veya eksojen oksitosin infüzyonu aldığı intrapartum sezaryen (oksitosine maruz kalan), çünkü bu durumlarda hem dolaşımdaki hormon seviyelerinde hem de reseptör duyarlılığındaki akut değişikliklerde büyük farklılıklar vardır.

## Elektif sezaryen

Elektif sezaryende uterotonik kullanımını değerlendiren çalışmaların çoğu, tutarlı yanıtlara yardımcı olduğu için komplike olmayan düşük riskli kadınlarda yapılmıştır.

## Bolus

İki çalışma, uterin atoni için düşük riskli sağlıklı komplike olmayan gebeliklerde elektif sezaryen için optimal dozu incelemiştir. Carvalho ve arkadaşları, 0,35 (%95CI 0,2-0,5) IU'luk bir dozun, uygulamadan 3 dakika sonra kadınların %90'ında yeterli uterus tonusu elde etmede etkili olduğunu göstermiştir. Yeterli uterus tonusu elde edildikten ve çalışma tamamlandıktan sonra, 6 saat boyunca idame rejimi olarak 2,4 IU/ saat infüzyonu başlatılmıştır.

Butwick ve arkadaşları, 0 IU ile 5 IU arasındaki oksitosin dozları için bir doz-yanıt çalışması gerçekleştirmiştir. Tavan etkisi bulmuşlar ve 2 dakika sonra yeterli uterus tonusu elde etmek için 0,5 IU'dan fazla dozun sınırlı fayda sağladığını belirtmişlerdir. 0 IU grubundaki kadınların %73'ünde ek oksitosine ihtiyaç duyulmadan yeterli uterus tonusu elde edilmiştir. Yan etkiler açısından 0,5 IU ile 1 IU arasında fark yoktu; ancak yan etkiler > 1 IU dozlarda arttığı belirtilmiştir.

## İnfüzyon

Kuzey Amerika'da oksitosinin bolus yerine hızlı, genellikle düzenlenmemiş bir infüzyonla, örneğin 500 ml kristaloid solüsyonda 30 IU oksitosin ile uygulanması yaygın bir uygulamadır. Bu nedenle, uterus tonusunu başlatmak için tasarlanan bu yüksek oranlı infüzyonlar, tonusu korumak için yapılan düşük oranlı infüzyonlardan ayırt edilmelidir. İki doz bulma çalışması, yeterli uterus tonusunu başlatmak için optimal kalibre edilmiş oksitosin infüzyon oranlarını belirlemiştir. George ve arkadaşları, doğumdan 4 dakika sonra yapılan ilk değerlendirmede, tatmin edici uterus tonusu elde etmek için oksitosin infüzyonunun ED90 (%95CI) değerinin 0,29 (0,15-0,43)IU/ 1. dakika (17,4 (9,0-25,8) IU/1. saat) olduğunu bulmuştur. Lavoie ve arkadaşları, karşılaştırılabilir bir metodoloji kullanarak, 0,27 (0,21-0,32) IU/1. dakika (16,2 (13,1-19,3) IU/1. saat) gibi çok benzer bir ED90 bulmuşlardır. Yeterli uterus tonusunun son noktasının 4. dakikada değerlendirildiği göz önüne alındığında, bu noktada

# TJODist Bülteni

uygulanan toplam doz, tek bolus dozu kullanan çalışmalarla tutarlı olarak yaklaşık 1 IU olmuştur. Bu çalışmaların her ikisinde de standart sabit oksitosin infüzyon hızına geçilmiştir; biri ameliyatın sonunda, diğeri ise 1 saat sonra. Oksitosin, infüzyon hızı  $< 2,7$  IU/saat olduğunda sadece zayıf antidiüretik aktiviteye sahiptir, bu da oksitosinin renal hemodinamik ve su ve elektrolit atılımı üzerindeki etkilerini en aza indirmek için mümkünse infüzyon hızının sınırlandırılması gerektiğini düşündürmektedir.

## Intrapartum sezaryen

### Bolus

İlerlemeyen travay nedeniyle sezaryen yapılan kadınlarda yeterli uterus tonusu için ED90 2,99 (%95CI 2,3-3,7) IU olarak bulunmuştur, bu da benzer metodoloji kullanılarak elektif sezaryende bulunan dozun dokuz katıdır. Kadınlar sezaryenden önce ortalama 9,8 (6,3) saat boyunca doğum sırasında oksitosin infüzyonu aldıklarından, bu durum muhtemelen oksitosin reseptör duyarsızlaşmasından kaynaklanmaktadır. Bu grubun daha önceki çalışmasında olduğu gibi, yeterli uterus kontraksiyonu sağlandıktan ve çalışma tamamlandıktan sonra 6 saat boyunca 2,4 IU/saat idame infüzyonu kullanılmıştır.

### İnfüzyon

Lavoie ve arkadaşları, elektif sezaryen olan kadınlarla aynı yöntemleri kullanarak sezaryen olan doğum yapan kadınlar üzerinde çalışmışlardır. Doğum sırasında oksitosin infüzyonu yapılan kadınlarda doğumdan 4 dakika sonra tatmin edici tonus elde etmek için oksitosin infüzyonu için ED90 (%95CI) değerini 0,74 (0,56-0,93)IU/dakika (44,2 (33,8-55,6) IU/saat) olarak belirlemişlerdir, bu değer doğum yapmayan kadınlardan neredeyse üç kat daha yüksektir. Dört dakikalık değerlendirmede oksitosin dozu yaklaşık 3 IU idi. Ayrıca, doğum sırasında sezaryen olan kadınların %34'ü ek uterotonik ajanlara ihtiyaç duyarken, bu oran elektif sezaryen olan kadınlarda %8'dir. Munn ve arkadaşları, 10 IU oksitosin kullanıldığında %39'a karşı %19'da ek uterotoniklere ihtiyaç duyulduğunu tespit etmiştir.

## Bolus ve Devamında İnfüzyon

Uterus atonisi için  $\geq 1$  risk faktörü (aşırı distandü uterus; doğum sırasında oksitosin infüzyonu; koryoamniyonit; klinik öykü; plasenta praevia; yüksek parite) olan kadınlarda elektif ve intrapartum sezaryen karma çalışma popülasyonunda yapılan bir çalışmada anlamlı bir ek uterotonik ilaç ihtiyacı görülmüştür. Plasantanın doğumundan hemen sonra uterus tonusunda küçük farklılıklar görülmüştür.

## Yan Etkiler

### Hemodinamik Etkiler

Oksitosinin hemodinamik etkileri aşağıdakilerle ilişkilidir: uygulanan doz; uygulama hızı; preeklampsi veya kardiyak hastalık gibi komorbiditelerin varlığı; hastanın volüm durumu; ve tekrarlanan dozların uygulanıp uygulanmadığı. Bölgesel anestezi altında sezaryen sırasında oksitosin uygulamasına ilişkin, oksitosin uygulamasından sonra kalp hızı ve atım hacmindeki artışın aracılık ettiği periferik vazodilatasyon, hipotansiyon ve artmış kardiyak output gösterilmiştir. Oksitosinin pulmoner ve sistemik dolaşım üzerindeki etkileri pulmoner arter kateterizasyonu kullanılarak yapılan bir çalışmada ölçülmüştür. 10 IU oksitosin bolusunu takiben 30 saniye sonra femoral arter basıncında %40, sistemik ve pulmoner vasküler dirençte sırasıyla %59 ve %40 azalma görülmüştür. Kalp hızı %31 ve atım hacmi %17 artmış ve kalp debisi %54 artmıştır. Enjeksiyondan 150 saniye sonra pulmoner arter ve pulmoner wedge basıncı sırasıyla %33 ve %35 oranında artmıştır. Ancak, bu çalışmadaki tüm kadınlara genel anestezi uygulanmıştır ve bu da bölgesel anestezi uygulanan kadınlarla karşılaştırılabilirliği sınırlamaktadır.

Oksitosinin yavaş uygulanması daha az kardiyovasküler etkiye neden olur. İnfüzyon şeklinde 5 dakika boyunca uygulanan 5 IU'luk bir doz, ortalama arter basıncında 5 mmHg'lik bir düşüş ve kalp atış hızında 10 atım/dk'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir; buna karşılık bolus şeklinde verilen aynı 5 IU'luk dozdan sonra 27 mmHg'lik bir düşüş ve

# TJODist Bülteni

17 atım/dk'lik bir artış görülmüştür. Tekrarlanan oksitosin dozları, muhtemelen reseptör duyarsızlaşmasından kaynaklanan zayıflamış bir kardiyovasküler etki ile ilişkilidir. 80 mg fenilefrin ile 2,5 IU oksitosinin 30 saniye boyunca birlikte uygulanmasının, sistemik vasküler dirençteki azalmayı engellediği ancak kalp atış hızı ve kalp debisindeki artışı önlemediği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, 3 IU oksitosinden önce 50 mg fenilefrin uygulanması preeklampsili kadınlarda, sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında 2,5 IU oksitosin bolusundan sonra benzer geçici hemodinamik etkiler görülmüştür. Aort stenozu, peripartum kardiyomyopati ve konjenital kalp hastalığı gibi çeşitli kardiyak rahatsızlıkları olan kadınlarda 0,1-0,5 IU oksitosin dozlarının uygulandığı bir başka gözlemsel çalışmada, geçici de olsa kan basıncında önemli düşüşler ve kalp debisinde artışlar görülmüştür. Köpeklerin atriyumunda oksitosinin negatif inotropik etkisi bulunmuştur. İnsan atriyal miyositlerinde bu etki oksitosinin kendisinden ziyade koruyucu klorobütanol ile ilişkilendirilmiştir. Sezaryen sırasında ST depresyonunun önemi ve miyokardiyal hasar ile ilişkisi tartışılmıştır. Sezaryen sırasında ST segment değişiklikleri kadınların %25-47'sinde görülür. ST depresyonu ile birlikte göğüs ağrısı görülme sıklığı %5-33'tür. Önerilen tetikleyici faktörler arasında hipotansiyon, taşikardi, venöz hava embolisi ve efedrin kaynaklı taşikardi yer almaktadır; nedensellik konusunda çelişkili görüşler olmasına ve kesin kanıtlar olmamasına rağmen, oksitosinin katkıda bulunan bir rol oynaması muhtemeldir.. Oksitosin kullanımı anesteziye bağımsız olarak ST depresyonuna neden olabilir. Bolus dozda 10 IU oksitosin, spinal anestezi ile sezaryen olan kadınların yaklaşık %50'sinde geçici ST depresyonu oluşturmuştur, ancak bu etki aynı dozda verilen gebe olmayan ve anestezi uygulanmamış kadınların benzer bir yüzdesinde de görülmüştür. Oksitosinin bu olumsuz kardiyovasküler etkisi doza bağlıdır. Randomize bir çalışmada, 5 IU oksitosin bolus sonrası kadınların %8'inde, 10 IU sonrası ise %22'sinde ST depresyonu meydana geldiği bulunmuştur. Bu durum ikinci grupta daha şiddetli hipotansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, troponin artışı her iki dozdan sonra da %4'lük benzer bir insidansla meydana gelmiştir, bu da ST depresyonu ile miyokardiyal hasar arasında sıkı bir bağlantı olmadığını göstermektedir. İlginç bir şekilde, ST depresyonu bölümlerinin üçte biri oksitosin uygulamasından önce ya da 3 dakikadan daha uzun bir süre sonra meydana gelmiştir, bu da oksitosinin ST depresyonuna neden olan çeşitli faktörlerden yalnızca biri olduğu fikrini desteklemektedir. ST depresyonu, 3 IU oksitosin 15 saniye boyunca verildiğinde 40 kadından üçünde meydana gelirken, beş dakikadan fazla infüze edildiğinde hiçbirinde meydana gelmemiştir. Hem sezaryen hem de vajinal doğum sırasında, hipovolemik kadınlara bolus oksitosinin hızlı bir şekilde uygulanmasının aşırı hemodinamik dengesizliğe veya kollapsa neden olabileceğini gösteren birkaç rapor bulunmaktadır. Birinde yüksek spinal blok olan ve aynı zamanda hipovolemik olan, diğerinde ise pulmoner hipertansiyonu olan iki kadında 10 IU oksitosin ölümün tetikleyici nedeni olmuştur.

## Diğer Yan Etkiler

Oksitosin, antidiüretik hormon (ADH; vazopressin) ile yapısal benzerlik gösterdiğinden ve bu nedenle ADH reseptörünü aktive ettiğinden su retansiyonuna ve ardından hiponatremiye neden olabilir. Oksitosin bulantı ve kusmaya neden olabilir; 5 IU bolus ve ardından 24 saat boyunca 10 IU infüzyondan sonra kadınların %15'inde kusma meydana gelmiştir. Bu advers etki dozla ilişkilidir; bulantı 2 IU veya 5 IU oksitosinden sonra kadınların sırasıyla %5'ine karşılık %33'ünde ve kusma %2,5'ine karşılık %15'inde meydana gelmiştir. Oksitosin ile gözlenen diğer yan etkiler şunlardır: sıcaklık hissi; çarpıntı; kızarma; burun tıkanıklığı; ağız kuruluğu; metalik tat; baş ağrısı; titreme; ve kaşıntıdır.

## Emzirme

Doğum sırasında oksitosin kullanımı emzirme oranlarında azalmaya neden olmuştur. Ekzojen oksitosinin emzirmeyi etkileyebileceği potansiyel mekanizmalar arasında diğer oksitosin reseptörlerinin aşağı regülasyonu ve transplental geçiş yer almaktadır.

