



TJODist Bülteni

Şubat 2024

Başkandan



Değerli Meslektaşlarım,

Herkese merhaba, 12 Şubat 2024'te TJOD İstanbul Şubesi genel kurulu gerçekleştirildi. Bu genel kurulda, 2024-2027 yılları arasında TJOD İstanbul Şubesi'nin yeni yönetim ve denetim kurulu üyeleri ve delegeleri demokratik bir süreçle seçildi. Yeni dönemde görev alacak yönetim ve denetim kurulu asil üyeleri ve delegeler aşağıda belirtilmiştir.

Öncelikle, 2021-2024 döneminde başkanlık görevini üstlenen kıymetli **Prof. Dr. Recep Has** ve yönetim kurulu üyelerine, ortaya koydukları başarılı performans ve özverili çalışmaları için yeni dönem yönetim kurulu adına teşekkür ederim.

TJOD İstanbul Derneği, 1925 yılında atılan sağlam temelleri ve 1997 yılında ilk başkan **Prof. Dr. Hasan Serdaroğlu** liderliğinde kurulan güçlü bir geleneğe sahiptir. Derneğimiz, ülkemizde kadın hastalıkları ve doğum alanında öncü bir rol üstlenmiştir. Amacımız, 2024-2027 döneminde **TJOD İstanbul Derneği**'nin uzun yıllardır sürdürdüğü akademik kimliği ve etik duruşunu daha da güçlendirmek ve bu çerçevede katkı sağlamaktır.

Bu yeni dönemde, yönetim kurulu olarak görev almaktan duyduğumuz onur ve heyecanı belirtmek isterim. Unutulmamalıdır ki, "**kişiler geçici, kurumlar kalıcıdır**". Bu nedenle, geçmişten bugüne emek veren tüm başkan ve yönetim kurulu üyelerine minnettarlığımı sunarım.

Önümüzdeki üç yıl içinde, İstanbul'daki tüm kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının iş birliği ve katkılarıyla daha iyi bir gelecek inşa etmek temennimizdir. Huzurlu, mutlu ve bilimin her zaman önde olduğu bir dönem dilerim.

Saygılarımızla

TJOD İstanbul Şubesi Yönetim Kurulu Adına

Başkan

PROF. DR. ENGİN ORAL



TJODist Bülteni

12.02.2024

Konu: Yönetim Kurulu, Denetim Kurulu'nda Yapılan Değişiklik

Sayı :128

TÜRK JİNEKOLOJİ VE OBSTETRİK DERNEĞİ İSTANBUL ŞUBESİ

Değerli Üyelerimiz,

2021-2024 dönem başkanı Dr. Recep Has ve yönetim Kuruluna gösterdikleri başarılı yönetim için teşekkür ederiz. Derneğimizin 12.02.2024 tarih ve 128 sayılı yönetim kurulu kararı ile Yönetim Kurulu, Denetim Kurulu üyeliklerinde değişiklik yapılmıştır. Derneğimizin en son Yönetim, Denetim kurulunu/kurullarını oluşturan üyelerin açık kimlikleri ve seçildikleri görevler aşağıda belirtilmiştir.

Bilgilerinize arz ederim.

Yönetim Kurulu Adına
Engin ORAL

YÖNETİM KURULU ASİL ÜYELER

Engin ORAL - Başkan
Samet TOPUZ- 2. Başkan
Ayşe SEYHAN- Genel Sekreter
Abdullah Serdar AÇIKGÖZ- Sayman
Özlem DURAL
Hakan ERENEL
Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN
Veli MİHMANLI
Özlem PATA
Hale GÖKSEVER ÇELİK
Süleyman SALMAN

GENEL KURUL DELEGE ASİL ÜYELER

Atıl YÜKSEL
Recep HAS
Macit ARVAS
Fuat DEMİRKIRAN
Faruk BUYRU
Bülent URMAN
Ramazan MERCAN
Samet TOPUZ
Halil ASLAN
Fehmi YAZICIOĞLU
Gökhan YILDIRIM
Rıza MADAZLI
Barış ATA
Funda Güngör UĞURLUCAN
Cenk YAŞA
Faruk KÖSE
Metem GÜNGÖR



TJODist Bülteni

Editörden



Değerli Meslektaşlarım,

11 Şubat 2024 tarihinde TJOD İstanbul Avrupa Şubesi seçimleri yapıldı ve bu seçimin sonunda yeni Yönetim Kurulumuz görevi devraldı. Ağustos 2021- Şubat 2024 tarihleri arasında görev yapmış olan başta Başkanımız Sayın **Prof. Dr. Recep Has** olmak üzere tüm Yönetim Kurulu üyelerine teşekkür ederiz. Bundan sonra da yeni başkanımız **Prof. Dr. Engin Oral**'ın önderliğinde yeni Yönetim Kurulu olarak azimle ve şevkle şubemizin akademik faaliyetlerine devam edeceğiz.

İlgiyle takip edilen bültenimizin editörlüğünü, bu dönemde Sayın **Prof. Dr. Özlem Dural** ve **Doç. Dr. Hakan Erenel** üstlenecekler. Kendilerine başarılar diliyorum.

Bu ay Bültenimizde sevgili Hocam **Prof. Dr. Lemi Ergin İbrahimoğlu** ile bir röportaj gerçekleştirdik. Hocamızın hobilerinden, aktif emeklilik hayatından ve ilginç meslek seçimi öyküsünden bahsettiği röportajı keyifle okuyacağınıza inanıyorum. Röportajı yapan **Dr. Emircan Ertürk**'e teşekkür ederim.

Bültenimizin bu sayısında **Dr. Tuğba Saraç Sivrikoz** gebelik ve postpartum dönemde karşılaştığımız maternal psikolojik sorunlar ile ilgili ACOG 2023 kılavuzunu özetledi. **Dr. Halime Çalı Öztürk** kontrollü ovaryen stimülasyona letrozol eklenmesinin etkilerini değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analiz özetledi. **Dr. İnci Sema Taş**, ağrılı mesane sendromu olan kadınlara sağlık personellerinin yaklaşımı ile ilgili kalitatif bir değerlendirme özetledi. **Dr. Atahan Toyran** endometrial karsinosarkomlara yaklaşım ile ilgili bir konsensüs raporu özetledi. **Dr. Ayşe Özge Şavklı** ise levonorgestrel salgılayan intrauterin sistemin meme kanseri riskine etkisi ile ilgili sistematik bir derleme ve meta-analiz özetledi.

Şubat ayında bültene katkıda bulunan Dr. Emircan Ertürk, Dr. Halime Çalı Öztürk, Dr. Tuğba Saraç Sivrikoz, Dr. Ayşe Özge Şavklı, Dr. İnci Sema Taş ve Dr. Atahan Toyran'a teşekkür ederim.

Bülten editörlüğüne devam ettiğim sürece tam 15 Bülten ile sizlerle buluştuk. Bu süreç içinde katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Recep Has, tüm Yönetim Kurulu üyeleri ve 26 kişilik dev Bülten Grubu kadromuza çok teşekkür ederim. İyi bir iş çıkardığımıza ve yeni dönemde daha da iyi olacağına inanıyorum.

Şubemizin diğer akademik faaliyetlerinde görüşmek üzere, sizleri saygıyla selamlıyorum.

DR. FUNDA GÜNGÖR UĞURLUCAN

TJODist Bülteni

Tjod İstanbul Yönetim Kurulu //



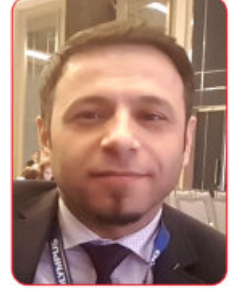
Dr. Engin Oral
Başkan



Dr. Samet Topuz
2. Başkan



Dr. Ayşe Seyhan
Genel Sekreter



Dr. A. Serdar Açığöz
Sayman



Dr. Özlem Dural



Dr. Hakan Erenel



Dr. Funda Güngör Uğurlucan



Dr. Veli Mihmanlı



Dr. Özlem Pata



Dr. Hale Göksever Çelik



Dr. Süleyman Salman

TJODist Bülteni

Bu Sayımıza Katkılarından Dolayı Teşekkürler

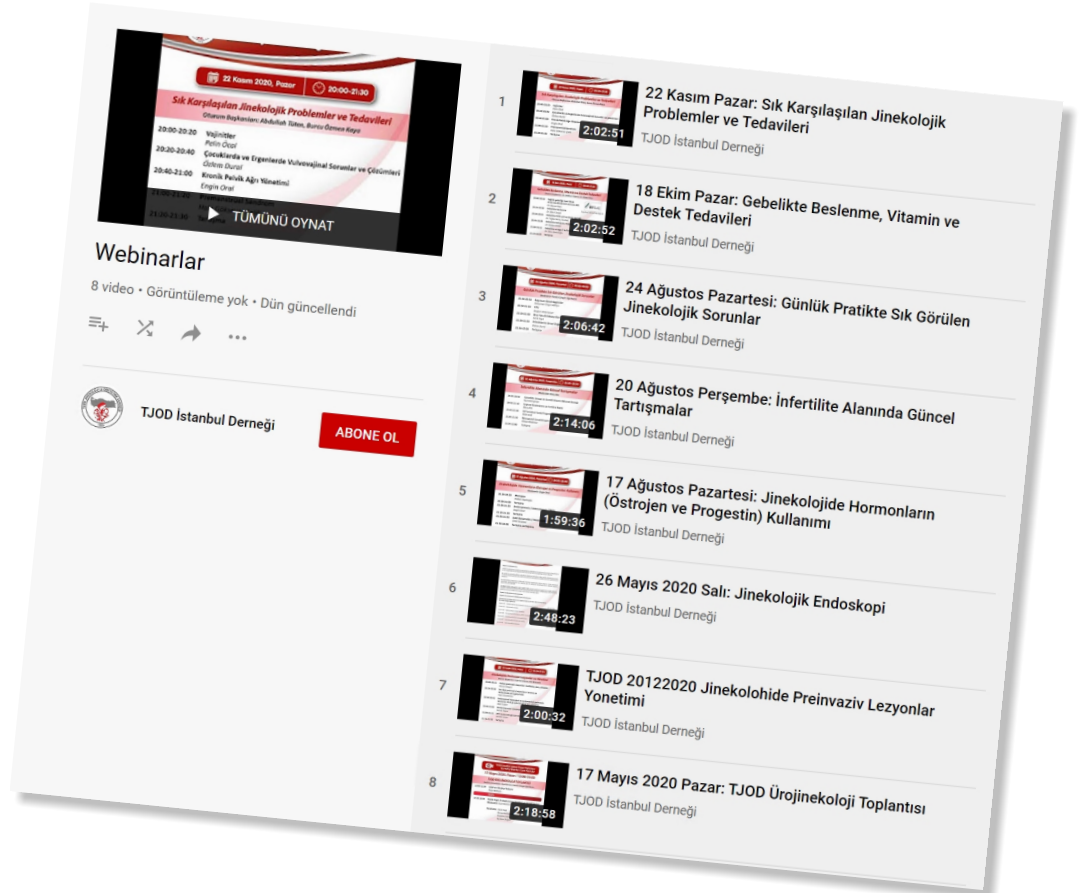
Soyadı Sırasıyla

DR. EMİRCAN ERTÜRK
DR. HALİME ÇALI ÖZTÜRK
DR. TUĞBA SARAÇ SİVRİKOZ
DR. AYŞE ÖZGE ŞAVKLI
DR. İNCİ SEMA TAŞ
DR. ATAHAH TOYRAN



Youtube Kanalımıza **abone** olabilirsiniz.

Webinarların **tekrarını izleyebilirsiniz.**



TJODist Bülteni

Hocamızla Söyleşi

PROF. DR. LEMİ ERGİN İBRAHİMOĞLU

HAZIRLAYAN: DR. EMİRCAN ERTÜRK

Hocam öncelikle söyleşi talebimizi kabul edip zaman ayırdığınız için TJOD İstanbul Şubesi adına teşekkürlerimi sunuyorum. Bize kendinizi tanıtip eğitim ve meslek hayatınızdan bahseder misiniz? Doktor ve kadın hastalıkları ve doğum hekimi olmaya nasıl karar verdiniz?

Genelde sağlıksız geçen çocukluk yıllarım olmuştu. 1960'lı yıllarda ağır bir kızamık enfeksiyonu geçirmiştım ve sonrasında 7-8 yıl süren tekrarlayan tonsillit atakları ve doktor fobisi yerleştiğini anımsıyorum. Sonunda operasyon endikasyonlarının çok zor verildiği o dönemlerde tonsillektomi operasyonu geçirmiştım. Farkında olmadan bu travma beni hekimlikten uzaklaştırma yerine yakınlaştırmış diye düşünüyorum.

Tıp eğitimi döneminde de staj döneminde Süleymaniye Doğumevi'nde bana insiyatif kullandıran bir asistan ağabeyin doğum yaptırtması zannedersen hasta doktor ilişkisinin bu büyüsünü bana aşıladı. Aslında o zamana kadar çocukluk travmam olan KBB uzmanlığı ağır basıyordu.1980 yılında açılan İTF Kadın Doğum Kliniğinde kadroya müracaat ederek sınava girdim ve 1980 Aralık ayında asistanlık görevime başladım.

Sizi perinatolojiye yönelten ne oldu?

Aslında cerrahiyi seven bir uzmandım ve hala çok seviyorum. Gerek jinekolojik ve gerekse onkolojik vakalardan keyif alan bir uzmanlık ve başasistanlık dönemi geçirdim.

1989 yılında Doçentlik sınavı sonrasında kliniğimizde bölümleşmeye gidilirken Onkoloji departmanı ön kararım olmasına rağmen klinikte çalışma arkadaşlığı ve yeni teknolojinin tıp bilimi ile sentezi (ultrasonografi) ve Kypros Nicolaidis ile özel arkadaşlığım bu bilim dalına doğru eğilimimi sağladı.

Meslek hayatınızda başınıza gelen ve sizin hayatınızı etkileyen anlarınızdan örnek verebilir misiniz?

Klinikte ve Türkiye'de ilk defa uygulamaya başladığımız İmmunize Rh vaka tedavileri esnasında bir vakanın eşi beni etkilemişti. Faruk olduğunu anımsadığım bu eş durumundaki kişinin bir eli silahlı bir mafya babası olduğunu öğrendim. Bulmasını istediğimiz 0 Rh negatif kana sahip olan 50 kişiyi hastaneye diziyordu. Sonuçta 4 kayıp sonrasında, 6-7 aralıklı transfüzyon sayesinde bir oğlu olmuştu ve doğum sonrası odama gelip masaya bir tabanca koyarak 'Hocam, bundan sonra ben ve tabancam emrine amadeyiz. Artık dünya ahiret kardeşim demişti.' Nasıl bir tehlikeli adamın eşini tedavi ettiğimi sonradan iliklerime kadar hissetmişim.

Müzik ve tenisle ilgilendiğinizi biliyoruz. Başka özel ilgi alanlarınız ve hobileriniz var mıdır?

Evet, hayatım boyunca boş zamanlarımda müzik ve spor ile ilgilendim. Lise yıllarımda voleybol ve basketbol oynadım. Tenis ve kayak şu anda favori spor dallarım. Bu arada gitar ve bateri enstrümanları çalıyorum. Prof. Dr. Tarık Terzioğlu ile İki Yaka Müzik Grubu kurduk ve arada Yunanca ve Türkçe şarkılardan oluşan bir repertuarımızı icra ediyoruz.

TJODist Bülteni

İstanbul Tıp Fakültesi'nden emekli olduktan sonra emeklilik hayatınızdan bahsedebilir misiniz?

Hala muayenehane hekimliğine devam ediyorum. Müzik de oldukça yoğun zamanımı alıyor. Bu arada yeğenimle birlikte balık ithalatı ve ihracatı şirketimizde ticaret ile uğraş veriyorum.

Hızla değişen sağlık sistemi ve hekimler üzerinde artan medikolegal problemler sonucunda kadın hastalıkları ve doğum hekimliğinin günümüzde gelmiş olduğu noktayı nasıl değerlendiriyorsunuz?

Herhalde son yıllarda hekimler üzerine bu kadar ağır baskıların olduğu bir dönem olmamıştır. Talebelik yıllarımda Tam Gün Yasasını anımsıyorum ama bu dönem kadar hem sağlık tehdidi hem de mesleğini liberal bir şekilde yapma özgürlüğünün kısıtlandığı bir dönem hatırlamıyorum.

Hepimizin yetiştiği kurumlarımızın ödeneksizlik ve siyasi, liyakatsiz kadrolaşma ile etkisizleştirilmesini kabul edilemez olarak addediyorum. Hekimlere yapılan saldırıları, mobbingleri şiddetle kınıyorum ve örgütlü mücadelelerin verilmesi konusunda hemfikirim.

Son olarak okuyucularımıza ve hekimlere iletmek istediğiniz mesajınız nedir?

Tüm genç nesil hekim arkadaşlarıma, etik değerlere bağlı kalarak bu mesleğe yapılan haksızlıklara karşı dik durup direnmelerini tavsiye ediyorum. Bu kötü dönemin sona ereceğine olan inancım tamdır. Gençlerin yüzlerini bu ülkenin kurucusu olan ve daima ışığı ile bizi aydınlatan Atatürk'e dönmelerini ve Atatürk değerlerinden yararlanmalarını diliyorum.

Gebelik Ve Postpartum Dönemde Maternal Zihinsel Ve Davranışsal Bozukluklar, Etkilerinden Korunma, Yönetimi Ve Tedavisi

TREATMENT AND MANAGEMENT OF MENTAL HEALTH CONDITIONS DURING PREGNANCY AND POSTPARTUM
ACOG KLİNİK KILAVUZU HAZİRAN 2023

ÖZETLEYEN: DR. TUĞBA SARAÇ SIVRIKOZ

Amaç:

Bu kılavuzda gebelik ve laktasyon dönemindeki maternal ruh sağlığını tedavi etmek için psikiyatrik ilaçların güvenliğine ve etkinliğine ilişkin kanıtlar değerlendirilerek, depresyon, anksiyete ve anksiyete ile ilişkili bozukluklar, bipolar bozukluk ve akut psikozun gebelikteki yönetiminin derlenmesi amaçlanmıştır. Tarama ve teşhis konusunda daha detaylı bilgi için Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Topluluğu (American College of Obstetrics and Gynecology; ACOG)'nun yayınladığı 4 Numaralı Klinik Uygulama Kılavuzu, "Gebelik ve Doğum Sonrası Ruh Sağlığı Durumlarının Taranması ve Tanısı" başlıklı içerik de ayrıca okunmalıdır.

Giriş

Perinatal maternal ruh sağlığı, depresif, anksiyete, bipolar, travmayla ilişkili duygu durum bozuklukları ve psikotik bozukluklar dışında, bunlarla sınırlı olmamak üzere çok çeşitli hastalık grubunu içermektedir. Bu klinik durumlar gebelikten önce ortaya çıkmış olabileceği gibi, gebelikten sonra da tanı konulabilir. Klinik olarak başlangıcının gebelikten önce mi yoksa gebelik döneminde mi meydana geldiğine bakılmaksızın, gebeliği veya doğumdan sonraki 12 ayı etkileyebilir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) 2021 verilerine göre psikolojik bozukluklar kadınların %27.2'sinde saptanırken, erkeklerin %18.1'inde görülmektedir. Gebelikte ya da doğumdan sonra her beş kadından biri psikolojik bozukluk yaşayabilmektedir. Bu sebeple klinisyenlerin, obstetrik bakımda ruhsal problemlerin ele alınışına ve tedavisine de gereken özeni göstermesi gerekmektedir.

Mevcut sıklığına rağmen pek çok psikolojik bozukluk gebelikte tedavi edilmemekte veya gerekli optimal tedavi verilmemektedir. Ancak uygun veya gerektiği gibi tedavi edilmediği durumlarda, psikolojik, davranışsal, ebeveyn olma hali ile ilgili sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bu durumda hem fetüsü veya yenidoğanı, partnerini veya varsa diğer çocuğu da etkileyebilecek davranışsal problemler ortaya çıkmaktadır. Kadın Doğum hekimi, mevcut klinik durumu anlama, dinleme, yönetme ve gerekiyorsa tedaviye yönlendirme konusunda gerekli yetilere sahip olmalıdır.

Depresif Bozukluklar

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-5, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition)-5'e göre perinatal depresyon, 'başlangıç zamanı belli olan major depresyon' olarak tanımlar. Bu süreç gebelikte yeni başlamış olan veya doğum sonrası ilk 4 ayda (bazı klinisyenlere göre ilk 12 ay) bulgu veren depresyon semptomlarını kapsamaktadır. Gebelikte ortaya çıkan bu ruhsal bozukluklar iki durum hakkında farkındalık kazanılmasına neden olmuştur. Bunlardan biri, gebeliğin kadını depresyondan korumaması, ikincisi de gerek gebeliğin gerekse doğumun kadın hayatında ruhsal bozukluklar için nasıl predispozan faktör olduğunu göstermesidir. Ayrıca gebelikte depresyonun tedavisi asla hafife alınmamalıdır, gebelik veya postpartum dönemde doğru tedaviyi almamış olan kadınların, bu duygusal bozuklukları postpartum 3 yıla kadar sürebilmektedir.

Bipolar Duygu-Durum Bozuklukları

Bipolar bozukluklar tipik olarak, geç adölesan veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Dolayısı ile, semptomu olan kişiler çoğunlukla reproduktif dönemde tanı almaktadırlar. Bipolar bozuklukların farkında olmak oldukça önemlidir, çünkü gebelik ve doğum hipomanik/manik ataklar için en önemli predispozan faktördür. Ayrıca bipolar bozukluğu olan reproduktif çağıdaki kadınlarda, postpartum dönemde psikiyatrik nedenlerle hastane yatış riski, hayatlarının diğer dönemleriyle karşılaştırıldığında belirgin olarak artmıştır.

