



# TJODist Bülteni

## Ekim 2024

### Başkandan



Sevgili meslektaşlarımız öncelikle hepimizin **Cumhuriyet Bayramını** kutluyorum.

En değerli emanetimiz CUMHURİYET... Hayatında kişinin uğruna gerçekten ölebileceği çok az değer vardır. Benim için bu çekirdek ailem ve CUMHURİYETtir. Gerisi ise sadece teferruattır.

Daha önce size bahsetmiş olduğum tüm İstanbul için planladığımız **sadece asistanlara yönelik** ve kadın doğumun tüm konularını içeren **dört günlük bir program yaptık**. Aralık, ocak, şubat ve mart aylarında birer günlük bu program gene İstanbul'daki tüm hocalarımızın katkılarıyla yapılacaktır. İstanbul'daki tüm üniversite, devlet, özel hastanelerdeki asistan arkadaşlarımız davet edilecektir. Bu konudaki desteğinizi rica ediyoruz.

Ekim ayında hepimiz için çok önemli bir konu olan Down sendromunun özellikle hukuki yönlerini hukukçular ile birlikte 12 Ekim Cumartesi günü yaklaşık 7 saat süren bir toplantı ile tartıştık. Bunun dışında 20 Ekim'deki genel jinekoloji konulu toplantımıza 200 meslektaşımız katıldı. Bu bizim için sevindirici. Toplantılara katılımın bu şekilde devam etmesi biz TJOD İstanbul yönetim kurulunu motive edecektir.

**24 Kasım** Pazar günü **Pediyatrik ve Adölesan Jinekoloji Toplantısı**, **22 Aralık** Pazar günü **Ürojinekoloji Toplantısı** yapılacaktır. Bu toplantılara yüksek sayıda katılımınızı bekliyoruz. 2025 yılı ocak-haziran ayı pazar toplantılarının programı bitmek üzere olup bitince size bunu duyuracağız.

Saygılarımla

TJOD İstanbul Şubesi Yönetim Kurulu Adına

Başkan

**PROF. DR. ENGİN ORAL**



# TJODist Bülteni

## EDİTÖRLERDEN

Değerli Meslektaşlarımız,

Cumhuriyetin bize kazandırdığı değerlere sahip çıkarak bizlere miras olan akıl ve bilimin ışığından sapmadan kuruculara sonsuz minnetle **29 Ekim Cumhuriyet Bayramımızı** coşkuyla kutlamaktayız.

Bu ayki bültenimizde sizler için faydalı olacağını düşündüğümüz güncel makaleleri özetleyerek çevirdik. Ayrıca ülkemizin en köklü kurumlarından biri olan **İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın** tarihçesine yer verdik.

**Dr. Melike Makul Öner** bizlere ölüm doğumda neleri daha iyi yapabiliriz konusu ile ilgili bir derlemeyi, **Dr. Kübra Hamzaoğlu** menopozal hormon tedavisine güncel yaklaşım ile ilgili bir makaleyi, **Dr. Can Benlioğlu** myomlarla ilişkili infertilite konulu bir makaleyi özetledi. **Dr. Emin Erhan Dönmez** gebelik ve postpartum dönemde servikal skuamöz intraepitelyal lezyonların tanı ve yönetimi ile ilgili bir makaleyi özetlerken, **Dr. Hevra Ekin Ulusoy** ise bizlere İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın tarihçesini anlatan bir yazı hazırladı.

Seçtiğimiz makaleleri beğenerek okuyacağınızı umarak, bültenin hazırlanmasına katkıda bulunan tüm meslektaşlarımıza yönetim kurulu adına teşekkür ederiz.

Sevgi ve saygılarımızla,



**DR. ÖZLEM DURAL**

İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD



**DR. HAKAN ERENEL**

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Perinatoloji



# TJODist Bülteni

Tjod İstanbul Yönetim Kurulu //



Dr. Engin Oral  
Başkan



Dr. Samet Topuz  
2. Başkan



Dr. Ayşe Seyhan  
Genel Sekreter



Dr. A. Serdar Açıkgöz  
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. CAN BENLİOĞLU

DR. EMİR ERHAN DÖNMEZ

DR. HEVRA EKİN ULUSOY

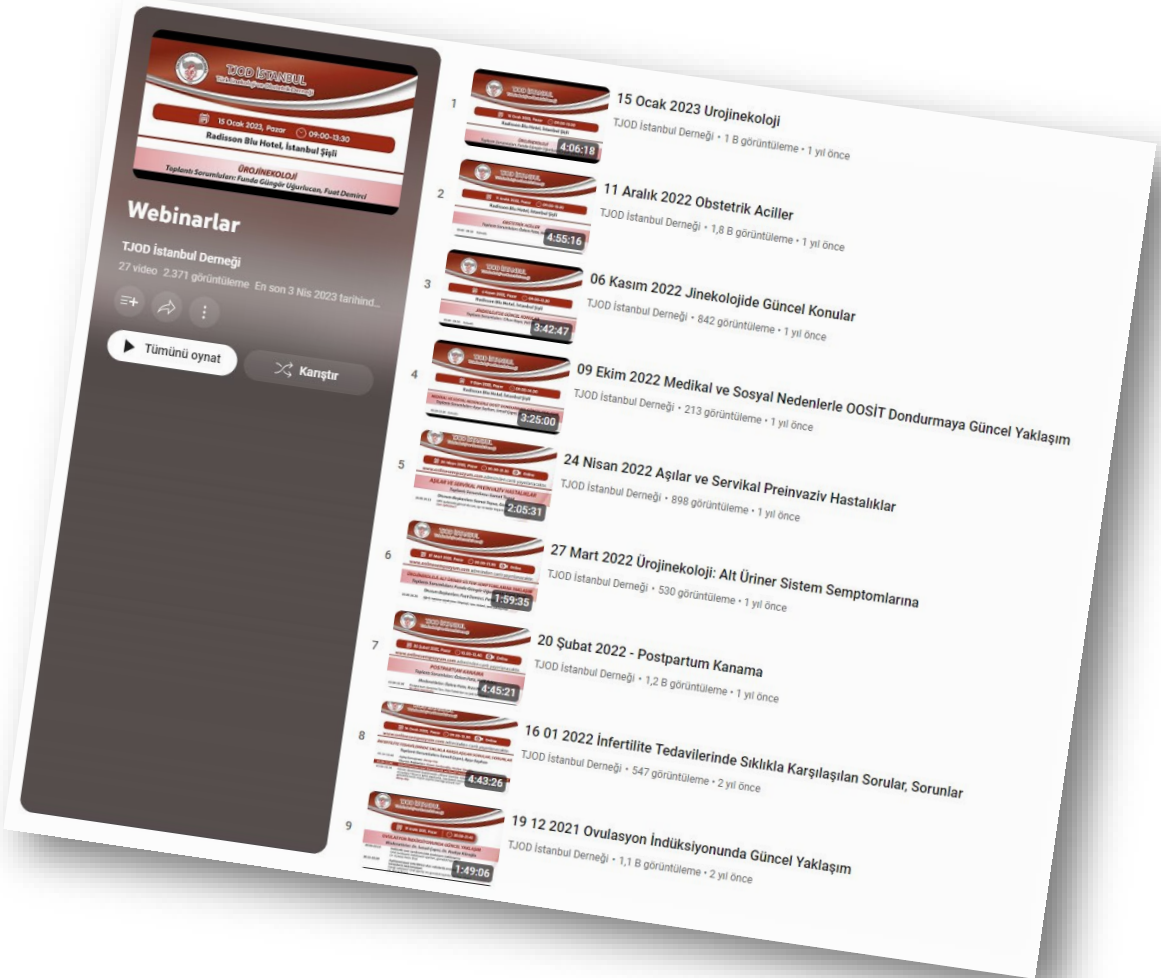
DR. KÜBRA HAMZAOĞLU

DR. MELİKE MAKUL ÖNER



Youtube Kanalımıza abone olabilirsiniz.

Webinarların tekrarını izleyebilirsiniz.





# TJODist Bülteni

Expert Reviews

ajog.org

## Stillbirth: we can do better

Robert M. Silver, MD; Uma Reddy, MD

Check for updates

152 American Journal of Obstetrics & Gynecology AUGUST 2024

[https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(24\)00628-8](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(24)00628-8)

Çeviren ve özetleyen: **DR. MELİKE MAKUL ÖNER**

## ÖLÜ DOĞUM: DAHA İYİSİNİ YAPABİLİRİZ

Ölü doğum, duygusal olarak en yıpratıcı gebelik komplikasyonlarından biridir. Bildirim ve farklı tanımlar sebebiyle güncel sıklığı bilinmemektedir. Dünya genelinde yaklaşık 1000 doğumda 13,9 ya da 28 hafta ve üzeri doğumlarda 2 milyon ölü doğum gerçekleşmektedir. Ölü doğumlarda dünya genelinde son 20 yılda %35'lik bir azalma olmuştur ancak %80'inden fazlası halen düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. 20-28 hafta arası ölü doğumlar da dikkate alındığında ölü doğum sayısının yılda 4 milyonu aştığı tahmin edilmektedir.

### Risk Faktörleri ve Nedenleri

Ölü doğumun nedenleri ve risk faktörleri arasında ayırım yapmak zordur. Ayırt etmenin yollarında birisi; canlı doğumda nadir görülüp ölü doğumda sık olan faktörleri sebep, canlı doğumlarda sık ancak ölü doğumlarda daha sık olanları risk faktörü olarak adlandırmaktır. Örneğin çoğu insan için trizomi 21 ölü doğum sebebiyken maternal sigara içiciliği ölü doğum için risk faktörüdür ancak trizomi 21 canlı doğumlarda da sık görülür ve her zaman ölü doğuma sebep olmaz. Ölü doğumda ölümün sebeplerini tanımlamada ek zorluklar vardır. Zorluklardan birisi sistematik bir çalışmanın yapılamaması ve ölüm sebebinin araştırılmasının zor olmasıdır. Örneğin diyabet eğer kötü kontrollüyse; diyabetik ketoasidoz, ağır fetal anomaliler, makrozomi, hatta ölü doğuma sebep olabilir ancak iyi kontrollüyse normal fetal gelişim olarak ilerleyebilir ve ölü doğuma sebep vermeyebilir. Trizomi 21 ve grup B streptokok bir arada görülmesi gibi birden fazla risk faktörü varlığında ölü doğumun sebebini belirlemede ek zorluklar ortaya çıkar.

### Risk Faktörleri

Obezite, yaygınlığı giderek artan, doz bağımlı ilişkiye sahip ve değiştirilebilen önemli bir risk faktörüdür. Madde kullanımı da yaygın ve değiştirilebilir risk faktörüdür. En yaygın kullanılan madde olan tütünün, yapılan büyük bir meta-analizde maruziyetle birlikte doz bağımlı ilişki ile ölü doğum riskini artırdığı görülmüştür. Yasadışı ilaçlardan kokain, metamfetamin, opioidler ve marihuana da ölü doğum riskini arttırmaktadır ancak nadir olduklarından veriler sınırlıdır.

Daha az değiştirilebilir risk faktörleri yaş, parite ve obstetrik öykü olarak sıralanabilir. Maternal yaş ile ölü doğum arasında 'U şeklinde' bir ilişki vardır, Amerika'da en düşük oran 30-34 yaşlar arasında görülmüştür. Buna karşın <15 yaş ve >45 yaşlarda oranlarda risk bu grubun iki katından fazladır. Hastanın önceki doğum sayısı arttıkça ölü doğum riski de artmaktadır. Benzer şekilde önceki olumsuz gebelik sonuçları da ölü doğum riskiyle ilişkilidir. Önceki gebelikte ölü doğum riski 2-10 kat arttırmaktadır. Tekrarlama riski; erken ölü doğumlar, intrapartum ölü doğumlar ve nonhispanic siyahi annelerde en yüksektir. Çoğul gebelikler ve İVF gebeliklerde de ölü doğum riski yüksektir. Ölü doğum oranı tekil gebeliklerle karşılaştırıldığında ikizlerde 2,5 kat, üçüz ve diğerlerinde 5 kattan fazla



# TJODist Bülteni

yüksektir. İVF'te artan risk çoğul gebelikte artan riskin de bir parçasıdır. İVF tekil gebelikler ölü doğum riski ile ilişkili olmakla birlikte bazı faktörler ölü doğum ve infertilitenin ikisine de sebebiyet verebilir.