## Karbetesin

Karbetesin, kimyasal yapısı 1-de-amino-1-karba-2-tirozin (0-metil) oksitosin olan sentetik bir oksitosin analogudur. Deaminasyon ve disülfidaz bölünmesi yoluyla metabolizmaya daha az duyarlı hale getirir. İ.v. enjeksiyonu takiben

**Table 1** Recommendations for the use of uterotonic agents during caesarean section from official bodies.

	First-line drug for PPH prophylaxis	Second-line drug for PPH prophylaxis
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, UK, 2016 [4]	Oxytocin 5 IU by slow i.v.	Ergometrine-oxytocin may be used in the absence of hypertension in women at increased risk of haemorrhage as it reduces the risk of minor PPH (500-1000 ml). For women at increased risk of haemorrhage, it is possible that a combination of preventative measures might be superior to oxytocin alone to prevent PPH.
American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin number 183 Postpartum Hemorrhage, 2017 [5]	Prophylactic oxytocin by dilute i.v. infusion (bolus dose of 10 IU) or intramuscular injection (10 IU).	Not discussed. Guidance moves to discussing management of established haemorrhage recommending that uterotonic agents are the first-line treatment for PPH secondary to uterine atony but the specific agent selected is at the healthcare provider's discretion.
Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, 2017 [6]	Active management of the third stage of labour (use of prophylactic oxytocics and assisting delivery of the placenta) should be practised as this reduces the risk of PPH and the need for blood transfusion. No agent/dose recommended	Not discussed. Guidance moves to discussing management of established haemorrhage recommending that uterotonic agents are the first-line treatment for PPH secondary to uterine atony.
Society of Obstetrics and Gynaecologists of Canada, 2009 [7]	Carbetocin 100 µg given as an i.v. bolus over 1 min	Second line recommendation of oxytocin infusion or ergonovine (ergometrine) would appear to apply to vaginal delivery only. No specific second-line recommendation for caesarean section
French College of Obstetricians and Gynaecologists in collaboration with French Society of Anaesthesiology and Intensive Care, 2015 [8]	Oxytocin 5-10 units i.v. except for women with overt cardiovascular risks when the injection must last at least 5 min to limit its haemodynamic effects. Routine maintenance 10 IU.h <sup>-1</sup> , review after 2 h. The guideline states that carbetocin reduces the risk of PPH but in the absence of non-inferiority trial oxytocin remains the drug of choice for prophylaxis.	Not discussed Guidance moves to discussing PPH management algorithms for PPH following vaginal delivery, occurring during caesarean section and delayed PPH after caesarean section. An oxytocin infusion and sulprostone are recommended.
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2016 [9]	Oxytocin 3-5 IU slowly i.v.	Carbetocin 100 µg slowly i.v.
World Health Organization Recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage, 2018 [10]	The use of an effective uterotonic for the prevention of PPH during the third stage of labour is recommended for all births. To effectively prevent PPH, only one of the following uterotonics should be used: <ul style="list-style-type: none"> <li>oxytocin (10 IU, i.m./i.v.)</li> <li>carbetocin (100 µg, i.m./i.v.)</li> <li>misoprostol (either 400 µg or 600 µg, oral)</li> <li>ergometrine/methylegometrine (200 µg, i.m./i.v.)</li> <li>oxytocin and ergometrine fixed-dose combination (5 IU/500 µg, i.m.)</li> </ul> In settings where multiple uterotonic options are available, oxytocin (10 IU, i.m./i.v.) is the recommended uterotonic agent for the prevention of PPH.	Not discussed.
FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Safe Motherhood and Newborn Health Committee Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings [11]	Within 1 min of delivery of the infant, palpate the abdomen to rule out the presence of an additional infant(s) and give oxytocin 10 IU intramuscularly. Oxytocin is preferred over other uterotonic drugs because it is effective 2-3 min after injection, has minimal adverse effects, and can be used in all women. If oxytocin is not available, other uterotonics can be used, such as: ergometrine or methylegometrine 0.2 mg intramuscular; syntometrine (a combination of oxytocin 5 IU and ergometrine 0.5 mg per ampoule intramuscular [10]); or misoprostol 600 µg orally.	Not discussed. Guidance moves to discussing management of established haemorrhage and recommends that, for management of PPH, oxytocin should be preferred over ergometrine or methylegometrine alone, a fixed dose combination of ergometrine and oxytocin, carbetocin, and/or prostaglandins such as misoprostol. If oxytocin is not available, or if the bleeding does not respond to oxytocin or ergometrine, an oxytocin-ergometrine fixed dose combination, carbetocin, or misoprostol should be offered as second-line treatment. If these second-line treatments are not available, or if the bleeding does not respond to the second-line treatment, a prostaglandin such as carboprost tromethamine should be offered, if available.
National Institute Of Health and Care Excellence (NICE), UK [12]	Oxytocin 5 IU by slow i.v. injection	Not discussed
Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, USA [13]	Administer i.v. oxytocin by providing a bolus dose followed by a total minimum infusion time of 4 h after birth. For women who have had caesarean births, continuation beyond 4 h is recommended. Rate and duration should be titrated according to uterine tone and bleeding.	Not discussed

PPH, postpartum haemorrhage; i.m., intramuscular.

# TJODist Bülteni

yaklaşık 40 dakikalık bir plazma yarı ömrüne sahiptir ve oksitosinden 4-10 kat daha uzundur. Buna ek olarak, karbetosin oksitosinden daha yüksek bir lipofilisiteye sahiptir, bu da doku dağılımını değiştirir ve reseptör kompartmanında artan bir yarı ömürden sorumludur. Karbetosin, oksitosin reseptörü için oksitosin ile benzer bir afiniteye sahiptir. Benzer bir afiniteye rağmen, hayvan modellerinde etki gücü mol başına mol bazında oksitosinin yaklaşık onda biridir; oksitosine kıyasla karbetosinin azalan etki gücü, insan miyometriyal şeritleri kullanılarak yapılan in-vitro çalışmalarında doğrulanmıştır. Term gebe insan miyometriyumunun oksitosinle ön muamelesi, karbetosin tarafından üretilen kasılmaları zayıflatmıştır; bu da oksitosinin daha fazla uygulanmasıyla gösterilen etkilere benzerdir.

Elektif sezaryen sırasında standart dozdan daha düşük bir karbetosin dozunun kabul edilebilir olduğuna dair bazı göstergeler vardır, ancak bu sonuçların gelecekteki çalışmalarda doğrulanması gerekir. Oksitosinde olduğu gibi, intrapartum sezaryen için karbetosinin ED90'ı 121 mikrogram ile elektif sezaryenden daha yüksektir, bu da muhtemelen oksitosin reseptör duyarsızlaşmasından kaynaklanmaktadır. İntrapartum elektif doz oranı oksitosin için olana benzerdir. Oksitosine gelince, intrapartum sezaryen olan kadınların karbetosinden sonra elektif sezaryene göre daha sık ikinci basamak uterotonik takviyesine ihtiyaç duyması beklenmektedir. 2012'de yayınlanan bir Cochrane incelemesi, vajinal doğum veya sezaryen sonrası çeşitli uygulama yollarıyla 100 mikrogram bolus karbetosin dozunun diğer uterotonik ajanlarla karşılaştıran 2635 kadın üzerinde yapılan 11 çalışmayı içermektedir. Oksitosinin karşılaştırma aracı olduğu durumlarda, kullanılan doz çalışmaları arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. İncelemeden elde edilen havuz verileri, sezaryen olan kadınlar için karbetosinin daha düşük şiddetli doğum sonrası kanama riski, ek terapötik uterotonik ve oksitosine kıyasla doğum sonrası uterin masaj ihtiyacı daha azdır. Oksitosine göre daha olumlu bir yan etki profili sergilemesine rağmen, karbetosin kardiyovasküler yan etkilerle ilişkilidir. Oksitosinde gözlemlendiği gibi hipotansiyon, bulantı, kusma, ST depresyonu, aritmiler, ateş basması ve karın ağrısına neden olabilir. Spinal anestezi altında sezaryen sırasında standart 100 mikrogram karbetosin ve 5 IU oksitosin dozlarının kardiyovasküler etkilerini karşılaştıran çalışmalar, iki ilaç için esasen ayırt edilemez hemodinamik etkiler göstermiştir. Preeklampsi ve eklampsi üretici ruhsatında kontrendikasyon olarak yer alsa da, randomize kontrollü bir çalışmada şiddetli preeklampsili hastalarda karbetosin kullanımının önemli bir advers hemodinamik etkisi olmadığı bulunmuştur. Sadece çok az miktarda karbetosin plazmadan anne sütüne geçer. Bu klinik bir endişe kaynağı değildir, çünkü karbetosin bebeğin gastrointestinal sisteminde hızla parçalanır. 12 aylık bir süre boyunca 1500 sezaryen ameliyatının simüle edilmiş bir modelinde, bir meta-analizden elde edilen klinik veriler ve İngiltere'den fiyatlandırma verileri kullanılarak, karbetosinin doğum sonrası kanama insidansını azaltma olasılığının %91 olduğu bulunmuştur. Malezya'da yapılan benzer bir çalışmada, oksitosin ile karşılaştırıldığında yılda 1500 sezaryen başına 54 doğum sonrası kanama vakasının ve 52 transfüzyonun önlenmesiyle karbetosinin klinik etkisinin daha da yüksek olduğu bulunmuştur. Yüksek sıcaklıklarda saklama sırasında oksitosinin etki gücünü kaybettiğine dair endişeler vardır, ancak bunlar diğer yazarlar tarafından desteklenmemiştir. Üretici, karbetosinin 60 °C'ye kadar olan sıcaklıklarda 1 ay, 50 °C'de 3 ay, 40 °C'de 6 ay ve 30 °C'de 3 yıl saklanabileceğini belirtmektedir.

## Diğer Uterotonik Ajanlar

İkinci basamak uterotonikler ergot alkaloidleri ve prostaglandinleri içerir. Ergometrin (ergonovin) ve metilergometrin (metilergonovin) adrenerjik, dopaminerjik ve 5-HT reseptörlerinin spesifik aktivasyonu ile sürekli uterus kasılması yoluyla uterus kas tonusunu artıran ergot alkaloidleridir. Plazma yarı ömrü 30-120 dakikadır. En sık görülen yan etkileri hipertansiyon, bulantı ve kusmadır. Ergotalkaloidler periferik vazokonstriksiyona yol açarak sistemik arter basıncının ve santral venöz basıncın yükselmesine neden olabilir. Preeklampsi ve hipertansiyonu olan kadınlarda abartılı hipertansif etkiler görülebileceğinden rölatif kontrendikedir. Koroner arter spazmı ile ilişkilendirilmiş, göğüs ağrısı ve çarpıntıya neden olmuştur. Bulantı ve kusmanın yanı sıra diğer yan etkiler ishal, baş ağrısı, karın ağrısı ve dispneyi içerir. Prostaglandinler farklı G proteinine bağlı reseptörlere bağlanan parakrin veya otokrin ajanlar olarak etki eden araşidonik asitten türetilen biyoaktif lipidlerdir. Bazı prostaglandinler FP, EP1, EP3 ve TP reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla miyometriyal kasılmayı uyarır. Misoprostol, mide ülserlerinin önlenmesi ve tedavisi için ruhsatlı olan prostaglandin-E1 analogudur. Uterotonik bir ajan olarak dünya çapında lisanssız olarak kullanılmaktadır. Sublingual, oral, vajinal veya rektal kullanımdan 9-15

# TJODist Bülteni

dakika sonra emilir. Yarılanma ömrü 20-40 dakikadır. Misoprostolün en belirgin yan etkisi hiperpireksidir. Sentetik bir PGF2a analogu olan karboprost ve sentetik bir PGE2 analogu olan sülproston da doğum sonrası kanama tedavisinde kullanılmaktadır, ancak önemli yan etkileri nedeniyle sezaryen sırasında profilaktik tedavi için kullanılmamaktadır.

Karboprost, astımı olmayan hastalarda bile önemli bronkospazma neden olabilir . Diğer etkileri arasında hipertansiyon, diyare, bulantı, kusma, kızarma, hiperpireksi ve miyalji bulunmaktadır. Sulprostone ateş, ishal ve ağrılı uterus kontraksiyonuna neden olabilir. Sulprostone, kanamaya bağlı hipovolemik şok sırasında, dinoprost ile birlikte veya sürekli i.v. infüzyon olarak uygulandığında kardiyak arrest dahil olmak üzere kardiyak veya solunum yan etkileri bildirilmiştir. 135.559 kadınla yapılan 196 klinik çalışmayı içeren yeni bir Cochrane meta-analizi, hem vajinal hem de sezaryen doğumlardan sonra profilaktik uterotonik ilaçların tüm kombinasyonlarını incelemiştir. Ergot alkaloidleri veya prostaglandinlerin tek başına veya oksitosin ile birlikte sezaryende ilk basamak profilaktik tedavi olarak plaseboya kıyasla araştırıldığı hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Sezaryen sırasında tek başına profilaktik karbetosin kullanımı, plasebo ile karşılaştırıldığında doğum sonrası kanama oranını azaltmamıştır. Sezaryen sırasında  $\geq 500$  ml kan kaybı riskini değerlendiren bir alt grup analizinde, sadece 20 IU oksitosin infüzyonu ile sublingual misoprostol 400 mcg kombinasyonu tek başına oksitosinden üstün bulunmuştur . Majör postpartum kanama (kan kaybı  $\geq 1000$  ml) için, herhangi bir ajan ile oksitosin arasında fark olduğuna dair kanıt bulunmamıştır. Doğrudan karşılaştırılabilir çalışmaların olmaması kesin sonuçlara varmayı zorlaştırmaktadır.

Sezaryen ameliyatı geçirmiş ve karboprost veya metilergometrin almış 1335 kadının kayıtları analiz edildiğinde kanamaya bağlı morbidite riski (kan transfüzyonu; kanamayı kontrol etmek için ek cerrahi müdahale ihtiyacı), karıştırıcılar için düzeltme yapıldıktan sonra bile karboprost grubunda önemli ölçüde artmıştır.

Kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda yüksek kaynaklara sahip ortamlar için ikinci basamak ajanlar olarak ayrılan ilaçlar, oksitosin mevcut olmadığında birinci basamak ajanlar olarak uygun olabilir. Kaynakların yetersiz olduğu ortamlardaki kısıtlamalar, uterotonik ajanların kullanımına ilişkin dikkatli risk-yarar kararlarına daha da fazla vurgu yapmaktadır. Oksitosinin olumsuz hemodinamik etkilerinin hipovolemik kadınlarda daha belirgin olması muhtemeldir ve bu nedenle ilacın yavaş ve mantıklı bir şekilde uygulanması rutin vakalara göre daha da önemlidir. Bununla birlikte, ameliyat sonrası oksitosin infüzyonu isteniyorsa, ancak personel veya ekipmanla ilgili sorunlar nedeniyle güvenilir bir şekilde uygulanamıyorsa, i.m. uygulama bir alternatiftir. Önerilen bir protokol 4 saat sonra tekrarlanan sentometrindir (500 mcg ergometrin ile 5 IU oksitosin; veya kontrendike ise 10 IU oksitosin).

## Güvenlik Hususları

Uterotonik ajanların doğumdan önce yanlışlıkla verilmesi yenidoğan için felaket sonuçlar doğurabilir. Birleşik Krallık'ta obstetrik anesteziye ilaç hataları üzerine yapılan bir ankette, 70 hatadan üçünün doğum öncesinde oksitosin verilmesiyle ilgili olduğu bildirilmiştir. İstenmemesine rağmen uterus tonik kasılmasına yol açmayan epidural oksitosin uygulaması da tanımlanmıştır. İlaç hatası riskini en aza indirmek için tanımlanan stratejiler şunlardır: ampul etiketinin dikkatlice okunması; şırınga için renkli etiketler; çalışma alanında ayrı tepsiler; önceden doldurulmuş şırıngalar; ve sadece gerekli olduğunda oksitosin çekilmesi.

## Sonuç;

Sezaryen sırasında uterotonik ilaçların etkinliğini incelemek için standart protokoller geliştirilmelidir. Doğru ölçülmüş kan kaybı gibi klinik açıdan önemli son noktaları olan büyük çalışmalar gereklidir. Yüksek uterus atonisi riski taşıyan kadınların sezaryen prevalansının artmasıyla birlikte, bu hasta grubunda oksitosin ve diğer uterotoniklerin optimal uygulamasına rehberlik edecek çalışmalar gerekmektedir.

## İnfertilite Çalışması: Endometriozis Tanımlama

PAUL PIRTEA, M.D.,A,B NICOLAS VULLIEMOZ, M.D.,C DOMINIQUE DE ZIEGLER, M.D.,A AND JEAN MARC AYOUBI, M.D., PH.D.A  
FERTIL STERIL 2022;118:29-33. 2022, AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE.)

Özetleyen: **Dr. Öznur Dünder Akın**

### GİRİŞ

Endometriozis klasik olarak on yıl öncesine kadar rutin olarak uygulanan tanısal laparoskopiler sırasında teşhis ediliyordu. Bu uygulama, endometriozis teşhisinde cerrahinin altın standart olduğu kabul edilmişle de uyumluluk gösteriyordu. Günümüzde özellikle tüp bebek tedavilerinde medikal tedavilerle gebelik elde edilmesi ön planda olduğundan rutin tanısal laparoskopiler yapılmamaktadır. Modern görüntüleme teknikleri ,ultrason ve manyetik rezonans görüntülemeleri sistematik olarak kullanıldığında, endometriozis teşhisi için güvenilir bir tanı seçeneği sunmuştur. İnfertilitede endometriozis varlığı öykü ve fizik muayene temelinde belirlenmesi gerekmektedir.

Klasik olarak, endometriozis ideal olarak cerrahi çıkarılan dokuda histolojik olarak doğrulanan cerrahi bir tanıdır. Günümüzün yardımcı üreme teknolojisinin (YÜT) yüksek etkinliği nedeniyle, 30'lu yaşlarındaki kadınlarda IVF öncelikli yaklaşımları aşamalı olarak benimsenmektedir. Bu yeni infertilite yönetiminde öncelikle aşağıdaki soruların cevaplanmasını gerekmektedir:

- Günümüzde infertilitesi olan kadınlarda endometriozis nasıl teşhis edilmelidir?
- Endometriozisin oosit kalitesi ve IVF sonucu üzerine etkisi nedir?
- Endometriozisin endometriyal reseptivite üzerine etkisi nedir?
- Endometriozis ile ilişkili infertilite yönetiminde hala ameliyatın yeri var mı?

Bu makale özellikle endometriozis ile ilişkili infertilite yönetiminde endometriozis teşhisine ve klinik yönetimin sonuçlarına vurgu yapmaktadır.

### TANISAL LAPAROSKOPİLERİN KADEMELİ OLARAK TERK EDİLMESİ

Yakın zamana kadar, tanısal laparoskopiler infertilite yönetiminde kadınların %35-40'ında endometriozis teşhis ve tedavisinde kullanılıyordu.

Bugün IVF başarı oranı 35 yaşından küçük kadınlar da %40'ı aşan canlı doğum,35 yaş üstü kadınlarda sadece öploid embriyoların transfer edildiğinde yine benzer sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu dikkat çekici sonuçlar nedeniyle infertilite şikayeti olan endometriozis hastalarına uzmanlar öncelikle IVF tedavisi önermektedir.

Tanısal laparoskopilerin kademeli olarak terk edilmesi, cerrahinin endometriozis ve endometriomalar dahil IVF tedavilerinin başarısını arttırmadığını göstermiştir. Aksine, sonuçlar cerrahinin yumurtalık rezervini azaltması nedeniyle ,endometriozisten daha fazla zarara sebep olduğunu göstermektedir. Üstelik, yapılan gözlemlerin aksine yumurtalık uyarımı ve aşılama, endometriozisi kötüleştirmez ve semptomlar üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Yaygın olarak IVF öncesi ameliyatsız görüşe, yalnızca kolorektal endometriozis vakalarında farklı kararlar alınabilir.

Endometriozis ile ilişkili infertilite durumunda bir diğer ameliyat endikasyonu ise ameliyattan sonraki 12-18 ay içinde doğal olarak gebe kalma şansını arttırmak içindir. Vercellini ve ark pelvik endometriozis cerrahisinin ameliyattan sonraki 18 ayda doğal yolla gebe kalma şansını yaklaşık %50 artırdığını bildirmişlerdir. Bu veriler daha sonra da başkaları tarafından da doğrulanmıştır.

Endometriozis ile ilişkili infertilite için cerrahi düşünmeden önce, doğal gebeliğin mümkün olduğunun (normal sperm ve açık tüpler) ve doğal olarak gebe kalmaya çalışmak için 12-18 aylık bir süre ve yeterli over rezervinin

# TJODist Bülteni

mevcut olduğunun doğrulanması gerekir. Pratik olarak, ameliyat öncelikle 20'li yaşlarındaki kadınlarda öngörülür. Önemli bir yeni parametre, cerrahiden olası yararın prosedür sırasında değil, preoperatif olarak belirlenmesi gerektiğidir.

Tanısal laparoskopilerin kademeli olarak terk edilmesinin 2 pratik sonucu olmuştur. İlk olarak, son veriler 10 yıllık bir çalışma aralığında kısırlığı olan kadınlarda endometriozis prevalansının azaldığını bildirmiştir. Bu, 400.059 YÜT döngüsünden oluşan Yardımcı Üreme Teknolojisi Derneği veri tabanı kullanılarak yürütülen bir kohort çalışmasında yalnızca %11 gibi oldukça düşük endometriozis insidansı bildiren çalışmanın verileriyle de uyumludur. İkincisi, tanısal laparoskopilerin ortadan kalkması, endometriozis tanısı için bir boşluk yaratmıştır. Bu, artık over ve derin infiltran endometriozisi teşhis etmek için ultrason veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanan görüntüleme tabanlı yaklaşımlarla kısmen doldurulmaktadır. Ne yazık ki, görüntülemeye dayalı yaklaşımlar yüzeysel endometriozisin teşhisinde yetersizdir.

Endometriozis teşhisi için ultrason kullanımına ilişkin dönüm noktası niteliğindeki bir yayın, haritalama tekniği olarak tanımlanan bir yaklaşım olan endometriozisin gelişmesi muhtemel tüm alanların sistematik analizinin rolünü vurgulamıştır. Bu sonuçlar daha sonra laparoskopilerde elde edilen ve daha sonra tekrar bulunan bulgularla karşılaştırılmıştır. Benzer bir haritalama tekniği kullanan manyetik rezonans görüntüleme de aynı şekilde endometriozis ve adenomyozisin kesin olarak karakterize edilmesini ve teşhis edilmesini sağlamıştır. Son zamanlarda, bağırsak hazırlığı ile birlikte transvajinal ultrasonun, yüzeysel endometriozisi tanımlayamaması dışında, tanısal laparoskopiye eşdeğer olduğu sonucuna varılmıştır. Yüzeysel endometriozis gerçekten de görüntüleme ile tanıdan kaçabilmektedir.

Gelecekte, bir mikroribonükleik asitler paneline dayanan gerçekten invaziv olmayan endometriozis teşhisleri, endometriozisten etkilenen kadınları ayırmaya hizmet edebilir. Endometriozisin diğer non-invaziv biyobelirteçlerinde olduğu gibi, bu veriler de şimdilik araştırma aşamasındadır. Aşağıda tartışıldığı gibi, endometriozisin eksik bildirilmesini ve YÜT yapılırken uygun yaklaşımların uygulanmamasını önlemek için, klinik olarak endometriozisten şüphelenildiğinde teşhis için uygun görüntülemeye dayalı yaklaşımlar uygulanmalıdır.

## ENDOMETRİYOZİS DURUMUNDA OOSİT KALİTESİ

Klasik görüş, endometriozis oosit kalitesini ve dolayısıyla YÜT sonucunu değiştirmekten sorumlu olarak tasvir etmiştir. Endometriozisin gonadotropine yumurtalık yanıtını etkileyebileceğinin farkına vardığımızda, muhakememiz artık daha narin olmaktadır. Bu etki, gerçek implantasyon oranlarını etkilemese de, endometriomaların varlığında bile nihai kümülatif gebelik oranını düşürmesi muhtemeldir.

Endometriozisin oosit kalitesini değiştirdiğini gösteren gerçek detayların tümü dolaylıdır. Bunlar ya granüloza hücreleri, ya foliküler sıvı belirteçlerine ya da in vivo fertilizasyona dayalı bir hayvan modeli kullanılarak elde edilmiştir. İn vivo türetilmiş koşullarda değiştirilmiş oosit kalitesine ilişkin bu görüşlerin aksine, artık ART'nin oosit ile pelvik boşluğun toksik ortamı arasındaki teması koruyarak değişmemiş kalitede oositler sağladığına dair kanıtlar vardır. Gerçekten de, ART ile elde edilen oositler, aynı yaştaki kontrollerle benzer öploidi ve implantasyon oranlarına sahip embriyolara dönüşürler.

Bu nedenle günümüzde, endometriozis ile ilişkili infertilite durumunda oosit kalitesi söz konusu olduğunda bir ikileme karşı karşıyayız. Bir tarafta, in vivo yumurtlanan ve bu nedenle geçici olarak bile pelvik boşluğun toksik özelliklerine maruz kalan oositlerin kalitesi değişmiştir, YÜT ile elde edilenler ise fonksiyonel olarak normaldir. Bu ikilik, endometriozisli kadınlarda karşılaşılan düşük doğal gebe kalma şansını açıklarken, son YÜT çalışmaları implantasyon ve canlı doğum oranlarının çoğunlukla normal olduğunu göstermiştir.

Endometriozis ameliyatından sonra gözlenen artan gebelik şansını hesaba katmak için, cerrahinin endometrioziste hüküm süren toksik pelvik ortamı bir süreliğine de olsa azalttığı varsayılmaktadır. Aksine,



linik kanıtlar, endometriozisin medikal tedavisinden sonra durumun böyle olmadığını göstermektedir. Gerçekten de, tümü yumurtlamayı bloke eden ve bu nedenle kontraseptif olan endometriozisin tıbbi tedavileri, semptomları ve nüks riskini azaltır. Yine de, bu tedavilerin pelvik etkileri, ameliyatın aksine, kesildikten sonra doğurganlığın geri gelmesi ile ilişkili değildir. Bu nedenle endometriozise bağlı infertilite tedavisinde medikal tedavinin yeri yoktur.

## ENDOMETRİYOZİS DURUMUNDA ENDOMETRİAL RESEPTİVİTE

Uterusun kendisinde bulunan ötopik endometriyum, endometriozis durumunda değişir; bu, embriyo implantasyonuna karşı endometriyal alıcılığı etkilediğine inanılan bir gerçektir. Bu değişiklikler, bir zamanlar endometriozis durumunda ilişkili olduğu varsayılan azalmış embriyo implantasyon oranlarında suçlanmıştır.

Konuyla ilgili kapsamlı bir incelemede Bulun ve ark. ötopik endometriyumun çok sayıda hücrel ve moleküler anormallikler gösterdiğini bildirmektedir. Bunlar, östrojen, sitokinler, prostaglandinler ve metalloproteinazların artan üretimini destekleyen onkogenik yolların veya biyosentetik kaskadların aktivasyonunu içerir. Bu da, in vitro çalışıldığı gibi, desidualize edilmiş hücrelerin uygunsuz bir transformasyonuna neden olur. Endometriyal stromal hücrelerde, epigenetik değişiklikler sonucu normal endometriyuma göre östrojen reseptör-b seviyeleri 142 kat daha yüksek ve östrojen reseptör-a seviyeleri dokuz kat daha düşüktür. Reseptör-b'nin reseptör-a'ya göre ortaya çıkan anormal derecede yüksek oranı, progesteron reseptör geninin normal aktivasyonunu etkiler. Bu da endometriyozda karşılaşılan endometriyal değişikliklerin simgesi olan karakteristik progesteron direncine neden olur. Ayrıca sinir dokusu, endometriozisli tüm kadınlarda ötopik endometriyal dokunun fonksiyonel tabakasında immünohistokimyasal olarak tanımlanmıştır ancak hastalısız kadınların ötopik endometriyumunda tanımlanmamıştır.