Bipolar bozukluklar Tip I ve II olarak incelenirler. Tip I'de psikotik semptomlarla beraber manik ataklar görülürken, Tip II'de psikotik semptomlar olmadan hipomanik ataklar hakimdir. Kadınlarda depresif polaritesi yoğun olan, Tip II daha sık görülmektedir. Perinatal depresyon tanısı alanların neredeyse dörtte biri (%22.6) ileriki dönemde bipolar bozukluk tanısı almaktadır. Bunun sebebi kadınlarda depresif polaritenin daha yoğun şekilde izlenmesidir. Bu nedenle, perinatal depresyonda antidepresan monoterapisi başlanırken, bipolar bozukluk taraması yapılmalıdır; aksi takdirde tedavi sürecinde manik/psikotik atak gelişme riski artarken, kendine zarar verme ve intihar girişimi gibi davranışları ortaya çıkabilir.

Bipolar bozukluk tanısı olan ve gebelikte tedavisi devam edenlerde postpartum relaps riski %35 iken, tedavisine gebelikte ara verenlerde bu risk %66'dır. Ayrıca tedaviye ara veren gebelerdeki relaps riski, gebe olmayıp tedaviye ara verenlere göre de 3 kat fazladır. Dolayısı ile bipolar bozukluk tanısı olup, tedavi alan gebelerin gebelik süresince tedaviye uyumu ve devam etmesi oldukça önemlidir.

Anksiyete Bozuklukları

DSM-5'e göre yedi tip anksiyete bozukluğu (AB) mevcuttur: Yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, agorafobi, sosyal fobi, selektif mutizm, fobi ilişkili bozukluklar ve ayrılma kaygısı bozukluğudur. Birbirinden ayrı durumlar ve tanı kriterleri olsa da, bu bozukluklar ortak özellikler taşımaktadırlar. Öte yandan obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) ve posttravmatik stres bozukluğu (PSB) ayrı başlıklar altında incelenmektedirler. Psikoterapi açısından bakıldığında gerek AB, gerek OKB veya PSB yaklaşımı farklı olmakla birlikte, farmakolojik olarak ilk yaklaşım tümünde antidepresan ajanlardır.

Anksiyete bozuklukları kadınlar arasında yaygın olarak izlenmekte olup, bu durum gebelik veya postpartum döneme özgün değildir. Ancak anksiyete bozukluğu olan kadınlarda, postpartum depresyon veya intihar eğilimi daha yüksektir. Ayrıca bu bozukluğun görüldüğü gebeliklerde preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riski artmıştır.

Postpartum Psikoz

Postpartum psikoz gebelikte nadirdir olup sıklığı 1-2/1000 gebelik civarındadır. Postpartum dönemde akut başlangıçlıdır, genellikle bipolar bozukluk tip I ile birliktelik göstermektedir, manik, depresif veya psikotik özellikleri olan miks tip epizodlarına denk gelebilir. DSM-5'e göre, postpartum ilk 4 hafta içerisinde görülmesi tanımlanmış olsa da, genelde ilk 7-10 gün sonra semptomlar başlar, ancak postpartum 4 hafta ve sonrasında dahi gözlenebilir. Diğer semptomlar arasında ajitasyon, delüzyon, dezorganize düşünceler, davranış bozukluğu, işitsel veya görsel halüsinasyonlar yer almaktadır. Hastaların çoğunda dramatik şekilde doğal davranışlarından sapma ve iç görü kaybı izlenmektedir. Semptomlar sıklıkla dalgalanma şeklinde ortaya çıktığından, normalden sapmaları fark etmek oldukça önem kazanmaktadır.

Postpartum psikoz tanısı alan kadınların çoğunda daha önceden psikotik atak öyküsü bulunmamaktadır. Öykü varlığında ise, önceki tanı sıklıkla bipolar bozukluktur. Dolayısı ile bipolar bozukluk tanısının koyulması, olası psikotik atak riskinin de ön görülmesini sağlamaktadır.

TJODist Bülteni

Daha önceki öyküsünde bipolar bozukluk tip I ve postpartum psikotik atak bulunan kadınlarda nüks riski en yüksektir, bu hastaların gebelik süresince ve sonrasında klinisyenler tarafından dikkatli gözetimi şarttır. Doğumdan önce doğum sürecinin, partner-aile çevresinin bilgilendirilmesi ve eğitiminin, psikofarmakolojik yaklaşımın, peripartum gözlem, destek, uyku-dinlenme periyodlarının planlanması oldukça önemlidir. Postpartum psikoz tedavisi obstetrisyenin sorumluluğunda değildir, ancak farkedilmesi ve acil tedavi planı yönetimde en önemli basamaktır. Tedavide ilk aşamada lorazepam gibi benzodiazepinler kullanılmaktadır. Ne yazık ki, postpartum psikozda infantın öldürülmesi veya intihar riski oldukça yüksektir, bu nedenle hastane yatışı ve yatarak tedavi planlanması şarttır. Psikiyatrik değerlendirme yapılarak, infant ölüm veya intihar riskinin çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Bazı durumlarda hem farmakolojik tedavinin hem de elektrokonvulzif terapinin uygulanması gerekebilir. Yapılan çalışmalarda, postpartum psikozun önlenmesinde, doğumdan hemen sonra yüksek doz lityum tedavisinin başarılı olduğuna dair güçlü kanıtlar gösterilmiştir. Riskin yüksek olduğu hastalarda uyku-uyanıklık periyodlarının düzenlenmesi ve destek, atak riskini azaltabilir, doğru zamanda tedavi başlandığında ise tam remisyon postpartum 2 ay civarında elde edilebilir.

Genel Klinik Yaklaşım

Öz bakım ve psikolojik eğitim

Tüm gebe ve postpartum hastalarda, psikolojik, sosyal ve zihinsel sağlığa bütünsel bir yaklaşımın bir parçası olarak öz bakım eğitimi mutlaka verilmeli, bu konuda farkındalık kazandırılmalıdır. Dengeli beslenme, egzersiz ve yeterli uyku bu sürecin en önemli bileşenleridir. Mümkünse stress faktörleri de azaltılmalıdır. Partnerin sürece dahil edilmesi, anne adayları ile diyalogun geliştirilmesi bu süreci destekleyen diğer basamaklardır.

Gebelikte psikofarmakoterapi

Gebe hastanın tedavi planında özellikle mümkün olan en düşük doz ile tedaviye başlanması tedavi uyumunu arttıracaktır. Hastanın izlemindeki kliniğe ve ilacın perinatal etkilerine göre doz gerekirse artırılabilir. Polifarmasiden her zaman kaçınılmalıdır. Eğer semptomlar tek ajan ile geriliyorsa, izleme bu şekilde devam edilmelidir. Polifarmasi, hasta uyumunu bozarak yan etki potansiyelini arttıracaktır. Eğer tedavi sırasında ajan değişikliği gerekiyor ise, bu yaklaşım en azında tutulmalıdır. Çünkü bir ajanın kesilmesi, doz azaltılarak, yeni ajanın eklenmesi ise aşamalı doz artırılması yapılarak mümkündür. Psikofarmasötik aruziyetin artması, perinatal etkilenim riskini de arttırabilir. Bu nedenle etkisi en yüksek olan tek ajanın seçilmesi daha makuldür.

Psikofarmakoterapi titrasyonu ve tedavinin kesilmesi

Psikofarmakoterapide doz ayarlaması çoğunlukla semptomlara göre yapılmaktadır. Örneğin semptomlarda düzelme olmuyor ise, doz artırılması gerekebilir. Ancak gebelikte, hafta ilerledikçe maternal kan volümü, renal klirens ve metabolize eden enzim aktivitesi değişebileceğinden doz titrasyonu gebe olmayan yetişkin kadınlardan farklıdır. Lityum ve trisiklik antidepressanlarda monitorizasyon bu nedenle oldukça önemlidir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI)'nde doz izlemi gerekmez fakat terapötik doz gebe fizyolojisinden etkilenmektedir.

Dozun artırılması kadar, yenidoğan çekilme semptomlarından kaçınmak veya postpartum dönemde fizyolojinin değişmesine bağlı olarak, üçüncü üçayda doz azaltılması ayrı bir önem kazanmaktadır. Ancak bu bilgiye rağmen, üçüncü üçayda doz azaltılması önerilmemektedir. Bunun en önemli sebebi maternal psikiyatrik semptomlar kötüleşebilir ve doz azaltılmasının yenidoğanda çekilme semptomlarına doğrudan engel olmadığı bilinmektedir. Özellikle postpartum dönemde, depresif ve anksiyete bozukluklarında SSGI'ler ve Serotonin-Norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGI) iyi tolere edilmektedirler. Bu nedenle klinisyenler SSGI ve SNGI tedavisi alan hastalarda postpartum süreç için doz azaltma yolunu önermemektedir. Ancak lamotrijin ve lityumda postpartum toksisite riski sebebiyle, doz ayarı yapılması önerilir. Antipsikotik tedavilerin gebelikte kesilmesi önerilmediğinden, yeni başlanması planlanan tedavilerin doğum sonuna ertelenmesi daha uygun görünmektedir.

TJODist Bülteni

Genel olarak, gebe veya postpartum ciddi zihinsel bozukluğu olan bipolar bozukluk veya psikotik bozukluğu olan kadınların almakta oldukları tedavi kesilmemelidir. Gebelikte veya postpartum dönemde depresif veya anksiyete bozukluğu tedavisi alan kadınlarda tedavi kesilmemeli, remisyon sonrası da en az 6-12 ay devam edilmelidir. Tedavi remisyon sonrası 9-12 aydan önce kesilirse, bu hastalarda nüks riski çok yüksektir. Major depresif bozuklukta tedaviye devam edilmezse, yaşam boyu depresif atak riski oldukça artar.

SSGI veya SNGI tedavilerinin ani kesilmesi durumunda, gastrointestinal huzursuzluk, baş dönmesi, halsizlik, baş ağrısı, yorgunluk, titreme, uyku bozukluğu, ajitasyon/anksiyete, myalji gibi bulgular görülebilir. Bu ilaçların yarı ömrü uzadıkça, ilacın ani kesilmesine bağlı semptomların görülme sıklığı ve aralığı azalmaktadır. Bu komplikasyonu önlemek için, SSGI veya SNGI kullanan hastalarda 2-4 hafta boyunca ilacın kademeli olarak azaltılması tercih edilmelidir.

Laktasyonda psikofarmakoterapi

Genel olarak, doğum sonrası emzirme isteği var ise laktasyondan vazgeçilmemelidir. Ayrıca, eğer hastada gebelik boyunca ilaç değişikliğine gidilmeden remisyon sağlanmışsa, psikofarmakoterapi doğum sonrasında değiştirilmemelidir. Ancak emzirme döneminde ilaç tedavisine başlanıyorsa ilacın etkinlik olasılığının yanı sıra anne sütüne geçişi de göz önünde bulundurulmalıdır. Bebeğin anne sütü yoluyla ilaca maruz kalma oranının, annenin dozuna göre ölçüsünü yansıtan göreceli dozlar dikkate alınmalıdır. Bu ölçüm, ilacın lipitte çözünürlüğü, yarı ömrü, oral biyoyararlanımı, moleküler ağırlığı, ilacın iyonizasyonu ve protein bağlanması gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Genel olarak, %10'un altındaki bağıl bebek dozu emzirme ile uyumlu kabul edilir, ancak her ilaca özgü veriler de dikkate alınmalıdır. Genel olarak hesaplanmış laktasyon dozuna ek olarak, erken doğum ve bebek yaşı da dikkate alınmalıdır, çünkü tam gelişmemiş yenidoğan metabolizması ilaç klirensini azaltabilir. Son olarak, genel olarak emzirme önerilse de, bebek besleme yöntemlerinin bireysel riskleri ve yararlarının yanı sıra, aynı zamanda maternal stres ve uyku yoksunluğu gibi dengeyi bozan faktörler de dengelenmelidir. Bu faktörler bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda özellikle tedavi sürecini olumsuz etkileyebilir.

ACOG: Klinik Öneriler ve Özet

1. Perinatal mental bozukluk tanısı olan veya yeni tanı alan hastaların, klinik endikasyon varlığında farmakoterapi gereksimini var ise obstetrisyenlerin gebelere danışmanlık verebilir durumda olmasını önermektedir.
2. Perinatal depresyon veya anksiyete bozukluğu olan hastalarda farmakoterapi gereksinimi var ise, ilgili sağlık bileşenlerine yönlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.
3. Perinatal depresyon veya anksiyete bozukluğu tedavi yanıtının veya remisyon durumunun dikkatli şekilde gözleminin ve takibinin yapılması gerekmektedir.
4. Perinatal duyu durum bozukluğu veya psikotik bozukluk ile ilgili tedavilerin ve yaklaşımların sağlık kaynaklarına ulaşan her gebeye veya postpartum hastaya sunulması gerektiğini savunmaktadır.
5. Gebelik ve laktasyon, bu hasta grubunda tedavinin kesilmesi veya durdurulması için bir gerekçe değildir.
6. Hafif veya orta şiddetteki perinatal depresyonda ilk basamak tedavi seçeneği olarak psikoterapi düşünülebilir.
7. Perinatal depresyonda ilk basamak farmakoterapi seçeneği SSGI'ler olabilir. SNGI'lar iyi bir alternatif olabilir. Farmakoterapi -mümkünse- tedavi yanıtına göre hasta bazında kişiselleştirilmelidir. Daha önce farmakoterapi öyküsü yoksa, sertralin veya esitalopram birinci basamak tedavi ajanı olmak için uygundur.
8. Üçüncü üçay veya postpartum ilk 4 hafta başlangıcı olan postpartum orta-ciddi depresyon tanısı varlığında, breksanolon tedavisi düşünülebilir. Breksanolon, GABA reseptörü için pozitif allosterik modülatör etkisi olan bir progesteron metaboliti nörosteroiddir. Sınırlı ulaşım, pahalı olması, yeterli veri olmaması dezavantaj iken, hızlı başlangıçlı etkisinin olma önemli bir avantajdır, tedavi deneyimine bu stratejiler doğrultusunda karar verilmelidir. Laktasyonda tedavi deneyimi kısıtlı olup (tedavi süresince ve bitiminden 4 gün sonrasına kadar laktasyona ara verilmelidir), tedavi infüzyon ile yapıldığından hastane yatışı gereklidir. Oysaki SNGI veya SSGI tedavileri uygulanırken hastane yatışı veya laktasyona ara verilmesi gerekmez.
9. Perinatal anksiyete bozukluğunda ilk seçenek olarak benzodiazepin tedavisinden kaçınılmalıdır.

TJODist Bülteni

10. Perinatal bipolar bozukluk tedavisinde ise 'valproat' dışındaki duygu durum düzenleyicilerinin kesilmesi önerilmez. En önemli sebebi tedavi sırasındaki nüks riski ve duygu durum semptomlarının şiddetlenerek ortaya çıkma riski, nöral tüp defekti ve diğer yapısal anomaliler, infantta ortaya çıkabilecek kognitif disfonksiyonlar, akut hepatotoksisite, koagulopati, hipoglisemi ve çekilme semptomlarıdır. Valproata alternatif pek çok tedavi seçeneği mevcuttur.
11. İlküçayda lityum tedavisi almış olan gebelerde ikinci üçayda detaylı fetal anatomi taraması yapılmalıdır.
12. Lityum tedavisi alan gebeler antepartum ve postpartum dönemde ilaç düzeyi takibine yönlendirilmelidir.
13. Antipsikotik tedavi alan gebelerde gestasyonel diyabet taraması mutlaka önerilmelidir.
14. Postpartum psikoz psikiyatrik bir acildir. Tedavi süreci obstetrisyenleri ve psikiyatristleri kapsamaktadır. Olanzepin veya haloperidol, lorazepam ile birlikte bu sürecin tedavisinde tercih edilebilir. Haloperidolun tercih edilmesi durumunda, ekstrapiramidal ve distoni semptomlarını önlemek için tedaviye benztropin veya difenhidramin eklenmelidir.

Fertilite Koruyucu Amaçlı Planlanan Kontrollü Ovaryen Stimülasyonlarına Letrozol Eklenmesinin Veya Eklenmemesinin Etkinliği Ve Güvenirliliği: Sistemik Derleme Ve Meta-analiz

EFFICACY AND SAFETY OF CONTROLLED OVARIAN STIMULATION WITH OR WITHOUT LETROZOLE CO-ADMINISTRATION FOR FERTILITY PRESERVATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS
FRONT. ONCOL., 07 OCTOBER 2020 /SEC. WOMEN'S CANCER
VOLUME 10 - 2020

ÖZETLEYEN: DR HALİME ÇALI ÖZTÜRK

Link: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.574669>

Giriş

Son yıllarda tarama teknikleri ve tedavilerdeki gelişmeler sayesinde erken tanı ve hayatta kalma oranının artması sayesinde kanserden ölüm oranı sürekli düşmektedir.

Kemoterapi veya radyoterapi gibi hayat kurtaran tedavilerin, gonadotoksisite de dahil olmak üzere uzun vadeli birçok potansiyel yan etkisi vardır. Tedaviye bağlı infertilite riski ve ovaryan endokrin fonksiyon kaybı, üreme çağında tanı alan hastalar için önemli sıkıntıları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, bilimsel topluluklar doğurganlık çağındaki tüm hastalarda anti-kanser tedavilerine başlamadan önce doğurganlık konsültasyonunu önemle tavsiye etmektedir. Son yıllarda oosit ve embriyonun dondurularak saklanması, doğurganlığın korunması için standart prosedürler haline gelmiştir.

Başarı şansını artırmak amacıyla, alınan ve dondurulan oosit sayısını maksimuma çıkarmak için yüksek dozda gonadotropinlerle kontrollü ovaryan stimülasyona (KOS) ihtiyaç vardır. KOS, kadınları fizyolojik üstü östrojen düzeylerine maruz bırakarak, hormona duyarlı kanser hastalarında işlemin güvenliği konusunda endişeleri artırmaktadır. Bunun üzerine; östrojen seviyelerindeki artışın kanser üzerindeki gereksiz ve potansiyel zararlı etkilerinden kaçınmak için klasik KOS protokollerinin yanı sıra hem letrozol hem de tamoksifenin kullanılması önerilmiştir.

Letrozol, androjenin östrojene dönüşümünü bloke eden bir aromataz inhibitörüdür ve birçok ülkede infertilite tedavisinde "off label " olarak, özellikle de polikistik over sendromu (PCOS) olanlarda dahil olmak üzere anovulatuvar sikluslarda, planlanmış cinsel ilişki ile veya açıklanamayan infertilitede IUI(intrauterin inseminasyon) sikluslarında ovulasyon indüksiyon ajanı olarak kullanılmıştır.

İnfertil kadınlarda in vitro fertilizasyon (IVF) için KOS'un yanı sıra letrozol ile birlikte tedavi de önerilmiştir. Ancak letrozolün orijinal üreticisi tarafından yayınlanan uyarı mektubu hala genel kabulü sınırlamaktadır. Aslında, letrozol içeren protokollerden kaynaklanan gebeliklerde bildirilen malformasyon sayısında artışa ilişkin güvenlik kaygıları yalnızca tek bir yayın özetine dayanmasıdır (130 gebelikten oluşan 150 bebeğin dahil olduğu gruba; büyük bir spontan gebelikte oluşan, düşük riskli gebelik grubuyla karşılaştırıldığında). Bu nedenle, konjenital malformasyonların potansiyel riskleriyle ilgili endişeler daha büyük randomize çalışmalarla kontrol edilemediği için; bilim camiası tarafından uyarılar devam etmektedir.

Etkinlik açısından bazı çalışmalar, letrozolün KOS ile birlikte uygulanmasının, serum estradiol seviyelerini artırmadan, geleneksel protokollere kıyasla karşılaştırılabilir veya hatta daha iyi oosit verimi ile ilişkili olduğunu gösterirken, diğer çalışmalar ise büyüyen foliküllerin, alınan oositlerin ve gebeliklerin sayısında bir azalma hatta siklus iptallerinin de artma olduğunu savunmaktadır. Ancak tüm verilerin homojen olmaması; çoğu çalışmada onkolojik hastalarda KOS'u letrozol ile kontrol grubu olarak infertil kadınlar veya donörlerle karşılaştırmaktadır.

TJODist Bülteni

Bu önemli konuyla ilgili yukarıda bahsedilen tartışmalı veriler nedeniyle, IVF için KOS'a letrozol eklenmesinin etkinliğini ve güvenliğini açıklığa kavuşturmak için sistematik bir derleme ve meta-analiz gerçekleştirdik.

Materyal ve Yöntemler

Bu çalışma KOS'un etkinliğini ve güvenliğini letrozolün (letrozol kohortu) birlikte uygulanmasıyla ve letrozolsüz KOS'un (letrozolsüz kohort) birlikte uygulanmasıyla karşılaştıran çalışmaların niceliksel bir sentezidir.

Çalışma Hedef Noktaları

Birincil etkinlik noktası, alınan olgun Metafaz II (MII) oositlerin sayısıdır. İkincil etkinlik noktaları ise, alınan toplam oosit sayısı, olgunlaşma oranı ve dölleme oranıdır. Diğer ikincil hedefler de, tepe estradiol seviyeleri, toplam gonadotropin dozu ve stimülasyonun uzunluğudur.