## İrk ve Etnik Köken

Çok uluslu ülkelerde ırklar ve etnik köken farklılıklarında ölü doğum oranları değişmektedir. Bu farklılıkların nedenleri belirsizliği korumakta çünkü ırkın kendisi bir risk faktörü değil, risk göstergesidir. İrk sosyal bir yapıdır ve tıpta; sağlık sistemindeki eşitsizliğe ve sosyal belirleyicilere bağlı sonuçları açıklamak için de kullanılmıştır. Bakıma erişim, bakım kalitesi, diyabet, hipertansiyon gibi altta yatan komorbiditelerin bu eşitsizliklerin bir kısmını oluşturduğu muhtemeldir ancak yeterli bakıma ulaşabilen ve eğitim seviyesi eşit kadınlarda da ırklar arasında farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Yine de ölüm oranları arasındaki farkın sebepleri multifaktöriyeldir ve tam olarak anlaşılamamıştır.

## Ölü Doğum Sebepleri

Ölü doğum sebepleri çeşitli şekillerde sınıflandırılırken doğum öncesi mi yoksa doğum sırasında mı meydana geldiği sıklıkla kullanılır. Bu ayrım; sebepler ve önleme stratejilerine yardımcı olmak açısından oldukça kullanışlıdır. Başka bir yaklaşım ise fetal, maternal ve plasental durumlar arasında ayrım yapmaktır ancak bu sebepler birbiriyle iç içe geçmiştir.

Plasenta muayenesi ve perinatal otopsi de dahil olmak üzere tam muayeneyi içeren INCODE adında bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir. INCODE sisteminde sebepler; 'olası sebepler', 'mümkün sebepler' ve 'mevcut durum' olarak kategorize edilmiştir. Olası sebeplerin oranı %60,9, olası ve mümkün sebeplerin oranı ise %76,2 olarak bulunmuştur. Ölümün sebeplerinin dağılımı ise şöyledir: obstetrik durumlar %29,3, plasental anomaliler %23,6, fetal genetik/yapısal anomaliler %13,7, enfeksiyon %12,9, umbilikal kord anomalileri %10,4, hipertansif hastalıklar %9,2 ve diğer tıbbi durumlar %7,8.

## Plasentasyon ve Fetal Gelişme Anormallikleri

Histolojik plasental bulguların canlı doğumlarda da sıklıkla görülmesi sebebiyle plasenta anormalliklerini ölü doğumun sebebi olarak belirtmek zordur. Bu nedenle ölü doğumun sebebini plasental sebeplere bağlamadan önce plasental lezyonların plasental yetmezlik ile ilişkisini değerlendirmek faydalıdır. Plasental yetmezliğin en yaygın kullanılan bulgusu olan FGK (fetal gelişim kısıtlılığı), fetal ağırlığın gestasyonel haftaya göre 10. persentilin altında olması olarak tanımlanır. FGK ölü doğum için majör bir risk faktörüdür ve gelişme geriliği arttıkça risk artar. Klinik pratikte FGK ve gebelik haftasına göre küçük (SGA) birbirinin yerine kullanılır. Ancak 'kişiye özel büyüme eğrileri' kullanılması, patolojik olarak küçük olan ve normal olarak küçük olan bebeklerin değerlendirilmesi için daha faydalı olacaktır. FGK ve SGA'nın birbiri yerine kullanılması basit olduğu için caziptir; ancak normal plasenta fonksiyonuna sahip birçok normal, sağlıklı bebeği içerdiği için spesifik değildir. Bu nedenle, FGK ya da SGA ölü doğum sebebi olarak değil, bir risk faktörü olarak değerlendirilir.

Plasental yetmezlik ilişkili ölü doğum sebebi olarak vasa previa ve plasenta dekolmanı da sayılabilir. Plasenta dekolmanı; klinik olarak büyük bir dekolman veya histopatolojik bulgu varlığında ölü doğum sebebi olarak kabul edilebilir ve ölü doğumların %7,4'ü kadarına karşılık gelir. Dekolman ile ilgili yapılmış bir kohort çalışmasında dekolman için rölatif risk 8,8 iken plasentadaki ayrılmanın %75'ten fazla olduğu dekolmanlarda bu risk 31,5 görülmüştür. Diğer vakalarda anormal plasental damarlanma, tromboz ve azalmış plasental perfüzyon bulgusu görülebilir (infarkt gibi). Ancak bu anormalliklerin komplikasyonsuz canlı doğumlarda da görülebileceği ve ölü doğum sebebi araştırılırken histolojik bulguların belirlenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

## Umbilikal kordon patolojileri

Açıklanmayan ölü doğumlarda sebep genellikle boyunda kordon bulunmasına dayandırılır. Ancak boyunda kordon, komplike olmayan gebeliklerin %30'unda görülür. Diğer yandan kordon oklüzyonu histolojik olarak doğrulanabilir önemli bir ölü doğum sebebidir. Kordon muayenesinde akut tikanıklıklarda ödem, konjesyon veya tromboz, uzun süreli olgularda ise kordonda oluklanma ve umbilikal damarlarda daralma görülebilir. Umbilikal kordon anormallikleri, olası veya muhtemel ölüm nedenlerinin %10'unu oluşturur ve 32 haftadan büyük ölü doğumlarda daha yaygın görülür.



# TJODist Bülteni

## Fetal Genetik ve Yapısal Anomaliler

Karyotipe bakıldığında ölü doğumların %6-13'ünde fetal sitogenetik anormallik bulunmuştur. Ancak kromozomal mikroarray ve ekzom dizilimi gibi daha hassas yöntemler kullanıldığında genetik anormalliklerin oranı artar. **Genetik sebepler araştırılırken %6,9 anöploidi bunun üzerine %2,6 mikroarray bunun da üzerine %8,5 ekzom dizilimi ile saptama sağlanmıştır.**

Fetusun genetiği normal olsa bile plasentadaki genetik anormallikler plasental yetmezlik aracılığıyla ölü doğum sebebi olabilir. Bu durum **plasental mozaizm** ile açıklanabilir.

Ölü doğumların dörtte birinde fetal malformasyon görülmüştür, bu canlı doğumlardan daha fazladır. Malformasyonların çoğu anöploidi ile, daha çoğu da tek gen mutasyonu ile ilişkilidir. Genetik anomali olmasa bile hidrops ve kalp yetmezliği mekanizması üzerinden çok sayıda malformasyon fetal ölüme sebebiyet verebilir. SCRN çalışmasında kistik higroma, torasik ve kraniyofasial anomaliler ve çoklu anomaliler ile ölü doğum arasında güçlü ilişkili bulunmuştur.

## Enfeksiyon

Canlı doğumlarda da enfeksiyonların görülebildiği anlaşıldığından beri ölü doğumu enfeksiyon ile ilişkilendirmek mümkün olmuştur. Enfeksiyonlar; malformasyonlara veya sepsise yol açan doğrudan fetal enfeksiyon, plasental enfeksiyon ve yetmezlik, ciddi maternal hastalık veya previable gestasyonel haftada spontan preterm doğuma yol açarak ölü doğuma neden olabilir. Son zamanlarda Covid 2 enfeksiyonları ve SARS sonrası ölü doğumlara ilgi artmıştır. Risk, ağır maternal hastalık ve artık görülmeyen delta varyantı olması durumunda daha yüksektir. Çoğu ölü doğum, 2. ya da 3. trimesterde, enfeksiyondan 6-13 gün sonrasında gerçekleşir ve plasental yetmezlik ya da plasental enfeksiyon gelişmesi ile ilişkilendirilir.

## Maternal Medikal Durumlar

Ölü doğumların %9,2'si hipertansif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir ve ölü doğum riski şiddete bağlı olarak artmaktadır. Pregestasyonel diyabet ile ölü doğum arasındaki ilişki iyi bilinmektedir, genellikle iyi glisemik kontrol ve tıbbi bakımla perinatal sonuçlar mükemmel olsa da çoğu çalışma ölü doğum riskinin 1,5 ila 5 kat arttığını göstermektedir. Böbrek hastalığı ve SLE özellikle de ağır maternal bulgular varsa ölü doğum ile ilişkilidir. AFAS önemli fakat nadir bir risk faktörüdür, tedaviyle sonuçlar iyileştirilebilir. Ağır maternal tiroid hastalıkları (Graves gibi) da nadiren ölü doğumla ilişkilidir.

Gebeliğin intrahepatik kolestazi özellikle ölü doğum ile ilişkili bir durumdur. Patofizyoloji tam bilinmemekle birlikte safra asitlerinin fetal kardiyak aritmiye neden olduğu düşünülmektedir. **Serum safra asitleri >100 mikromol/L ise riskin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.**

## İntrapartum ölü doğum

Ölü doğumların %17'si intrapartum gelişir. Çoğu preterm eylem, servikal yetmezlik, preterm prematür membran rüptürü (PPROM), koryoamniyonit ve ablasyo plasentaya bağlı preterm doğum ile ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerde bile intrapartum doğum oranı 1/1000'dir. Daha düşük ekonomik seviyeli ülkelerde bu oran 20-25/1000 doğum düzeyine çıkmaktadır.

## Diğer durumlar

Ölü doğumların yaklaşık %4'ü fetomaternal kanamaya bağlıdır. Ölü doğum riskini artıracak fetomaternal kanama için kesin bir eşik değer bilinmemekle birlikte 20 mL'in üzerinde fetal kanama riskli kabul edilmektedir. Eritrosit ve platelet alloimmunizasyonu, gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı gibi immünolojik nedenler veya travma, şiddet, intihar, madde kullanımı gibi etkenler de ölü doğumun nadir sebepleri arasında sayılabilir.



# TJODist Bülteni

## Yönetim

Ölü doğumda doğum biçimi ve zamanlaması, gebelik haftası, hastanın tercihleri ve klinik özelliklerine göre belirlenmelidir. İkinci trimesterde, eğer isteniyorsa ve şartlar elverişliyse, dilatasyon/evaküasyon (D/E) en güvenli ve maliyet-etkin yöntemdir. Doğum indüksiyonu da düşünülebilir. Fetusun intakt olarak doğrultulması perinatal otopsi ile daha fazla bilgi edinilmesini sağlar. Mümkünse ve güvenliyse, doğum indüksiyonu ile D/E seçeneği sunulmalı ve ortak biçimde karar verilmelidir.

Geçirilmiş uterin cerrahisi, sezaryen doğumu olmayan hastalarda doğum şekli standart obstetrik endikasyonlara göre belirlenmelidir. Sezaryen doğumu olanlarda yönetim daha karmaşıktır. İdeal olarak vajinal doğum önerilir çünkü uterin rüptür ile ilişkili risklerin çoğu fetal ve neonatal risklerdir. Ancak yine de sezaryen doğumu tercih etmek mümkündür.

Bu hastalarda psikolojik destek de göz ardı edilmemelidir.

## Ölü doğumun değerlendirilmesi

Ölüm nedeninin anlaşılması önemlidir, ancak maliyet ve testlerin uygunluğu her zaman buna olanak sağlamayabilir. Aileler de bu inceleme aşamasında kararsız davranabilirler, otopsiye direnç gösterebilirler.