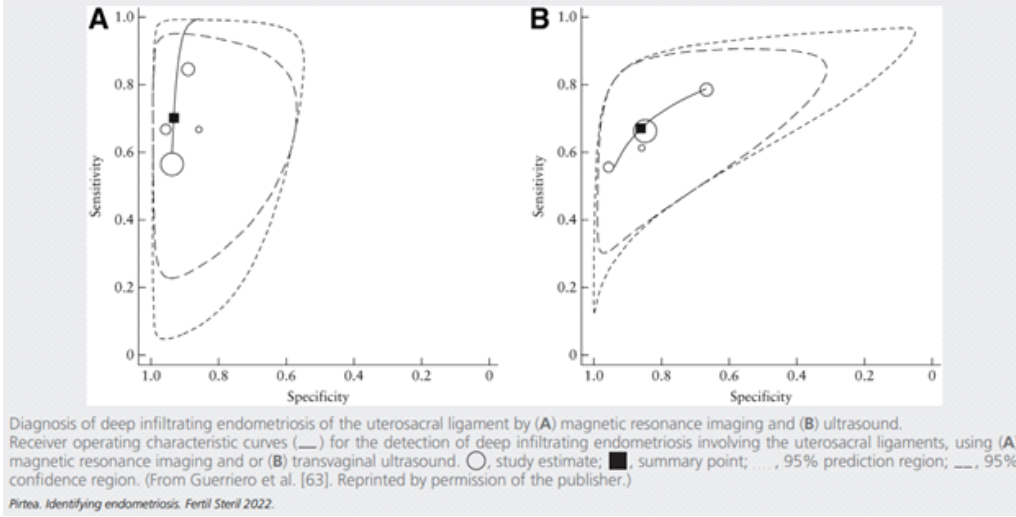
Ortaya çıkan ötopik endometriyum iltihabının, aktive edilmiş endometrial progenitör hücreleri retrograd menstrüasyon yoluyla yayarak hastalığın kendisini oluşturduğu veya sürdürdüğü varsayılmıştır (54). Pratik olarak, ötopik endometriyumdaki değişikliklerin, ART dahil olmak üzere embriyo implantasyonuna karşı endometriyal alıcılığı değiştirdiği iddia edilmiştir.

Hormon tedavisi ile over baskılanması, endometriozisin ötopik endometriyum üzerindeki etkilerini, özellikle sinir lifleri, iltihaplanma belirteçleri, lokal estradiol üretimi (E2) ve progesteron direnci üzerindeki etkilerini tersine çeviriyor gibi görünmektedir. Son ART verileri, dondurulmuş embriyo transferlerinin zamanlaması için kullanılan E2 ve progesteron tedavilerinin neden olduğu yumurtalık baskılanmasının benzer bir yararlı etki gösterdiğini göstermektedir. Nitekim, Bishop ve ark., E2 ve progesteron hormon replasman siklusları ile zamanlanmış öploid blastosist transferlerinin, endometriozis ve aynı yaştaki kontrol kadınlarında benzer implantasyon oranlarına sahip olduğunu bildirmiştir. Bu yaklaşım -hepsini dondur ve ertelenmiş embriyo transferi- muhtemelen ya gonadotropin salgılayan hormon agonisti (GnRH-a) ya da ART döngülerinden önce doğum kontrol hapı kullanarak uzun süreli yumurtalık baskılanmasını öneren eski yaklaşımın yerini alacaktır.

## İNFERTİLİTEDE ENDOMETRİYOZİS ÇALIŞMASI

İnfertilite araştırmasının başlangıcında, geçirilmiş cerrahi, semptomlar veya pelvik muayeneye dayalı olarak şüphelenildiğinde endometriozisin var olup olmadığı belirlenmelidir. Klinik şüphe durumunda, uygun görüntüleme tabanlı araştırma -ultrason ve/veya MRI- yapılmalıdır. Uzman ellerde, ultrason ve MRI, yumurtalık ve derin infiltrate endometriozisi teşhis etmede eşdeğer görünse de, MR görüntüleri operatörden bağımsızdır ve farklı bir radyolog tarafından yeniden değerlendirilebilir. Yakın tarihli bir sistematik gözden geçirme ve meta-analiz, **Şekil 1**'de gösterildiği gibi, derin infiltrate endometriozisin teşhisinde ultrason ve MRI'nin eşdeğer olduğu sonucuna varmıştır.

FIGURE 1



Endometriosis teşhis edilirse, seçim, doğal gebe kalma şansını artırmak için cerrahi ve ART arasındadır. ART öncelikli yaklaşımlar günümüzde genellikle 30'lu yaşlardaki kadınlarda tercih edilmektedir. Aslında, bu kadınlarda, ameliyattan sonra 12-18 ay boyunca doğal olarak gebe kalmayı bekleyerek yönetimi ertelemek, genel gebelik umutlarını bozabilir. Bu aynı zamanda, yumurtlama, erkek faktörü veya tüp sorunları veya çiftin aciliyet hissi gibi diğer durumlar infertiliteyi arttırabilmektedir. ART seçilirse -nedeni ne olursa olsun- ameliyat gereksizdir ve genel olarak, yeni bir ART öncesi ameliyat yok kuralı izlenerek kişi doğrudan ART'ye geçilir.

Endometriosis tanısı konulursa (önceki öykü veya klinik şüphe doğrulandığı için) ve ART seçilirse, aşağıdaki önlemler önerilir. Benzer genel etkinliğe sahip açık yumurtalık hiperstimülasyon sendromu riskinden kaçınmak için bir önlem olarak yalnızca antagonist yumurtalık stimülasyon protokollerinin kullanılması önerilir (64). Ovulasyonun GnRH-a ile tetiklenmesi de tavsiye edilir. Ovaryan hiperstimülasyon sendromundan kaçınmak için sadece oosit olgunlaşmasının son aşamasını indüklemek için GnRH-a kullanmak tercih edilmez, aynı zamanda endometriyoz durumunda istenmeyen kist oluşumu riskini de azaltır. Daha önce GnRH-a tedavisinde gösterildiği gibi, donmuş embriyo transferlerinin zamanlaması için kullanılan hormon replasman döngüleri tarafından yumurtalık baskılanması, endometriosisin ötopik endometriyum üzerindeki etkilerini baskıladığından, farklı embriyo her durumda tercih edilir. E2 ve progesteron replasman döngüsü kullanılarak tümünün dondurulması ve ertelenmiş embriyo transferi, bu görüş herkes tarafından paylaşılmasa da, taze transfere kıyasla implantasyon oranlarını optimize eder.

## SONUÇ

Sonuç olarak, infertil kadınların muayenesi son on yılda, özellikle de geçmiş yıllarda neredeyse rutin olarak uygulanan tanısal laparoskopilerin terk edilmesiyle büyük ölçüde değişti. Günümüzde ART öncelikli yaklaşımlar en çok 30'lu yaşlardaki kadınlarda tercih edilmektedir ve çok sayıda veri, endometriomalar da dahil olmak üzere endometriosis durumunda sonuçlarının değişmediğini göstermektedir. Bu vakalarda, yönetilemeyen pelvik ağrı ve/veya hidrosalpinkler olmadığı sürece, ART öncesi yeni ameliyatsız-çoğunlukla eğilimlidir. Bununla birlikte, birkaç durumda - 20'li yaşlardaki kadınlar için - doğal gebe kalmaya ayrılacak zaman (yaş ve yumurtalık rezervi) olması koşuluyla, doğal olarak gebe kalma şansını artırmak için ameliyat tercih edilebilir. İkinci durumda, sperm, tüplerinin ve yumurtlama fonksiyonlarının normal olması gerekir.

## Ooferektomi Durumuna Göre Endometriozis İçin Histerektomi Sonrası Reoperasyon Ve Ağrı İle İlgili Sonuçlar

REOPERATION AND PAIN-RELATED OUTCOMES AFTER HYSTERECTOMY FOR ENDOMETRIOSIS BY OOPHORECTOMY STATUS  
ALICIA J. LONG, MD; PARAMDEEP KAUR, PHD; ALEXANDRA LUKEY, RN, MSN; CATHERINE ALLAIRE, MD; JANICE S. KWON, MD, MPH; ALINE TALHOUK, PHD; PAUL J. YONG, MD, PHD; GILLIAN E. HANLEY, PHD  
AM J OBSTET GYNECOL 2023;228:57.E1-18.

Özetleyen: **Dr. Fatih Aktöz**

### Giriş

Endometriozis, pelvik ağrıya neden olabilen yaygın bir hastalıktır ve hormonal baskılayıcı ilaçlar, fertilitte koruyucu cerrahi veya histerektomi ile tedavi edilebilir. Bir veya her iki overin çıkarılması da tedaviye eklenebilir. Her ne kadar ağrının oluşum mekanizması kompleks olsa da bazen rekürrens riski ve ağrıyı azaltmak için ampirik olarak histerektomi esnasında overlerin çıkarılması uygulanmaktadır. Ancak özellikle premenopozal kadınlarda overlerin çıkarılması kardiyovasküler olay ve mortalite riskini artırmakta, erken menopoza bağlı semptomların gelişmesine sebep olmaktadır. Dolayısıyla genç hastalarda overlerin çıkarılması konusunda dikkatli olunmalıdır.

Bu çalışmada, birincil sonuç olarak endometriozis için histerektomi sonrası reoperasyon türleri ile oranları ve ikincil sonuç olarak da histerektomi sonrası ağrıya ilişkili sağlık hizmetleri kullanımını incelenmiştir. Çalışma, muhtemelen sadece histerektomi olan grupta reoperasyon oranlarının daha yüksek olacağını, bunun ağrıda istenilen azalmanın olmamasına sekonder overlerin alınması için yeniden ameliyat sebebiyle olabileceğini ancak ağrıya ilgili diğer sağlık hizmetlerinin kullanımının gruplar arasında benzer olacağını varsaymıştır. Ayrıca her iki overin de alındığı histerektomi sonrası hormon baskılayıcı ilaçların ve hormon replasman tedavisini (HRT) postoperatif kullanımını da irdelenmiştir.

### Yöntem

Bu çalışma, 2001 ve 2016 yılları arasında Kanada'nın British Columbia (popülasyon 4.6 milyon) eyaletinde endometriozis nedeniyle histerektomi uygulanan tüm hasta popülasyonuna dayalı, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Olgular, veritabanına kaydedilen endometriozis teşhis kodu ile tanımlanmıştır. Jinekolojik malignite öyküsü olan hastaları belirlemek ve dışlamak için Kanser Kayıt Defteri'ne erişilmiştir.

Çalışmaya, 1 Nisan 2001 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında primer endometriozis endikasyonu veya kronik pelvik ağrı ile sekonder endometriozis endikasyonu nedeniyle histerektomi uygulanan tüm hastalar dahil edilmiştir. Dolayısıyla tüm hastaların endometriozisi mevcuttur. Çalışma için dışlama kriterleri şunları içerir:

1. 50 yaşından büyük veya 19 yaşından küçük hastalar
2. Jinekolojik malignite öyküsü olan hastalar
3. İndeks cerrahiden önceki 15 yıl içinde bilateral salpingo-ooferektomi (BSO), bilateral ooferektomi (BO), unilateral salpingo-ooferektomi (USO) veya unilateral ooferektomi (UO) geçirmiş hastalar
4. İndeks cerrahi yılı içinde sigorta programına kayıtlı olmayan hastalar.

Çalışma USO, UO, BSO ya da BO eklenen histerektomiler üzerine kurulmuştur. Hastalar üç gruba ayrılmıştır:

1. Tek başına histerektomi veya bilateral salpinjektomi ile histerektomi (indeks cerrahiden sonra iki intakt overli olan hastalar)
2. USO veya UO ile histerektomi (indeks cerrahiden sonra bir overli intakt olan hastalar)
3. BSO veya BO ile histerektomi (indeks cerrahiden sonra overleri intakt olmayan hastalar)

Çalışmanın birincil sonucu, medyan takibi 10 yıl olan çalışma süresi boyunca yeniden ameliyat oranlarını ve türlerini incelemektir. Çalışmada reoperasyon prosedürleri tanımlanmıştır ve bu prosedürlerle ilişkili ICD tanı kodlarını belirlenmiştir. Overleri korunmuş olanların, alınacak overleri olduğu için yeniden ameliyat olma riskinin artıp artmadığını araştırmak için, yeniden ameliyat olarak ooforektomi yapılan hastalar, herhangi bir yeniden ameliyat olan tüm hasta kohortundan hariç tutularak bir duyarlılık analizi yapıldı. Bunun gerekçesi, daha önce histerektomi ve BSO geçirmiş, kalıcı ağrıları olan ancak artık overleri olmadığı için reoperasyonun reddedilmiş olabileceği hastaları da göz önünde bulundurarak yeniden ameliyat oranlarını karşılaştırmaktı.

İndeks histerektomiden taburcu olduktan sonra rutin postoperatif takip ziyaretlerini ve acil cerrahi komplikasyonları dışlamak için 3 aylık bir arınma süresi uygulandı. Çalışmanın histerektomiden 3-12 ay ve 1-5 yıl sonra olmak üzere iki farklı zaman diliminde analiz edilen ikincil sonuçları vardır. İkincil sonuçlar şunları içermektedir:

1. Endometriozis veya pelvik ağrı için ilişkili bir teşhis koduyla doktor ziyaretleri (ICD-9-CM kodlarına göre)
2. Opioidler için doldurulan reçeteler ve kullanım süresi
3. Endometriozisi tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan hormonal baskılayıcı ilaçlar için doldurulmuş reçeteler. Çalışmada ayrıca HRT için doldurulan reçetelerin sayısı da analiz edildi.