Kanser hastalarında gebelik oranı, canlı doğum oranı, nüksetme oranı ve hastaliksız sağkalım süresi , ve progesteron düzeyleri de önceden planlanmış hedef çalışma noktalarıdır . Ancak dahil edilen çalışmalar arasında veri eksikliği nedeniyle analiz edilememiştir.

İkincil analiz olarak, letrozollü veya letrozolsüz KOS'un rolü özellikle meme kanseri hasta popülasyonunda araştırılmıştır. Tüm analizler, hem letrozol hem de letrozol içermeyen kohortlara meme kanseri hastalarını içeren yalnızca üç çalışma dahil edilerek tekrarlanmıştır.

Veri Kaynakları ve Arama Stratejisi

Letrozol içeren KOS protokollerini letrozol içermeyenlerle karşılaştıran çalışmaları belirlemek için PubMed'in sistematik bir literatür araştırması yapılmıştır.

Araştırma, oositlerini veya embriyolarını kriyoprezervasyona ihtiyaç duyan kanser hastalarıyla ilgili çalışmalarla sınırlı tutulmamıştır; aynı zamanda infertil hastaları ve elektif doğurganlığın korunması için KOS'u da içermiştir. Arama, İngilizce yazılmış ve orijinal verileri bildiren tam makalelerle sınırlı tutulmuştur; yayın yılı açısından herhangi bir kısıtlama uygulanmamıştır. Son arama tarihi 31 Mart 2020 olarak alınmıştır. Arama stratejisi için kullanılan terimler "letrozol", "aromataz inhibitörü", "kontrollü ovaryan stimülasyon", "doğurganlığın korunması", "kanseri", "meme kanseri", "oosit" dir.

Makale Seçimi

Bu analiz için uygun makaleler aşağıdaki özelliklere göre seçilmiştir.

- KOS'u letrozol ile veya letrozol olmadan karşılaştıran çalışmalar;
- deney grubunda, tüm KOS'e letrozolün dahil edildiği çalışmalar .

Aşağıdaki özelliklere sahip kayıtlar hariç tutulmuştur:

- letrozolün KOS'un tüm süresi boyunca değil, yalnızca birkaç gün verildiği çalışmalar;
- letrozolün yalnızca ovulasyon indüksiyonu için kullanıldığı çalışmalar;
- İngilizce dışındaki dillerde yazılmış çalışmalar;
- kontrol grubu olmayan çalışmalar; ve
- KOS 'u letrozol ve KOS artı diğer ilaçlarla karşılaştıran çalışmalar.

İki araştırmacı bağımsız olarak tüm uygun çalışmalardan veri çıkardı. Her uygun kayıttan aşağıdaki değişkenler toplanmıştır:

1. ilk yazar, yayın yılı, örneklem büyüklüğü ve KOS türü (letrozol ve letrozol yok),
2. hastaların özellikleri (endikasyonlar, yaş),
3. KOS döngüsünün özellikleri (triger yöntemi, estradiol düzeyi), toplam gonadotropin dozu ve stimülasyonun gün sayısı), etkinlik sonuçları (olgun MII oosit sayısı, alınan toplam oosit sayısı, dondurularak saklanan olgun oosit sayısı, olgunlaşma oranı, fertilizasyon oranı, dondurularak saklanan embriyo sayısı ve gebelik oranı) /canlı doğum oranı), nüksetme oranı ve hastaliksız sağkalım süresi (kanser hastalarında), ve mümkün olduğunda progesteron düzeyleri incelenmiştir.

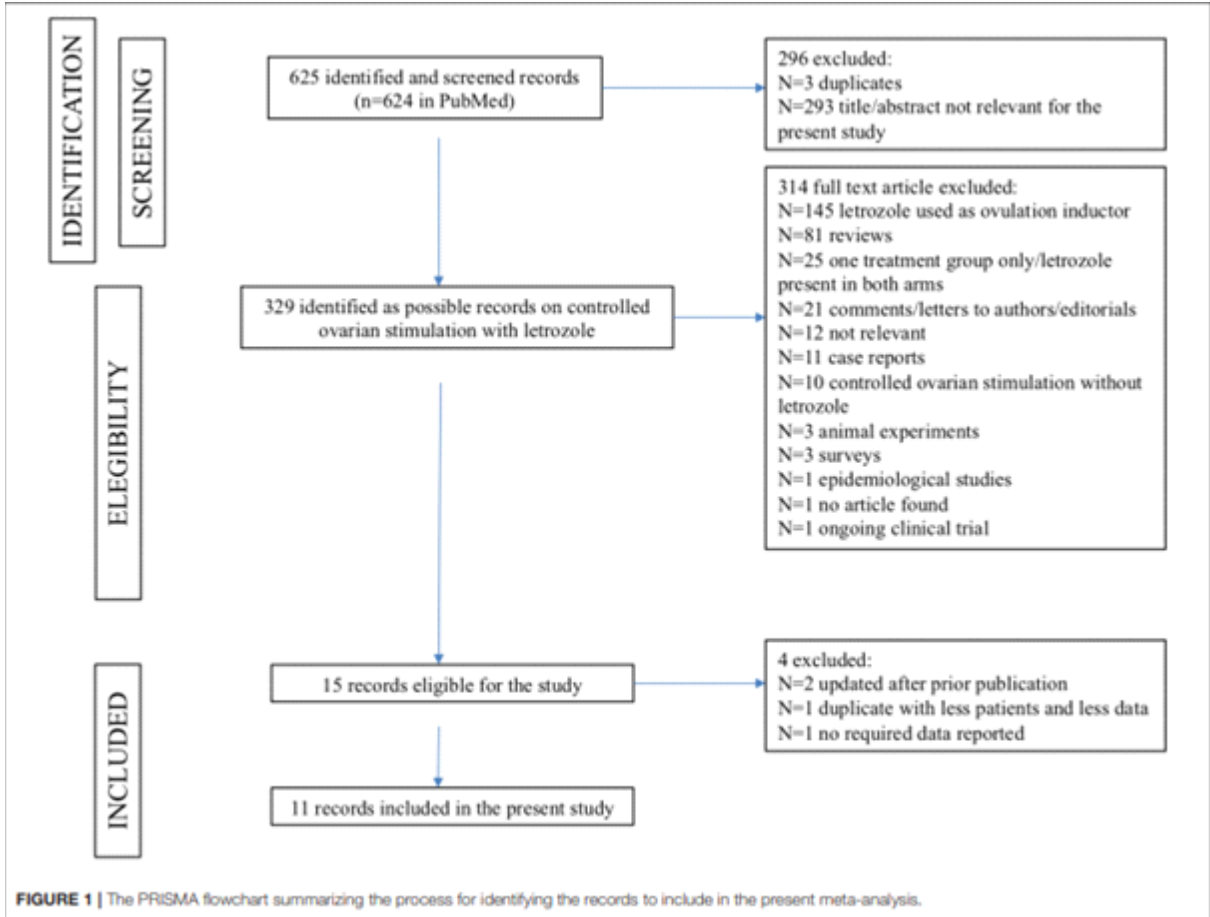
Bulgular

Arama stratejisine göre 625 kayıt bulunmuştur; dahil etme ve hariç tutma kriterleri uygulandıktan sonra 15 kayıt bu meta-analiz için potansiyel olarak uygun hale gelmiştir (**Şekil 1**).

Mevcut meta-analiz için toplam 11 çalışma uygun bulunmuş ve bunlar arasında 990'ına letrozol ile KOS uygulanan ve 1.131'ine letrozol olmadan KOS uygulanan 2.121 hasta elde edilmiştir. Sadece altı çalışma kanser hastaları ve 1 çalışma ise sadece infertil hasta grubundan oluşmaktadır.

Kanser hastalarında letrozol içeren KOS ile , infertil gruptaki letrozol içermeyen 2 KOS grubu karşılaştırılmış, başka bir çalışmada sağlıklı fertilitte koruma hastalarında letrozol içermeyen KOS ile ve başka bir çalışmada hem kanser hastaları hem de sağlıklı fertilitte koruma hastalarıyla karşılaştırılmıştır.

Derlenen çalışmaların temel özellikleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.



TJODist Bülteni

Toplanan tüm oositlerin ve ve çıkan MII oositlerin toplam sayısı tüm çalışmalarda rapor edildi. Letrozol ve letrozol içermeyen gruplar arasında fark bulunamamıştır (MR = 1,04; %95 GA = 0,93–1,17; P = 0,493; **Şekil 3a**). Heterojenite ise yüksektir (I2 = %73,8; P < 0,001) (**Ek Tablo 1- 2**).

Matürasyon oranı hakkında yedi çalışmada bildirilmiştir. Letrozol içermeyen kohortta daha yüksek matürasyon oranı gözlenmiş; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (MR = 0,94, %95 GA = 0,88–1,01, P = 0,118, **Şekil 3b**). Heterojenite yüksektir (I2 = %82,5; P < 0,001) (**Ek Tablo 3**).

Fertilizasyon oranı üç çalışmada bildirilmiştir. Letrozol kullanılmayan grupta daha yüksek bir fertilizasyon oranı gözlenmiş; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (MR = 0,95, %95 GA = 0,89–1,00, P = 0,064; **Şekil 3c**). Hiçbir heterojenlik gözlenmemiştir (I2 = %0,0; P = 0,396) (**Ek Tablo 4**).

Peak estradiol seviyeleri 10 çalışmada verilmiştir. Letrozol kohortunda estradiol seviyeleri anlamlı derecede düşüktür (MR = 0,27, %95 CI = 0,23-0,32; P < 0,001; **Şekil 3d**). Heterojenite yüksekti (I2 = %76,8; P < 0,001) (**Ek Tablo 5**).

Toplam gonadotropin dozu 10 çalışmada bildirilmiştir. Letrozol ve letrozol içermeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (MR = 0,97, %95 CI = 0,86–1,10, P = 0,676; **Şekil 3e**). Heterojenlik yüksektir (I2 = %86, P < 0,001) (**Ek Tablo 6**).

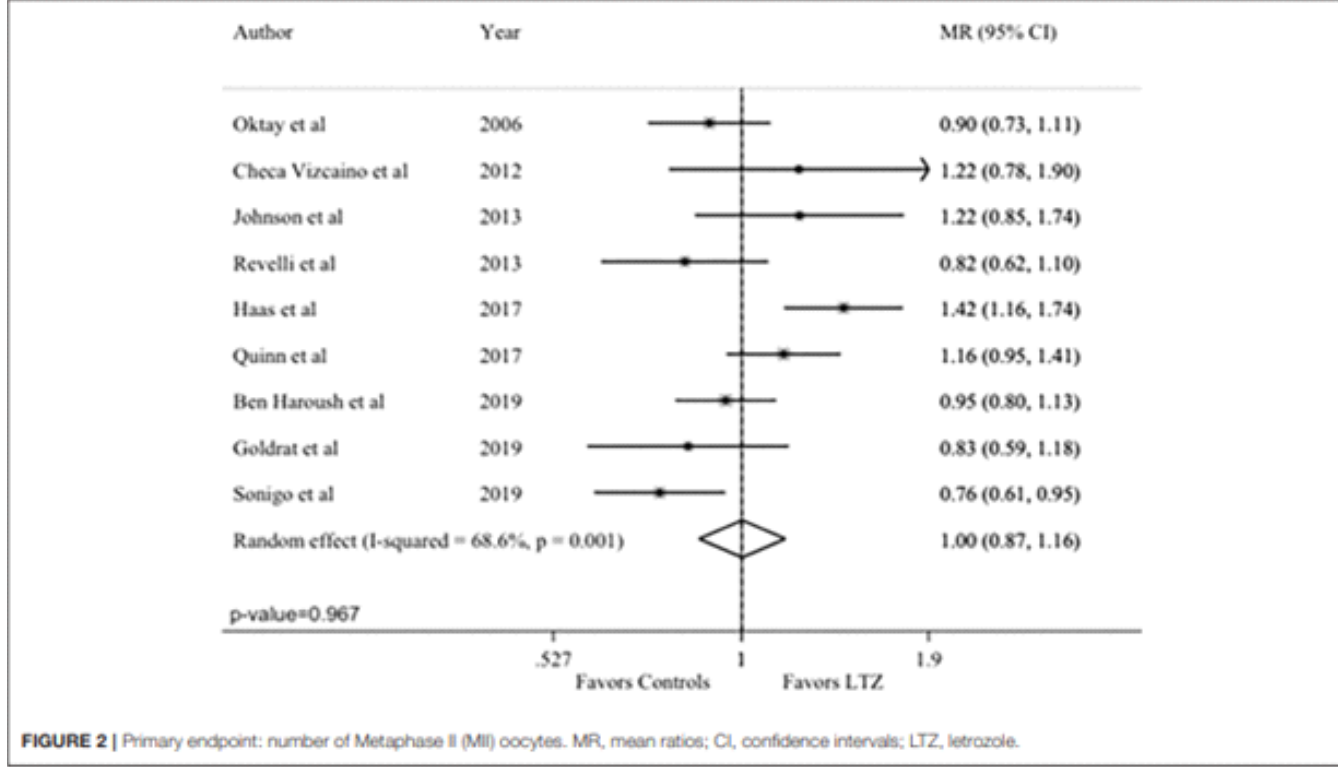
Dahil edilen tüm çalışmalarda stimülasyonun süresi bildirilmiştir. Letrozol ve letrozol içermeyen gruplar arasında fark gözlenmemiştir. (MR = 1,00, %95 GA = 0,96–1,04, P = 0,939; **Şekil 3f**). Heterojenlik yüksekti (I2 = %65,9; P = 0,001) (**Ek Tablo 7**).

Tüm analizler, hem letrozol hem de letrozol içermeyen kohortlardaki yalnızca üç makalede yer alan meme kanseri hastalarını dahil edilerek tekrarlanmıştır. Veri kullanılabilirliğine bağlı olarak dört hedef nokta (MII oosit sayısı, toplam oosit sayısı, stimülasyonun uzunluğu ve en yüksek estradiol seviyeleri) analiz edilebilmiştir.

Gözlemlenen sonuçlar birincil analiz sonuçlarıyla tutarlıdır. Toplam MII oosit sayısı açısından letrozol ve letrozol içermeyen kohortlar arasında fark gözlenmemiştir. (MR = 0,90; %95 CI = 0,68–1,20; P = 0,482; **Şekil 4a**; I2 = %76,9 ve P = 0,013), yine alınan toplam oositler (MR = 0,96; %95 CI = 0,73–1,26; P = 0,771; **Şekil 4b**; I2 = %76,2; P = 0,015) ve stimülasyonun uzunluğunda da fark yoktur. (MR = 1,00, %95 CI = 0,96–1,04), P = 0,985; **Şekil 4c**; I2 = %0,0; P = 0,666).

Letrozol grubunda pik estradiol seviyeleri, letrozol içermeyen gruba kıyasla önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır. (MR = 0,28, %95 CI = 0,24-0,32; P < 0,001; **Şekil 4d**; I2 = %0,0 ve P = 0,778).

TJODist Bülteni



Tartışma

Bir ovulasyon indüksiyon ajanı olarak letrozol iyi bilinmesine ve yaygın olarak kullanılmasına rağmen, KOS protokolüyle birlikte kullanılmasının rolü daha az çalışılmıştır. Bu nedenle çelişkili sonuçlar ve üreticinin güvenlik uyarısı nedeniyle infertil hastalarda daha az kullanılmaktadır.

Bununla birlikte, son yıllarda, onkologların oosit veya embriyonun dondurularak saklanmasına karşı çıkmasının ana nedeni, potansiyel olarak zararlı supra-fizyolojik estradiol düzeylerinden kaçınılmasıdır. Bunun için hormona duyarlı kanser hastalarında KOS'a yönelik tedaviyi standart hale getirilmelidir. Ancak, letrozol içeren KOS protokolü kullanımına ilişkin kanıtlar, çoğu küçük örneklem büyüklüğüne sahip ve doğası gereği heterojen olan birkaç gözlemsel çalışmaya dayanmaktadır.

TABLE 1 | Main characteristics of the included studies and type of protocol of controlled ovarian stimulation.

Author	Year	Number of patients		Type of patients		Age		COS protocol		
		Letrozole	No letrozole	Letrozole	No letrozole	Letrozole	No letrozole	Follicular development	Ovulation suppression	Trigger
Sonigo et al.	2019	94	83	BC	BC	33.5 ± 4.5 mean ± SD	33.6 ± 3.3 mean ± SD	rFSH	GrRH antagonist	GrRH agonist
Goldrat et al.	2019	23	24	BC	IN	30.4 ± 3.8 mean ± SD	30.8 ± 3.9 mean ± SD	rFSH	GrRH antagonist	GrRH agonist for BC and at risk of OHSS for the others HCG
Ben Hanash et al.	2019	145	273	BC	K+EL	33.7 ± 5.1 mean ± SD	30.0 ± 7.5 mean ± SD	rFSH	GrRH antagonist	GrRH agonist
Haas et al.	2017	87	87	IN	IN	36.5 ± 4.1 mean ± SD	37.0 ± 3.8 mean ± SD	rFSH	GrRH antagonist + rLH or hMG	HCG+GrRH agonist (GrRH agonist only for patients at risk of OHSS)
Quinn et al.	2017	151	40	BC (ER+)	BC (ER-)	NR	NR	rFSH	GrRH antagonist	HCG or GrRH agonist (decision taken angularly depending upon size of the follicular cohort and perceived risk of OHSS)
Pereira et al.	2016	220	439	BC	EL	36 (33-38) median (IQR range)	37 (34-38) median (IQR range)	rFSH	GrRH antagonist	HCG
Johnson et al.	2013	22	28	BC + endometrial k	BC+K	31.2 (19-43) mean (95% CI)	31.2 (21-41) mean (95% CI)	rFSH ± LH support	GrRH antagonist	HCG ± GrRH agonist
Revell et al.	2013	50	25	BC (ER+)	BC (ER-)	34.4 ± 5.2 mean ± SD	35.1 ± 4.9 mean ± SD	rFSH or hMG	GrRH antagonist / long GrRH agonist	HCG
Checa Vicozaino et al.	2012	9	10	BC	K	32 ± 2.87 mean ± SD	28 ± 4.13 mean ± SD	rFSH	GrRH antagonist	GrRH agonist
Domingo et al.	2012	142	66	BC	K	33.2 ± 4.3 mean ± SD	30.6 ± 5.7 mean ± SD	rFSH	GrRH antagonist	GrRH agonist
Okday et al.	2006	47	56	BC	IN	36.4 ± 3.6 mean ± SD	36.9 ± 3.9 mean ± SD	rFSH	GrRH agonist	HCG

COS, controlled ovarian stimulation; BC, Breast cancer; K, cancer; IN, infertile; EL, Elective; ER+, Estrogen receptor positive; ER-, Estrogen receptor negative; rFSH, recombinant follicle-stimulating hormone; GrRH, gonadotropin-releasing hormone; rLH, recombinant luteinizing hormone; hMG, human menopausal gonadotropin; HCG, human chorionic gonadotropin; BC, breast cancer; OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome.