Eğer ölü doğumun sebebi tespit edilebilmişse, aileyi bilgilendirmek için mahremiyete ihtiyaç vardır ve ailenin yas sürecine izin verilmelidir. Bu sebebin tekrarlama riski ve sağlıklı gebelik süreci için gerekenlerle ilgili bilgi verilmelidir.

TULIP sınıflamasını kullanan Hollanda çalışmasına göre ölü doğum için en değerli testler sırasıyla; plasental patoloji (%95), otopsi (%72) ve karyotip (%29) olarak bulunmuştur.

INCODE sınıflamasını kullananan SCRN çalışmasında en faydalı testler; plasental patoloji (%64), fetal otopsi (%42), genetik testler (%11,9), AFAS antikorları (%11) ve fetomaternal kanama tespiti (%6,4) olarak görülmüştür. Bu tetkiklerden hangisinin kullanılacağı hastanın klinik sürecine göre belirlenmelidir.

Plasentanın, umbilikal kordonun ve fetal membranların inspeksiyonu ve patolojik incelenmesi ölü doğum değerlendirmesinde en faydalı testlerdir. Bunun önündeki engel büyük kliniklerde bile perinatal patologun olmamasıdır. Plasentanın uygun işlenmesi sonrası ölü doğumun neredeyse tüm sebepleri hakkında bilgi edinilebilir.

**Perinatal otopsi yapılması da tüm olgularda önerilmektedir** ve aynı şekilde kalifiye çalışan eksikliği ve olanakların yetersizliği buna engel durumlardandır. Sadece malformasyonları tanımlamak için değil, enfeksiyon, anemi, hipoksi ve metabolizma anormalliklerini de tespit edebilir. Aslında otopsi, ölü doğumun sebeplerinin %30'u hakkında bilgi sağlar.

Aileler sıklıkla otopsiyi reddeder. Bu genellikle ailelerin prosedürle ilgili eksik ve yanlış bilgi sahibi olması ile ilişkilidir, gerekli bilgilendirme sonrasında aile hala isteksizse inspeksiyon, MR görüntüleme, minimal doku örnekleme yapılabilir.

**Tüm olgulara genetik değerlendirme önerilmelidir. Mali endişeler yoksa ilk sırada kromozomal mikroarray düşünülmelidir.**

Feto-maternal hemoraji; maternal kanda fetal hücrelerin bulunması olarak bilinen Kleihauer-Betke testi ya da flow sitometri ile tespit edilebilir. Test ideal olarak doğum başlamadan gerçekleştirilir çünkü doğum çok sık olmasa da fetomaternal kanamaya sebep olabilir.

**Antifosfolipid antikorlar ve antifosfolipid antikor sendromu araştırılması önerilir.** Bu testler tekrarlayan gebelik kayıpları, FGK, şiddetli özellikler gösteren preeklampsi ve plasental yetmezlik bulgusu olan diğer durumlarda daha fazla bilgi sağlar. **En çok kullanılan tetkikler lupus antikoagulanı, antikardiyolipin İg M ve G, anti B2 glikoprotein İg M ve G'dir.** Antikardiyolipin İg M ve G pozitifliği kararını 12 hafta arayla tekrar çalıştıktan sonra vermek gerekir. **Hereditör trombofili çalışılması rutin öneriler arasında yer almaz.**

Uygulanabilecek diğer testler mevcut klinik duruma göre seçilebilir. Örnekler arasında indirekt coombs antikor taraması ve maternal hastalık taraması verilebilir. Örneğin kaşıntısı olan hastada safra asitleri bakılması, fetus iri ise diyabet taraması yapılması gibi. Eğer





# TJODist Bülteni

hastanın öyküsü yoksa enfeksiyöz hastalıkları taramaya gerek yoktur. Fetusun patolojik ve görüntüleme sonuçlarında anlamlı enfeksiyöz bulgu varsa değerlendirme anlamlı olabilir. Bu taramada maternal ve neonatal seroloji, özel doku örnekleri alınması ve bakteriyel ve viral nükleik asit değerlendirmeleri kullanılabilir. Gebe değilken yapılacak değerlendirme uterin kavitenin değerlendirilmesini sağlar ve preterm eylem, servikal yetmezlik ve PPRM sebeplerinde faydalıdır.

Tüm tetkiklere bakacak olursak; eğer imkanlar yeterliyse plasental değerlendirme, fetal otopsi, fetomaternal kanama tespiti ve antifosfolipid antikorların bakılmasını önermek mantıklıdır. Ayrıntılı bir anamnez almak önemlidir.

## Ölü Doğumun Önlenmesi

### Risk derecelendirmesi

Ölü doğumu önleyebilmek; yüksek riskli gebeleri tanımlamak için bir risk derecelendirmesi yapılmasını gerektirir. Ne yazık ki gebelik öncesi faktörlerden parite, ileri maternal yaş, yüksek vücut kitle indeksi ölü doğumu riskini belirtmekte yetersiz kalır. Tarama testleri tüm gebeliklerde artmış ölü doğum riskini belirlemeyi hedefler. Pek çok çalışmada preeklampsi ve FGK gibi plasental yetmezliğe sebep olabilecek durumların taranması amaçlanır.

Aslında ultrasondaki asıl odak noktası FGK'nın antenatal taranmasıdır. Rutin 3. trimester ultrasonografisi SGA fetüslerin belirlenmesini 3 kat artırır.

Plasenta ilişkili ölü doğumun gösterilmesinde uterin arter ve umbilikal arter Doppler çalışmaları kullanılır. Uterin arter doppleri bakılması ile ilgili veriler karmaşıktır. Gelişme geriliği olan fetüslerde risk derecelendirilmesinde umbilikal arter doppleri çalışması kullanışlıdır. FGK olan fetüslerde diyastol sonu akım kaybı ya da ters akım görülmesi gibi anormal bulgular ölü doğum gibi kötü perinatal sonuçlar ile ilişkilidir. Ancak bu akımların faydası normal büyüyen fetüslerde gösterilememiştir.

Plasental ağırlık fetal doğum ağırlığı ile ilişkilidir ve ölü doğum dahil kötü perinatal sonuçlarla ilişkilidir. Ağır ve hafif plasenta durumlarının ikisinde de bu durum geçerlidir. Bu nedenle plasenta boyutu antenatal risk derecelendirilmesinde kullanılabilir. Çoğu değerlendirme 1. trimesterde yapılır. Plasental hacim, PAPP-A ile kullanıldığında bu tahmin iyileştirilebilir.

Birçok biyokimyasal belirteç ölü doğum ile ilişkilidir. Bunların bir kısmı anöploidi taramasında kullanılır. Düşük PAPP-A ve yüksek  $\beta$ HCG (ilk trimester) ve açıklanamayan AFP yüksekliği (2. Trimester) ölü doğum ile ilişkilidir. Ancak pozitif prediktif değerleri düşüktür ve faydası tartışmalıdır.

Plasenta sağlığı ve fonksiyonu ile ilişkili bazı belirteçler de ölü doğum tahmini için kullanılabilir. En fazla umut verici olan; plasentanın damarlanmasını gösteren ve bir proanjiogenik faktör olan plasental büyüme faktörüdür (PIGF). Düşük düzeyleri ölü doğum, FGK ve preeklampsi gibi kötü sonuçlarla ilişkilidir. PIGF, sFlt1 tarafından inhibe edilir. sFlt-1 de bir antianjiogenik faktördür ve yüksek düzeyleri preeklampsi ile ilişkilidir. sFlt-1/ PIGF oranı kötü sonuçlar için daha spesifiktir. Bir çalışmada maternal plazma anjiogenik index; PIGF, endoglin ve VEGFR-1 değerleri ile birleştirildiğinde ve 24-28 gebelik haftaları arasında %2,5 percentil altındaki değerlerde 29 kat daha fazla artmış ölü doğum riski bulunmuştur. Ancak bu belirteçlerin genel popülasyonu tarama için ultrasonda olduğu prediktif değerleri düşüktür.

Fetal hareketlerde azalma sıklıkla ölü doğumlardan önce bildirilmiştir ve vaka kontrol çalışmalarında 2- 4,5 kat artmış ölü doğum riski ile ilişkilendirilmiştir. Ancak fetal hareketlerde azalma gebeliklerde yaygın görülür ve genellikle sorunsuz doğum ile sonuçlanır. 468.601 gebeye yapılan 5 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde; azalmış fetal harekete yönelik yapılan müdahaleler sonrasında fetal ölümden bir azalma görülmemiş hatta erken doğum, doğum indüksiyonu ve sezaryen oranında hafif artış görülmüştür. **Bu bulgularla fetal hareketlerde azalma risk derecelendirilmesinde nonspesifik bir bulgudur.**

## Önleme ve Müdahale

Toplumsal önleme stratejileri ölü doğum riskini azaltma potansiyeline sahiptir. Bunlar; sigarayı bırakma, beslenmeyi düzenleme, egzersiz ve kilo kontrolü sağlama, tek embriyo transferi yapılması, diyabet, hipertansiyon ve AFAS gibi medikal durumların kontrolünü sağlamayı içerir. Bazı tıbbi tedaviler; enflamasyonu azaltarak ya da kan akımını düzenleyerek plasenta fonksiyonu



# TJODist Bülteni

iyileştirip ölü doğum riskini azaltmayı sağlar. En çok çalışılan ilaç düşük doz aspirin olmuştur ancak etkinliği beklendiği kadar görülmemiştir. Düşük doz aspirin; ölü doğum ile ilişkili preeklampsi, erken doğum, FGK ve plasental yetmezlik gibi ağır tabloların riskini azaltır. Büyük bir meta-analizde fetal ya da neonatal ölümleri %14 azalttığı gösterilmiştir. Optimal doz, zamanlama ve hedef popülasyon konusunda belirsizlikler olmasına rağmen düşük doz aspirin kullanımı ölü doğum riskini azaltmayı vaat eder. Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) gibi antikoagülanların AFAS dışında faydası gösterilmemiştir. Benzer şekilde sildenafil ve nitrik oksit üzerinden etkili diğer ilaçların da FGK gebeliklerde faydası gösterilmemiştir.

Ölü doğumlardan önce sıklıkla görülen fetal hareketlerde azalma, ölü doğumu önleme çalışmalarında odaklanılması gereken noktadır. Fetal hareket sayısı ile ilgili spesifik bir öneri bulunmamakla birlikte, bir gebe fetal hareketlerde azalma tarifliyorsa antenatal fetal gözetim için değerlendirmeye almak gerekir.

Bazı kılavuzlar risk faktörlerine göre <39 haftada doğum indüksiyonu önermektedir. Gebelerde risk derecelendirmesini iyi yapmak, erken ve geç preterm doğum riskleri ile ölü doğum riskini iyice tartarak karar vermek gerekir.

## Ölü Doğum Hikayesi Olanlarda Mevcut Gebeliğin Yönetimi

İlk olarak önlenebilir risk faktörleri azaltılmalı ve varsa mevcut hastalıklar kontrol altına alınmalıdır. Eğer önceki ölü doğumun sebebi belirlendiyse sebebe yönelik önlemin alınabildiği ve uygun takibin yapılabildiği durumlar vardır. Örnek olarak genetik hastalıklar için preimplantasyon genetik tarama, diyabet gibi diğer tıbbi durumların düzeltilmesi, preeklampsi ve preterm doğumun önlenmesi ve yönetimi, plasental yetmezliğin taranması ve FGK'nın uygun takibi verilebilir. Antenatal testlerle ölü doğumu engellemek en çok plasental yetmezlik ile ilişkili durumlarda faydalı görünmektedir.