## Sonuçlar

Toplam 4489 hastaya histerektomi uygulanmış ve bunların 2335'ine (%52) tek başına histerektomi, 808'ine (%18) USO veya UO ile histerektomi ve 1346'sına (%30) BSO veya BO ile histerektomi yapılmıştır (**Figür 1**). Çalışma sadece histerektomi uygulananlara kıyasla, UO/USO ve BO/BSO ile histerektomi uygulanan hastaların daha yaşlı olduğunu (39.5 vs 40.3 [P<.001] vs 42.2 [P<.001]), açık veya abdominal yaklaşım kullanılarak ameliyat olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu (%51.1 vs %76.9 [P<.0001] vs %81.1 [P<.001]) ve daha önce endometriozis için bir ameliyat geçirme olasılıklarının daha yüksek olduğunu (26.5% vs 37.9% [P<.0001] vs 40.8% [P<.0001]) göstermiştir (**Tablo 1**). İndeks ameliyatların çoğunluğu 2001-2005 (%43,4) yılları arasında yapılırken, bunu 2006-2010 (%28,1) ve 2011-2016 (%28,6) yılları takip etmiştir. Takip süresi üç grup arasında benzerdir.

## Birincil sonuçlar

Tüm hastaların toplam %89,5'i takip süresi sonunda herhangi bir reoperasyon geçirmemiştir (**Tablo 2**). Tek başına histerektomi, USO/UO ile histerektomi ve BSO/BO ile histerektomi için sırasıyla %13, %12.2 ve %5.3 reoperasyon oranları saptanmıştır (**Tablo 2**). Tek başına histerektomi geçirenlerin, BSO veya BO ile histerektomi yapılan grupla karşılaştırıldığında en az bir yeniden ameliyat geçirme olasılığı daha yüksektir (P<.0001) ancak USO veya UO ile histerektomi geçirenlerden daha fazla değildir (P=.57). En az bir tekrar operasyon geçirenler için 3 kohort arasında tekrar operasyon sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. 3 kohort arasında ilk reoperasyona kadar geçen süre de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (Medyan 2,2 yıl; IQR 1,2-4,8 yıl) (**Tablo 2**). Reoperasyonlar içinde en yaygın prosedürler adezyoliz (tek başına histerektomi geçirenlerin %5,1'i, USO veya UO ile histerektomi geçirenlerin %4,6'sı ve BSO veya BO ile histerektomi geçirenlerin %2,5'i) ve ooforektomi (sırasıyla %4,7, %6,9 ve %1) olarak saptandı. Diğer prosedürlerin sıklığı düşüktür (<%2).

BSO veya BO ile histerektomi yapılan hastaların, tek başına histerektomi geçiren hastalara göre yeniden operasyon geçirme ihtimalinin daha düşük olduğu görülmüştür (aHR, 0,42; %95CI 0,32-0,55). USO veya UO ile histerektomi uygulanan grup ile sadece histerektomi yapılan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (aHR, 0,94; %95 CI 0,74-1,19) (**Tablo 3**). Reoperasyonsuz "hayatta kalma" oranları tüm gruplar için indeks cerrahiden 5, 10 ve 15 yıl sonra için yüksektir (>%85) (**Figür 2**).

Yeniden ameliyat olarak ooferektomi yapılan hastaları dışlayan duyarlılık analizi, en az bir ooferektomi dışı ameliyat geçiren hastaların sıklığının tek başına histerektomi grubunda %6.3, USO veya UO ile histerektomi grubunda %4.2 ve BSO veya BO ile histerektomi grubunda %3.4 olduğunu ortaya koymuştur (**Ek Tablo 4**). Tek başına histerektomi grubunda %3,1, USO veya UO ile histerektomi grubunda %2,0 ve BSO veya BO ile histerektomi grubunda %2,2 oranları ile adezyolizis en sık görülen reoperasyondur. Tek başına histerektomi grubuyla karşılaştırıldığında BSO veya BO grubuyla histerektomide (aHR, 0,63; %95 CI, 0,44-0,90) ve USO veya UO grubuyla histerektomide (aHR, 0,665; %95 CI, 0,44-1,00) reoperasyon riski azalmış olarak saptanmıştır (**Tablo 3**). İndeks cerrahiden 5, 10 ve 15 yıl sonra reoperasyonsuz sağkalım tüm gruplar için yüksektir (>%90) (**Figür 2**).

## Sekonder sonuçlar

İndeks cerrahiden 3 ile 12 ay sonra, tek başına histerektomi grubunun endometriozis için doktora gitme olasılığı (%12.8), BSO veya BO ile histerektomi grubuna (%16.4; standart fark, 0.1) ve USO veya UO ile histerektomi grubuna (%20,2; standardize fark, 0,2) göre daha az bulunmuştur (**Tablo 4**). İndeks cerrahiden 1 ile 5 yıl sonra, tek başına histerektomi grubu ile BSO veya BO ile histerektomi grubu arasında doktor ziyareti sayısında fark yoktur (sırasıyla %25,9 ve %25,6; standartlaştırılmış fark, 0,01). Bununla birlikte, USO veya UO ile histerektomi grubu, tek başına histerektomi grubuna göre daha fazla doktor ziyareti oranlarına sahip olmaya devam etmiştir (sırasıyla %36,8'e karşı %25,9; standartlaştırılmış fark, 0,24).

İndeks cerrahiden 3 ile 12 ay sonra, tek başına histerektomi, USO veya UO ile histerektomi veya BSO veya BO ile histerektomi uygulanan hastaların sırasıyla %25,1, %21,8 ve %19,5'i en az bir opioid reçetesi almıştır (BSO veya BO grubu ile histerektomi ve tek başına histerektomi grubu arasındaki karşılaştırma için 0,13 standardize fark). 1 ile 5 yılda doldurulan opioid reçete sayısı da gruplar arasında benzerdir. En az bir reçete yazılanlar arasında, kullanım süresi tüm kohortlarda önemli ölçüde farklı değildir (Tablo 4). Tüm kohortlarda indeks cerrahiden 3 ile 12 ay sonra ve 1 ile 5 yıl sonra en az bir reçete ile hormonal baskılayıcı ilaç kullanımı düşüktür (%6 ve daha azı) (**Tablo 4**). USO ile histerektomi grubunda bu hormonal baskılayıcı ilaçların kullanımı biraz daha yüksek olsa da farklar çok küçüktür. HRT için, BSO ile histerektomi geçirenlerin %60,6'sı indeks cerrahiden sonraki 3 ile 12 ay arasında en az bir reçete ve %58,8'i indeks cerrahiden sonraki 1 ile 5 yıl arasında en az bir reçete almıştır. 19 ile 29 yaşları arasında BSO ile histerektomi geçirenler, 40 ile 50 yaşları arasındakilere göre ilk ameliyattan sonraki 3 ile 12 ay arasında en az bir reçete alma konusunda biraz daha fazla kullanım göstermiştir (%71,4 vs %57,7,) ancak ortalama kullanım süresi (gün) tüm yaş gruplarında düşüktür (**Ek Tablo 5**).

## Tartışma

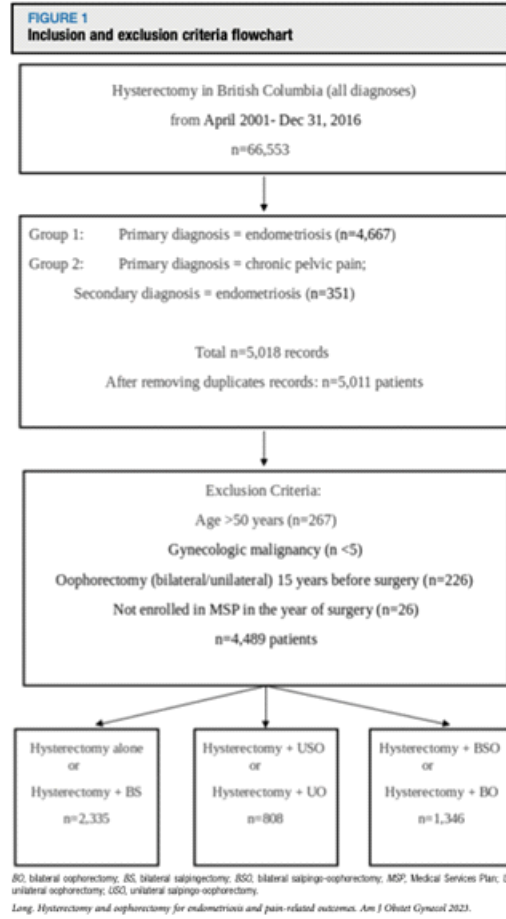
Bu çalışma, endometriozis için BSO veya BO ile histerektomi uygulanan bireylerin, her iki overin korunduğu sadece histerektomi yapılanlara göre yeniden ameliyat olma ihtimalinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Ancak genel reoperasyon oranları tüm gruplar için düşük bulunmuştur (medyan 10 yıl takip sonunda kohortun %90'ında reoperasyon yapılmamıştır). Reoperasyonların çoğu adezyolizis ve ooferektomi içindir. Çalışma, ooferektomi durumundan bağımsız olarak, histerektomi sonrası doktor ziyaretlerinin ve opioid kullanımının gruplar arasında benzer olduğunu bulmuştur. Çalışma, histerektomi sonrası hormonal baskılayıcı ilaçların kullanımının tüm gruplarda düşük olduğunu ve BSO ile histerektomi geçirenlerin yalnızca %60,6'sının en az bir HRT reçetesi aldığını ve toplam HRT kullanım süresinin düşük olduğunu göstermiştir. Çalışma, USO veya UO ile birlikte histerektomi yapılan hastalarda ağrıya bağlı sağlık hizmeti kullanımının daha yüksek olduğunu saptanmıştır.

Çalışmada kodlama hataları, teşhis ve prosedür kodlarının kesinliği ile ilgili zorluklar gibi veri tabanı araştırmasına özgü limitasyonlar mevcuttur. Ayrıca doldurulmuş reçeteli ilaçlarla ilgili teşhise erişim mümkün olmamıştır. Örneğin, doldurulan opioid reçetelerinin altında yatan nedenin endometriozis olup olmadığını bilinmemektedir. Kronik pelvik ağrısı olan hastaların komorbid ağrıları da olabilmektedir. BSO ile histerektomi

sırasında 50 yaşın altındaki bireylerin çoğunluğunun ameliyat sırasında premenopozal olduğunu varsayılmıştır (medyan yaş, 42.2 yıl). BSO grubunda zaten menopoza giren bazı bireyler olsa da, bu durum analizler üzerinde muhtemelen büyük bir etki yaratmamıştır. Çünkü 40 yaşından önce menopoz genel popülasyonun sadece %1'inde ve 40 ile 45 yaş arasında menopoz ise genel popülasyonun yaklaşık %5'inde görülür. Çalışmadaki diğer bir limitasyon, endometriozisin evresine ilişkin veri eksikliğidir. Evre, ağrının tekrarını ve reoperasyon riskini öngörebilir.

## Sonuç

Bu çalışmada yeniden ameliyat oranları tüm gruplarda düşük saptanmıştır ve takip süresinin sonunda (medyan, 10 yıl) kohortun neredeyse %90'ında reoperasyon gerekmemiştir. Tek başına histerektomi grubuyla karşılaştırıldığında BSO ile histerektomi grubunda daha düşük reoperasyon oranına rağmen, endometriozis, pelvik ağrı, devam eden opioid kullanımı ve hormonlarla over supresyonu ihtiyacı için doktor ziyaretlerinin sayısı gruplar arasında benzer görülmüştür. Bu bulgular, over koruyucu histerektominin endometriozis için etkili bir cerrahi tedavi seçeneği olduğunu ve endometriozis için histerektomi sonrası kalıcı pelvik ağrının over koruma durumuna göre önemli ölçüde farklılık göstermeyebileceğini bildirmektedir. Yukarıdaki bulgular göz önüne alındığında, BSO ile histerektomiye takiben HRT kullanımının yetersiz olduğu bulgusuna ek olarak, endometriozis için histerektomi sırasında bir BO düşünülürken dikkatli olunması gerektiği sonucuna varılmaktadır. Tedavide bireyselleştirilmiş hasta faktörleri, hasta hedefleri ve tercihleri dikkate alınmalıdır. Gelecekteki araştırmalar, endometriozis evresinin ve adneksiyal hastalık veya derin endometriozis varlığının sonuçlar üzerindeki etkisini ele almalıdır çünkü mevcut çalışma endometriozis evresi veya fenotipi hakkında veri içermemektedir.



**TABLE 1**  
Characteristics of the cohort according to whether the hysterectomy included unilateral salpingo-oophorectomy or unilateral oophorectomy or bilateral salpingo-oophorectomy or bilateral oophorectomy

Characteristics	Total n=4489	Group A	Group B	P value (A vs B)	Group C	P value (A vs C)
		(Hyst alone or hyst+BS)	(Hyst+USO or hyst+UO)		(Hyst+BSO or hyst+BO)	
Age at time of index surgery (y), mean (SD)	40.4 (5.6)	39.5 (5.7)	40.3 (5.3)		42.2 (5.2)	
	Min: 19.6	Min: 22.6	Min: 21.8		Min: 19.7	
	Max: 50	Max: 50	Max: 49.9		Max: 50	
Median age (IQR)	41.2 (36.7–44.9)	40.0 (35.4–44.1)	41.0 (36.7–44.1)	.001*	43.4 (39.3–46.2)	<.0001*
Age category at time of index surgery (y)				<.001*		<.0001*
19–29	213 (4.7)	150 (6.4)	28 (3.5)		35 (2.6)	
30–39	1683 (37.5)	1017 (43.5)	320 (39.6)		346 (25.7)	
40–50	2593 (57.8)	1168 (50.0)	460 (56.9)		965 (71.7)	
Year of surgery				<.001*		<.0001*
2001–2005	1947 (43.4)	1055 (45.2)	312 (38.6)		580 (43.1)	
2006–2010	1260 (28.1)	574 (24.6)	246 (30.4)		440 (32.7)	
2011–2016	1282 (28.6)	706 (30.2)	250 (30.9)		326 (24.2)	
Mean (SD) length of follow-up (y)	10.0 (4.7)	10.0 (4.8)	9.6 (4.6)		10.2 (4.3)	
	Min: 0.10	Min: 0.20	Min: 0.10		Min: 0.2	
	Max: 16.7	Max: 16.7	Max: 16.7		Max: 16.7	
Median (IQR) length of follow-up (y) <sup>a</sup>	10.7 (6.1–14.3)	10.7 (5.7–14.6)	10.2 (5.5–13.8)	.01*	10.8 (7.0–14.1)	.46
Household income (quintile)				.83		.18
1	865 (19.3)	444 (19.0)	169 (20.9)		252 (18.7)	
2	893 (19.9)	458 (19.6)	155 (19.2)		280 (20.8)	
3	954 (21.2)	508 (21.8)	171 (21.2)		275 (20.4)	
4	912 (20.3)	461 (19.7)	165 (20.4)		286 (21.2)	
5	776 (17.3)	409 (17.5)	131 (16.2)		236 (17.5)	
Missing	89 (2.0)	55 (2.4)	17 (2.1)		17 (1.3)	
Route of index surgery				<.0001*		<.0001*
Total laparoscopic or laparoscopic-assisted vaginal	887 (19.8)	506 (21.7)	155 (19.2)		226 (16.8)	
Abdominal or open	2906 (64.7)	1193 (51.1)	621 (76.9)		1,092 (81.1)	
Vaginal	696 (15.5)	636 (27.2)	32 (4.0)		28 (2.1)	
Previous surgery for endometriosis				<.0001*		<.0001*
Yes	1473 (32.8)	618 (26.5)	306 (37.9)		549 (40.8)	
No	3016 (67.2)	1717 (73.5)	502 (62.1)		797 (59.2)	
Loss to follow-up	49 (1.1)	29 (1.2)	9 (1.1)	.77	11 (0.8)	.23

BO, bilateral oophorectomy; BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; hyst, hysterectomy; IQR, interquartile range; SD, standard deviation; USO, unilateral oophorectomy; USO, unilateral salpingo-oophorectomy.