TJODist Bülteni

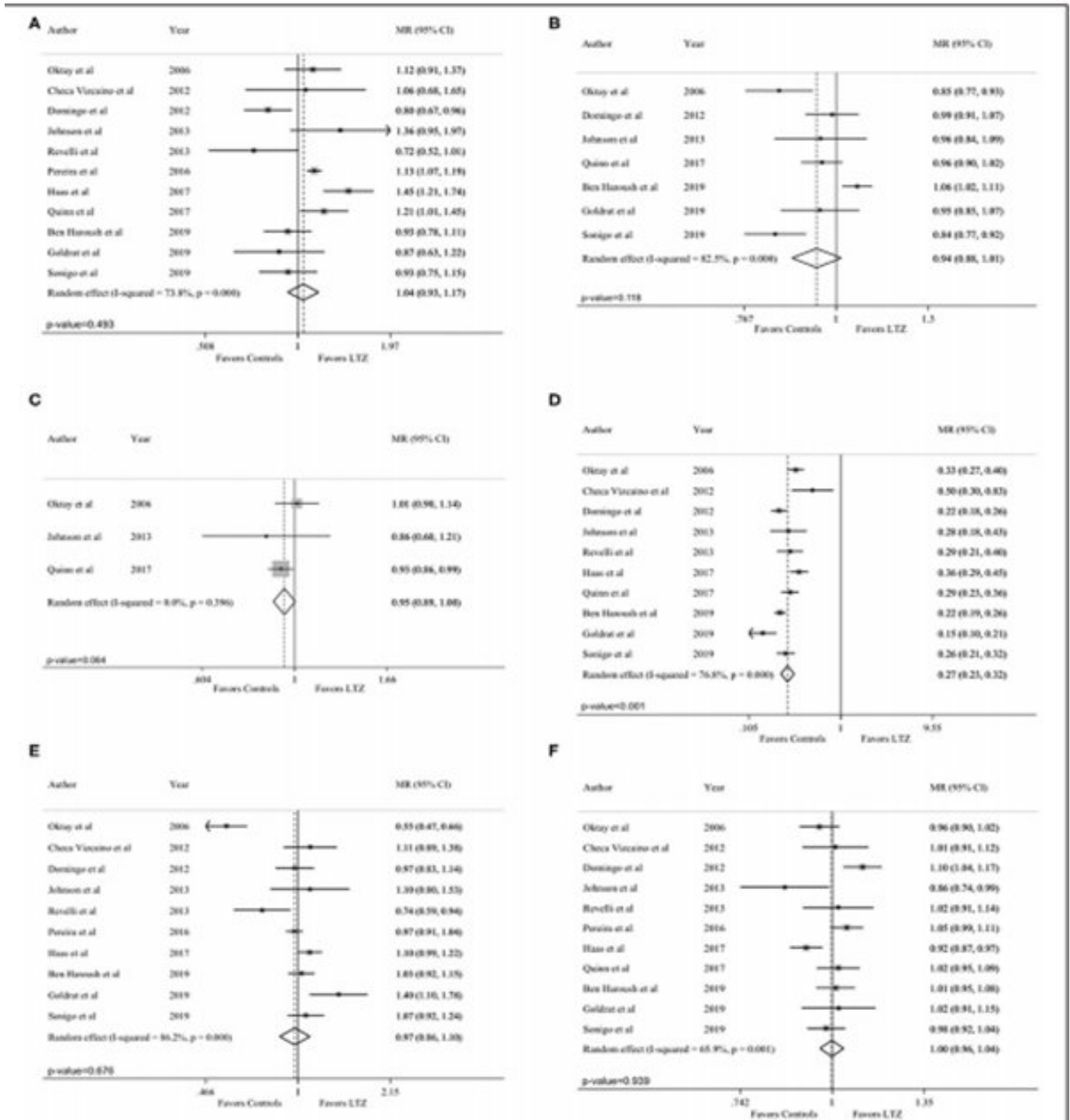
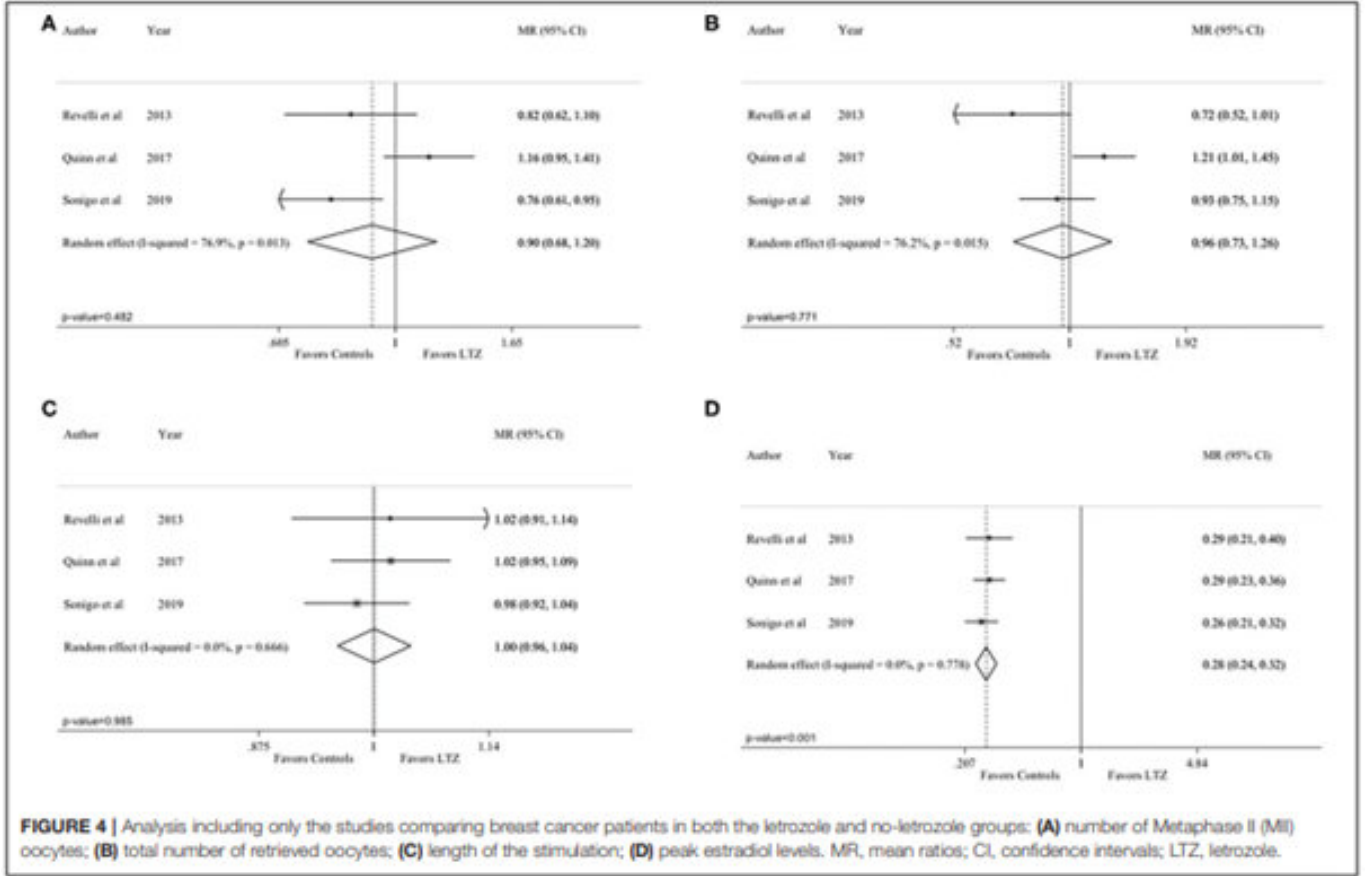


FIGURE 3 | Secondary endpoints: **(A)** total number of retrieved oocytes; **(B)** maturation rate; **(C)** fertilization rate; **(D)** peak estradiol levels; **(E)** total gonadotropin dose; **(F)** length of the stimulation. MR, mean ratios; CI, confidence intervals; LTZ, letrozole.



Bu meta analizde KOS'a letrozol eklenmesinin, toplanan olgun oosit sayısı ve diğer etkinlik hedef noktaları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmadığını, ancak özellikle hormona duyarlı kanserli hastalarda büyük önem taşıyabilecek pik estradiol düzeylerinde önemli ölçüde azalma ile olduğu görülmüştür.

Analizin çoğunda çalışmalar arasında yüksek düzeyde heterojenite gözlenmiştir. Bunun nedeni çalışma tasarımı (hiçbiri randomize çalışma değildi), örneklem büyüklüğünün düşük olması, yaş açısından da dahil edilen farklı hasta gruplarının yanı sıra homojen olmayan KOS protokolleri olabilir. Örneğin Ben Haroush ve ark. sosyal nedenlerden dolayı oositlerinin dondurularak saklanması seçen sağlıklı kadınları ve hormona duyarlı olmayan kanserli olan çok genç hastaları ($26,5 \pm 7,1$ yıl) letrozol içermeyen kohorta dahil etmiştir.

Ek Tablo 3'te bildirilen duyarlılık analizi, Ben Haroush ve arkadaşlarının çalışmasını hariç tuttukten sonra, maturasyon oranı sonuçlarının letrozol içermeyen kohort lehine istatistiksel olarak anlamlı hale geldiğini göstermiştir; bu, bu çalışmanın bunun için nihai istatistiksel sonuçlara güçlü bir şekilde ağırlık verdiğini desteklemiştir.

Çalışma tasarımı ve özellikle kontrollerin seçimi, dahil edilen çalışmalar için en yüksek bias hatası riskiyle ilişkili özelliktir. Kanser hastaları ile sağlıklı infertil kadınlar arasındaki sonuçların, muhtemelen başlangıçta daha kötü prognoza sahip olan sağlıklı infertil kadınlarla karşılaştırılması, özellikle gözlemsel bir çalışmada, seçim yanlılığından kaçınmak imkansız hale gelir.

TJODist Bülteni

Doğurganlıklarını sosyal nedenlerle korumayı seçen sağlıklı hastaları kullanmak muhtemelen daha doğru bir seçimdir; ancak literatür, gonadotoksik tedavilerden önce kanser hastalarında KOS'a ovaryan yanıt konusunda tek yönlü değildir ve antikanser tedavilerine başlamadan önce bile over rezervinin kötüleştiğini göz ardı etmemektedir.

Her iki çalışma grubundaki kanser hastalarını karşılaştıran çalışma genellikle daha küçük örneklem büyüklüğüne sahipti ve kanser türünün etkisine bağlı potansiyel yanlılığı dışlamadı. Her iki çalışma grubunda da yalnızca üç çalışma yalnızca meme kanseri hastalarını içeriyordu. Meme kanseri hastalarında letrozol ile veya letrozol olmadan KOS'un performansını spesifik olarak araştırmak için, değerlendirilen tüm etkinlik son noktaları üzerinde letrozolün hiçbir etkisi olmadığını gösteren ikincil bir analiz gerçekleştirdik. Ancak bu ortamda da bazı konuların açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Örneğin, bazı raporlarda daha az doğurgan olarak tanımlanan BRCA mutasyonlu kadınlarda hormon reseptörü negatif kanserlere daha sık rastlanıyor; bu nedenle, letrozol içermeyen gruplara dahil edilme olasılıkları daha yüksektir.

BRCA taşıyan meme kanserli tedavi almış ve gebelikte sorunsuz takip edilen gebelerdeki elde edilen son veriler, bu hastalarda optimal doğurganlık koruma yaklaşımlarını tanımlamak için ek araştırma çalışmalarının devamını öngörmektedir.

Bu meta-analizde sadece bir çalışma hem letrozol hem de letrozol içermeyen kohortlardaki infertil hastaları karşılaştırmıştır. Yazarlar, primatlarda görüldüğü gibi granüloza hücreleri üzerindeki FSH reseptörlerinin androjen aracılı artışı nedeniyle letrozolün over üzerinde faydalı bir etkisi olduğunu öne sürdüler. Elde edilen oosit ve blastosist sayısı açısından sonuçları umut vericidir ancak çalışma tasarımı retrospektiftir ve yalnızca 174 IVF siklusunu analiz etmiştir. İyi tasarlanmış bir randomize çalışma, bulgularını doğrulamak veya reddetmek için daha uygun olacaktır.

Çalışmalar arasındaki heterojenliğin bir diğer önemli potansiyel açıklaması, kullanılan triger kriterleridir. Daha önce yapılan bir çalışmada Oktay ve ark. 17 mm'lik öncü folikül boyutunda tetikleme sağlandığında daha düşük oosit olgunlaşma oranları göstermiştir.

Triger 19-21 mm'lik bir foliküler boyutta yapıldığında ise matürasyon oranları artmıştır. Meta-analizimize dahil edilen birçok çalışmada her iki grupta da ovulasyon tetiklemesi ya 17 mm'de ya da "uygun olduğunda" yapılmıştır. Bu sorun, letrozol kohortunda, letrozol olmayan kohorta kıyasla daha düşük oosit maturasyon oranını açıklayabilir.

Daha da önemlisi, doğurganlık araştırmasının temel sonucu, belirli bir tedavinin hastaya bebek sahibi olma olasılığını vermesi için nihai şans olan canlı doğum oranı olmalıdır. Ne yazık ki bu sonuca ilişkin bir meta-analiz henüz mümkün değildir. Meta-analizimize dahil edilen yalnızca bir çalışma, hem letrozol hem de letrozol içermeyen kohortlarda bu sonucu bildirmiştir. Bu çalışmada, 50 hastadan sadece altısı embriyoları çözmek için geri dönmüştür; biri letrozol kohortunda ve beşi ise letrozol içermeyen kohorttadır. Letrozol ile KOS alan hastalarda taşıyıcı yoluyla bir ikiz gebelik elde edilmiştir; preeklampsi nedeniyle komplike olmuş ve iki bebek sezaryenle erken doğmuştur.

Sadece letrozol olmadan KOS alan beş hastadan üçünün embriyoları transfer edilmiştir (diğer ikisinde embriyolar çözülme sonrasında hayatta kalamadı). Bir hastada taşıyıcı gebelik yaşanmış, gebelikte herhangi bir komplikasyon yaşanmamış ve bebek miadında vajinal yolla doğmuştur Diğer iki hastada tekil gebelik elde edilmiştir: biri erken doğum tehditi yaşamış ancak zamanında vajinal yolla doğum yapmayı başarmıştır; diğeri ise gebelik yaşına göre büyük bir bebek nedeniyle komplike olmuş ve miadında sezaryen yapılmıştır.

TJODist Bülteni

Özellikle, kanser hastalarında kriyoprezerve materyalin kullanım oranının oldukça düşük olduğu bildirilmektedir. [dondurulmuş embriyolar için %10-23 ve dondurulmuş oositler için %5 civarında], Bu kadınların aynı zamanda kendi oositlerini kullanması gerekenler de dikkate alındığında, dondurularak saklanan oosit veya embriyoların gebelik elde edebilmesi için daha önce onkolojik tedavilerinin tamamlanması gerekmektedir. Zamanla bu tür malzemelerin kullanımına ilişkin daha fazla veri elde edilecektir.

Güvenlik kaygıları açısından, letrozol kohortunda pik östradiol düzeyi daha düşüktür. Bu veriler dolaylı olarak letrozolün meme tümörleri de dahil olmak üzere hormona duyarlı kanserlerden etkilenen hastalar için olası koruyucu mekanizmasını doğrulamaktadır. Kemoterapiye başlamadan önce letrozol ile KOS uygulanan meme kanseri hastalarının nüksetme riski, herhangi bir doğurganlık koruma prosedürüne girmeyenlere göre daha yüksek görünmemektedir. Bu yaklaşımın güvenliği neoadjuvan kemoterapi gören hastalarda da gösterilmiştir, ancak bu durumda kanıtlar daha sınırlıdır. Stimülasyonun uzunluğu başka bir güvenlik parametresidir; aslında bu, hayat kurtarıcı onkolojik tedavilere bir an önce başlaması gereken kanser hastaları için özellikle önem taşımaktadır.

Çalışmamız, letrozollü veya letrozolsüz KOS için standart protokollerin aynı stimülasyon uzunluğuna sahip olduğunu göstermektedir. Dahil edilen makalelerde bildirilen bilgilerin azlığı nedeniyle, güvenlik verileri büyük ölçüde eksik kalmaktadır. KOS sırasındaki progesteron düzeylerinin yanı sıra onkolojik sonuçlar (yani nüksetme oranı, hastaliksız sağkalım, olumsuz olaylar ve kemoterapi başlangıcında gecikme) hakkında daha fazla kanıt ihtiyacı vardır.

Sonuç olarak, KOS sırasında letrozolün birlikte uygulanmasının standart KOS kadar etkili olduğu ancak pik estradiol düzeylerinde önemli ölçüde azalmayla sonuçlandığı, bu durumun hormona duyarlı kanserli hastalar için güvenliğinin arttığını düşündürmektedir. Her ne kadar mevcut veriler güven verici olsa da, özellikle kanser hastaları arasında KOS sırasında letrozolün birlikte uygulanmasının etkinliğini ve güvenliğini nihai olarak kanıtlamak için randomize kontrollü çalışmalar da dahil olmak üzere daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca hem etkinlik hem de güvenlik açısından uzun vadeli sonuçların toplanması güçlü bir şekilde teşvik edilmelidir.

Kadınlara İnanmak: İnterstisyel Sistit/Ağrılı Mesane Sendromu Olan Kadınlarda Sağlık Sağlayıcılarının Ağrıya İnanmaması ve Görmezden Gelmesiyle İlgili Kalitatif Bir Değerlendirme (MAPP Research Network)

BELIEVING WOMEN: A QUALITATIVE EXPLORATION OF PROVIDER DISBELIEF AND PAIN DISMISSAL AMONG WOMEN WITH INTERSTITIAL CYSTITIS/BLADDER PAIN SYNDROME FROM THE MAPP RESEARCH NETWORK
INTERNATIONAL UROGYNECOLOGY JOURNAL 2023 DOI:10.1007/S00192-023-05677-0

ÖZETLEYEN: DR. İNCİ SEMA TAŞ

İnterstisyel sistit/mesane ağrısı sendromu (IC/BPS), öncelikle kadınları etkileyen, kronik pelvik ağrının yaygın ancak yeterince anlaşılammış bir kaynağıdır. Net bir etyopatogenezi veya standart bir tedavisi olmayan IC/BPS, inatçı pelvik veya mesane ağrısı veya rahatsızlığı ile urgency ve frequency gibi üriner semptomların varlığı ile tanımlanan bir ekartasyon tanısıdır. IC/BPS semptomları oldukça bireyseldir ve dalgalanmalar gösterir, genellikle iritabl bağırsak sendromu ve fibromiyalji gibi diğer kronik ağrı durumlarıyla birlikte ortaya çıkar.

Kronik Pelvik Ağrı Çalışmalarına Multidisipliner Yaklaşım Araştırma Ağı'nda (MAPP), semptom alevlenmelerini ve bunların hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini tanımlamak için kullandık ve katılımcıların sosyal katılımları da dahil olmak üzere yaşamlarının birçok yönü üzerinde olumsuz bir etki olduğunu belgeledik. IC/BPS'nin fiziksel yönünün ötesinde, önceki çalışmalar, aile, arkadaşlar ve işverenlerin anlayış eksikliğinin, özellikle semptomlar kuşkuyla karşılandığında, hastaların durumlarının "gerçekliği" (veya biyolojik kökeni) konusunda şüphe uyandırdığında, izolasyon duygularına nasıl neden olduğunu da göstermiştir. Bir çalışmada, tıbbi sağlayıcılardan gelen şüpheliğin hasta memnuniyeti ve bakış açısı üzerinde özellikle zararlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir, bu bizim de önceki odak grup çalışmamızda belirttiğimiz bir olgudur.

Endometriozis ve fibromiyalji gibi diğer benzer karmaşık kronik ağrı durumlarına ilişkin önceki araştırmalar, semptom deneyimlerinin hekim tarafından onaylanmasının sağlık sonuçları üzerindeki temel rolünün altını çizmiştir. Bununla birlikte, doktor-hasta karşılaşmalarının önemine dair imalar IC/BPS literatüründe mevcut olsa da, doktorların hastanın semptomlarına yönelik inançsızlığı ve ağrıyı reddetmesi konusu iyi çalışılmamıştır ve bildiğimiz kadarıyla hiçbir nitel çalışma hastaların yaşadığı deneyimin bu yönüne odaklanmamıştır.

Odak gruplarından katılımcıların çeşitli algılarını gösteren temalar belirlenmiştir:

Kadınların ağrılarının görmezden gelinmesi: Oturumun sonuna doğru katılımcılardan kronik ağrıyla yaşamının en rahatsız edici yönlerinden birini tanımlamaları istendi. Bu soru üzerine birçok kadın, durumlarının başkaları tarafından "gerçek" ve dolayısıyla geçerli olarak anlaşılması için verdikleri mücadeleyi dile getirmiştir. Katılımcılar, şüpheli arkadaşlardan kuşkucu işverenlere kadar bir dizi olumsuz sonuçtan bahsetse de, neredeyse hepsi, durumlarının sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından göz ardı edilmesinin özellikle moral bozucu bir şey olduğu konusunda hemfikir ve bu durum genellikle kadınların kendi ağrı algılarına yeteneklerini sorgulamalarıyla sonuçlanıyordu.

Görünmez ağrı ("İyi görünüyorsun"): Birçok katılımcı IC/BPS'nin en zor yönlerinden birinin görünmezliği olduğunu açıklamıştır. Özellikle kadınlar, dıştan "normal" görünmelerinin ve fiziksel olarak belirgin semptomlarının olmamasının doktorların şikayetlerini göz ardı etmesine katkıda bulunduğuna inanmış, hatta bazıları sadece inanılmak için daha fazla dış semptomları olmasını istediklerini ifade etmiştir.

TJODist Bülteni

Abartılmış ağrı ("A Tipi" kadın): Ağrının göz ardı edilmesinin bir başka biçimi de, doktorların katılımcıların semptomlarının öznelliklerinden, yani genel olarak cinslerine atfedilen endişeli bir bilişsel eğilime sahip olmalarından kaynaklandığını ima etmeleriyle ortaya çıkmıştır. Katılımcılara düzenli olarak "gergin" kişiliklerinden kaynaklanan stresin veya "çok gergin" olmalarının semptomlarının arkasındaki ana suçlu olduğu söylendi. Özellikle bir katılımcıya daha olumlu bir bakış açısı benimsemesi tavsiye edildi. Diğerleri için ise ağrının önemsenmemesi, "tesisatınızın çalışma şekli" veya "sadece idrarınızı eğitin" gibi aşırı basitleştirmeler olarak ortaya çıkmıştır. Cinsel ilişkinin semptomları için önemli bir tetikleyici olduğunu ifade eden bir kadına bir jinekolog tarafından "daha fazla rahatlaması, sadece daha fazla içine girmesi" söylenmiştir. Gerçekten de, birkaç katılımcı ağrının önemsenmemesini sadece kadın olmalarına bağlayarak IC/BPS'yi "histerik kadın hastalıkları" şemsiyesi altında topladı. Diğer iki kadın ise üroloji kliniğindeki tek kadın hasta olmaktan utanç duyduklarını ifade etmiştir: "Ürologlar, eğer penisiniz yoksa, sizinle gerçekten konuşmak istemiyorlar (çapraz konuşma/gülme)... cidden! Bekleme odasındaki tek kadın bendim... ürologla konuşmada sadece 'İşte, bunu dene' gibiydi. Ciddi bir tedavi ilgisi yoktu."

Psikosomatik ağrı ("Her şey senin kafanda"): Birden fazla hizmet sağlayıcı tarafından uzun süreli olarak göz ardı edilmeleri, katılımcıların kendi ağrılarını göz ardı etmelerine yol açmış ve sıklıkla ağrılarının psikosomatik, kendi kendine tetiklenen ve hatta halüsinasyon kaynaklı olabileceği fikrine kapılmalarına neden olmuştur. Önemli ölçüde tanı gecikmesi yaşayan kadınlar, bu şekilde hissettirilme konusunda özellikle hemfikirlerdi. Doktorların ağrıyı var olmayan ya da kendi kendine oluşan bir durum olarak görmesi, hastaların benlik algısını doğrudan etkileyerek sosyal izolasyon hissine katkıda bulunmuştur: "Bana bir şey teşhis edilmeden önce 25 yıl boyunca doktora gittim ve sanırım bu beni gerçekten mahvetti... Kimseye söylemek istemiyorum çünkü bana hiçbir sorunum olmadığı söylenecekmiş gibi hissediyorum. Ve kendimi berbat hissediyorum. İşte o zaman kendimi yalnız hissediyorum."