Ultrason ve antenatal testlerin anksiyetesi yüksek hastalara rahatlama sağlaması önemlidir. En zor konu bebeğin doğum zamanlamasıdır. Hipertansif hastalıklar, FGK, maternal tıbbi durumlar, plasenta previa, çoğul gebelikler gibi spesifik durumlar dışında **uygun zamanlama 39 hafta olarak görünmektedir**. Ancak birçok aile erken term gebeliğe ulaşıldığında; takip olma seçeneği ile ilgili yoğun anksiyete yaşar. Aşırı yoğun aile anksiyetesi varsa erken term dönemde (37-38+6 hafta), hasta merkezli karar almalı, erken term doğumunun riskleri aile ile paylaşarak potansiyel faydaları da gözetilerek aile ile birlikte karar verilmelidir.



# TJODist Bülteni

Circulation

IN DEPTH



## Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long?

Leslie Cho<sup>1</sup>, MD; Andrew M. Kaunitz, MD; Stephanie S. Faubion, MD, MBA; Sharonne N. Hayes<sup>2</sup>, MD; Emily S. Lau<sup>3</sup>, MD, MPH; Nicole Pristera, MD; Nandita Scott<sup>4</sup>, MD; Jan L. Shifren, MD; Chrisandra L. Shufelt<sup>5</sup>, MD, MS; Cynthia A. Stuenkel, MD; Kathryn J. Lindley<sup>6</sup>, MD; for the ACC CVD in Women Committee

Çeviren ve özetleyen: **DR. KÜBRA HAMZAOĞLU**

### MENOPOZAL HORMON TEDAVİSİNİ YENİDEN DÜŞÜNMEK: KİME, NE, NE ZAMAN VE NE KADAR SÜRE ?

Ovarian fonksiyonunun kaybindan kaynaklanan menstrüasyonun kalıcı olarak durması olan menopoz, ortalama 52 yaşında ortaya çıkar. En son ABD Sayım Bürosu verileri, 2020 itibariyle, Amerika Birleşik Devletleri'nde >63 milyon kadın, 50 yaş ve üzerinde yaklaşık 6000 kadın hergün menopoza girmektedir. Sıcak basmaları ve gece terlemelerini içeren vazomotor semptomlar (VMS), menopozun yaşam tarzını en çok sınırlayan semptomları temsil eder ve kadınların menopoza geçişi döneminde tedavi için başvurmalarının en yaygın nedenidir. VMS genellikle yüzde ve göğüste ani bir ısı hissi içerir, birkaç dakikaya kadar devam eder ve kaygı, uyku bozukluğu ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir. VMS, menopozal geçiş dönemindeki kadınların %75'inde görülür ve Siyah/Afrikalı Amerikalı kadınlar, sigara içen kadınlar, duygudurum bozuklukları olanlar ve düşük gelirli, düşük eğitimi veya her ikisine birden sahip olanlar arasında daha yaygındır.

Bir zamanlar, menopozal hormon tedavisi (HT) neredeyse evrensel olarak öneriliyordu ancak aşırı kardiyovasküler risk bildiren HERS (Kalp ve Östrojen / Progesteron Replasman Çalışması) ve WHI (Kadın Sağlığı Girişimi) randomize çalışmaların yayınlanmasıyla birlikte, HT kullanımı önemli ölçüde azalmıştır. Şu anda hiçbir tıp kurumunun kardiyovasküler hastalıkların (KVH) primer veya sekonder önlenmesi için HT'yi önermemesi uygun bir yaklaşımdır.

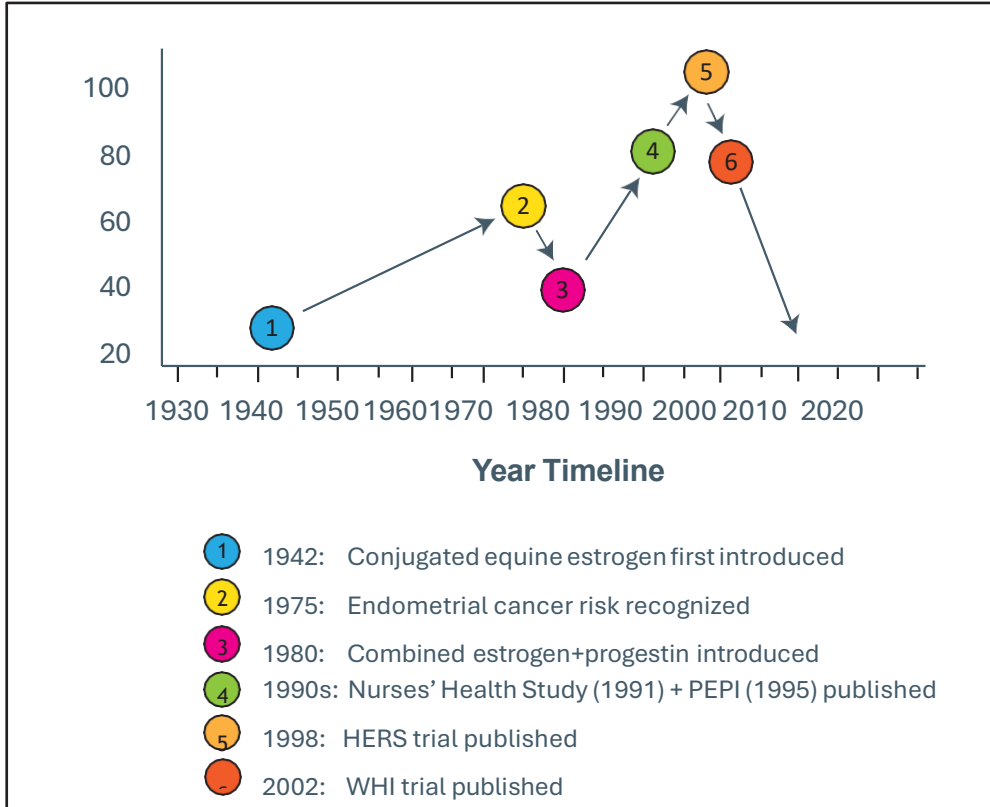
Bununla birlikte, son 20 yılda, HT ile KVH riskinin ilişkisi daha iyi anlaşılmıştır. North American medical societies, the American College of Obstetricians and Gynecologists, American Association of Clinical Endocrinology, the Endocrine Society, and the North American Menopause Society menopoz semptomlarının yönetimi için uygun hastalarda HT'yi önermektedir (Tablo1). Benzer şekilde, Avrupa'da, toplumlar ve kuruluşlar menopoz semptomlarının yönetimi için düşük riskli hastalarda HT'yi önermişlerdir. Kanıtı dayalı bu önerilere rağmen, kardiyologlar da dahil olmak üzere doktorlar, hangi hastaların HT kullanımına uygun olduğu konusunda kafa karışıklığı ve eğitim eksikliği nedeniyle HT kullanma konusunda isteksizdir.

Bu bağlamda, ACC CVD (Amerikan Kardiyoloji Koleji Kardiyovasküler Hastalıklar Derneği) Kadınlar Komitesi'nin öncülüğünde, menopoz yönetimi konusunda uzmanlaşmış önde gelen jinekologlar, kadın sağlığı dahiliyecileri ve endokrinologlar ile birlikte bu derlemenin amacı, hangi kadınların HT için uygun aday olduğu, hangi HT yollarının ve dozlarının kadınlarda KVH risklerini en aza indirdiği, HT'nin risk ve yararlarının mevcut olarak anlaşılmasına ilişkin rehberlik sağlamaktır.

## HT VE CVD'NİN TARİHÇESİ

Kardiyoloji ve üreme endokrinolojisi arasındaki kesişim, kardiyovasküler fizyolojideki temel çalışmaları ile iyi bilinen bir doktor olan Ernest Starling'in hormon kavramını ilk kez ortaya attığı 1905 yılına kadar uzanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde günümüz HT'sinin tarihi, ticari olarak temin edilebilen ilk menopozal östrojen ürününün gebe kadınların idrarından üretilerek başladı. Maliyet tasarrufu için, bu daha sonra 1940'ların başında hamile kısırakların idrarından elde edilen konjuge at östrojeni (CEE) ile değiştirildi ve menopoz sonrası kadınlarda VMS tedavisi için agresif bir şekilde pazarlandı.

1966'da yayınlanan ve menopozun sadece ağrılı cinsel ilişkiye değil, aynı zamanda cinsel çekiciliğin ve gençliğin kaybına da yol açan bir hormon eksikliği durumu olduğunu öne süren Feminine Forever adlı popüler bir kitapla beslenen HT, 1970'lere gelindiğinde yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 milyonu aşan yıllık reçetelerle giderek daha fazla reçete edildi. Bununla birlikte, 1975 yılında yapılan birkaç çalışma, karşılanmamış östrojen tedavisi ile endometrium kanser riskinin arttığını ve HT kullanımında önemli bir azalmaya yol açtığını göstermiştir. 1980'lerin başlarında, östrojen tedavisine bir progestojen ilavesinin endometrium kanser riskini azalttığının ve ardından kombinasyon östrojen progestin tedavisi (ÖPT) formülasyonlarının geliştirildiğinin kabul edilmesi, kadın sağlığı tedavilerinin bir parçası olarak HT'nin yeniden canlanmasına ve sağlam bir şekilde kurulmasına neden oldu. Sonraki iki dekatta, östrojenin kardiyovasküler hastalıklara faydalarını destekleyen gözlemsel verilerle desteklendi ve HT kullanımında dramatik bir artış görüldü. Bunlardan en dikkate değer olanı, östrojen kullanıcılarında koroner hastalık ve kardiyovasküler ölüme belirgin bir azalma olduğunu gösteren prospektif bir kohort çalışması olan Hemşirelerin Sağlık Çalışmasıydı. 1990'ların sonlarına gelindiğinde, HT kullanımı tüm zamanların zirvesine ulaştı ve yılda 90 milyon HT reçetesi ile 15 milyon kadını temsil etti. (Figure1)



**Figure 1. Timeline of hormone therapy use in the United States.**

HERS indicates Heart and Estrogen/progestin Replacement Study; PEPI, Postmenopausal Estrogen/Progestins Interventions; and WHI, Women's Health Initiative.