\* Indicates statistical significance.

Long. Hysterectomy and oophorectomy for endometriosis and pain-related outcomes. Am J Obstet Gynecol 2023.

**TABLE 2**  
Rate and frequency of reoperation and associated diagnostic codes according to whether the hysterectomy included unilateral salpingo-oophorectomy or unilateral oophorectomy or bilateral salpingo-oophorectomy or bilateral oophorectomy

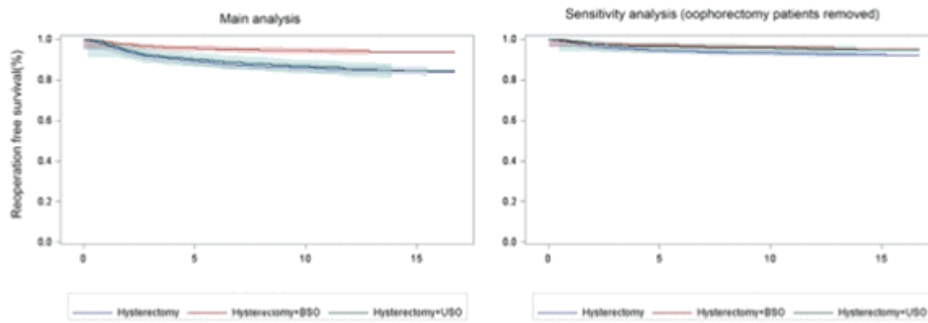
Outcomes	Total (n=4489) n (%)	Group A	Group B	P value (A vs B)	Group C	P value (A vs C)
		(Hyst alone or hyst+BS)	(Hyst+USO or hyst+UO)		(Hyst+BSO or hyst+BO)	
Patients requiring at least 1 reoperation	474 (10.5)	304 (13.0)	99 (12.2)	.57	71 (5.3)	<.0001*
Number of reoperations				.14		.6
1	358 (75.5)	221 (72.7)	83 (83.8)		54 (76.1)	
2	93 (19.6)	64 (21.0)	15 (15.1)		14 (19.7)	
3	14 (2.9)	12 (3.9)	≤5		≤5	
4	6 (1.3)	≤5	0		≤5	
≥5	≤5	≤5	0		0	
Number of reoperations, mean (SD)	1.3 (0.6)	1.4 (0.7)	1.2 (0.4)		1.3 (0.6)	
	Min: 1	Min: 1	Min: 1		Min: 1	
	Max:5	Max:5	Max:3		Max:4	
Time to first reoperation (y), mean (SD)	3.4 (3.1)	3.3 (3.1)	3.7 (3.3)		3.2 (3.0)	
	Min: 0.01	Min: 0.01	Min: 0.2		Min: 0.03	
	Max: 15.5	Max: 15.5	Max: 13.9		Max: 12.9	
Time to first reoperation (y)	2.2 (1.2–4.8)	2.2 (1.1–4.6)	2.4 (1.4–5.6)	.29	2.2 (1.1–4.7)	.68
Median (IQR)						
Diagnostic codes associated with reoperation						
Endometriosis	139 (29.3)	94 (30.9)	23 (23.2)		22 (30.9)	
Pelvic pain	60 (12.6)	41 (13.5)	9 (9.1)		10 (14.1)	
Benign ovarian cyst	93 (19.6)	63 (20.7)	22 (22.2)		8 (11.3)	
Endometrioma	70 (14.8)	43 (14.1)	21 (21.2)		6 (8.4)	
Female pelvic peritoneal adhesions	166 (35.0)	109 (35.8)	37 (37.4)		20 (28.2)	
Postprocedural pelvic peritoneal adhesions	60 (12.6)	40 (13.1)	8 (8.1)		12 (16.9)	
Peritoneal adhesions (postprocedural or postinfection)	56 (11.8)	35 (11.5)	12 (12.1)		9 (12.7)	
Corpus luteum cyst	40 (8.4)	20 (6.6)	14 (14.1)		6 (8.4)	
Follicular cyst of ovary	27 (5.7)	14 (4.6)	11 (11.1)		≤5	
Removal of other organ (partial or total)	25 (5.3)	16 (5.3)	≤5		≤5	

BO, bilateral oophorectomy; BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; hyst, hysterectomy; IQR, interquartile range; SD, standard deviation; USO, unilateral oophorectomy; USO, unilateral salpingo-oophorectomy.

\* Indicates statistical significance.

Long. Hysterectomy and oophorectomy for endometriosis and pain-related outcomes. Am J Obstet Gynecol 2023.

**FIGURE 2**  
Reoperation free survival by hysterectomy group



Reoperation-free survival over follow-up period after hysterectomy for endometriosis with conservation of both ovaries (blue), hysterectomy with USO or UO (green), or hysterectomy with BSO or BO (red). Main analysis is shown on the left and the sensitivity analysis after removing oophorectomy patients is shown on the right. The model was adjusted for age at index surgery, income, year of index surgery, previous surgery for endometriosis (before index surgery), and route of index surgery.

BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; USO, unilateral salpingo-oophorectomy.

Long. Hysterectomy and oophorectomy for endometriosis and pain-related outcomes. Am J Obstet Gynecol 2023.

**TABLE 3**  
Crude and adjusted hazard ratios of Cox proportional hazard regressions and 95% confidence interval for reoperation during the study follow-up period

Study group	Main analysis		Sensitivity analysis (oophorectomy patients removed)	
	Crude hazard ratio (95% CI)	Adjusted hazard ratio <sup>a</sup> (95% CI)	Crude hazard ratio (95% CI)	Adjusted hazard ratio <sup>a</sup> (95% CI)
Hysterectomy +BSO or BO	0.38 (0.29–0.49)	0.42 (0.32–0.55)	0.58 (0.42–0.80)	0.63 (0.44–0.89)
Hysterectomy +USO or UO	0.94 (0.75–1.18)	0.94 (0.74–1.19)	0.67 (0.45–0.99)	0.67 (0.44–1.00)
Hysterectomy alone	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)

BO, bilateral oophorectomy; BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; CI, confidence interval; UO, unilateral oophorectomy; USO, unilateral salpingo-oophorectomy.

<sup>a</sup> Adjusted for age at index surgery, income, year of index surgery, previous surgery for endometriosis (before index surgery), route of index surgery.

Long. Hysterectomy and oophorectomy for endometriosis and pain-related outcomes. Am J Obstet Gynecol 2023.

**TABLE 4**  
Physician visits and prescription medication use after hysterectomy for endometriosis with conservation of both, 1, or no ovaries

Secondary outcomes	Time after index surgery	Group A	Group B	Group C	Standardized difference (A vs B)	Standardized difference (A vs C)
		Hyst alone or Hyst+BS	Hyst+USO or Hyst+UO	Hyst+BSO or Hyst+BO		
Total (19–50 y)		2335	808	1346		
<b>Physician visits</b>						
At least 1 physician visit, n (%)	3–12 mo	299 (12.8)	163 (20.2)	221 (16.4)	0.2 <sup>a</sup>	0.1 <sup>a</sup>
	1–5 y	604 (25.9)	297 (36.8)	345 (25.6)	0.24 <sup>a</sup>	0.01
<b>Opioid use</b>						
Filled at least 1 prescription, n (%)	3–12 mo	586 (25.1)	176 (21.8)	263 (19.5)	0.08	0.13 <sup>a</sup>
	1–5 y	1201 (51.4)	361 (44.7)	612 (45.4)	0.14 <sup>a</sup>	0.12 <sup>a</sup>
Number of days filled among users or time period, median d (IQR)	3–12 mo	24 (11–58)	30 (17–73)	29 (14–88)	0.07	0.14 <sup>a</sup>
	1–5 y	34 (16–99)	40 (20–129)	37 (19–109)	0.03	0.02
<b>OCP use</b>						
Filled at least 1 prescription, n (%)	3–12 mo	32 (1.4)	15 (1.9)	17 (1.3)	0.04	0.01
	1–5 y	54 (2.3)	21 (2.6)	25 (1.9)	0.02	0.03
Number of days filled among users or time period, median d (IQR)	3–12 mo	21 (10–28)	24 (4–48)	50 (30–70)	0.17 <sup>a</sup>	1.09 <sup>a</sup>
	1–5 y	36 (18–90)	66 (31–117)	59 (26–223)	0.21 <sup>a</sup>	0.52 <sup>a</sup>
<b>Endometriosis medication use</b>						
Filled at least 1 prescription, n (%)	3–12 mo	41 (1.8)	33 (4.1)	37 (2.8)	0.14 <sup>a</sup>	0.07
	1–5 y	78 (3.3)	49 (6.1)	44 (3.3)	0.13 <sup>a</sup>	<0.01
Number of days filled among users or time period, median d (IQR)	3–12 mo	23 (11–47)	25 (11–45)	33 (17–47)	0.05	0.2 <sup>a</sup>
	1–5 y	42 (22–76)	30 (16–80)	40 (12–135)	0.14 <sup>a</sup>	0.25 <sup>a</sup>
<b>HRT use</b>						
Filled at least 1 prescription, n (%)	3–12 mo	67 (2.9)	126 (15.6)	816 (60.6)	0.45 <sup>a</sup>	1.58 <sup>a</sup>
	1–5 y	196 (8.4)	207 (25.6)	792 (58.8)	0.47 <sup>a</sup>	1.26 <sup>a</sup>
Number of days filled among users or time period, median d (IQR)	3–12 mo	30 (16–48)	45 (26–73)	54 (31–90)	0.44 <sup>a</sup>	0.59 <sup>a</sup>
	1–5 y	71 (27–175)	134 (43–254)	197 (84–313.5)	0.12 <sup>a</sup>	0.32 <sup>a</sup>

HRT, hormone replacement therapy; IQR, interquartile range; OCP, oral contraceptive pill.

<sup>a</sup> Indicates a clinically meaningful difference between the groups.

Long. Hysterectomy and oophorectomy for endometriosis and pain-related outcomes. Am J Obstet Gynecol 2023.



**SUPPLEMENTAL TABLE 1****Canadian Classification of Health Interventions (CCI) surgical procedure codes**

CCI code	Description	Assumption of common endometriosis procedure
1.RM.89	Hysterectomy	Hysterectomy (abdominal, vaginal, laparoscopic)
2.RM.70.X	Inspection, uterus and surrounding structures	Diagnostic laparoscopy
2.OT.70	Inspection, uterus and surrounding structures	Diagnostic laparoscopy
2.RM.71.X and 2.OT.71	Biopsy of uterus and surrounding structures, biopsy of abdominal cavity	Biopsy of abdominal cavity
1.OT.72	Adhesiolysis, abdominal	Adhesiolysis/lysis of adhesions
1.RD.72	Adhesiolysis, tubal	Adhesiolysis/lysis of adhesions surrounding Fallopian tube
1.RM.87.X	Excision, partial uterus and surrounding structures including excision of aberrant endometrial tissue	Excision of endometriosis
1.RM.59.X	Ablation/cautery of endometriosis	Ablation/cautery of endometriosis
1.RB.87.X	Excision partial, ovary	Ovarian cystectomy
1.RB.72	Manual rupture and drainage of ovarian cyst	Drainage of ovarian cyst
1.RB.89.X	Excision total, ovary	Oophorectomy
1.RF.89.X, 1.RD.89.X	Salpingoophorectomy	Salpingoophorectomy
1.RF.87.X	Excision partial, fallopian tube	Salpingectomy
1.RF.89.X	Excision total, fallopian tube	Salpingectomy
1.RN.87.X	Trachelectomy	Total trachelectomy
1.RN.89.X	Partial trachelectomy	Partial trachelectomy
1.BF.59	Uterine nerve ablation, uterosacral nerve ablation	Presacral neurectomy, uterosacral nerve ablation

Long. Hysterectomy and oophorectomy for endometriosis and pain-related outcomes. Am J Obstet Gynecol 2023.