Kadınların ağrı hikayelerini dinlemeyi (ve bunlara inanmayı) reddetme ve bunun klinik karşılaşma üzerindeki etkisi: Katılımcılar, doktorlar tarafından yeterince dinlenmedikleri için hayal kırıklığı yaşadıklarını ifade etmiştir. Ayrıca, aynı teşhis prosedürleriyle çok sayıda yeni doktorla tekrar tekrar yüzleşmek zorunda kalmaktan ve nihayetinde aşırı aktif mesane ve idrar yolu enfeksiyonları (İYE) için aynı tanıdık bir avuç ilacın yeniden reçete edilmesinden bıktıklarını ifade etmişlerdir. Katılımcılar çok sayıda uzman arasında gidip geldikçe, birinin "deneme" olarak adlandırdığı, defalarca aynı olumsuz sonuçla geri dönen sevkler, ezbere antibiyotikler, taramalar ve prosedürlerden özellikle rahatsız oldular.

Klinisyenlerin en çok neye odaklanmaları gerektiği sorulduğunda, katılımcılar "daha iyi hasta başı davranışları" sağlamak için dinlemeyi açıkça en önemli öncelik olarak sıraladı. "Açıkçası, daha fazla dinlemek," diye açıklıyor bir katılımcı, "Bazı doktorlarla tanıştım... kapıdan içeri uçarak giriyorlar, 'Ee, nasıl gidiyor?' 'Merhaba, tanıştığımıza memnun oldum' diyorsunuz. Bilmiyorum, sadece kaba." Bu türden çok sayıda doktor-hasta karşılaşmasından sonra katılımcılar randevuları atlatabilmek için ağlamak ya da doktorları dinlemeye istekli olup olmadıkları konusunda "test etmek" gibi sertleşmiş stratejiler geliştirdi: "Ofislerde histerik bir şekilde ağladığım oldu... söylediklerimi dinlesinler diye" Şüpheli hemşireler ve ofis çalışanları da potansiyel engeller olarak gösterildi, çünkü yeni kliniklere yapılan ziyaretler, ağrı hikayelerini farklı insanlara tekrar tekrar anlatmak zorunda kalmayı gerektiriyordu: "Çoğu zaman doktora ulaşmak için personel ile mücadele etmek de gerekiyor."

Meseleleri kendi ellerine almak (kendi kendine eğitim ve ortak karar verme): Katılımcılar, doktorlarının neden kendilerine inanmadığını düşündüklerini tartışırken, son derece bireysel semptomlarına, tetikleyicilerine ve yönetim stratejilerine işaret ettiler: "Herkes çok farklı, bu yüzden gerçekten yapamıyorlar... nasıl teşhis edeceklerini gerçekten bilmiyorlar." Katılımcılar, ürologlar da dahil olmak üzere karşılaştıkları birçok doktorun IC/BPS'ye aşına olmadıklarını ve nasıl tedavi edeceklerini bilmediklerini ısrarla belirtmişlerdir. Bu algılanan farkındalık eksikliğine yanıt olarak, katılımcılar kendilerini "deneme yanılma" yapan deneysel bir nesne olarak gördüler ve kendileri için araştırma yaparak meseleleri kendi ellerine almak zorunda kaldılar: "Bunun tıp fakültesinde daha fazla öğretilmesi gerektiğini düşünüyorum." Kendi araştırmalarını yapan katılımcılar, klinik

TJODist Bülteni

karşılaşmalarda kendilerini güçsüz hissettikleri durumları acı bir şekilde tanımlayarak, IC/BPS'nin vücutlarını son derece bireyselleştirilmiş şekillerde etkilemesi nedeniyle, tedavilerini belirlemede daha aktif bir rol oynamak istediklerini savundular.

Kronik ağrının ahlakileştirilmesi: Yukarıda bahsedilen doktor tepkileri (örn. ağrıyı önemsememe, dinlememe) kadınların durumlarını nasıl yorumladıklarını ve anlamlandırdıklarını doğrudan şekillendirmiştir. Bu konuşmalar boyunca kadınlar suçlama kavramının etrafında dolaşarak diğer katılımcılara semptomlarından sorumlu olduklarını hissedip hissetmediklerini sordular. Çoğu kadın bunu gönülsüzce onayladı."Bence bazen bunu yapıyoruz, sırf normal bir hayat sürdürdüğümüzü hissedebilmek için... bir grup insanla dışarı çıkıyorsunuz ve onların yaptıklarını yapmak istiyorsunuz... onların yediklerini yiyor, içtiklerini içiyorsunuz." Klinik rehberliğin yokluğunda kadınlar, diyet ve günlük aktivitelerde ciddi kısıtlamalarla münzevi bir yaşam tarzı benimseyerek durumlarını kendi kendilerine yönetmek zorunda hissetti. Bu da semptomlar ortaya çıktığında, "normal" davranışlarda bulunmanın bedeli olarak anlaşılan kendini suçlamaya yol açtı.

Ağrı kesici kullanımı: Neredeyse tüm katılımcılar bir noktada ağrı kesici ilaçlara başvurduklarını söyleyerek bunun hekim-hasta ilişkisini nasıl etkilediğine dair anekdotlar paylaştı. Bir kadın diğerlerini "bunu 'ağrı' olarak ifade etmemeleri konusunda uyardı... otomatik olarak 'bunu tedavi edemeyiz' diye düşünecekler." Katılımcıların ağrı kesici ilaç taleplerinin doktorları tarafından nasıl algılandığına ilişkin kaygıları da aynı şekilde psikososyal durumları üzerinde yankılanan bir etki yaratmış, katılımcılar opioidlerle ilişkili damgalanmanın utanç, öfke ve depresyon duygularını nasıl şiddetlendirdiğini paylaşmışlardır.

Bir "inanın" bulmak: Neredeyse tüm katılımcılar sağlayıcıların güvensizlik ve reddetme deneyimlerini paylaşmış olsa da, bazıları bu olumsuz karşılaşmaların doğru bir teşhis almadan önce meydana geldiğini açıklamıştır. Bu kadınlar için sonu gelmez gibi görünen sevkler, tanısal taramalar ve yanlış tanıları dizisi, ağrıların fiziksel kökenine "inanın" bir doktor bulduktan sonra sona ermiştir. Bir kadın, doktorunun IC/BPS'nin yaygın olduğunu söylediğini duyunca büyük bir rahatlama yaşadığını anlattı. Bir başka katılımcı ürologları iki kampa ayırarak "dışarıdaki ürologların" (örn. uzman olmayanlar) IC/BPS belirtilerini tanımayı öğrenmeleri ve hastaları "inanın ürologlara" yönlendirmeleri gerektiğini öne sürdü. Birçok kadın doğru bir tanı aldıktan sonra doktorlarıyla ilişkilerinde bir iyileşme olduğunu belirtirken, diğerleri yıllarca süren olumsuz klinik karşılaşmalardan sonra tıbbi olan inançlarını kaybetmiş ve tamamlayıcı ve alternatif tıptan daha fazla rahatlama bulmuş gibi görünmektedir.

TARTIŞMA

Bulgularımız, IC/ BPS'li kadınların, genellikle doğru bir tanı almadan önce, sağlık hizmeti sağlayıcısının güvensizliği ve ağrıyı reddetmesi gibi ortak deneyimleri paylaştığı hipotezimizi doğrulamıştır. Katılımcı tartışmaları, bu karşılaşmaların sağlık arama davranışlarını, bakış açılarını ve psikososyal refahlarını ne ölçüde olumsuz etkilediğini göstermiştir. Birden fazla kılıkta ortaya çıkan inançsızlık ve ağrıyı önemsememe, üstü kapalı imalar, açık ifadeler ve diğer sözsüz iletişim biçimleri (örn. sessizlik; empati eksikliği) olarak ortaya çıkmıştır. Zamanla, bu olumsuz etkileşimler kadınların klinik karşılaşmalara yaklaşımını şekillendirmiş, etkili tedavi arayışında farklı uzmanlar arasında rotasyon yapmak; doktorları dinlemeye istekli olup olmadıkları konusunda "test etmek"; kendi kendini savunmayı ve kendi kendini yönetmeyi öğrenmek; kendi araştırmalarını yapmak; "ilaç arayan" etiketlerinden kaçınmak; muayenehane ziyaretleri sırasında ağlamak ve doktorlar yerine alternatif tıp sağlayıcılarını tercih etmek gibi bir dizi farklı stratejiyle yanıt vermişlerdir.

Tüm odak gruplarındaki kadınlar, hizmet sağlayıcılarıyla nitelikli iletişim eksikliğinin (örn. empati; IC/ BPS eğitimi) birincil endişe kaynağı olduğu konusunda hemfikirdi. Katılımcılar, benzer deneyimler yaşayan diğer kadınları dinlemenin kendilerini daha az yalnız hissettirdiğini ve nihayet bu durumun tıp alanında ciddiye alındığına dair bir umut duygusu ifade ettiklerini belirttiler. Araştırmacıların kronik pelvik ağrının hangi yönlerine odaklanmaları gerektiğini düşündükleri sorulduğunda, katılımcılar, reddedilme, öfke, utanç ve yalnızlık gibi bıkkınlık verici hikayelerini paylaşarak, doktorların güvensizliği sorununu gündeme getirdiler. Kronik ağrı hasta

TJODist Bülteni

toplulukları arasındaki diğer bulgularla uyumlu olarak, olumsuz klinik karşılaşmaları anlatmanın katılımcıları yakınlaştırdığı, kadınların sağlayıcı reddi deneyimi üzerinden dayanışma bağları kurduğu görülmüştür. Görüşmeler aynı şekilde katılımcılara, klinisyenler arasında IC/BPS konusunda yetersiz farkındalık olarak algıladıkları durumdan duydukları hoşnutsuzluğu dile getirme ve yanlış tedavi imalarını reddetme alanı sağlamıştır.

IC/BPS, anlaşılmiş bir patolojiye sahip bir hastalıktan ziyade karmaşık, son derece bireyselleştirilmiş semptomlar ve ilişkili komorbid durumlardan oluşan bir sendrom olduğundan, IC/BPS'nin bileşik bir "klinik tablosu" mümkün değildir. IC/BPS'li hastalar doğru bir tanı almadan önce genellikle yıllarca -bazen on yıllarca- beklemektedir; bu nedenle, tanı koyan bir doktorun kapısına geldiklerinde, genellikle tıbbi ve klinik olmayan müdahalelerle ilgili kapsamlı deneyimleri de beraberinde getirmektedirler. Odak grupları boyunca kadınlar, semptomlarını kendi başlarına nasıl tahmin edeceklerini, yöneteceklerini ve hafifleteceklerini öğrenmek için harcadıkları kayda değer zamanın, yıllar süren deneme yanılma yoluyla yüksek derecede bir beden farkındalığı geliştirmelerini sağladığını ayrıntılı olarak anlattılar. Hastalar diyet ve kıyafet kısıtlamalar; iş, seyahat ve yaşam tarzındaki değişiklikleri; cinsel yakınlık ve fiziksel aktivite sınırlamalarını ve biyomedikal ve alternatif tıp prosedürlerini içeren bu son derece kişiselleştirilmiş kendi kendini yönetme planları zamanla kendileri oluşturmuşlardır. Bu nedenle, hastaları kişisel deneyimlerini, inançlarını ve somutlaştırılmış bilgilerini tedavilerine dahil etmeye davet eden hasta merkezli bir yaklaşımın, klinik etkileşimi tipik ürolojik değerlendirmelerinin ötesine taşıyabileceğini ve hastalara karar verme sürecine katılma olanağı sağlayabileceğini öneriyoruz; bu, net bir "en iyi" tedavi seçeneğinin bulunmadığı durumlarda dikkate alınması gereken bir noktadır.

Katılımcılar, sağlık çalışanlarının ağrılarını gerçek olarak kabul etmelerinde ısrar ederek, durumlarını bedende (zihinde değil) bulunan organik bir patolojiye bağlamaya çalışmış, böylece hastalığın nedenselliği ve meşruiyetine ilişkin derinlemesine benimsenen Batı kültürel kavramlarından, yani fiziksel işlev bozukluğundan çok daha büyük ölçüde zihin hastalıklarına bireysel sorumluluk atfedilmesinden kaçınmışlardır. Kronik ağrıya yönelik klinik yaklaşımlar son 50 yılda önemli değişiklikler geçirmiş olsa da, Kartezyen zihin-beden düalizminin mirası, yani ağrının zihinsel veya fiziksel olabileceği, ancak her ikisinin de olamayacağı düşüncesi, ağrının tıbbi açıklamalarını etkilemeye devam etmektedir. Kronik ağrının görüntüleme ve diğer nicelleştirme tekniklerinden kaçma kabiliyeti, ona zihinsel ve fiziksel durumlar arasındaki ayrımlara ilişkin derinlemesine sahip olunan varsayımlara meydan okuyan bir belirsizlik niteliği yükler. Bu nedenle, kronik ağrının görünmezliği, genellikle akut ağrı ile aynı kanıtlanabilir gerçeklerden sorumlu olmadığı anlamına gelir. Katılımcılar semptomlarını zihinsel veya duygusal süreçlerle ilişkilendirmekte isteksiz davranmış (yani semptomlarını "isteyerek" var etmiş) ve psikolojik değerlendirme için yapılan yönlendirmeleri doktorların inançsızlığının bir başka örneği olarak yorumlamıştır: "doktor geldi, psikologa yönlendirdi - çünkü sen delisin." Dolayısıyla, önceki çalışmalar sağlık ekibine bir ağrı psikoloğunun eklenmesinin faydalarını ortaya koyarken, sağlık hizmeti sunucularının IC/BPS'nin organik ve psikolojik patolojisini belirlemek yerine ağrı yönetimindeki rollerini açıkça ifade etmeleri önemlidir.

Ayrıca, klinik karşılaşmalarda ilgili bir değişken olarak ağrı katastrofizasyonu ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi vurgulamak istiyoruz. Köklü bir literatür, ağrının hem deneyimlenme hem de tedavi edilme şeklindeki cinsiyet farklılıklarını belgelemiş ve kronik ağrı durumlarının daha yüksek prevalansına rağmen, kadınların ağrılarının sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından göz ardı edilmesinin daha muhtemel olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda, cinsiyetlerini tedavinin önünde bir engel olarak görenler, üroloji kliniğinde kadın olmanın, ağrılarının inanılsa bile abartıldığına varsayılması anlamına geldiği konusunda hayal kırıklıklarını dile getirmişlerdir. Bu durum üzerinde düşünülmesi gereken bir konudur. Bir yandan, "ağrının abartılması", "büyütülmesi", "olumsuz düşüncelere aşırı odaklanma" ve "aşırı kaygı" gibi ağrı felaketleştirici kelimeler, ağrı dayanıklılığı için evrensel bir eşik olduğunu varsaymaktadır. Ağrı algısındaki psikolojik faktörleri ölçmek için potansiyel olarak faydalı bir araç olsa da, sağlık hizmeti sağlayıcıları, kültür ve sosyalleşmenin ağrı bildirimindeki cinsiyet farklılıklarını nasıl açıkladığını da göz önünde bulundurmalıdır; örneğin, erkeklerin ve kadınların ağrılarını iletme biçimleri ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının bu ağrıyı nasıl tedavi ettikleri gibi.

TJODist Bülteni

Öte yandan, yıllarca ağrılarının rutin olarak göz ardı edilmesi, bazı kadınların neden kendilerini felaketleştirmeye itilmiş hissettiklerini açıklayabilir; göz ardı edilmeye tepki olarak semptomlarının şiddetini vurgulayarak tanımlamak ve semptomlarını gözlemlenebilir-inanılabilir-patoloji alanına çekmek bu kadınların istemeyerek amaçladıkları bir şey olmuştur.

SONUÇ

Bildiğimiz kadarıyla, IC/BPS kadın hastalarının sağlayıcıların güvensizliği ve ağrıyı önemsememesine ilişkin deneyimlerine odaklanan hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla, bu olumsuz deneyimlerin hastaların tıbbi müdahaleye bakış açıları, psikososyal refahları ve semptomlarını yönetme becerileri üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. Bu perspektifleri literatüre kazandırarak, klinisyenlerin IC/BPS'den muzdarip hastalara yaklaşım biçimlerini etkilemeyi umuyoruz. Kadın kronik ağrı hastalarının tanı koyma sürecinde yaşadıkları mücadeleler, kaygılar ve toplumsal cinsiyete dayalı eşitsizlikler hakkında bilgi sahibi olmanın hasta merkezli tedaviyi zenginleştireceğini ve IC/BPS tanısı koymada bilinen gecikmeyi iyileştireceğini savunuyoruz. Hekimlerin tutumu ve karşılıklı saygı şeklindeki inanç, hastaların bu sendromu yorumlama ve onunla yaşamayı öğrenme biçimleri üzerinde kritik bir etkiye sahiptir.

Endometrial Karsinosarkom: Konsensus Raporu

ENDOMETRIAL CARCINOSARCOMA: CONSENSUS REPORT

INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER 2023 DOI: 10.1136/IJGC-2022-004073

ÖZETLEYEN: DR. ATAHAN TOYRAN

Link: <https://ijgc.bmj.com/content/33/2/147.long>

GİRİŞ

Endometrial karsinosarkom, nadir görülen ve agresif bir yüksek dereceli endometrial karsinom türüdür ve tüm uterin kanserlerinin yaklaşık %5'ini ve non-endometrioid endometrial kanserlerin neredeyse %20'sini oluşturur. Non-endometrioid histolojik tipler tüm endometrial kanserlerin %10-20'sini oluştursa da, bu histolojik tipler endometrial kanserle ilişkili ölümlerin %40'ından fazlasından sorumludur. Özellikle, endometrial karsinosarkom, uterin kanserlerden kaynaklanan ölümlerin %15'inden sorumludur.

Endometrial karsinosarkom, karsinomatöz (epitelyal) ve sarkomatöz (mezenkimal) elemanların bir arada bulunduğu çift fazlı bir tümör olarak karakterize edilir. Diğer endometrial kanserlere göre daha sık ileri evrede teşhis edilir. Tanı anındaki evre bimodal bir dağılım izler: vakaların %40-50'si erken evre (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) I-II) iken %50-60'ı ileri evrede (FIGO III-IV) teşhis edilir. Hastaların %30-40'ı teşhis anında lenf nodu metastazları ile karşılaşırken, %10'u özellikle akciğerlerde olmak üzere uzak metastatik yayılım gösterir. Tanı anında görünüşte erken evre hastalığı olan hastaların %60'ından fazlasında, kapsamlı cerrahi değerlendirme sonrasında evre ilerler. Cerrahi, platin bazlı kemoterapi, radyoterapi gibi çoklu tedavi stratejilerine rağmen prognoz kötüdür. Ortaça genel sağkalım süresi 2 yıldan azdır ve 5 yıllık genel sağkalım oranı %30'un altındadır (sırasıyla erken ve ileri evrelerde yaklaşık %50 ve %20). Erken evre hastalığı olan hastaların bile 5 yıllık nüks oranı %45 ve 5 yıllık mortalite oranı %50'dir.

Bu kapsamlı derleme, endometrial karsinosarkomun klinik özellikleri ve tedavi seçenekleri hakkındaki güncel bilgileri özetlerken, özellikle moleküler yeniliklerin ve gelecekte umut vadeden terapötik hedeflerin üzerinde durmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Endometrial karsinosarkom nadir görülen bir jinekolojik kanserdir, ancak son 20 yılda insidansı hızla artmaktadır. Endometrial karsinosarkom neredeyse sadece postmenapozal kadınlarda görülür, artan yaşlı nüfusun yanı sıra patoloğlar tarafından endometrial karsinosarkom konusunda artan farkındalık, endometrial karsinosarkom insidansı artışının bir kısmını açıklayabilir.

Endometrial karsinosarkom genellikle postmenapozal kadınların hastalığıdır ve en yüksek insidans 70 ile 79 yaş arasındadır. Ancak, son yıllarda etkilenen hastaların yaşının düştüğü gözlemlenmiş olup, en büyük değişim 60-69 yaş arasındaki hastaların insidans oranında görülmüştür (yıllık artış: %2,7). Şu anda endometrial karsinosarkom teşhisi konulan hastaların ortalama yaşı 67'dir. Yaşın yanı sıra, endometrial karsinosarkom için diğer risk faktörleri arasında siyah ırk, pelvik radyoterapi öyküsü ve hiperöstrojenizme yol açan faktörler (obezite, nulliparite, eksojen östrojen ve tamoksifen kullanımı) bulunmaktadır.

Endometrial karsinosarkomların klinik belirtileri spesifik değildir ve genellikle endometrial karsinom ile benzerdir. Klinik pratikte, endometrial karsinosarkomu sadece klinik özelliklere dayanarak diğer uterus neoplazmlarından ayırt etmek zordur. Endometrial karsinosarkomaların belirtileri, postmenapozal kanama, lökore, ve/veya hızla büyüyen pelvik kitle ile ilişkilendirilen karın ağrısıdır. Disüri, disparoni ve kemik ağrısı gibi diğer semptomlar daha nadirdir. Endometrial biyopsi endometrial karsinosarkom teşhisi için temel unsurdur.