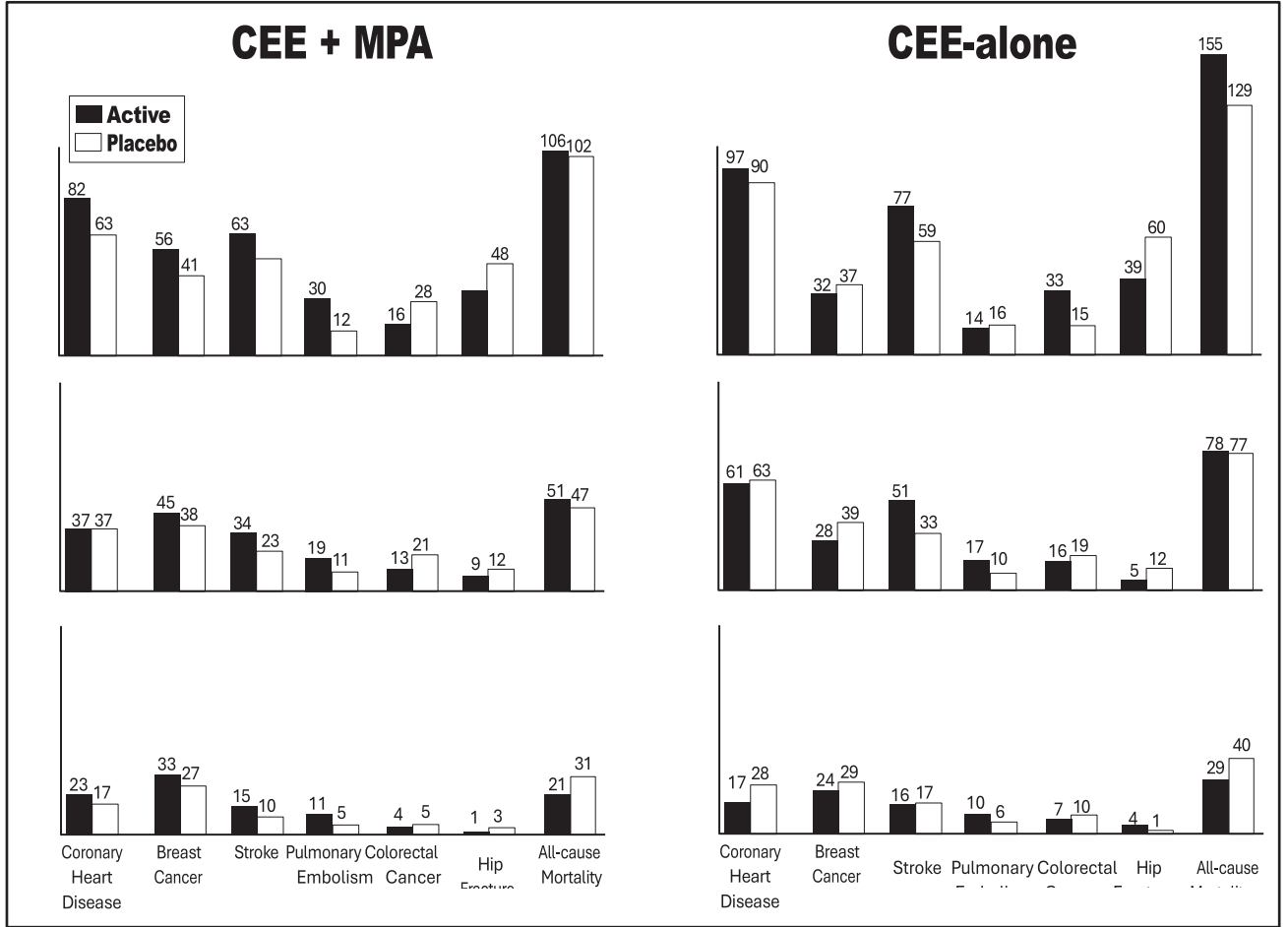


# TJODist Bülteni

İronik olarak, östrojenin kardiyovasküler hastalıklara etkilerini değerlendiren sekonder önleme klinik çalışması ilk olarak sadece erkeklerde yapılmıştır. Koroner İlaç Projesi, rastgele >8000 erkeğe miyokard enfarktüsünden (MI) sonra, östrojen, niasin, tiroid, klofibrat veya plasebo uyguladı. Tromboz ve MI artışından dolayı östrojen kolu erken sonlandırıldı. Yirmi yıl sonra, 1998'de, yerleşik koroner kalp hastalığı olan postmenopozal kadınlar arasında koroner kalp hastalığı olaylarının sekonder önlenmesi için östrojen progesterin tedavisine karşı plasebonun değerlendirildiği ilk randomize çalışması olan HERS çalışması, genel bir kardiyovasküler fayda bulamadı ve koroner kalp hastalığının sekonder önlenmesi için hormon tedavisinin başlatılmasına karşı çıkararak hormon tedavisinin kullanımı ile koroner kalp hastalığı olaylarında erken bir artış paterni buldu. HERS verileri, yayımlandıktan sonra HT reçete yazma oranlarında hafif bir azalmaya yol açmıştır, ancak 2002 yılında primer önleme denemesi olan dönüm noktası niteliğindeki Women's Health Initiative (WHI), progesteron östrojen tedavisi çalışmasının erken sonlandırılması, HT kullanımında dramatik bir düşüşe yol açmıştır (Figur 1).

WHI randomize çalışma, 50 ila 79 yaşları arasında kardiyovasküler hastalığı olmayan kadınlardan oluşan ve kardiyovasküler hastalık da dahil olmak üzere kronik hastalıkların primer önlenmesi için riskleri ve faydaları değerlendirmek üzere tasarlanmış en büyük randomize plasebo kontrollü sistemik hormon tedavisi çalışmasını temsil ediyor. Uterusu olan kadınlar rastgele olarak konjuge ekin östrojen ve medroksiprogesteron asetat (MPA; CEE + MPA) veya plasebo; uterusu olmayan kadınlara rastgele olarak tek başına konjuge ekin östrojen veya plasebo verildi. 2002 (CEE+MPA) ve 2004'te (yalnızca CEE) WHI bulgularını detaylandıran ilk yayınlar, medyan yaşı sırasıyla 63.2 ve 63.6 olan, her yaştan katılımcıyı değerlendirdi ve plasebo ile karşılaştırıldığında, pulmoner emboli de dahil olmak üzere KKH, inme ve venöz tromboemboli (VTE) risklerinin hormon tedavisiyle arttığını bildirdi.

Bununla birlikte, birincil WHI sonuçlarının ilk yayınlanmasından sonra, analizler detaylandırılmış ve HT başlangıçlarından sonra advers olayların mutlak risklerinin genç kadınlar (50-59 yaş) için yaşlı kadınlara ve menopozdan sonraki on yıl içinde HT'ye başlayanlara göre çok daha düşük olduğunu göstermiştir. (Figur 2).



**Figure 2. CEE+MPA and CEE alone by age.**

From the Women's Health Initiative hormone therapy trials: absolute risks (cases per 10000 person-years) for outcomes in the CEE+MPA and CEE alone by age group. CEE indicates conjugated equine estrogen; and MPA, medroxyprogesterone acetate. Adapted from Manson et al<sup>15</sup> with permission. Copyright © 2013, American Medical Association.

Bu bulgular, hormon tedavisi ile ilişkili kardiyovasküler riskin menoz başlangıcı ile ilişkili olarak başlama zamanlamasına bağlı görüldüğünü öne süren zamanlama hipotezini desteklemektedir. Bu hipotez, konjuge ekin östrojenin yalnızca cerrahi olarak indüklenen menozdan sonra ve ateroskleroz başlangıcından önce erken tedavi edilen hayvanlarda aterosklerozu önlediği bir primat modelinden ortaya çıkmıştır. Bu hipotezi desteklemek için, Hemşirelerin Sağlık Çalışmasının yeniden analizi, hormon tedavisine menozdan sonraki ilk 4 yıl başlamanın, 10 Yıl ve sonrası başlanmasından daha yararlı olduğunu gözlemledi. Hormon tedavisine daha erken başlayan kadınlarda, sadece östrojen kullanan grupta koroner kalp hastalığı riski azalmıştır.

Hormon tedavisi alan toplam 410 postmenopozal kadınla yapılan 19 randomize kontrollü çalışmanın daha yeni bir meta-analizi, tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler hastalıktan ölüm veya hormon tedavisi ile MI'da anlamlı bir artış bulamadı. Hormon tedavisi zamanlamasına dayalı bir alt grup analizi, menozdan sonraki 10 yıl içinde hormon tedavisi başlayanların daha



# TJODist Bülteni

düşük mortaliteye sahip olduğunu buldu. Buna karşılık, menopozun başlangıcından >10 yıl sonra hormon tedavisine başlayan kadınların, mortaliteye ve diğer kardiyovasküler hastalıklara herhangi bir etkisi olmadan inme riskinin arttığı bulundu. Ayrıca her iki grupta da, hormon tedavi zamanlamasından bağımsız olarak, araştırmacılar VTE olaylarında bir artış gözlemlediler.

Bu çalışmaların yanı sıra, 2016 yılında yayınlanan ELITE çalışması (Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol), 643 sağlıklı menopozal kadına rastgele olarak oral estradiol ve vajinal progesteron (rahim varsa) veya plaseboya verildi. Hormon tedavisi, son adetlerinden sonra 6 yıldan kısa süre geçmiş olan kadınlar için karotis intima media kalınlığı ile ölçülen subklinik aterosklerozun ilerlemesini zayıflatırken, son adetlerinden 10 yıldan fazla zaman geçmiş kadınlarda hiçbir fayda sağlamamıştır. Son menstruasyonlarından sonraki 36 aylık sürecin içinde olan 727 kadına rastgele olarak, daha düşük dozda oral konjuge ekin östrojen veya transdermal estradiol (E2) + progesteron tedavisi verilerek takip eden KEEPS (Kronos Erken Östrojen Önleme Çalışması) çalışması, uterusu olan kadınlarda hormon tedavisi alan ve plasebo arasında subklinik aterosklerozun ilerlemesi açısından herhangi bir fark tespit etmedi. Bu çalışmada fark tespit edilmemesinin sebebinin, kullanılan daha düşük hormon dozuna ve araştırmaya katılan kadınların daha genç yaşına ve daha kısa takip süresine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Özetlenen çalışmalar, hormon tedavisi ile ilişkili kardiyovasküler riskin, menopoz başlangıcı ile ilişkili olarak tedavi başlama zamanlamasına bağlı olduğu hipotezine güvenilirlik kazandırmıştır. Östrojen, ileri ateroskleroz ortamında plak dengesizleştirici ve diğer advers etkilere sahip olabilir, fakat sağlıklı kadınlarda <60 yaşında veya menopozun başlangıcından sonraki 10 yıl içinde başladığında menopoz semptomlarının tedavisi için uygun ve güvenli bir seçenek sunar.

## HORMON TEDAVİSİ ÇEŞİTLERİ

Kardiyologların çeşitli HT tiplerini anlamaları önemlidir. Sistemik ile lokal, oral ile transdermal ve Food and Drug Administration (FDA) onaylı HT ile bileşik biyo-özdeş HT arasındaki farkları tartışacağız.

### Sistemik HT

Sistemik östrojen tedavisi, VMS ve menopozal genitoüriner sendrom dahil olmak üzere diğer menopoz semptomları için etkili bir tedavidir. Oral ve transdermal östrojen formülasyonları, genel olarak önerilen en düşük etkili doz ile benzer etkinliğe sahiptir. Çoğu sistemik östrojen formülasyonu aynı zamanda osteoporozun önlenmesi için de onaylanmıştır. Uterusu olan kadınlarda tek başına östrojen kullanımı endometrial hiperplazi ve kanser riskini artırdığından, bir progestojen de reçete edilmelidir. En sık reçete edilen sistemik oral östrojenler ve progestojenler Tablo 2'de detaylandırılmıştır. Tümü endometriyal güvenlik göstermiş olan çeşitli kombinasyon oral östrojen-progestin formülasyonları da Tablo 2'de detaylandırılmıştır. Seçici östrojen reseptör modülatörü bazedoksifen ile kombine edilen oral konjuge ekin östrojen, uterusu olan kadınlarda VMS'yi tedavi etmek ve osteoporozu önlemek için de onaylanmıştır. Bu formülasyon, ruh hali, kilo, baş ağrısı ve sıvı tutulumu üzerindeki olumsuz etkiler dahil olmak üzere progestojenle ilişkili yan etkilere tolerans göstermeyenler de dahil olmak üzere progestojen kullanılmayı tercih eden kadınlar için yararlı olabilir.