**SUPPLEMENTAL TABLE 2****International Diagnostic Codes (ICD) 9 and 10**

ICD-10	
N80	Endometriosis
N80.0, N80.1, N80.2, N80.3, N80.4, N80.5, N80.6, N80.8, N80.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N80.0 Endometriosis of uterus</li> <li>• N80.1 Endometriosis of ovary</li> <li>• N80.2 Endometriosis of fallopian tube</li> <li>• N80.3 Endometriosis of pelvic peritoneum</li> <li>• N80.4 Endometriosis of rectovaginal septum and vagina</li> <li>• N80.5 Endometriosis of intestine</li> <li>• N80.6 Endometriosis in cutaneous scar</li> <li>• N80.8 Other endometriosis</li> <li>• N80.9 Endometriosis, unspecified</li> </ul>
R10.2	Pelvic and Perineal Pain
R10.3	Pain localized to other parts of lower abdomen
D26	Benign neoplasm of the cervix uteri, corpus uteri, or other part of the uterus
D27	Benign neoplasm of the ovary
D28.7	Benign neoplasm of other and unspecified female genital organs
N83.2	Other and unspecified ovarian cysts
ICD9	
617	Endometriosis
625	Pain and other symptoms associated with female genital organs
625.0, 625.1, 625.2, 625.4, 625.5, 625.8, 625.9	Dyspareunia, Vaginismus, Mittelschmerz, Premenstrual tension syndromes, Pelvic congestion syndrome, Other, Unspecified
789.0	Other symptoms involving abdomen and pelvis – abdominal pain

ICD: International Classification of Diseases.

Long. Hysterectomy and oophorectomy for endometriosis and pain-related outcomes. Am J Obstet Gynecol 2023.

**SUPPLEMENTAL TABLE 3**

**Generic drug names of hormone replacement therapy, combined estrogen and progestin contraceptives and endometriosis hormonal suppression medications**

Oral and transdermal hormonal replacement therapy		
	Estrogen component	Progestin component
1	Estradiol	
2	Estradiol	Drospirenone
3	Estradiol	Levonorgestrel
4	Estradiol	Norethindrone acetate
5	Estradiol	Micronized progesterone
6	Conjugated estrogen	Micronized progesterone acetate
7	Conjugated estrogen	
8	Ethinyl estradiol	Norethindrone acetate
9		Medroxyprogesterone acetate
10		Progesterone
11		Micronized progesterone
12	Estradiol (transdermal)	
13	Estradiol (transdermal)	Norethindrone acetate (transdermal)
14	Ethinyl estradiol (transdermal)	Norelgestromin (transdermal)
Oral, transdermal, and transvaginal combined estrogen and progestin contraceptives		
	Estrogen component	Progestin component
1	Ethinyl estradiol	Desogestrel
2	Ethinyl estradiol	Cyproterone
3	Ethinyl estradiol	Drospirenone
4	Ethinyl estradiol	Ethinodiol diacetate
5	Ethinyl estradiol	Levonorgestrel
6	Ethinyl estradiol	Norethindrone acetate
7	Ethinyl estradiol	Norelgestromin

Long. Hysterectomy and oophorectomy for endometriosis and pain-related outcomes. Am J Obstet Gynecol 2023.

(continued)

**SUPPLEMENTAL TABLE 4**

**Reoperation by procedure type by whether the hysterectomy included USO or UO or BSO or BO**

Outcome	Main analysis				Sensitivity analysis (oophorectomy removed)			
	Total (n)	Group A	Group B	Group C	Total	Group A	Group B	Group C
		(Hyst Alone Hyst + BS)	(Hyst + USO/ Hyst + UO)	(Hyst + BSO/ Hyst + BO)		(Hyst Alone Hyst + BS)	(Hyst + USO/ Hyst + UO)	(Hyst + BSO/ Hyst + BO)
Total in cohort, n	4489	2335	808	1346	4232	2167	740	1325
Total requiring at least one reoperation, n (% of total)	474 (10.5)	304 (13.0)	99 (12.2)	71 (5.3)	217 (5.1)	136 (6.3)	31 (4.2)	50 (3.4)
Type of first reoperation	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Diagnostic laparoscopy only	54 (11.2)	35 (1.5)	10 (1.2)	9 (0.7)	39 (0.9)	24 (1.1)	9 (1.2)	6 (0.5)
Biopsy of abdominal cavity	19 (0.4)	13 (0.6)	≤5	≤5	9 (0.2)	7 (0.3)	≤5	≤5
Excision of endometriosis	37 (0.8)	18 (0.8)	7 (0.9)	12 (0.9)	20 (0.5)	8 (0.4)	≤5	10 (0.8)
Ablation/cautery of endometriosis	39 (0.9)	31 (1.3)	≤5	≤5	26 (0.6)	22 (1.0)	≤5	≤5
Ovarian cystectomy	34 (0.8)	25 (1.1)	≤5	≤5	22 (0.5)	16 (0.7)	≤5	≤5
Oophorectomy or salpingo-oophorectomy	179 (4.0)	109 (4.7)	56 (6.9)	14 (1.0)	—	—	—	—
Salpingectomy only	35 (0.8)	33 (1.4)	≤5	≤5	26 (0.6)	24 (1.1)	≤5	≤5
Total and partial trachelectomy	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5
Presacral neurectomy or uterosacral nerve ablation	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5
Release, ovary with fallopian tube	14 (0.3)	10 (0.4)	≤5	≤5	8 (0.2)	6 (0.3)	≤5	≤5
Adhesiolysis, abdominal or release, abdominal cavity	188 (4.2)	118 (5.1)	37 (4.6)	33 (2.5)	111 (2.6)	67 (3.1)	15 (2.0)	29 (2.2)

Long. Hysterectomy and oophorectomy for endometriosis and pain-related outcomes. Am J Obstet Gynecol 2023.

**SUPPLEMENTAL TABLE 5**  
Use of hormone replacement therapy after hysterectomy for endometriosis with bilateral salpingo-oophorectomy by age category

Secondary outcome	Time after index surgery	Hyst+BSO/Hyst+BO
Total, N (19–50 y)		1346
Filled at least one prescription, N (%)		
Total (19–50 y)	3–12 mo	816 (60.6)
	1–5 y	792 (58.8)
19–29	3–12 mo	25 (71.4)
	1–5 y	24 (68.6)
30–39	3–12 mo	234 (67.6)
	1–5 y	228 (65.9)
40–50	3–12 mo	557 (57.7)
	1–5 y	540 (56.0)
# of days filled among users /time period, median d (IQR)		
Total (19–50 y)	3–12 mo	54 (31–90)
	1–5 y	197 (84–313.5)
19–29	3–12 mo	61 (24–104)
	1–5 y	172 (59–604)
30–39	3–12 mo	54 (30–100)
	1–5 y	227 (102–373)
40–50	3–12 mo	54 (33–87)
	1–5 y	184 (79–286)

Long. Hysterectomy and oophorectomy for endometriosis and pain-related outcomes. Am J Obstet Gynecol 2023.

**SUPPLEMENTAL TABLE 6**  
Sensitivity analysis with vaginal hysterectomy patients removed showing the rate and frequency of reoperation and associated diagnostic codes according to whether the hysterectomy included a USO or UO or BSO or BO

Outcome	Total	Group A	Group B		Group C	
	(n=3793)	(n=1699)	(n=776)		(n=1318)	
	n (%)	n (%)	n (%)	P value (A vs B)	n (%)	P value (A vs C)
Patients requiring at least 1 reoperation	385 (10.1)	222 (13.1)	95 (12.2)	0.57	68 (5.1)	<.0001 <sup>a</sup>
Number of reoperations				0.14		.7
1	292 (75.8)	161 (72.5)	80 (84.2)		51 (75)	
2	74 (19.2)	46 (20.7)	14 (14.7)		14 (20.6)	
3	11 (2.8)	9 (4.0)	≤5		≤5	
4	6 (1.5)	≤5	0		≤5	
≥5	≤5	≤5	0		0	
Number of reoperations, mean (SD)	1.3 (0.7)	1.4 (0.7)	1.2 (0.4)		1.3 (0.6)	
	Min: 1	Min: 1	Min: 1		Min: 1	
	Max: 6	Max: 5	Max: 3		Max: 4	
Time to first reoperation, mean (SD), y	3.3 (3.0)	3.1 (3.0)	3.6 (3.3)		3.2 (3.0)	
	Min: 0.01	Min: 0.01	Min: 0.2		Min: 0.03	
	Max: 15.5	Max: 15.5	Max: 13.9		Max: 12.9	
Time to first reoperation, median (IQR), y	2.1 (1.1–4.5)	2.0 (1.1–4.4)	2.4 (1.3–4.9)	0.21	2.2 (1.0–4.3)	.86
Diagnostic codes associated with reoperation						
Endometriosis	109 (28.3)	66 (29.7)	23 (24.2)		20 (29.4)	
Pelvic pain	48 (12.5)	29 (13.1)	9 (9.5)		10 (14.7)	
Benign ovarian cyst	74 (19.2)	47 (21.2)	20 (21.0)		7 (10.3)	
Endometrioma	61 (15.8)	34 (15.3)	21 (22.1)		6 (8.8)	
Female pelvic peritoneal adhesions	139 (36.1)	83 (37.4)	36 (37.9)		20 (29.4)	
Postprocedural pelvic peritoneal adhesions	47 (12.2)	29 (13.1)	7 (7.4)		11 (16.2)	
Peritoneal adhesions (postprocedural/postinfection)	48 (12.5)	28 (12.6)	12 (12.6)		8 (11.7)	
Corpus luteum cyst	34 (8.8)	15 (6.8)	13 (13.7)		6 (8.8)	
Follicular cyst of ovary	23 (5.9)	10 (4.5)	11 (11.6)		≤5	
Removal of other organ (partial/total)	18 (4.7)	11 (4.9)	≤5		≤5	

IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

<sup>a</sup> Statistical significance.

Long. Hysterectomy and oophorectomy for endometriosis and pain-related outcomes. Am J Obstet Gynecol 2023.

**SUPPLEMENTAL TABLE 7**  
Sensitivity analysis with vaginal hysterectomy patients removed showing the crude and adjusted hazard ratios of Cox proportional hazard regressions and 95% confidence interval for reoperation during the study follow-up period

Study group	Main analysis		Sensitivity analysis (vaginal hysterectomy patients removed)	
	Crude hazard ratio (95% CI)	Adjusted hazard ratio <sup>a</sup> (95% CI)	Crude hazard ratio (95% CI)	Adjusted hazard ratio <sup>a</sup> (95% CI)
Hysterectomy +BSO or BO	0.38 (0.29–0.49)	0.42 (0.32–0.55)	0.35 (0.27–0.46)	0.41 (0.31–0.54)
Hysterectomy +USO or UO	0.94 (0.75–1.18)	0.94 (0.74–1.19)	0.91 (0.72–1.16)	0.94 (0.73–1.20)
Hysterectomy alone	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)

BO, bilateral oophorectomy; BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; CI, confidence interval; UO, unilateral oophorectomy; USO, unilateral salpingo-oophorectomy; Ref, referent.

<sup>a</sup> Adjusted for age at index surgery, income, year of index surgery, previous surgery for endometriosis (before index surgery), and route of index surgery.

Long. Hysterectomy and oophorectomy for endometriosis and pain-related outcomes. Am J Obstet Gynecol 2023.

## Endometrium Kanserinde Fertilite Koruyucu Tedavi: Esgo/eshre/esge Kilavuzları

ESGO/ESHRE/ESGE GUIDELINES FOR THE FERTILITY-SPARING TREATMENT OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CARCINOMA  
RODOLAKIS A, SCAMBIA G, PLANCHAMP F, ACIEN M, DI SPIEZIO SARDO A, FARRUGIA M, GRYNBERG M, PAKIZ M, PAVLAKIS K, VERMEULEN N, ZANNONI G, ZAPARDIEL I, MACKLON KLT. INT J GYNECOL CANCER. 2023 FEB 6;33(2):208-222. DOI: 10.1136/IJGC-2022-004047. PMID: 36746507.

Özetleyen: **Dr. Burak Giray**

Link: <https://ijgc.bmj.com/content/33/2/208.long>

### GİRİŞ

Endometriyal karsinomun standart tedavisi cerrahidir ve bilateral salpingoofektomi ile total histerektomi ve gerekirse lenf nodu diseksiyonunu kapsar. Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO), Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Avrupa Patoloji Derneği'nin (ESP) yakın tarihli kanıta dayalı kılavuzları, endometriyal karsinomda tanı ve tedaviyle ilgili konular hakkında multidisipliner bir yaklaşımla kapsamlı bilgi sağlamaktadır. Fertilite koruma tedavileri ve fertiliteyi korumanın yönetimi ve takibine yönelik çalışmaları ele alırken, fertilite koruyucu tedavi konusundaki rehberliğin daha da genişletilmesinin uygun olduğu düşünüldü. ESGO, Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Avrupa Jinekolojik Endoskopi Derneği (ESGE) arasında kanıta dayalı kılavuzlar geliştirmeyi amaçlayan bir ortak çalışma oluşturuldu.

Kılavuzların kanıta dayalı olmasını sağlamak için, 2016'dan beri yayınlanan ve sistematik bir araştırmayla belirlenen literatür gözden geçirilmiş ve eleştirel olarak değerlendirilmiştir. Herhangi bir bilimsel kanıtın yokluğunda öneriler profesyonel deneyime ve fikir birliğine dayanmaktadır. Kılavuzlar bu nedenle mevcut en iyi kanıtlara ve alanında uzmanların fikir birliğine dayanmaktadır. Bu makalede kısa başlıklar altında rehber önerileri yazılacaktır.

### HASTA SEÇİMİ

Endometriyal karsinomda fertilite koruyucu tedavi, üreme potansiyelinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine dayalı olarak seçilen hasta grubu için bir seçenektir. Fertilite koruyucu tedaviler, özellikle erken evre olan, metastatik hastalığı olmayan kadınlarda uygulanmalıdır. Hasta değerlendirmesinde, üreme potansiyelini ve ayrıca uterusun durumu da dahil olmak üzere hastanın başarılı bir hamilelik geçirme potansiyelini etkileyen risk faktörleri de dikkate alınmalıdır.