Vurgulanması gereken önemli bir nokta, bazı vakalarda endometrial örnekleme sadece iki bileşenden (karsinomatöz ve sarkomatöz) birini ortaya çıkarabilir ve kesin tanı sadece histerektomi sonrasında elde edilebilir. Transvajinal ultrasonografi, pelvik MRI, torasik ve abdominopelvik BT ve/veya pozitron emisyon tomografisi, tanı ve evreleme amaçları için görüntüleme teknikleri olarak faydalıdır. Serum CA125 bazal seviyesi, ileri evre ve kötü prognozla korelidir ve teşhisi değil, takibi yönlendirmek açısından yararlı olabilir. Endometrial karsinosarkomların metastaz paterni, sarkomların tipik hematojen yayılımından ziyade daha çok epitelyal tümörlerde olduğu gibi lenfatik ve intraperitoneal yolları takip eder ve metastazlar genellikle epitelyal kökenlidir. Endometrial karsinosarkomlar, son otuz yılda pek değişmeyen %25-30'luk 5 yıllık sağkalım oranı ile agresif bir davranış sergiler. Prognoz; histolojik alt tip, tümör boyutu, FIGO evresi, lenfovasküler alan tutulumu, rezidüel hastalık varlığı, malign peritoneal sitoloji ve moleküler yapı ve tedaviyle güçlü bir şekilde ilişkilidir.

PATOLOJİK ÖZELLİKLER: DÖNÜŞÜM TEORİSİ

Günümüzde endometrial karsinosarkom yaygın olarak endometrial kanserlerin epitelyal diferansiye/metaplazik alt tipi olarak kabul edilmekte ve buna göre sınıflandırılmakta ve yönetilmektedir, yani yüksek dereceli bir endometrial karsinom olarak. Bu nedenle, patologlar tanı koymadan önce endometrial karsinosarkom varlığını doğru bir şekilde belirlemelidirler. Endometrial karsinosarkom, endometrial adenokarsinomların bir mezenkimal bileşenle karışık olduğu çift fazlı bir malign tümördür.

Epitelyal kısım en baskın bileşendir ve tipik olarak yüksek dereceli (seröz, endometrioid, berrak hücreli, mixt veya undiferansiye) bir histolojik tiptir. Sarkomatöz bileşen ise homolog (leiomyosarkom, fibrosarkom, endometrial stromal sarkom) veya heterolog (rabdomiyosarkom, kondrosarkom, osteosarkom) olabilir. Heterolog diferansiyasyon endometrial karsinosarkom vakalarının yaklaşık %40'ında görülür ve homolog sarkomlara göre daha kötü sağkalımla ilişkilidir. Ayrıca, sarkomatöz baskınlık (%50'den fazla) endometrial karsinosarkom vakalarının %40'ında görülür ve muhtemelen heterolog diferansiyasyon ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir. Yüksek dereceli karsinom ve heterolog sarkomatöz diferansiyasyon en kötü prognozla ilişkilidir.

Endometrioid endometrial karsinosarkomu olan hastalarda, non-endometrioid (seröz, berrak hücreli) alt tiplere göre daha yüksek bir 5 yıllık genel sağkalım bildirmiştir (%50-55'e karşı sırasıyla %30-35). Ayrıca, epitelyal bileşenin uzak metastatik bölgelerde daha sık gözlemlendiğini; sarkomatöz bileşenin ise lokal tümör yayılımı ile ilişkilendirildiğini belirtmek önemlidir.

Son zamanlarda yapılan moleküler çalışmalar, endometrial karsinosarkomun tek bir malign epitelyal hücre hattından kaynaklandığını ve daha sonra sarkomatöz diferansiyasyon geçirerek, epitel-mezenkimal geçiş (dönüşüm teorisi) süreciyle ortaya çıktığını öne sürmektedir. Endometrial karsinosarkomun monoklonal kökeni, genetik, moleküler ve klinik açılarından desteklenmektedir. Epitelyal ve mezenkimal unsurlar, ortak genetik mutasyonel profilleri paylaşırlar ve stromal hücreler genellikle epitelyal belirteçler için pozitif immünohistokimyasal boyama gösterirler.

TEDAVİ

Endometrial karsinosarkom nadir görülmesi sebebiyle, mevcut standart tedaviye ilişkin kanıtlar sınırlıdır ve genellikle retrospektif veya randomize olmayan çalışmalardan gelmektedir. Endometrial karsinosarkomun optimal yönetimi konusunda standart ve kesin bir uzlaşma yoktur. Endometrial karsinosarkomun günümüzde endometrial karsinom alt tipi olarak kabul edilmesi nedeniyle, tedavisi ESGO/ESTRO/ESP ve NCCN kılavuzları tarafından önerildiği gibi diğer non-endometrioid yüksek dereceli endometrial kanserler gibi yönetilmelidir. Cerrahi, kemoterapi ve/veya radyoterapiyi bir araya getiren multi-model yaklaşım, günümüzde tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Cerrahi

Figür 1, endometrial karsinosarkomun cerrahi tedavi algoritmasını açıklar. Metastatik olmayan endometrial karsinosarkom için tam cerrahi evreleme standart tedavi yaklaşımıdır. Standart cerrahi prosedürler arasında histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, infrakolik omentektomi, peritoneal biyopsiler, peritoneal sitoloji ve sadece erken evreler için retroperitoneal evreleme (sistemik (pelvik ve para-aortik) lenf nodu eksizyonu) bulunur. Peritoneal sitoloji evreyi değiştirmez ancak bir risk faktörü olarak adjuvan tedaviyi belirlemek için faydalı olabilir.

Erken evre hastalıkta minimal invaziv cerrahi tercih edilen cerrahi yaklaşımdır. İleri evrelerde (FIGO III-IV), tam makroskopik rezeksiyonun mümkün olduğu laparotomik sitoredüktif cerrahi düşünülmelidir. Retrospektif çalışmalar, endometrial karsinosarkomlarda suboptimal debulkingin, yalnızca kemoterapiye kıyasla, ek bir sağkalım faydası sağlamadığını öne sürmektedir. Bu nedenle detaylı hasta seçimi önemlidir ve cerrahi, tam optimal rezeksiyon sağlanabileceğinde uygulanmalıdır. Platin bazlı kemoterapi veya eşzamanlı kemoradyoterapi gibi neoadjuvan protokollerin, tam rezeksiyon oranlarını artırmak için potansiyel rolünü araştıran çalışmalar daha büyük çalışmalarla desteklenmelidir. Endometrial karsinosarkom için over koruyucu cerrahi ve fertilitiyi koruyucu cerrahi önerilmez.

İnfrakolik omentektomi ve random peritoneal biyopsiler evre I endometrial karsinosarkomalar için dahi cerrahi evrelemenin bir parçası olarak kabul edilir ve standart tedavinin parçası olarak uygulanmalıdır.

Lenf nodu tutulumu, endometrial karsinosarkomda (pelvik: %20-25, para-aortik: %15) nadir değildir. Derin miyometriyal invazyon görülen vakalarda lenf nodu tutulumu ile daha sık karşılaşılır. İleri evreler için sistemik lenfadenektomi önerilmez, sadece bulky lenf nodlarının rezeksiyonu önerilir. Öte yandan, sistemik lenfadenektomi (sol renal ven seviyesine kadar) erken evre endometrial karsinosarkom hastalarında, yüksek oranda okkült nodal metastazlar nedeniyle, evreleme prosedürünün bir parçası olarak önerilmektedir. Ancak, son on yılda sistemik lenfadenektominin terapötik rolü sorgulanmaktadır.

Endometrial kanserde kabul görmüş olan ve klinik uygulamaya geçmiş olan sentinel lenf nodu eksizyonunun, endometrial karsinosarkom vakalarında uygulanabilirliği günümüzde değerlendirilmektedir. 2016'da Schiavone ve arkadaşları, endometrial karsinosarkomlu hastalarda sentinel lenf nodu eksizyonunun standart lenfadenektomiye göre sağkalım açısından anlamlı farklılığının olmadığını bildirmişlerdir (sırasıyla 23 ve 23,2 ay; p=0,7). Zammarrelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, FIRES ve SENTOR çalışmaları benzer sonuçlar göstermiştir.

Adjuvan Tedavi

Endometrial karsinosarkomun nadir görülmesi sebebiyle, endometrial karsinosarkomlu hastalar için optimal adjuvan tedavi konusunda net bir uzlaşma yoktur. Randomize kontrollü klinik çalışmaların eksikliği nedeniyle, adjuvan tedavinin faydası tam olarak anlaşılamamıştır. Tedavi önerisi multidisipliner tartışmadan sonra vaka bazında değerlendirilmelidir. Genel olarak, endometrial karsinosarkom, yüksek riskli karsinomlar olarak (sarkomlar gibi değil) tedavi edilmelidir. Sadece radyoterapiye kıyasla, kemoterapinin ve hatta eşzamanlı veya sıralı kemoradyoterapinin etkinliği tüm evrelerde nüks riskini azaltmak ve sağkalım oranlarını artırmak için kanıtlanmıştır. Daha iyi tedavi seçenekleri mevcut olana kadar, en iyi yaklaşım, hem kemoterapi hem de radyoterapi ile multi-modal bir yaklaşımdır. Kemoterapi endometrial karsinosarkomlu hastaların yönetiminde merkezi bir rol oynar. Adjuvan tedavi, geleneksel ve moleküler sınıflandırmalara dayanarak belirlenir. FIGO evre IA endometrial karsinosarkom, POLE mutasyonu olmadığında orta risk grubuna dahil edilir. POLE mutasyonu endometrial karsinosarkomda nadir görülse de, görüldüğünde adjuvan tedavinin zorunlu olmadığı bir düşük risk grubunda alt sınıflandırmayı belirler. Miyometriyal invazyonu olan endometrial karsinosarkomlar, evre ve moleküler profil ne olursa olsun, yüksek risk grubunda değerlendirilir. Adjuvan tedavi genellikle kemoterapi ve radyoterapiden oluşur, ancak en uygun sıralama (eşzamanlı veya sıralı) net değildir. Adjuvan tedavide yalnız kemoterapi, erken evre ve lokal ileri endometrial karsinosarkomu olan hastalarda düşünülebilir. Bununla birlikte

TJODist Bülteni

radıyoterapiyi atlamak, pelvik nüks riskinin artmasıyla ilişkili olabilir. Cerrahi sonrası rezidüel hastalığı olan endometrial karsinosarkomlu hastalar, kemoterapi ve/veya radyoterapiyi içeren multi-modal bir yaklaşımla yönetilmelidir. İnoperable durumda olan ileri evre endometrial karsinosarkomlu hastalar için palyatif kemoterapi ve en iyi destekleyici bakım düşünölmelidir. Non-endometrioid karsinomlar arasındaki genetik ve moleküler farklar, gelecekte tedavi uygulamalarını değiştirebilir.

Radyoterapi

Adjuvan radyoterapinin etkinliğine ilişkin veriler sınırlıdır ve çoğunlukla retrospektif niteliktedir. Cerrahiden sonra yalnızca radyoterapi önerilmez çünkü lokal kontrolde bir iyileşmeye rağmen, tüm evrelerde gözlem veya yalnızca kemoterapi ile karşılaştırıldığında sağkalım açısından klinik bir fayda göstermemiştir. Öte yandan, hem kemoterapi hem de radyoterapiyi içeren birleşik bir modalitenin mantığı daha güçlüdür. Adjuvan tedaviye radyoterapi eklemenin klinik faydası, pozitif lenf nodları, bilinmeyen nodal durum veya sarkom baskınlığı durumunda özellikle belirgindir, burada hem lokal bölgesel nüksü azalttığı hem de onkolojik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir.

Endokrin Terapi

Endokrin terapi, özellikle düşükün hastaların kemoterapi almaya uygun olmadığı metastatik durumda bir alternatif olabilir. Endometrial karsinosarkom için hormonoterapiye dair mevcut veriler hala yetersizdir, ancak sistemik progestinlerin östrojen reseptörü/progestin reseptörü pozitif durumda etkinliğine dair anekdot kanıtlar bulunmaktadır, bu nedenle daha fazla araştırma önerilmektedir. Ancak, endometrial karsinosarkomlar genellikle yüksek dereceli diferansiye olmamiş tümörler olduğundan, genellikle düşük düzeyde hormon reseptörleri (östrojen reseptörü: %20-30; progestin reseptörü: %5-40) eksprese ederler ve hormonal tedaviler muhtemelen başka alternatifler olmadığı zorlu vakalara saklanmalıdır.

TAKİP

Endometrial karsinosarkom için takip programı, yüksek riskli endometrial kanserlerinkine benzer. Yüksek riskli gruplar için, ilk 2 yıl boyunca her 3-4 ayda bir ve ardından 5 yıla kadar her 6 ayda bir jinekolojik muayene önerilir. Özellikle nodal tutulum olan vakalarda ilk 3-5 yıl boyunca (ve daha sonra bireysel olarak) her 12 ayda bir BT taraması düşünölebilir. Rutin serum CA125 ölçümü önerilmez, ancak tanı anında yüksekse takipte yararlı olabilir. Son olarak, Pap smear'in lokal nüksleri tespit etmede yararı gösterilmemiştir. Semptomlar olduğunda (örneğin, vajinal kanama veya akıntı), nüksü dışlamak için ayrıntılı bir inceleme yapılmalıdır.

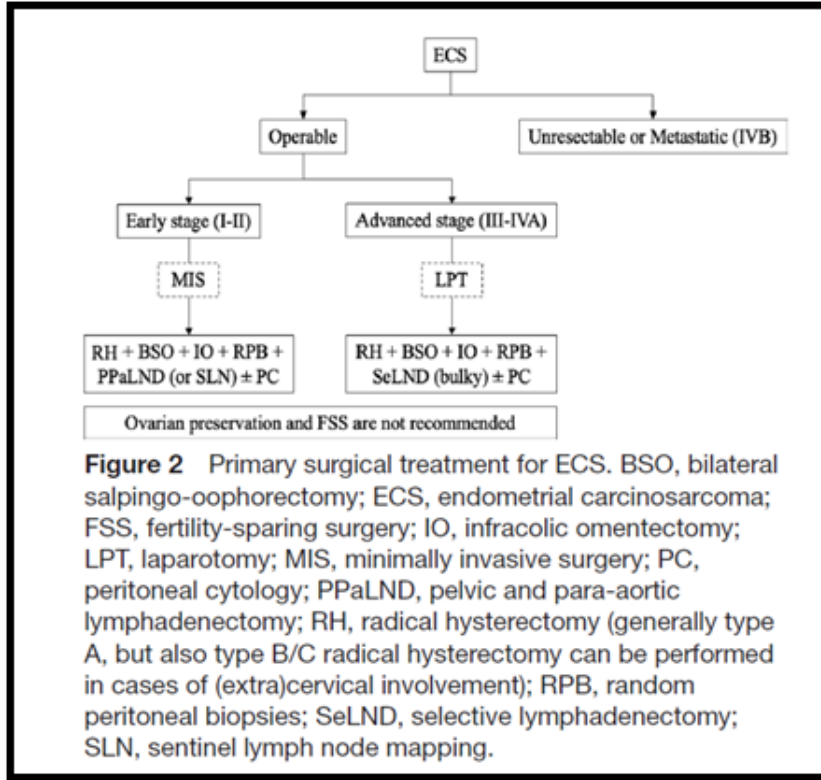
NÜKS TEDAVİSİ

Cerrahi tedaviye ve adjuvan multimodal terapiye rağmen, endometrial karsinosarkom vakalarının yarısından fazlası ilk 2 yıl içinde nüks edecektir. Nüks eden hastalığın yönetimi son derece kişiselleştirilmiştir ve hastanın performans durumu, nükslerin boyutu ve yeri ve önceki tedaviler gibi birçok faktör dikkate alınmalıdır. Özellikle, nüksün lokal, oligometastatik veya yayılmış olup olmadığına ve ikinci olarak, hastanın radyoterapi alıp almadığına bağlıdır. Nüks hastalığın yönetiminde en iyi tedavi yaklaşımı multimodaldir. Nüks vakalarında (peritoneal ve lenf nodu nüksü dahil) sadece makroskobik hastalığın tamamen çıkarılmasının kabul edilebilir bir morbidite ile başarılabileceği öngörölüyorsa cerrahi düşünölmelidir. Eksternal radyoterapi, radyoterapi almamiş hastalarda veya yalnızca vajinal brakiterapi almış hastalarda kullanılabilir. İmmünoterapi ikinci sıra sistemik tedavi olarak güncel tedavi seğeneklerindedir. Metastatik vakalarda immünoterapinin başarısız olması durumunda, tek başına kemoterapi tercih edilen tedavidir. Nüksler için standart tedavilerle ilişkilendirilen kötü sonuçlar nedeniyle, klinik çalışmalara katılım önerilebilir.

SONUÇ

Endometrial karsinosarkom günümüzde endometrial karsinomun alt tipi olarak kabul edilmektedir. Nadir karşılaşılmamasına rağmen, endometrial karsinosarkomanın insidansı yavaşça artarken, prognoz mevcut multimodal tedavi stratejilerine rağmen son derece kötü kalmıştır. Son yıllarda, endometrial karsinosarkom patogenezi ve moleküler profili daha iyi anlaşılmıştır. Endometrial karsinosarkom tedavisindeki yeni bulguların ortaya çıkmasıyla, immünoterapi ve HER2 hedefleyen antikolar gelecek için umut verici ajanlar gibi görünmektedir ve devam eden çalışmalarından elde edilen sonuçlar heyecanla beklenmektedir.

Figür 1:



Levonorgestrel Salgılayan Intrauterin Sistemin Meme Kanseri Riski Üzerindeki Etkisi: Sistemik Bir Derleme

ALINE ZURCHER1 · LAURA KNABBEN2 · HEIDRUN JANKA3 · PETRA STUTE2

ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (2023) 307:1747–1761 [HTTPS://DOI.ORG/10.1007/S00404-022-06640-Y](https://doi.org/10.1007/s00404-022-06640-y)

ÖZETLEYEN: DR. AYŞE ÖZGE ŞAVKLI

ÖZET

Amaç: Bu sistematik derlemenin amacı meme kanseri (BC) ve levonorgestrel salgılayan intrauterin sistemin (LNG-IUS) kullanımına ilişkin literatürü analiz etmektir.

Yöntem: Medline, Embase, Cochrane Library, CINAHL, Web of Science ve ClinicalTrials.com da meme kanseri ve LNG-IUS ile ilgili arama terimlerini içeren literatür tarandı. Tekrarların elenmesinden sonra 326 çalışma tanımlanabildi ve dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre değerlendirildi. Sonuçta belirlenen kriterleri karşılayan 10 çalışma sistematik incelemeye dahil edildi.

Bulgular: Seçilen 10 çalışmanın 6'sı kohort çalışmaları, üçü vaka kontrol çalışmaları ve biri sistematik inceleme/meta-analizdi. 6'sı BC ile LNG-IUS kullanımı arasında pozitif bir ilişki buldu. Bir çalışma yalnızca 40-45 yaş arası kadın alt grubunda invazif BC riskinin arttığını buldu. Buna karşılık, üç çalışma daha yüksek BC riskine dair hiçbir sonuç göstermedi.

Sonuç: Sonuçlar, LNG-IUS kullanıcılarında, özellikle postmenopozal kadınlarda ve daha uzun süreli kullanımda BC riskinin arttığını göstermektedir. LNG-IUS'un diğer hormonal kanserlere yönelik risklerin azalması gibi olumlu etkileri gözlemlenmiş olsa da bu sistematik incelemenin odak noktası değildi. Analiz edilen çalışmaların heterojenliği ve çok sayıda kafa karıştırıcı faktör, bu konuda daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir. Hastalara bireysel risk profillerine göre tavsiyelerde bulunulmalı ve BC öyküsü olan kadınlar için hormonsuz alternatifler değerlendirilmelidir.

GİRİŞ

Dünya çapında yılda 2,3 milyon yeni vaka ile BC, kadınlar arasında en sık görülen kanserdir [1]. Neyse ki son yıllarda taramaların uygulanması ve tedavilerin iyileştirilmesi sayesinde ölüm oranı azaldı. Yaş, genetik faktörler, meme yoğunluğu, doğum sayısı, alkol tüketiminin yanı sıra endojen ve eksojen hormon maruziyeti (hormon replasman tedavisi ve doğum kontrol yöntemleri vb.) gibi çok sayıda risk faktörü bilinmektedir. [2].

HRT ile ilgili olarak halihazırda önemli miktarda bilgi mevcuttur: uzun vadeli WHI verileri, yalnızca östrojen içeren HRT ile BC riskinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Bu arada kombine östrojen ve progesteron HRT alan kadınlarda BC tanısı alma riski daha yüksekti [3]. HRT ve kombine oral kontraseptiflerin riski nispeten iyi anlaşılabilir olsa da, tek başına progesteronun kadın memesi üzerindeki etkisi tartışmalı olmaya devam etmektedir.

LNG-IUS, progesteron bazlı bir kontraseptif yöntem olmakla birlikte, menoraji tedavisinde veya östrojen tedavisi gören postmenopozal kadınlarda endometriyal koruma amacıyla da kullanılmaktadır. Östrojenlerle kombine edilen progestinlerin BC riskini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir [4].

LNG-IUS tarafından salınan levonorgestrel miktarı düşük olmasına ve yalnızca progestin içeren yöntemler ve en yaygın doğum kontrol hapları arasında en düşük sistemik progestin düzeylerine ulaşıyor gibi görünmesine rağmen [5, 6], LNG-IUS yerleştirilmesinden sonraki yan etkiler arasında diğer yöntemlerde görülen meme

TJODist Bülteni

hassasiyeti bulunur[6]. Meme ve dolayısıyla BC riski üzerindeki olası bir etki henüz kesin olarak göz ardı edilemez.