Medications	Available doses
Oral estrogen formulations for menopausal hormone therapy commonly pre- scribed in the United States	
Estradiol	0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg
	Standard: 1.0 mg
	Low: 0.5 mg
Conjugated equine estrogen	0.3 mg, 0.45 mg, 0.625 mg, 0.9 mg, 1.25 mg
	Standard: 0.625 mg
	Low: 0.3 mg, 0.45 mg
Combination oral estrogen-progestogen formulations available	
Estradiol (0.5 mg, 1.0 mg)	Drospirenone (0.25 mg, 0.5 mg)
Estradiol (0.5 mg, 1.0 mg)	Norethindrone acetate (0.1 mg, 0.5 mg)
Estradiol (1.0 mg)	Norgestimate (0.09 mg)
Estradiol (1.0 mg)*	Progesterone (100 mg)*
Ethinyl estradiol (2.5 µg, 5 µg)	Norethindrone acetate (0.5 mg, 1.0 mg)
Conjugated equine estrogen (0.3 mg, 0.45 mg, 0.625 mg)	Medroxyprogesterone acetate (1.5 mg, 2.5 mg, 5 mg)
Oral progestogen formulations for menopausal hormone therapy commonly prescribed in the United States	
Medroxyprogesterone acetate	2.5 mg, 5 mg, 10 mg
Progesterone*	100 mg, 200 mg

**Table 2. Oral Hormone Therapy**

## Transdermal Östrojen ve Progestojenler

Tek başına östrojen ve östrojen artı progestojen dahil olmak üzere transdermal HT formülasyonları tablo 3'te detaylandırılmıştır. Hiçbir randomize kontrollü çalışma, VTE riskini oral ve transdermal ve plasebo tedavisi ile karşılaştırmamıştır. Bununla birlikte, gözlemsel çalışmalar, transdermal. oral HT ile karşılaştırıldığında daha düşük VTE oranları gözlemlemiştir. (Tablo 3). Ayrıca, lipid metabolizması ile ilgili 11 randomize kontrollü çalışmada, transdermal HT, trigliserit düzeylerini artıran oral HT'nin aksine, trigliseritler üzerinde nötr etkiler göstermiştir. 196 kadından oluşan randomize bir çalışmada, oral HT, plaseboya kıyasla C-reaktif protein düzeylerini önemli ölçüde artırdı. Bununla birlikte, 6 ayda, transdermal östrojenin plasebo ile karşılaştırıldığında C-reaktif protein seviyeleri üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Bu muhtemelen trigliseritleri, pıhtılaşma faktörlerini, C-reaktif proteini ve seks hormonu bağlayıcı globulinleri artıran oral östrojenlerin ilk geçiş hepatik metabolizması ile ilgilidir.



Medications	Available doses*
Transdermal estrogen formulations for menopausal hormone therapy commonly prescribed in the United States	
Weekly estradiol patch	0.014 mg, 0.025 mg, 0.0375 mg, 0.05 mg, 0.06 mg, 0.075, 0.1 mg
	Standard: 0.0375–0.05 mg
	Low: 0.025 mg
	Ultra-low: 0.014 mg
Twice weekly estradiol patch	0.025 mg, 0.0375 mg, 0.05 mg, 0.075 mg, 0.1 mg
	Standard: 0.0375–0.05 mg
Combination transdermal estrogen-progestin formulations available*	
Estrogen	Progestin
Estradiol 0.05 mg	Norethindrone 0.14 mg, 0.25 mg
Estradiol 0.045 mg	Levonorgestrel 0.015 mg

**Table 3. Transdermal Hormone Therapy**

#### Bileşik HT

HT kullanan ABD'li kadınlar arasında, yaklaşık üçte biri, genellikle biyolojik olarak özdeş veya doğal olarak pazarlanan bileşik HT kullanıyor. Çoğu kullanıcı, bu formülasyonların güvenlik açısından izlenmediğinden veya FDA tarafından onaylanmadığından habersizdir. Bileşik HT ile ilgili endişeler arasında kontaminasyon riski, dozlama ve emilimdeki değişkenlik, güvenlik ve etkinlik hakkında sınırlı veri, riskleri tanımlayan bir prospektüsün olmaması ve maliyet yer alır. Oral, transdermal ve vajinal estradiol formülasyonlarının yanı sıra oral ve vajinal progesteron içeren FDA onaylı biyo-özdeş HT, over tarafından üretilen seks steroidleri ile biyokimyasal olarak aynıdır. Mevcut guidelineler, FDA onaylı HT'nin, bileşik HT'ye tercih edilebilir olduğunu belirtti. Kardiyovasküler sonuçlar açısından FDA onaylı biyoözdeş HT ile standart sentetik HT'yi karşılaştıran hiçbir çalışma yoktur.

#### Vajinal Östrojen Tedavisi

Zamanla azalan VMS'lerin aksine, semptomatik vulvovajinal atrofi, ağrılı ilişki ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarını içeren menopozal genitoüriner semptomların prevalansı kadınlar yaşlandıkça artmaktadır. Hormonal olmayan, reçetesiz satılan seçeneklerin kullanılmasından sonra devam eden semptomlar olduğunda şu anda menopozla ilişkili genitoüriner semptomlar için en etkili tedavi düşük doz vajinal östrojen tedavisidir. Düşük doz vajinal östrojen tedavisi formülasyonlarının, haftada birkaç kez kullanılan tabletler, insertler ve kremler, her 3 ayda bir değiştirilen vajinal halka dahil olmak üzere çeşitli reçeteleri mevcuttur (Tablo 4). Düşük doz vajinal östrojen tedavisi, mevcut önerilen dozda minimum düzeyde emilir ve dolaşımdaki östrojen seviyeleri tipik olarak normal postmenopozal aralıkta tutulur. Dikkat edilmesi gereken, Estring (estradiol) vajinal halka, Femring (estradiol asetat) ile karıştırılmamalıdır, çünkü Femring sistemik östrojen dozları verir. Düşük doz vajinal östrojen tedavisi ile progesteron kullanımı önerilmez, ancak postmenopozal bir kadında herhangi bir vajinal kanama HT kullanımından bağımsız olarak iyice değerlendirilmelidir. Minimal sistemik emilim göz önüne alındığında, düşük doz vajinal östrojen tedavisi, östrojene duyarlı kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, inme veya venöz tromboemboli öyküsü olanlar da dahil olmak üzere sistemik HT'nin kontrendike olabileceği kadınlar için bir seçenektir.



# TJODist Bülteni

Vaginal estrogen therapy	Formulation
Vaginal tablets/inserts	
Estradiol tablet	E2 10 µg
Estradiol insert	E2 10 µg
	E2 4 µg
Vaginal creams	
Estradiol cream	E2 (variable)*
Conjugated estrogen cream	CE (variable)*
Vaginal ring	
Estradiol ring	E2 7.5 µg (vaginal therapy)

**Table 4. Low-Dose Vaginal Estrogen Therapy**

İlaç sınıfı nedeniyle, düşük doz vajinal östrojen tedavisinin prospektüsü, tüm menopozal HT ürünlerine eşlik eden CVD, endometrial ve meme kanseri ve olası demans risklerine ilişkin aynı uyarıyı içerir. Minimal sistemik östrojen emilimi nedeniyle, bu uyarı kanıtla dayalı değildir ve kadınların yaşam kalitesi üzerine bu derece etkili tedavilerin kullanımını olumsuz yönde etkiler. Birkaç büyük gözlemsel çalışma, vajinal östrojen tedavisinin kullanıcılarında kardiyovasküler hastalıklar, VTE veya kanser dahil olmak üzere olumsuz sağlık sonuçları riskinin artmadığını doğruladı. Düşük dozda vajinal östrojen tedavisi reçete edilen kadınlar, bu uyarıya hazırlıklı olmalı ve bunun VMS'ları tedavi etmek için daha yüksek dozda östrojen kullanımına dayandığı, ancak doğrudan vajinaya yerleştirilen çok düşük dozda östrojende bununla ilişkili risklerin görünmediği konusunda bilgilendirilmelidir.

## HORMON TEDAVİSİ İÇİN ÖNERİLER

### Hormon Tedavisi ile Düşük Risk

60 yaşın altında veya menopoz başlangıcından sonraki 10 yıl içinde, 10 yıllık tahmini aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski %5'den küçük olan ve meme kanseri riski veya VTE öyküsü olmayan kadınlara menopoz semptomlarının tedavisi için HT'nin başlanması, majör olumsuz kardiyovasküler olaylar için düşük risk olarak kabul edilir. (Figür 3).

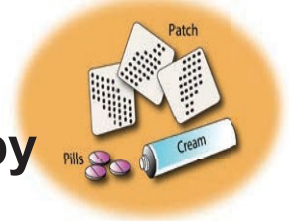
### Hormon tedavisi ile Orta Risk

Bir kadının HT kullanımının risk-fayda dengesini potansiyel olarak etkileyen bir veya daha fazla kronik tıbbi durumu olduğunda karar verme daha zordur. Bununla birlikte, klinisyenlerin karşılaştığı en yaygın senaryo budur, çünkü 55 yaş üzerindeki kadınların %80'inde bir veya daha fazla kronik tıbbi durum vardır. KVH risk faktörlerinin varlığı tek başına HT kullanımını engellemez, ancak bir hastanın menopoz geçişi sırasında kötüleşen kardiyovasküler risk profili olması, yaşam tarzı ve farmakolojik yönetim de dahil olmak üzere primer önleme çabalarına ihtiyacı vurgulamaktadır.

Obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve diyabet dahil olmak üzere yaygın tıbbi durumlarla ilişkili semptomatik kadınlarda HT kullanımına ilişkin mevcut kanıtları gözden geçiriyoruz ve transdermal östrojen tedavisi preparatlarının ne zaman oral östrojen tedavisine tercih edilebileceği konusunda rehberlik sağlıyoruz. (Figür 3).



## Menopausal Hormone Therapy



### Low Risk HT

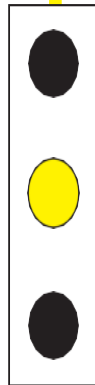
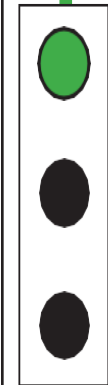
- Recent menopause
- Normal weight
- Normal blood pressure
- Physically active
- 10 year ASCVD risk <5%
- Low risk for breast cancer

### Intermediate Risk HT

- Diabetes
- Smoking
- HTN
- Obesity
- Sedentary/ Limited mobility
- Autoimmune disease
- Hyperlipidemia
- Metabolic syndrome
- 10 years ASCVD risk  $\geq 5 - 10\%$
- High risk for breast cancer

### High Risk HT\*

- Congenital heart disease
- ASCVD/CAD/PAD
- Venous thrombosis or pulmonary embolism
- Stroke/TIA or MI
- Breast cancer
- 10 year ASCVD risk  $\geq 10\%$ \*



**Figure 3. Menopausal hormone therapy recommendation by patient risk.**

\*In general, it is advised to avoid systemic hormone therapy. Consider alternative therapy, and if severe vasomotor symptoms persist, individualized, shared decision-making is recommended. All women are candidates for low-dose vaginal estrogen therapy for genitourinary symptoms of menopause. ASCVD indicates atherosclerotic cardiovascular disease; CAD, coronary artery disease; HTN, hypertension; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease; and TIA, transient ischemic attack.



# TJODist Bülteni

## Obezite

Amerika Birleşik Devletleri'nde 40 ila 59 yaş arasındaki kadınların yaklaşık yarısı obeziteden etkilenmektedir ve kadınlarda obezite prevalansı artmaya devam etmektedir.

Her ne kadar HT kullanımı, düşük vücut kütle indeksinin korunması ve iç organ yağlanması azalma ile vücut kompozisyonu üzerinde olumlu etkiler göstermiş olsa da, ağırlık üzerinde tutarlı bir etki göstermemiştir. Ayrıca, obezite VTE için bir risk faktörüdür ve oral HT'nin aşırı kilolu kadınlarda VTE riskinin artması üzerinde önemli bir ilave etkiye sahip olduğu görülmektedir. WHI oral sistemik HT randomize çalışmasında, plasebo alan zayıf (vücut kitle indeksi, <25) postmenopozal kadınlara karşı, rastgele seçilmiş östrojen progestin tedavisi alan aşırı kilolu kadınlarda (vücut kitle indeksi, 25-30) 3 kat artmış VTE riski vardır. (HR, 3.80 [95% CI, 2.08–6.94]). Obez kadınlarda (vücut kitle indeksi, >30), östrojen progestin tedavisi alan grupta, plasebo alan zayıf gruba göre yaklaşık 6 kat artmış risk vardır (HR, 5.61 [% 95 CI, 3.12-10.11]). 45.000'den fazla kadını kapsayan WHI gözlemsel çalışmasında, oral östrojen progestin tedavisi alan obez kadınlar (vücut kitle indeksi >30) daha yüksek kardiyovasküler olay oranlarıyla ilişkilendirilirken (HR, 1.21 [95% CI, 1.03–1.42]), transdermal HT daha büyük riskle ilişkili değildi (HR, 1.61 [95% CI, 0.83–3.12]).