### Genel öneriler

- Hamilelik isteği olan genetik sendromlu hastalar özel danışmanlık almalıdır (V, A).
- Gebelik isteyen tüm hastalara jinekolojik onkologlar, infertilite uzmanları, patoloğlar ve radyologlardan oluşan multidisipliner bir ekiple ortak değerlendirme ve danışmanlık önerilmelidir (V, A).

### Üreme Potansiyeli

- Fertilite koruyucu tedaviden önce üreme potansiyelinin değerlendirilmesi için infertilite uzmanlarına konsülte edilmelidir (V, B).

### Yaş Sınırları

- Yaş arttıkça kendi ovumları ile canlı doğum yapma şanslarının azaldığı konusunda danışmanlık verilmelidir (II, A).

## Sağlık Durumu, Obezite

- Endometriyal karsinom için fertilite koruyucu tedaviyi takiben, aşırı kilolu ve obez kadınlarda kilo kaybı veya sağlıklı bir BMI'nin sürdürülmesi, gebelik (doğal veya yardımcı üreme tekniklerinden sonra) ve canlı doğum şansını artırmak için önemlidir. Bu nedenle, aşırı kilolu ve obez kadınlarda kilo verdirilmesi veya fertilite koruyucu tedaviden sonra sağlıklı bir BMI'nin mümkün olan en kısa sürede sürdürülmesi şiddetle tavsiye edilir (II, A).

## Lynch Sendromu

- Eşlik eden olası başka kanser varlığı araştırılmalıdır (II, A).
- Hastalar, diğer hastalara kıyasla daha yüksek nüks riski konusunda bilgilendirilmelidir (II, A).
- Lynch sendromlu kadınlarda fertilite koruyucu tedavi, vaka bazında tartışılmalıdır (II, A).

## TÜMÖRÜN KLİNİKOPATOLOJİK KARAKTERİ

Endometriyal hiperplazi ve endometriyal karsinomun patolojik tanısı, tedavi kararları için kritik öneme sahiptir; bu nedenle, teşhis hataları hasta sonuçlarını güçlü bir şekilde etkileyebilir. Endometriyal örneklemeye, özellikle düşük/orta dereceli tümörlerde (G1-G2), erken evre endometrial karsinomda, son cerrahi örneğe kıyasla tümör derecesini tahmin etmede suboptimal bir doğruluğa sahiptir. Bu nedenle, endometrial karsinomda uterusun korunmasıyla ilişkili riski en aza indirmek için ikinci bir uzman patoloğun görüşü önemlidir.

## Deneyimli Bir Histopatolog Tarafından İlk Patolojinin İncelenmesi

- Fertilite koruyucu tedavi düşünülüyorsa, deneyimli bir histopatolog tarafından ikinci bir görüş istenmesi önerilir (III, A).
- G1, G2, G3 derecelendirme sistemi önerilir (III, A).
- Teşhis amacıyla immünohistokimyanın (PTEN, ARID1A, vb.) kullanılması önerilmez (IV, D).

## Tümör Diferansiyasyonu

- Miyometrial invazyonu olmayan ve risk faktörleri olmayan grade 1, evre IA endometrioid tip endometrial karsinomlu hastalarda fertilite koruyucu tedavi düşünülebilir (V, A).
- Grade 2 endometrioid endometriyal karsinom için kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle fertilite koruyucu tedavi vaka bazında tartışılmalıdır (IV, C).

## Güvenilir Bir Histopatolojik Tanı Oluşturmak

- Endometriyal karsinom tanısını doğrulamak için körlemesine biyopsi yerine histeroskopik endometriyal biyopsi tercih edilir (III, A).

## Miyometriyal İnvazyon

- Endometrial karsinomlu hastalarda miyometriyal invazyonun ameliyat öncesi değerlendirmesi, uzman bir radyolog tarafından MR veya transvajinal ultrason kullanılarak yapılmalıdır. Mümkün olan en yüksek doğruluğa ulaşmak için MR için standartlaştırılmış yüksek kaliteli protokoller kullanılmalıdır (III, A).
- BT, endometrial karsinomlu hastalarda miyometriyal invazyonun ameliyat öncesi değerlendirilmesinde kullanılmamalıdır (III, A).

## Ekstra-uterin Hastalığın, Metastatik Hastalığın ve Senkron Tümörlerin Dışlanması

- Pelvik veya paraaortik lenf düğümlerini ve uzak metastazları tespit etmek için MRI veya BT taraması önerilir (II, B).
- Adneksiyel tutulum pelvik MR veya transvajinal ultrason ile ekarte edilmelidir (II, B).

## TEDAVİ

Endometriyal karsinom ve onun öncüsü olan endometrial hiperplazi için fertilite koruyucu tedavinin temeli, geleneksel olarak aralıksız progesteron bazlı tedavidir. Bugüne kadar, endometriyal hiperplazi veya grade 1 endometrioid endometriyal karsinomlu kadınlarda farklı tedavi türlerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur.

### İlaç Seçimi

- Histeroskopik tümör rezeksiyonu ve ardından oral progestinler ve/veya levonorgestrel- rahim içi araçtan oluşan kombine bir yaklaşım, diğer tedavi seçenekleriyle karşılaştırıldığında hem tam yanıt oranı hem de canlı doğum oranı açısından en etkili fertilite koruyucu tedavidir (II, B).
- Gonadotropin salgılayan hormon analogları birinci basamak tedavi olarak kabul edilmemelidir (II, B).

### Histeroskopik Rezeksiyonun Rolü

- Rezeksiyon materyalinde erken ve fokal miyometriyal invazyondan (1-2 mm) şüpheleniliyorsa, vaka bazlı fertilite koruyucu yaklaşım tartışılabilir. Bu durumda, tam histeroskopik lezyon rezeksiyonu, ardından oral progestinler ve/veya levonorgestrel-rahim içi araç, fertilite koruyucu tedavi olarak önerilebilir (IV, C) (**Şekil 1**).

### Progestin Dozu

- 160–320 mg/gün dozunda oral megestrol asetat veya 400–600 mg/gün dozunda medroksiprogesteron asetat önerilir (III, B).
- Tek başına veya oral progestinlerle kombinasyon halinde 52 mg levonorgestrel-rahim içi araç güvenli ve etkili bir yaklaşımdır (III, B).

### Tedavi Süresi

- Önerilen tedavi süresi 6-12 aydır ve bu süre içinde tam bir yanıt alınması beklenir (III, B).
- Tam yanıt elde etmek için maksimum süre 15 ayı geçmemelidir (IV, C).
- 6 ayda herhangi bir yanıt alınamaması durumunda, yönetimin duruma göre uyarlanması için multidisipliner danışmanlık önerilir (IV, B).

### Tedaviye Yanıt (Kısmi Yanıt, Tam Yanıt, Yanıtsız)

- Hem en yüksek tam yanıt oranını hem de en yüksek canlı doğum oranını elde etmek için histeroskopik rezeksiyonun ardından oral ve/veya rahim içi araç yoluyla progestinlerin uygulanması önerilir (II, B).
- Fertilite koruyucu tedavi sırasında kilo kontrolü, yanıt şansını artırmak için şiddetle tavsiye edilir (II, A).

### Hemen Gebe Kalmak İsteyen veya İstemeyen Hastalarda İdame Tedavisi ile Takip

- Fertilite koruyucu tedavinin başarısını değerlendirmek için en az 3 ay arayla tam yanıt gösteren iki ardışık endometriyal biyopsi gereklidir (IV, C).
- Gebelik planlanana kadar idame tedavisi ile takibin değerlendirilmesi için tam yanıt zorunludur (II, A).
- Her 3 ayda bir pelvik muayene ve ultrason taraması önerilir (IV, B)
- Endometriyal histolojik değerlendirme görüntüleme sonuçlarına göre histeroskopi ile 3-6 ayda bir yapılmalıdır (IV, B) (Resim 1).
- MR vaka bazında değerlendirilebilir (IV, C).

## Gebelik

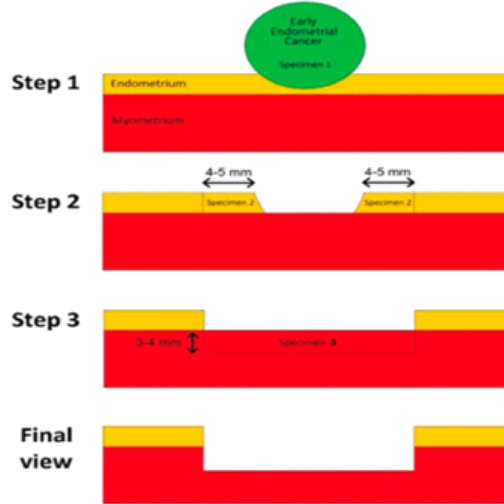
- Endometriyal hiperplazi veya endometriyal karsinom için fertilite koruyucu tedavi gören kadınlar, tam yanıt alınır alınmaz gebe kalmayı aktif olarak hedeflemeye teşvik edilmelidir (V, B).
- Başarı oranını artırmak ve nüks riskini artırmadan gebelik aralığını kısaltmak için yardımcı üreme teknolojisi düşünülmelidir (III, B). Bununla birlikte, üreme potansiyeli iyi olan kadınlarda belirli bir süre içinde (6-9 ay) doğal yolla gebe kalma düşünülebilir (V, C).
- Multidisipliner bir ekip tarafından yakın izlem sürdürülmeli ve doğumdan sonra ameliyatı reddeden ve birinci gebelikten hemen sonra ikinci gebeliğini planlamayan kadınlara levonorgestrel-rahim içi araç ile idame tedavisi önerilmelidir (III, B).

## Fertilite Koruyucu Tedavi Sonrası Nüks Oranı

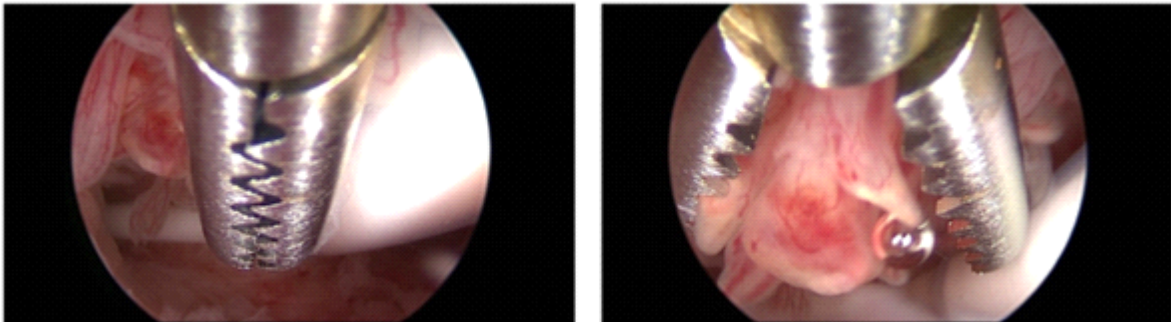
- Endometriyal karsinom için fertilite koruyucu tedaviden sonra nüks riski, progestinler ve levonorgestrel-rahim içi araç için eşit gibi görünmektedir (II, B).

## Tamamlayıcı Cerrahi

- Yanıt vermeyen hastalarda, gebe kalamama durumunda, nüks veya hastalık ilerlemesi durumlarında hastalara cerrahi önerilir (II, A).
- Fertiliteyi koruma isteği güçlü olan hastalar için, vaka bazında ikinci bir konservatif yaklaşım düşünülebilir (IV, B).
- Doğum tamamlandıktan sonra histerektomi önerilir (II, A).
- Overlerin alınması vaka bazında değerlendirilmelidir (III, B).



Şekil 1: Fokal endometriyal karsinomun histeroskopik rezeksiyonunun şematik gösterimi.



Resim 1: Levonorgestrel-rahim içi araç yerinde iken grasper ile histeroskopik endometriyal biyopsi.

## ÖZEL DURUMLAR

Mevcut az sayıda çalışma ve yetersiz kanıtı rağmen, erken evre G2 endometrioid adenokarsinomu (evre IA G2 endometrial karsinomu) ve minimal miyometriyal invazyon olan (1- 2mm) iyi diferansiye G1 endometrioid adenokarsinomlu kadınlarda konservatif tedavi düşünülebilir. Bu bulguların her ikisi de geçmişte konservatif tedavi için dışlama kriterleriydi. Endometrial histeroskopik rezeksiyon ve ardından oral/intrauterin salınan progestinler veya gonadotropin salınan hormon analoglarından oluşan kombine tedavi, bu kadınlarda uygulanabilmekte ve güvenli görünmektedir.

Pozitif östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü durumu, tip I endometriyal karsinomlu hastaların çoğunda daha olumlu bir sonuçla ilişkilidir. Ancak, bunların prognostik önemi evrensel olarak kabul edilmemiştir ve belirsizliğini korumaktadır.




























### Östrojen ve/veya Progesteron Reseptörlerinin Durumu

- Östrojen ve progesteron ekspresyonu, konservatif tedavide yanıtın öngörücüsü gibi görünmektedir ve hasta danışmanlığı için yararlı olabilir (III, C).
- Östrojen ve progesteron ekspresyonunun olmaması fertilitte koruyucu tedavi için bir kontrendikasyon değildir (III, C).

### Erken Başlangıçlı Endometriyal Karsinomun Moleküler Profili ve Tedaviye Yanıt ile Korelasyonu

- Fertilitte korumak isteyen, grade 1, düşük evreli endometriyal karsinomlu tüm genç hastalarda moleküler sınıflandırma (ProMisE) önerilmelidir (IV, B).
- Lynch sendromu açısından yüksek risk taşıyan hastaları belirlemek için mismatch repair-deficient (MMR-d) tümörlerin belirlenebilmesi için immünohistokimyasal değerlendirme şarttır (III, A).
- Lynch sendromu saptanırsa, hastalara ek kanser gelişme riski konusunda uygun danışmanlık verilmelidir (III, A).
- p53abn fenotipli bir tümörde, MSH-H ve POLE mutasyonu testi düşünülmelidir (III, A).
- Copy number high (p53abn) tümörleri olan kadınlarda konservatif tedavi uygun olmayacaktır (IV, D).



-  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