LNG-IUS'un BC üzerindeki olası etkisini ele alan tutarsız sonuçlara sahip birçok çalışma mevcut olduğundan, bu sistematik derlemenin amacı bu konuyla ilgili mevcut literatürü toplamak ve analiz etmektir.

YÖNTEM

LNG-IUS'un BC üzerindeki olası etkisini ele alan tutarsız sonuçlara sahip birçok çalışma mevcut olduğundan, bu sistematik derlemenin amacı bu konuyla ilgili mevcut literatürü toplamak ve analiz etmektir.

BC riski ve LNG-IUS kullanımı ile ilgili tüm çalışmalar dahil edildi. Yalnızca İngilizce, Almanca veya Fransızca makaleler revize edildi.

Orijinal verileri olmayan kopyaların yanı sıra makaleler ve raporlar uygun görülmedi ve aramanın dışında bırakıldı. BC gelişimi açısından yüksek risk altında olduğu bilinen hastalardan elde edilen veriler de dikkate alınmadı.

Konuyla ilgili potansiyel olarak ilgili tüm belgeleri belirlemek amacıyla, aşağıdaki bilgi kaynakları için sistematik literatür taramaları tasarlandı ve yürütüldü: standart tıbbi bibliyografik veri tabanlarının yanı sıra Medline, Embase ve Cochrane Kütüphanesi, CINAHL ve disiplinler arası bir veri tabanı olan Web of Science araştırıldı. Ayrıca klinik araştırmaların yer aldığı bir veri tabanı olan ClinicalTrials.gov, konuyla ilgili yayınlanmamış araştırmalar açısından kontrol edildi. Tüm aramalar 24 Şubat 2021'de gerçekleştirildi.

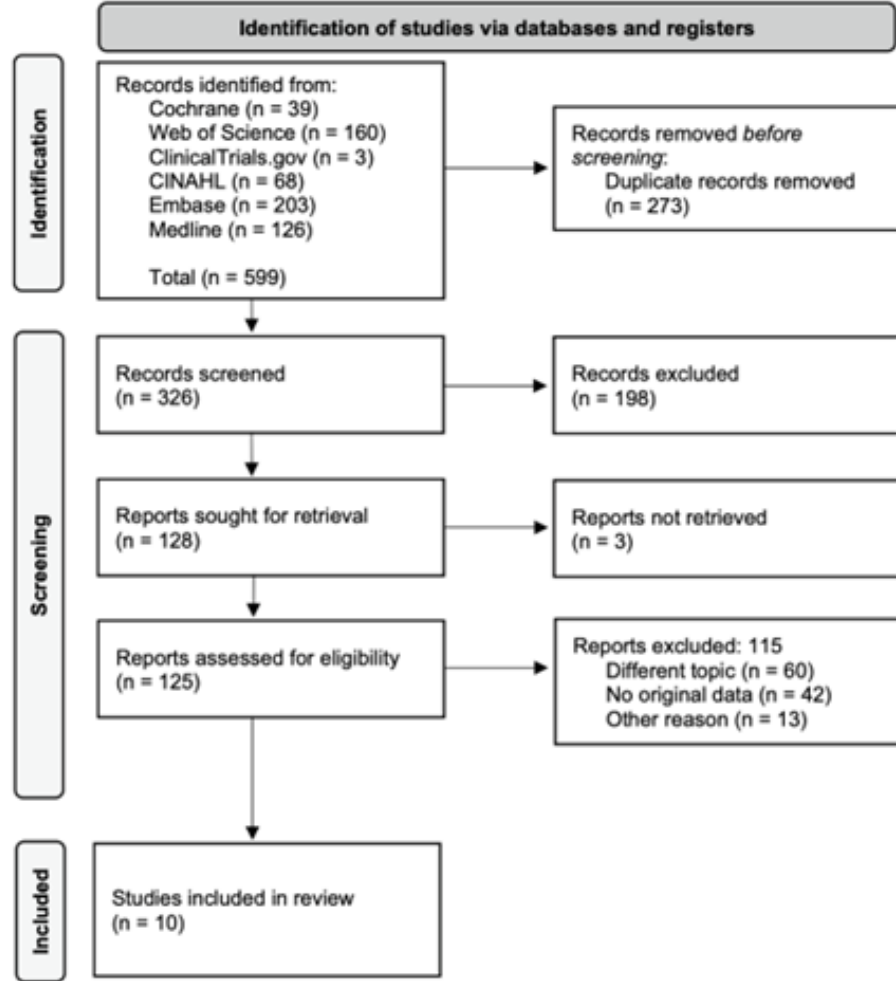
Arama terimleri, temel referanslar listesinden konu başlıklarına, başlıklara, özetlere ve yazar anahtar kelimelerine bakılarak belirlendi. Medline'daki ilk arama stratejisi, bir tıbbi bilgi uzmanı tarafından tasarlandı ve arama sonuçlarına dahil edilip edilmediklerini görmek için bu temel referanslara göre test edildi. İyileştirme ve danışmadan sonra, veri tabanına özgü kontrollü kelime dağarcığı (eş anlamlılar sözlüğü terimleri/konu başlıkları) ve metin sözcüklerine dayalı olarak her bilgi kaynağı için arama stratejileri oluşturuldu. Hiçbir veri tabanında çalışma türleri, diller, yayın yılları veya diğer resmi kriterler dikkate alınarak herhangi bir sınırlama uygulanmamıştır. Hayvan çalışmaları hariç tutulmuştur.

Dahil edilen arama kavramları 1. "meme kanseri" (menopoz öncesi, peri ve menopoz sonrası kadınlarda) ve 2. "levonorgestrel salgılayan rahim içi sistemler"dir. Metin kelime aramasında tüm kavramların yanı sıra eş anlamlı terimler için de eş anlamlı, kısaltma ve benzeri terimler kullanıldı.

Tanımlanan tüm alıntılar EndNote'a aktarıldı ve kopyalar kaldırıldı. Daha sonra başlık ve özet taraması ile uygunluk değerlendirmesi yapıldı.

İlk tarama sürecinde 326 çalışmanın tamamı başlık ve özet bazında tarandı. 198 çalışma bu nedenle hariç tutuldu. İkinci turda geri kalan çalışmalar dahil edilme kriterlerine göre test edildi ve uygunluk açısından değerlendirildi. Sonunda, dört göz ilkesine göre 10 çalışma uygun görüldü ve bu nedenle bu sistematik inceleme için kullanıldı (**Şekil 1**).

Fig. 1 PRISMA flow chart



Şekil 1: PRISMA akış şeması

BULGULAR

Toplamda 326 çalışma belirlendi. Bunlardan 10 çalışma [7-16] dahil edilme kriterlerini karşıladı ve bu nedenle seçildi (**Tablo 1**).

Diğer çalışmalar örneğin; BC öyküsü olan kadınlar için doğum kontrolüne odaklanan veya BC hastaları için HRT'yi tartışan dışlandı.

Seçilen çalışmalardan altısı kohort çalışmalarıydı [8-11, 13, 16], üçü vaka kontrol çalışmalarıydı [12, 14, 15] ve biri sistematik inceleme/meta-analizdi [7]. Embase/Ovid'den [12] yalnızca bir çalışma alındı, geri kalanı Medline veritabanında bulundu [7-11, 13-16].

Çalışmaların çoğu Finlandiya'da gerçekleştirilmiştir [11-13, 15, 16]. İlave bir vaka kontrol çalışması Finlandiya'nın yanı sıra Almanya'dan da veriler içeriyordu [14]. Bir kohort çalışması Norveç'ten [9], bir tanesi

Danimarka'dan [10] ve bir tanesi İsrail'den [8] alınmıştır. Sistemik inceleme/meta-analiz Brezilya'da gerçekleştirilmiştir [7].

Tüm çalışmaların birincil BC'nin ortaya çıkmasıydı [7, 8, 10–12, 14–16], ancak iki çalışma yumurtalık ve endometrial [9] gibi kanser risklerinin yanı sıra diğer kanser türlerine de odaklanılmışlardır [13].

Örnekleme büyüklüğü 17.360 [16] ila 1.797.932 [10] kadın arasında değişiyordu; ortalama takip süresi 6,5 yıl [8] ile 12,5 yıl [9] arasındaydı. Çalışmalar hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası kadınları değerlendirdi; çünkü en genç katılımcılar çalışmaya girdiğinde yalnızca 15 yaşındaydı [10], en yaşlıları ise 76 yaşındaydı [9]. Seçilen on çalışmadan altısı daha çok menopoz öncesi veya perimenopozal kadınlara odaklandı [8, 10, 11, 13, 14, 16], ikisi menopoz sonrası kadınlara [9, 15] ve iki tanesi her iki yaş kategorisini de içeriyordu [7, 12].

LNG-IUS kullanımı ve BC insidansına ilişkin veriler, kendi kendine uygulanan anketler [9, 12, 14, 16], tıbbi kayıtlar/ülke çapındaki kayıtlar [8-15] veya çalışma veritabanları [7] aracılığıyla elde edildi.

Altı çalışma LNG-IUS kullanımı ile BC arasında pozitif bir ilişki buldu [7, 10–13, 15]. Bir çalışma, 40-45 yaşlarındaki kadınlardan oluşan alt grupta invaziv BC riskinin yalnızca hafif bir artış olduğunu belirtmiştir [8]. Üç çalışmada LNG-IUS ile BC arasında herhangi bir korelasyon gözlemlenmedi [9, 14, 16].

LNG-IUS kullanan pre-/perimenopozal kadınlarda meme kanseri riski

Menopoz öncesi veya perimenopozal kadınlara odaklanan altı çalışmadan üçü, LNG-IUS ve BC ile pozitif bir ilişki buldu [10, 11, 13]. Bir tanesi yalnızca 40 ila 45 yaş arasındaki kadınlarda invazif BC riskinin yüksek olduğunu buldu [8]. İki çalışma pozitif bir ilişki bulamadı [14, 16].

Retrospektif bir kohort çalışması, standart insidans oranı (SIR) = 1,19 olan menopoz öncesi LNG-IUS kullanıcılarında artmış BC riskinde bulunmuştur; %95 güven aralığı (CI): 10 yıllık takipten sonra 1,13–1,25. İkinci LNG-IUS alımından sonra risk SIR = 1,40'a çıktı; %95 GA 1,24–1,57. LNG-IUS kullanan menopoz öncesi kadınlarda BC prevalansının daha yüksek olması özellikle 45-54 yaş arası yaş kategorilerinde ortaya çıkmıştır. Yazarların potansiyel kafa karıştırıcı faktörlere (en önemlisi diğer eksojen hormonların kullanımına örn: HRT) uyum sağlayamadıkları vurgulanmalıdır. Üstelik bu sayılar yalnızca menoreji tedavisi gören menopoz öncesi kadınlardan toplanmıştır ve bu da seçim yanlılığını temsil edebilir [13].

Danimarka'da 15 ila 49 yaş arasındaki tüm kadınları kapsayan daha heterojen ve daha geniş bir çalışma kohortu kullanan prospektif bir kohort çalışması aynı zamanda LNG-IUS kullanımı (ve genel olarak hormonal kontrasepsiyon kullanımı) ve BC riski ile pozitif ilişkiler bulmuştur. Risk, kullanım süresi arttıkça arttı, rölatif risk (RR) = 1,21; %95 GA 1,11–1,33. Çeşitli risk faktörlerine yönelik ek ayarlamalar tahminleri değiştirmede, bu da yukarıda bahsedilen çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir [10].

Benzer şekilde retrospektif bir kohort çalışması, SIR = 1,33 ile lobüler BC riskinde artış olduğunu gösterdi; %95 GA 1,20–1,46. İki veya daha fazla LNG-IUS alımından sonra invaziv lobüler BC için SIR 1,73; %95 GA 1,37–2,15. İnvaziv duktal BC riski de SIR = 1,20 ile yükselmiştir; %95 GA 1,14–1,25 ve SIR = 1,37; Sırasıyla %95 GA 1,21–1,53 [11].

İsraili bir kohort çalışması şu ana kadar listelenen sonuçları desteklemektedir: yalnızca perimenopozal kadınları gözlemleyen yazarlar ayrıca 40-45 yaş arası kadınlardan oluşan alt grupta invazif BC riskinin biraz arttığını bulmuşlardır. 5 yıllık Kaplan-Meier (KM) tahminleri LNG-IUS kullanıcılarında %1,06 (standart hata (SE) %0,1) ve kontrollerde %0,93 (SE %0,06) idi, p = 0,051. Ancak 46-50 yaş grubunda anlamlı bir etki gözlenmedi ve çalışma aynı zamanda in situ duktal karsinoma riskinde de artış olmadığını gösterdi. (DCIS) 5 yıllık KM tahminlerinde [8].

İki çalışma, menopoz öncesi kadınlarda LNG-IUS kullanımı ile BC arasında hiçbir anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir [14, 16]. Finlandiya'daki ortalama nüfusa kıyasla [16] ve Finlandiya ve Almanya'daki bakır içeren Rahim İçi Sistem (Cu-IUS) kullanıcılarına [14] kıyasla LNG-IUS kullanıcılarında daha yüksek BC görülme sıklığı yoktu. Ortalama kadın nüfusu ile karşılaştırıldığında, LNG-IUS kullanıcılarında 100.000 kadın yılı başına görülme sıklığı 27,2 ve 30-34 yaş arası kadınlarda 25,5 idi. 35-39 yaş grubunda 74,0 ve 49,2, 40-44 yaş grubunda ise 120,3 ve 122,4 oldu. Son olarak, 45-49 yaş grubundaki BC insidansı 203,6'ya karşı 232,5 iken, 50-54 yaş grubundaki kadınlarda bu oran 258,5 ve 272,6 idi [16].

BC tanısı sırasında LNG-IUS ve Cu-IUS kullanan kadınları karşılaştırırken de aynı sonuç elde edildi: Olasılık oranı (OR) = 0,99; %95 GA 0,88–1,12. LNG-IUS kullanan BC hastaları arasında ilgili OR 0,85; %95 GA 0,52–1,39. Yazarlar ailede BC öyküsü, menarş yaşı, HRT veya oral kontraseptif (OK) kullanımı gibi çok sayıda risk faktörünü dikkate alarak düzeltmeler yaptı. İn situ veya invaziv duktal veya lobüler BC sıklığının yanı sıra tümör boyutu ve metastaz durumunu karşılaştıran, LNG-IUS veya Cu-IUS kullanan 25.565 Alman ve Finlandiyalı kadınla yapılan vaka kontrol çalışması hiçbir fark bulamadı [14].

Genel olarak, menopoz öncesi veya perimenopozal kadınlarda BC riskini inceleyen çalışmaların çoğunluğu, LNG-IUS kullanıcılarında BC'nin görülme sıklığının arttığını buldu, ancak bu çalışmaların hepsinde diğer olası kafa karıştırıcı faktörler dikkate alınmadı. Birden fazla LNG-IUS alımıyla riskin arttığı görüldü. Bununla birlikte, her durumda risk artışı minimum düzeydeydi.

LNG-IUS kullanan postmenopozal kadınlarda BC riski

Dört çalışma öncelikle menopoz sonrası kadınlara odaklanıyordu, ancak kısmen genç katılımcıları da içeriyordu [7, 9, 12, 15]. Üç çalışma, menopoz sonrası kadınlarda artmış BC riskinin olduğunu buldu [7, 12, 15], ek bir çalışma bu bulguyu desteklemedi [9].

Eksojen hormonlar ile BC riski arasındaki ilişkiyi tahmin eden nüfusa dayalı bir araştırma, BC ile LNG-IUS kullanımı arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirtti. Çalışma, menopoz sonrası kadınlarda yalnızca LNG-IUS kullanımı sırasında BC riskinin arttığını buldu (OR = 1,48; %95 GA 1,10–1,99). Ailede BC öyküsü, menarş yaşı, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve vücut kitle indeksi (BMI) gibi diğer olası risk faktörleri de dikkate alındı, ancak sonuç -yazarlara göre- tamamen kafa karıştırıcı faktörler tarafından yaratılmamış olabilir [12].

Bu bulgu, LNG-IUS'un tek başına ve östradiol tamamlayıcısı olarak kullanımının BC için bir risk oluşturduğu (OR = 1,45; %95 CI 1,97–1,77 ve OR = 2,15; %95) retrospektif bir vaka kontrol çalışmasıyla desteklenmektedir. CI 1,72–2,68, sırasıyla). Nüfusa dayalı araştırmaya benzer şekilde, yazarlar aynı zamanda parite, ilk doğum yaşı ve sağlık bölgesi gibi bazı kafa karıştırıcı faktörleri de dikkate aldılar [15]. Her iki sonuç da halihazırda BC tanısı almış kadınlardan kaynaklanmıştır [12, 15].

LNG-IUS'yi kullanan ve hiç kullanmayanlarda yumurtalık, endometriyal ve BC risklerini değerlendiren prospektif bir kohort çalışmasında artmış risk bulunmadı (RR = 1.03; %95 CI 0.91-1.17)[9].

Son olarak, sistematik bir inceleme/meta-analiz, 50 yaş ve üzeri LNG-IUS kullanıcıları arasında daha yüksek BC riskine işaret etmiştir. Yazarlar sekiz çalışmayı farklı çalışma gruplarıyla karşılaştırdılar (hepsi de bu incelemede belirtilmiştir [8-12, 14-16]). Meta-analizleri LNG-IUS kullanıcılarında artmış BC riskine işaret etmiştir: tüm kadınlar için OR = 1,16; %95 GA 1,06–1,28, I² = %78, p < 0,01. 50 yaşın altındaki kadınlar için OR = 1,12; %95 GA 1,02–1,22, I² = %66, p = 0,02 ve 50 yaşın üzerindeki kadınlar için OR = 1,52; %95 GA 1,34–1,72, I² = %0, p = 0,84. Ancak, dahil edilen çalışmalardan bazıları metodolojik sorunlar gösterdiğinden, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır [7].

Sonuç olarak, LNG-IUS kullanan postmenopozal kadınlarda BC riski de muhtemelen artmaktadır, çünkü bu yaş grubuna odaklanan dört çalışmadan üçü pozitif ilişkiler belirtmiştir.

TJODist Bülteni

Yazar	Çalışma tasarımı	Konu	Metod	Çalışma süresi/LNG-IUS kullanımı	Örneklem	Levonorgestrel dozu ve tedavi rejimi	Sonuçlar	Özet
Conz, 2020 [7]	Sistemik inceleme ve meta-analiz	LNG-IUS kullanımı ve ilişkili BC riskine ilişkin literatürün karşılaştırılması	Çalışma kalitesini değerlendirmek için Downs ve Black aracı kullanıldı ve meta-analiz için rastgele etkiler modeli uygulandı (yüksek çalışma heterojenliği nedeniyle)	LNG-IUS kullanımı süreleri ve takip süreleri farklı olan çeşitli çalışmalar	8 çalışma sistemik inceleme, 7 çalışma ise meta-analize dahil edildi	52 mg LNG-IUS (20 µg/day) endikasyon: değişken	Yaş \geq 50 yıl, OR = 1.52; 95% CI 1.34-1.72, $I^2 = 0\%$, $p=0.84$ Yaş < 50 yıl, OR = 1.12; 95% CI 1.02-1.22, $I^2 = 66\%$, $p = 0.02$	< 50 yaş ve > 50 yaş kadınlar için ayrı ayrı risk. Etki yaşıllı kullanıcılarda daha büyük görünüyor
Siegelmann-Danieli, 2018 [8]	Retrospektif kohort çalışması	Perimenopozal kadınlar LNG-IUS kullanımı ve BC oluşumu açısından değerlendirildi	5 yıllık KM tahminleri	LNG-IUS kullanıcılarda takip süresi 6.5 yıldır (Yarıştırdığı tarihten itibaren) ve kontrol grubunda 9.6 yıl (eşleşen vakanın yaşma ilişkileri günden itibaren)	Maccabi Sağlık Hizmetleri'nin 40-50 yaş arası tüm kadın üyeleri dahil edildi. LNG-IUS kullanıcılara ile kullanmayan iki grubun yaşları eşleştirildi. Toplamda 40.678 kadın (13.354 LNG-IUS kullanıcısı / 27.324 kontrol) vardı. Ortalama LNG-IUS kullanıcılarda yaş 44.1 \pm 2.6, kontrollerde ise 44.9 \pm 2.8 belirlendi.	52 mg LNG-IUS (20 µg/day) Ekzojen üreme hormonlarını (OC, HRT, doğurganlık ilaçları, profilaktik kullanımı) daha önce, halen veya kadınlarmaksifen) hariç tutuldu. Endikasyon: Açıkça belirtilmemiştir ancak tahminen %90'ı LNG-IUS'u doğum kontrolü olarak kullanmaktadır. Geriye kalan kısım muhtemelen çoğunlukla menoreji nedeniyle tedavi edildi	Çalışmaya girmişten sonraki 5 yıl içinde, LNG-IUS kullanıcılarda 136 (%1.0) BC vakası ve kontrollerde 283 (%1.0) BC vakası meydana geldi. Bunlar arasında LNG-IUS kullanıcılarda 16 DCIS 120 invazif tümör, kontrol grubunda 42 DCIS ve 241 invazif tümör vardı. LNG-IUS kullanıcılara ve kontrollerindeki genel BC riski için 5 yıllık KM tahminleri sırasıyla %1.2 (SE DCIS riski için ilgili değerler %0.14 (SE %0.03) ve %0.16 (SE %0.03) idi ($p = 0.22$). İnvazif BC için değerler LNG-IUS kullanıcılarda <u>%1.06</u> (SE %0.1), kontrollerde ise %0.93 (SE %0.06) idi ($p = 0.051$), %0.1 ve %1.1 (SE %0.06) idi ($p = 0.23$). Tahminler, HRT dahil olmak üzere kadın hormonlarına daha önce veya daha sonra maruz kalan kadınları kapsamamaktadır.	LNG-IUS genel BC riskini veya DCIS riskini artırmaz. LNG-IUS kullanımı ile genç kadınlardan (40-45 yaş) oluşan alt grupta invazif BC tümörleri riski hafif artmışken, 46-50 yaş arası kadınlarda anlamlı bir etki gözlenmedi