Randomize kontrollü çalışma verilerinin yokluğunda ve gözlemsel çalışmaların transdermal HT ile oral HT'ye göre VTE riskinin daha düşük olduğunu tutarlı bir şekilde bulduğu göz önüne alındığında, transdermal östrojen tedavisi tercih edilir.

## Dislipidemi

Oral östrojen tedavisinin düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, lipoprotein(a) seviyeleri ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol üzerindeki olumlu etkisine rağmen, bu subklinik faydalar KVH olaylarında veya ölümden azalmaya dönüşmemiştir. Birleştirilmiş bir analizde, WHI klinik çalışmaları, başlangıçta düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü  $\geq 130$  mg/dL olan veya düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranı  $>2,5$  olan ve konjuge ekin östrojen alan (MPA alan veya almayan) kadınlar arasında koroner kalp hastalığı riskini fazla buldu. HERS çalışmasında, ilk yıl boyunca, başlangıçta statin kullanmayan ve HT alan kadınların, başlangıçta statin alan HT alan kadınlara göre daha yüksek kardiyak olay oranlarına sahip olduğu görüldü. Ancak 4,1 yıllık takipte oranlar iki grup arasında benzerdi. Üstelik WHI çalışmalarında statin kullanımı östrojen progestin tedavisi alan kadınlarda kardiyak olay oranını düşürmedi.

Özellikle, lipitler üzerinde zararlı bir etki olarak, oral HT kullanımı trigliseritleri artırır. 11 randomize çalışma, oral ve transdermal HT'nin lipid etkilerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmalar, trigliseritleri %5 ila %15 oranında artıran oral HT'nin aksine, transdermal HT'nin trigliserit düzeylerini %5 ila %30 oranında azalttığını tutarlı bir şekilde bulmuştur. (Tablo 5). Bu bağlamda, dislipidemisi olan semptomatik menopozal kadınlarda, özellikle hipertrigliseridemi eğilimi olanlarda östrojen tedavisinin transdermal yolunu önermekteyiz.

Outcomes	Study type	Study quality	Findings
Lipid	11 randomized studies; 1 cohort study	Reasonable	Overall, greater low-density lipoprotein lowering with oral systemic HT. Consistently higher triglyceride levels with oral systemic HT. Lower triglyceride levels with transdermal HT.
Venous thromboembolism	7 case-controlled studies; 3 cohort studies	Low	Oral systemic HT increases venous thromboembolism risk. Transdermal has neutral effect.
Myocardial infarction	4 case-controlled studies; 2 cohort studies	Poor	None designed to compare the difference between systemic vs transdermal

**Table 5. Studies Comparing Systemic vs Transdermal HT**



# TJODist Bülteni

## Hipertansiyon

Önceden var olan hipertansiyonu olan kadınlarda HT'nin kan basıncı üzerindeki etkisini inceleyen bazı çalışmalar, oral östrojen tedavisi alanlarda kan basıncında klinik olarak anlamlı bir değişiklik göstermese de, WHI, konjuge ekin östrojenin tek başına veya MPA ile kombinasyon halinde kan basıncını 1 ila 1.5 mm Hg artırdığını göstermiştir. Klinik çalışmaların meta-analizinde, sistolik kan basıncında 1 mm Hg'lik bir azalmanın, majör KVH'de %2'lik bir nispi risk azalmasına ve kalp yetmezliği olaylarında %3'lük bir azalmaya dönüştüğünü gösterdiği göz önüne alındığında, hipertansiyonu olan kadınlar için HT'ye başlamaya dikkat etmenizi öneririz. Kontrolsüz kan basıncı (180/110 ve üzeri), inme riskinin artması ihtimali nedeniyle HT'ye başlamak için göreceli bir kontrendikasyondur. Hipertansiyon kontrol altına alındıktan sonra HT tekrar ele alınabilir. WHI gözlemsel çalışmasında, transdermal ET, oral HT ile karşılaştırıldığında daha düşük hipertansiyon gelişme riski ve kan basıncı üzerinde nötr bir etki ile ilişkilendirildi.

## Diabet

Diyabet, kardiyovasküler hastalık riskini kadınlarda 4 kat, erkeklerde ise sadece 2 kat artırır ve diyabetik kadınlar, diyabetik erkeklerle kıyasla miyokard infarktüsü sonrası daha kötü sonuçlara ve daha fazla konjestif kalp yetmezliğine sahiptir. Kadınlar aynı zamanda diyabetle ilişkili diğer uç organ hasarları açısından da daha yüksek risk altındadır. WHI çalışmalarında, HT tedavisinden bağımsız olarak diyabetli kadınlarda tüm nedenlere bağlı kalp-damar hastalıkları ve kanserden ölüm riski, diyabeti olmayan kadınlara göre 2 ila 3 kat daha yüksekti. Tip 2 diyabetli ve diyabetsiz postmenopozal kadınlarda HT'nin glisemik kontrol ve insülin direnci üzerindeki olumlu etkisini destekleyen sağlam kanıtlar olmasına rağmen, bu daha az kardiyovasküler olaya veya diyabeti önlemek için HT kullanımı için klinik önerilere dönüşmemiştir. WHI'de, diyabetik kadınlarda ne östrojen-progestin tedavisi ne de östrojen tedavisi kullanımı mortaliteyi veya kardiyovasküler olayları artırmadı. WHI çalışmalarında, HT tedavisinden bağımsız olarak, diyabetli kadınların, diyabeti olmayan kadınlara göre tüm nedenlere bağlı, KVH ve kanser mortalitesi riski 2 ila 3 kat daha yüksekti. Tip 2 diyabetli ve diyabetsiz postmenopozal kadınlarda HT'nin glisemik kontrol ve insülin direnci üzerindeki olumlu etkisini destekleyen sağlam kanıtlar olmasına rağmen, bu daha az kardiyovasküler olaya veya diyabeti önlemek için HT kullanımı için klinik önerilere dönüşmemiştir. WHI'da diyabetik kadınlarda ne östrojen progestin tedavisi ne de östrojen tedavisi kullanımı mortaliteyi veya kardiyovasküler olayları artırmadı. Bununla birlikte, diyabetik kadınların obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi (özellikle hipertrigliseridemi) gibi eşlik eden komorbiditelerle birlikte kardiyak olay riskinin yüksek olduğu göz önüne alındığında, menopoz semptomları olan diyabetik kadınlar için östrojen tedavinin transdermal yolu tercih edilmektedir.

## Metabolik Sendrom

WHI klinik çalışmaları, plaseboya kıyasla tek başına konjuge ekin östrojen + MPA ve konjuge ekin östrojene rastgele seçilen metabolik sendromlu kadınların 2 kat artmış KVH riskine sahip olduğunu buldu. Metabolik sendrom genellikle hipertrigliseridemi ve obezite ile karakterizedir ve bu da daha yüksek VTE riskinin habercisidir. Bu nedenle, metabolik sendromlu kadınlarda sistemik ve transdermal HT ve kardiyovasküler sonuçları karşılaştıran herhangi bir çalışma olmamasına rağmen, bu ortamda menopoz semptomlarının hafifletilmesi için transdermal ET yolunu öneriyoruz.

## İZLEME, DURDURMA VE UZUN SÜRELİ KULLANIMIN DIKKATE ALINMASI

Daha önce sunulan klinik senaryolarda, ortak karar verme önemlidir ve devam eden HT ihtiyacı yıllık olarak veya yeni klinik endişeler ortaya çıktığında hastanın tıbbi geçmişi, aile geçmişi, semptom yükü ve kişisel tercihlerindeki değişiklikler dikkate alınarak yeniden değerlendirilmelidir. HT kullanımı, semptom yanıtı temelinde doz ayarlamaları ile bireyselleştirilmelidir. Uzman görüşü, özellikle VMS'nin çoğu kadında zamanla iyileşme eğiliminde olması nedeniyle, birkaç yıllık kullanımdan sonra HT dozunu düşürmenin veya HT'yi bırakmanın mantıklı olduğunu öne sürüyor. (Tablo 1). Bununla birlikte, HT'nin ne zaman kesileceğini tek başına yaş belirlememelidir. Menopozun başlamasından sonraki 10 yıl içinde sistemik HT'ye başlayan kadınlar arasında sistemik HT'nin uzun süreli kullanımı, seçilmiş hastalarda kalıcı VMS'nin tedavisi ve osteoporozun önlenmesi için uygun olabilir. (Tablo 6). Sistemik HT'nin uzun süreli kullanımı, >60 yaş veya menopoz başlangıcından 10 yıl sonra kadınlar tarafından sistemik HT'ye başlanmasıyla karıştırılmamalıdır; bu uygulamanın yüksek KVH riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sistemik HT'yi uzun süre kullanmayı düşünen kadınlar,

kombineöstrojen progestin tedavisinin daha uzun sürmesi ile meme kanseri riskinin arttığına farkında olmalıdır. Yaşlılık VTE için bağımsız bir risk faktörü olduğundan, transdermal östrojen tedavisi kullanımı düşünülmelidir ve bu durumda genellikle standarttan daha düşük dozlar kullanılabilir. Kadınlar sistemik HT'yi bıraktıklarında, VMS'nin tekrarlama olasılığı, HT'nin aniden durdurulması ya da kademeli olarak azaltılmasına bakılmaksızın benzer görünmektedir. Sistemik HT'nin durdurulması sıklıkla kemik kütlesi kaybının hızlanmasına ve genitoüriner semptomların ilerlemesine neden olur. Eğer genitoüriner semptomlar, HT'ye devam etmek (veya başlamak) için tek endikasyonu temsil ediyorsa, düşük doz vajinal östrojen tedavisi kullanılmalıdır.

Cardiovascular disease risk over 10 years American College of Cardiology/American Heart Association atherosclerotic cardiovascular disease risk score	Years since menopause onset		
	5	6-10	10
Low risk (<5%)	HT acceptable	HT acceptable	Consider alternatives; HT acceptable with individualized, shared decision-making
Intermediate risk ( 5.0% to <10%)	HT acceptable. Consider transdermal HT depend- ing on risk factors	HT acceptable. Consider transdermal HT depend- ing on risk factors	Generally advised to avoid systemic HT. Consider alternative therapy, and if severe VMS persist, individualized, shared decision-making
High risk ( 10%)	Generally advised to avoid sys- temic HT. Consider alternative therapy, and if severe VMS persist, individual- ized, shared decision- making	Generally advised to avoid sys- temic HT. Consider alternative therapy, and if severe VMS persist, individualized, shared decision-making	Avoid HT. Consider alternative therapy, and if se- vere VMS persist, individualized, shared decision-making

**Table 6. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score and Years Since Menopause Onset for Initiating HT**

## HORMON TEDAVİSİNDEN GENEL OLARAK KİMLER KAÇINMALIDIR?

Menopoza bağlı semptomları olan birçok kadın HT'yi güvenle kullanabilse de, bazı kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan durumlar kullanım için göreceli veya mutlak kontrendikasyon oluşturur. Bu rahatsızlıkları olan hastalar için, semptom şiddetinin, kadının altta yatan durumu/durumları/tıbbi geçmişine göre güvenlik ve zarara ilişkin kanıtların değerlendirilmesini içeren bireyselleştirilmiş bir yaklaşım kullanılarak sağlık ekibinin diğer üyeleriyle işbirliği ile ortak karar alma tavsiye edilmektedir. (Figür 3).