TJODist Bülteni

Yazar	Çalışma tasarımı	Konu	Metod	Çalışma süresi/LNG-IUS kullanım süresi	Örneklem	Levonergestrel dozu ve tedavi rejimi	Sonuçlar	Özet
Jareid, 2018 [9]	Prospektif kohort çalışması	LNG-IUS'u kullanan ve hiç kullanmayanlarda yumurtalık ve endometriyal kanser riski ile BC risklerinin değerlendirilmesi	Poisson regresyonuyla tahmin edilen %95 GA ile RR	Ortalama takip süresi 12,5 yıldır. LNG-IUS kullanım süresi ortalama 4 yıl olup, <1 yıl ile 14 yıl arasında değişmektedir.	104.318 kadın (9.144 LNG-IUS kullanan ve 95.174'ü hiç kullanmayan). Ortalama yaş 52 idi.	52 mg LNG-IUS (20 µg/day) Yazarılar diğer hormonal kontrasepsiyon kullanma gibi risk faktörlerine veya menopoz durumuna göre ayarlama yapıldı. Endikasyon: açıkça belirtilmemiştir, ancak muhtemelen doğum kontrolü ve tıbbi nedenler	BC için RR= 1.03; 95% CI 0.91–1.17 RR HRT kullanımına göre ayarlanmamıştır	LNG-IUS kullanan olgularda yumurtalık ve endometriyal kanser riski, hiç kullanmamış olanlarla karşılaştırıldığında güçlü bir şekilde azalmıştır; BC riskinde ise herhangi bir artış olmamıştır.
Mørch, 2017 [10]	Prospektif kohort çalışması	Hormonal kontrasepsiyon kullanımı ile invaziv BC riski arasındaki ilişki	Poisson regresyonuyla ve bias analizi ile tahmin edilen %95 GA ile RR	Ortalama takip süresi 10,9 ± 5,8 yıl. LNG-IUS kullanım süresi 1 yıldan az ile 10 yıldan fazla arasında değişiyordu	Danimarka'da 15 ila 49 yaş arası 1.797.932 kadın	52 mg LNG-IUS (20 µg/day) Çeşitli risk faktörlerine göre ayarlama Endikasyon: kontrasepsiyon	BC için RR 1.21; 95% CI 1.11–1.33 Hesaplanan RR, HRT kullanımına göre ayarlanmamıştır. Ancak katılımcılar menopoz öncesi dönemde ve HRT kullanımını henüz önemli bir rol oynamaması gerekmektedir.	Genel olarak, şu anda veya yakın zamanda hormonal kontrasepsiyon kullanan kadınlar arasında BC riski daha yüksektir. Buna LNG-IUS kullanımını da dahildir. Risk, kullanım süresi uzadıkça arttı. Bununla birlikte, riskteki mutlak artışlar küçüktü
Soimi, 2016 [11]	Retrospektif kohort çalışması	LNG-IUS kullanıcılarındaki lobüler BC riskinin arttığı hipotezinin test edilmesi	SIR için %95 GA, gözlemlenen vaka sayısının bir Poisson dağılımını temsil ettiği varsayımına dayanıyordu. P < 0,05 olan bir SIR istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi	Ortalama takip süresi 11 yıldır. LNG-IUS kullanımının gerçek süresi hakkında kesin bilgi yok	93.843 Fınlı kadın Menoraji tedavisi için LNG-IUS kullanan 30–49 yaş (BC 2.015 vaka, bunların 1.598'i invaziv duktal 376'si invaziv lobüler histolojik tipte kanserlerdi ve 41'i diğer histolojik tiplerdi)	2 mg LNG-IUS (20 µg/day). Bu çalışmaya dahil edilen kadınların tümü menoreji tedavisi görmüştür. Ailede BC öyküsü veya eksojen hormon kullanımı gibi karıştırıcı faktörler için düzeltme yok Endikasyon: menoreji tedavisi	Duktal BC için SIR = 1,20; %95 GA 1,14–1,25 ve lobüler BC için SIR = 1,33; %95 GA 1,20–1,46. İki veya daha fazla LNG-IUS alımından sonra, invazif lobüler BC için SIR 1,73 (81 vaka; %95 CI 1,37–2,15, p < 0,001) ve invaziv duktal kanser için de 1,37 (286 vaka; %95 CI 1,21–1,53, p < 0,001) Hesaplanan SIR, eksojen hormonların kullanımına göre ayarlanmamıştır.	Sonuçlar lobüler ve aynı zamanda duktal BC riskinin fazla olduğunu göstermektedir. LNG-IUS'u en az iki kez alan LNG-IUS kullanıcılarının alt grubunda SIR'lar daha yüksektir

TJODist Bülteni

Yazar	Çalışma tasarımı	Konu	Metod	Çalışma süresi/LNG-IUS kullanım süresi	Örneklem	Levonorgestrel dozu ve tedavi rejimi	Sonuçlar	Özet
Heikkinen, 2015 [12]	Retrospektif vaka-kontrol çalışması	Ekzojen hormon kullanımı ile BC riski arasındaki ilişkinin tahmini	OR ve %95 GA'ya tahmin etmek için koşullu lojistik regresyon kullanıldı	Ortalama takip süresi 8 yıldır (1 Ocak 2000'den 31 Aralık 2007'ye kadar)	22-60 yaş arası 25.560 Finli kadın (BC 5.927 vaka / 19.633 kontrol).	52 mg LNG-IUS (20 µg/day) Yazanlar çeşitli risk faktörlerine göre düzeltmeler yapıldı.	BC için OR= 1.48; 95% CI 1.10-1.99	Çalışma, menopoz sonrası kadınlarda BC riski ve LNG-IUS'un özel kullanımını ile pozitif ilişkiler buldu
Soitni, 2014 [13]	Retrospektif kohort çalışması	LNG-IUS'un premenopozal kullanımı ile kanser insidansı arasındaki ilişki ve özellikle endometrial adenokarsinom konusuna odaklanılması	%95 GA ve Poisson regresyonuyla standartlaştırılmış insidans oranı	Ortalama takip süresi 11 yıldır. LNG-IUS kullanımının gerçek süresi hakkında kesin bilgi yok	30-49 yaş arası 93.843 Finli kadın	52 mg LNG-IUS (20 µg/day)	SIR = 1,19; Tüm LNG-IUS kullanıcıları arasında BC için %95 CI 1,13-1,25 ve SIR = 1,40; iki kez LNG-IUS kullanıcıları arasında %95 GA 1,24-1,57	LNG-IUS beklenenden daha düşük endometriyum, yumurtalık, pankreas ve akciğer kanseri insidansı ile ilişkilidir. LNG-IUS kullanımı, özellikle 45-54 yaş kategorilerinde daha yüksek BC insidansı ile ilişkilendirildi
Dinger, 2011 [14]	leştirilmiş vaka-kontrol çalışması	LNG-IUS kullanıcıları ile Cu-IUS kullanıcılarında BC riskinin karşılaştırılması. BC risk tahmini aynı zamanda kontraseptif yöntemlerin, diğer yalnızca progesterin içeren yöntemlerin ve farklı hormonal kontraseptiflerin kullanılmaması riskiyle de karşılaştırıldı.	Eşitlik tasarımı, test edilecek sıfır hipotezi OR $\geq 1,5$ idi.	Çalışma süresi 8 yıldır (Ocak 2000 - Aralık 2007) LNG-IUS kullanım süresi belirtilmedi	50 yaş altı 25.565 Alman ve Finli kadın (MIO 5.113 vaka / 20.452 kontrol). Vakaların ortalamaya yaşı 44,5, kontrollerin ise 44,2 idi.	52 mg LNG-IUS (20 µg/day) Ekzojen hormonların kullanımını da dahil olmak üzere risk faktörlerine yönelik düzeltmeler Endikasyon: açıkça belirtilmemiştir. Kısa süreli kullanıcılar ve endometrial hiperplaziye karşı LNG-IUS kullanan kadınlar alt analizlerde hariç tutulduğundan muhtemelen birincil kullanım kontraseptif yöntem olarak kullanılmıştır	Cu-IUS kullanıcıları ile karşılaştırıldığında LNG-IUS kullanıcıları arasında BC riski için ham ve düzeltilmiş OR 1,04; %95 GA 0,93-1,17 ve 0,99; %95 GA 0,88-1,12. Mevcut kullanıcılar arasında (tanı anında LNG-IUS kullanan kadınlar) kaba ve düzeltilmiş OR 0,90; %95 GA 0,58-1,41 ve 0,85; %95 GA 0,52-1,39	gelişmesine etkisi yoktur.

TJODist Bülteni

Yazar	Çalışma tasarımı	Konu	Metod	Çalışma süresi/LNG-IUS kullanımı süresi	Örneklem	Levonorgestrel dozu ve tedavi rejimi	Sonuçlar	Özet
Lyytinen, 2010 [15]	Eşleştirilmiş retrospektif vaka kontrol çalışması	Menopoz sonrası HRT ile BC riski arasındaki ilişki	OR ve %95 GA'yi tahmin etmek için koşullu lojistik regresyon kullanıldı	Çalışma süresi 12 yıldır. LNG-IUS kullanımını < 3 ila ≥ 5 yıl arasında değiştirdi	50-62 yaş arası 39.824 Finli kadın (ilk invazif BC tanısı olan 9.956 kadın/25.868 ayını yaşta ancak BC'siz)	52 mg LNG-IUS (20 µg/day) Ayrıca birçok kadın HRT'nin bir parçası olarak LNG-IUS kullanmıştır. Endikasyon: post-menopoz sonrası HRT	OR= 1,45; %95 GA 1,97-1,77. LNG-IUS östrodiolün tamamlayıcısı olarak kullanıldığında OR = 2,15; %95 GA 1,72-2,68 Hesaplanan OR, HRT'li kadınların yani sıra tek başına LNG-IUS kullanan kadınları da ifade eder ve parite, ilk doğumdaki yaşı ve sağlık durumu için ayarlanmıştır.	HRT kullanımı ile BC riski arasındaki ilişki, çeşitli HRT formları arasında büyük farklılıklar göstermektedir; tek başına LNG-IUS kullanımını da risk taşıyabilir
Backman, 2005 [16]	Kohort çalışması (Pazarlama sonrası çalışmanın yeniden analizi)	BC ile LNG-IUS kullanımını arasındaki ilişki	Ki-kare dağılımına ve Fisher kesin testine dayalı %95 GA	LNG-IUS kullanımı süresi ve çalışma süresi 10 yıl	30 ila 54 yaşları arasındaki 17.360 Finlandiyalı kadın, ortalama yaş 35,4 idi	52 mg LNG-IUS (20 µg/day) Eksojen hormonların kullanımını da dahil olmak üzere risk faktörlerinde düzeltme yapılmadı.	Levonorgestrel sistem grubunda ve ortalama Fin kadın nüfusunda sırasıyla 100.000 kadın yılı başına görülme sıklığı 30-34 yaş grupları için 27,2 ve 25,5, 35-39 yaş grupları için 74,0 ve 49,2, 40-44 yaş grupları için 120,3 ve 122,4, 45-49 yaş grupları için 203,6 ve 232,5 ve 50-54 yaş 258,5 ve 272,6 Verilerin HRT ile mi yoksa HRT olmadan mı oluşturulduğu belli değil	Çalışmada, LNG-IUS kullanıcıları ile 5 yıllık yaş gruplarının herhangi birindeki ortalama Finlandiyalı kadın nüfusu arasında daha yüksek bir BC riski bulunmamıştır.

Değerlendirmelerde önemli karıştırıcı faktörler de dikkate alınmıştır; ancak HRT'nin sonuçlar üzerindeki etkisi belirsizdir.

Diğer kanserler için risk

Diğer hormonla ilişkili kanserlere bakıldığında, LNG-IUS kullananların, hiç kullanmayanlara kıyasla yumurtalık ve endometriyal kanser riskinde ciddi oranda azalma olduğu görüldü. Hormonla ilişkili herhangi bir kanser için, kullanıcılardaki RR 0,86 idi; %95 GA 0,77–0,97 [9]. Başka bir kohort çalışması da menopoza öncesi kadınlarda endometriyal, yumurtalık, pankreas ve akciğer kanseri insidansının daha düşük olduğunu ortaya koydu. Ancak takip sırasında LNG-IUS kullanıcılarında genel olarak 188 fazla kanser vakası (beklenenden daha fazla gözlemlenen) tespit ettiler. İki kez LNG-IUS satın alan kadınlarda %20'lik bir fazlalık vardı (kullanmayanlara göre 76 kanser vakası daha fazla) [13].

Dahil edilen çalışmaların kalitesi

İki prospektif kohort çalışması farklı sonuçlar gösterdi: ilki BC için yüksek bir risk olmadığını belirtti [9], diğeri ise LNG-IUS kullanıcıları için artmış bir risk buldu [10]. Dört retrospektif kohort çalışması bu bulguyu destekledi [8, 11-13], ancak bunlardan biri yalnızca 40-45 yaşlarındaki kadınlardan oluşan alt grup içindi [8]. Sistemik inceleme/meta-analiz benzer sonuçlar vermiştir [7]. İki vaka kontrol çalışması birbiriyle tutarsızdı: ilki LNG-IUS kullanıcıları için artmış BC riskinde artış gösterdi [15], ancak ikincisi göstermedi [14]. Benzer şekilde LNG-IUS ile BC arasında pozitif bir ilişkinin bulunmadığını belirten bir pazarlama sonrası çalışmasının yeniden analizi de yapılmıştır [16].

LNG-IUS ve BC ile (kısmen) pozitif bir ilişki olduğunu belirten yedi çalışma, 25.560 [12] ile neredeyse 1.8 milyon kadına [10] kadar değişen daha fazla sayıda hastayı içeriyordu. Bunlardan yalnızca ikisi HRT gibi ekzojen hormonların kullanımına uyum sağlamadı; her ikisi de menoreji tedavisi gören kadınlardan oluşan aynı çalışma grubunu kullanıyordu [11, 13]. LNG-IUS kullanıcılarında artmış BC riski bulamayan üç çalışmanın tümü, 17.360 [16] ile 104.318 [9] arasında nispeten az sayıda vakayı içeriyordu. Bu çalışmalardan ikisinde ekzojen hormon maruziyeti gibi bilinen risk faktörleri için düzeltme yapılmamıştır [9, 16].

Sonuç olarak, LNG-IUS kullanıcılarında BC riskinin arttığını tespit eden çalışmalar çoğunlukla retrospektif kohort çalışmalarıydı ve daha büyük kohortlara ve HRT gibi daha az karıştırıcı faktörlere yönelme eğilimindeydi.

TARTIŞMA

Bu sistemik inceleme, (1) LNG-IUS kullanımının BC riskini arttırdığını gösterdi, (2) 1,52'ye kadar OR'lerle; %95 CI 1,34-1,72 [7], bu yüksek risk; menopoza sonrası kadınlarda daha belirgindi, daha uzun kullanım süreleri ve (3) kafa karıştırıcı faktörler sonuçları etkilemiş olabilir.

Bu incelemeye dahil edilen on çalışmadan altısı, LNG-IUS ile BC arasında pozitif bir ilişki olduğunu ancak risk artışının küçük olduğunu belirtti. Ancak derlenen çalışmalar oldukça heterojendi. Her biri farklı yaşlardaki ve farklı nedenlerle (örneğin doğum kontrolü, menoreji tedavisi, menopoza sırasında HRT) LNG-IUS kullanan kadınların yer aldığı çeşitli çalışma gruplarına baktığından, bunları doğrudan karşılaştırmak ve net sonuçlara varmak zordu. Olası karışıklıklar dikkate alınarak sonuçların daha ileri çalışmalarla doğrulanması gerekli olacaktır. Diğer hormonal kontraseptif yöntemlerle ve bunların ilgili BC riskleriyle kapsamlı bir karşılaştırma da ilgi çekici olacaktır.

BC riskindeki artış menopoza sonrası kadınlarda daha belirgin hale gelir ve OR = 1,52'ye kadar değişir; %95 GA 1,34–1,72, I² = %0, p = 0,84 [7]. Postmenopozal HRT çerçevesinde östradiol ile kombinasyon halinde OR = 2,15'e bile çıkarıldı; %95 GA 1,72–2,68 [15]. LNG-IUS bu bulguyu etkilemiş olabilir, ancak aynı zamanda ileri yaşla birlikte sayıca artan ve dolayısıyla postmenopozal kadınlarda BC riskini artıran diğer risk faktörleri tarafından da çarpıtılmış olabilir.

TJODist Bülteni

Daha uzun kullanım süreleri de bir risk faktörü gibi görünmektedir. İki veya daha fazla LNG-IUS alımından sonra SIR 1,73'e çıktı; %95 GA 1,37–2,15, $p < 0,001$ [11].

Bununla birlikte, seçilen çalışmalar muhtemelen kafa karıştırıcı faktörlere duyarlıydı. LNG-IUS HRT'nin bir parçası olarak kullanıldığından, HRT'nin BC riskini artırması kafa karıştırıcı olabilir [17, 18]. Mevcut HRT kullanıcıları arasında düzeltilmiş RR = 1,66; %95 GA 1,58–1,75, $p < 0,0001$ [18]. Ancak geçmişte HRT kullanıcıları artık bu riske maruz kalmamaktaydı [17, 18]. Çalışma gruplarından bazıları HRT'ye ek olarak LNG-IUS kullandığından, bunun sonuçları etkilemiş olması muhtemeldir. Ayrıca LNG-IUS, aynı zamanda BC riski daha yüksek olan obez kadınlarda [19] daha yaygın olan anormal kanama ve menorejiye karşı terapötik olarak kullanılır [20]. Bir diğer kafa karıştırıcı durum da seçim yanlılığı olabilir çünkü LNG-IUS, ailesinde BC öyküsü olan kadınlara daha sık reçete edilmektedir [12].

Görünen o ki, LNG-IUS kullanıcılarında BC risk faktörlerinin prevalansı, kullanmayanlara göre daha yüksektir. Örneğin, daha önce hormonal kontrasepsiyon kullanmış olma olasılıkları daha yüksektir [9] ve daha yüksek sosyoekonomik statüye sahiptirler [12, 14].

Sadece BC riski artmakla kalmıyor, aynı zamanda diğer kanser türlerinin de LNG-IUS'tan etkilendiği görülüyor: beklenenden daha fazla gözlemlenen 188 vakayla, genel kanser riski arttı [13]. Olumlu bir gelişme olarak, LNG-IUS'un diğer hormonal kanser risklerini önemli ölçüde azalttığı görüldü. İki çalışma yumurtalık ve endometriyal kanser riskinin azaldığını buldu [9, 13]. Bu bulgu, LNG-IUS'un endometriyum üzerinde antiproliferatif ve koruyucu bir etkiye sahip görüldüğü önceki çalışmalarla desteklenmiştir [5, 21]. Öte yandan LNG-IUS'un yumurtalık kanseri oluşumunu azalttığına dair yeterli kanıt yoktu [22].

Ancak bireysel sonuçlar, LNG-IUS kullanıcılarında, özellikle menopoz sonrası kadınlarda ve daha uzun süreli kullanımda BC riskinin arttığına işaret etti. Bu özellikle ailesinde BC geçmişi olan veya obezite ve ileri yaş gibi diğer risk faktörlerinin mevcut olduğu hastalarda dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, LNG-IUS'un endometriyum (ve muhtemelen yumurtalık) kanseri riskinin azalması ve bir doğum kontrol yöntemi olarak yüksek etkinliği gibi olumlu etkileri de BC riskindeki olası artışa karşı dengelenmeli ve tartılmalıdır.




























Ayrıca diğer hormonal doğum kontrol yöntemleri, ör. kombine oral kontraseptiflerin (KOK) de BC riskinde artış olduğu görülmüştür: halihazırda KOK kullanan kadınlarda, BC tanısının RR'si = 1,24 (%95 GA 1,15-1,33, $p < 0,00001$) [23]. Sonuç olarak, LNG-IUS'un etkileri bir perspektife oturtulmalı ve diğer doğum kontrol yöntemleriyle karşılaştırılmalıdır.

SONUÇ

İncelememizin sonuçları LNG-IUS kullanıcılarında BC riskinin arttığını göstermektedir. Risk artışı özellikle menopoz sonrası kadınlarda ve daha uzun süreli kullanımda belirgindi. Ancak, derlenen çalışmalar çok heterojen olduğundan ve muhtemelen birçok kafa karıştırıcı faktörden etkilendiğinden, bulgular dikkatle değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, danışmanlıkta hastaların bireysel risk profili dikkate alınmalıdır. Sonuçlarımıza göre BC riski yüksek kadınlarda hormonsuz alternatifler değerlendirilebilir.

Ayrıca diğer hormonal kanserlere yönelik riskin azaltılması, tedavi ve doğum kontrolüne yönelik faydalar gibi olumlu etkileri de ortak karar alma sürecine dahil edilmelidir.

LNG-IUS ile BC riski arasındaki ilişkiyi araştırmak için belirli demografik ve epidemiyolojik gruplara odaklanan iyi tasarlanmış ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

-  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