### KKH ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Genel olarak, HT, MI veya periferik arter hastalığı öyküsü de dahil olmak üzere bilinen KKH'si olan kadınlarda kontrendikedir. Akut MI sonrasında HT'nin kesilmesi tavsiye edilse de, 5766 sekonder önleme hastasında yapılan 10 HT çalışmasının meta-analizi, bu ortamda mutlak ölüm, MI, anjina veya revaskülarizasyon riskinin düşük olduğunu göstermektedir. (Tablo 7).

Outcomes	Primary prevention	Secondary prevention
Death all-cause	RR, 1.00 (95% CI, 0.89–1.12)	RR, 1.04 (95% CI, 0.87–1.24)
Death from cardiovascular disease	RR, 0.81 (95% CI, 0.47–1.40)	RR, 1.00 (95% CI, 0.78–1.29)
Myocardial infarction	RR, 1.02 (95% CI, 0.80–1.31)	RR, 0.98 (95% CI, 0.81–1.18)
Angina	RR, 0.90 (95% CI, 0.74–1.08)	RR, 0.91 (95% CI, 0.74–1.12)
Revascularization	RR, 0.96 (95% CI, 0.85–1.09)	RR, 0.98 (95% CI, 0.63–1.53)
Venous thromboembolism	RR, 1.92 (95% CI, 1.24–2.99) Absolute risk increase, 0.008, with NNTH 118	RR, 2.02 (95% CI, 1.13–3.62) Absolute risk increase, 0.014, with NNTH 71
Stroke	RR, 1.32 (95% CI, 1.12–1.56) Absolute risk increase 0.006 with NNTH of 165	RR, 1.09 (95% CI, 0.89–1.33)
Pulmonary embolism	RR, 1.89 (95% CI, 1.17–3.04) Absolute risk increase, 0.004, with NNTH 242	RR, 2.48 (95% CI, 0.92–6.70)

**Table 7. Risk With Hormone Therapy in Primary and Secondary Prevention From Meta-Analysis of 19 Random- ized Control Trials<sup>18</sup>**

Nonaterosklerotik/trombotik olmayan KKH özellikle kadınlarda yaygındır, ancak mevcut kılavuzlar HT kullanım riskini hastalığın alt tipine göre sınıflandırmamaktadır. Obstrüktif koroner arter hastalığı, spontan koroner arter diseksiyonu, koroner mikrovasküler disfonksiyon veya koroner vazospazm olmayan MI öyküsü olan 50 ila 59 yaş arası kadınlar için HT'ye bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gereklidir. Spontan koroner arter diseksiyonunda kadın seks hormonları ile varsayılan patofizyolojik ilişki nedeniyle, bu grupta genel olarak oral östrojen tedavisinden kaçınılmasını öneriyoruz. Bu öneri, spontan koroner arter diseksiyonu olan hastaların %>90'ının kadın olması ve gebelik sırasında ve doğum sonrası dönemde koroner arter diseksiyonu insidansında gözlenen artışın yüksek sistemik östrojen düzeyleri ile karakterize edilmesinden kaynaklanmaktadır. Genel olarak HT, kan basıncı  $\geq 180/110$  mm Hg, toplam kolesterol  $>310$  mg/dL ve trigliseritler  $>400$  mg/dL dahil olmak üzere kontrolsüz eşlik eden hastalıkları olan KKH açısından yüksek risk taşıyan kadınlarda kontrendikedir. Bu risk faktörleri daha iyi kontrol altına alındıktan sonra sistemik HT'nin başlatılması düşünülebilir. 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski yüksek ( $>10$ ) olan kadınlara, menopoz başlangıcından bu yana geçen yıllara bakılmaksızın genellikle sistemik HT'den kaçınmaları önerilir; Bununla birlikte, alternatif tedavilerin kullanılmasına rağmen şiddetli semptomlar devam ederse, bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi ve ortak karar verme gereklidir. Amerikan Kalp Derneği'nin 10 yıllık KVH riskini ve menopozdan bu yana geçen yılları içeren menopoz karar destek algoritmasının kullanılması, risk sınıflandırmasına yardımcı olabilir ve HT'nin uygunluğunu ve devamını belirleyebilir. Transdermal HT tipik olarak diyabet, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi gibi önemli kardiyovasküler risk faktörlerinin durumunda tercih edilir.

#### VTE ve Pulmoner Emboli

Oral HT'nin VTE riskini arttırdığı göz önüne alındığında, genel olarak derin ven trombozu ve pulmoner emboli dahil olmak üzere VTE öyküsünün sistemik oral HT kullanımına karşı bir kontrendikasyon olarak düşünülmesini öneriyoruz. Randomize kontrollü HT çalışmalarının büyük bir meta-analizi, plaseboyla karşılaştırıldığında primer ve sekonder korunmada VTE riskinde artış olduğu gösterilmiştir. (Tablo 7–9). Primer koruma çalışmalarında HT ile birlikte pulmoner emboli riski de arttı ve sekonder korunmada artış yönünde bir eğilim vardı.

Outcomes	Relative effect (95% CI)	No. of participants (No. of studies)	Quality of the evidence
Death all-cause	Risk ratio, 0.70 (95% CI, 0.52–0.95)	9088 (5)	Moderate
Death from coronary heart disease	Risk ratio, 0.52 (95% CI, 0.29–0.96)	8311 (4)	Moderate
Venous thromboembolism	Risk ratio, 1.74 (95% CI, 1.11–2.73) Absolute risk increase, 0.008, with number needed to harm, 214	9838 (3)	High
Stroke	Risk ratio, 1.37 (95% CI, 0.80–2.34)	8143 (3)	High

**Table 8. Hormone Therapy Initiated <10 Years After Menopause (From Cochrane Review)<sup>18</sup>**

Outcomes	Relative effect (95% CI)	No. of participants (No. of studies)	Quality of the evidence
Death all-cause	Risk ratio, 1.06 (95% CI, 0.95–1.18)	27750 (12)	High
Death from coronary heart disease	Risk ratio, 1.07 (95% CI, 0.96–1.20)	23491 (12)	High
Venous thromboembolism	Risk ratio, 1.96 (95% CI, 1.37–2.80) Absolute risk increase, 0.01, with number needed to harm, 101	27475 (9)	High
Stroke	Risk ratio, 1.21 (95% CI, 1.06–1.38) Absolute risk increase, 0.01, with number needed to harm, 102	22722 (8)	High

**Table 9. Hormone Therapy Initiated >10 Years After Menopause (From Cochrane Review)<sup>18</sup>**

VTE öyküsü olmayan altta yatan bir trombofili, HT kullanımına göreceli bir kontrendikasyonu temsil eder. Kişisel veya ailevi VTE veya pulmoner emboli öyküsü olan HT'yi düşünen kadınlar, özellikle idiyopatik / provoke edilmemişse, potansiyel altta yatan veya değiştirilebilir trombofili açısından bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Düşük doz transdermal HT, gözlemsel çalışmalarda trombotik risk ile ilişkili değildir ve anlamlı VMS'si olan ve VTE öyküsü olan kadınlarda uygun şekilde antikoagülan kullanılması durumunda endikasyon dışı kullanım düşünülebilir. Sistemik lupus eritematosus ve yüksek hastalık aktivitesi olan, pozitif antikardiyolipin antikorlu veya pozitif lupus antikoagülanı olan kadınlar için oral HT'den genellikle kaçınılmalıdır. Öte yandan, HT, VTE için ek risk faktörleri olmayan hafif ila orta derecede hastalık aktivitesi olan sistemik lupus eritematosuslu kadınlara reçete edilebilir.

İnme

Genel olarak, iskemik inme öyküsü olan hastalarda HT kontrendikedir. WHI çalışmalarında, hastanın başlangıç riskinden bağımsız olarak hem östrojen progestin tedavisi hem de östrojen tedavisi gruplarında iskemik inme riskinde artış kaydedilmiştir. Primer önleme çalışmalarının meta-analizinde (4 çalışmada 719 katılımcı), plasebo ile karşılaştırıldığında inme riski artmıştır (RR, 1.32 [% 95 CI, 1.12-1.56]). (Tablo 7–9). Sekonder önleme çalışmalarının meta-analizinde (5 çalışmada 5172 katılımcı), riskte bir artışa doğru bir eğilim vardı (RR, 1.09 [% 95 CI, 0.89-1.33]).





# TJODist Bülteni

## Konjenital Kalp Hastalığı

Konjenital kalp hastalığı olan pek çok kadın artık menopoza girecek kadar uzun süre hayatta kalıyor, ancak bu popülasyonda HT'nin güvenliğine ilişkin hiçbir veri yok. Tedavi stratejisi, altta yatan kardiyopulmoner ve postoperatif fizyoloji ve ilişkili risklere odaklanılarak bireyselleştirilmelidir. Örneğin, Fontan dolaşımı olan kadınlar VTE'ye yatkındır ve bu nedenle oral HT'den kaçınmalıdır.

## Kalp Nakli

Kardiyak nakil sonrası kadınlar için HT ile ilgili çok az veri vardır. Veri eksikliği göz önüne alındığında, dikkatli olunmalı ve ortak karar verme uygulanmalıdır.

## HT İÇİN KARDİOVASKÜLER OLMAYAN KONTRENDİKASYONLAR

HT'nin kardiyovasküler olmayan kontrendikasyonları arasında açıklanamayan vajinal kanama, meme kanseri öyküsü, östrojene duyarlı veya orta ila yüksek riskli evre endometrial kanser, porfiri cutanea tarda, demans ve aktif karaciğer veya safra kesesi hastalığı bulunur.

## Prematüre ve Erken Menopoz

Prematüre menopoz, 40 yaşından önce ortaya çıkan menopoz olarak tanımlanırken, erken menopoz ise 45 yaşından önce meydana gelen menopoz olarak tanımlanır. Prematüre veya erken menopoz spontan olabilir veya cerrahi (histerektomili veya histerektomisiz bilateral oofektomi), kemoterapi veya radyasyon tedavisi ile indüklenebilir. Ortalama yaşta menopoz yaşayan kadınlarla karşılaştırıldığında, prematur veya erken menopozlu kadınlarda VMS genellikle daha şiddetlidir. Ayrıca, gözlemsel veriler, nedeni ne olursa olsun tedavi edilmeyen prematur menopozun, yüksek KKH, parkinsonizm, bilişsel gerileme, demans, osteoporoz ve mortalite riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu popülasyonda, açık kontrendikasyonlar olmadıkça sistemik östrojen tedavisi başlatılmalı ve en azından ortalama menopoz yaşı olan 52 yaşına kadar devam etmelidir.

Klinik deney verileri mevcut olmasa da, klinik deneyim, premature veya erken menopoza giren hastalarda VMS'yi yeterli şekilde tedavi etmek için Tablo 1 ve 2'de ayrıntıları verilen standart dozlardan daha yüksek dozlara sıklıkla ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

## HASTANIN MULTIDİSİPLİNER ORTAK YÖNETİMİ VE ORTAK KARAR VERME

Karmaşık hastaların bakımında multidisipliner bir yaklaşımın değeri, kardiyovasküler camia da giderek daha fazla tanınmaktadır. Multidisipliner menopoz tıbbi klinikleri için başarılı modeller bildirilmiştir. Perimenopozal kadınlar arasında tıbbi komorbiditelerin yüksek prevalansı göz önüne alındığında, bu yaklaşım menopoz semptomlarının güvenli ve etkili yönetimi için özellikle yararlı olabilir. Yakın zamanda yapılan bir araştırma, multidisipliner bir menopoz kliniğinde bakım alan malignite öyküsü olan kadınlarda menopoz semptomlarında anlamlı iyileşme olduğunu bildirdi. Kapsamlı multidisipliner bakım, daha düzenli risk değerlendirmesine, menopoz semptomları için uygun tedavilerin başlatılmasına ve hasta merkezli, bütünsel bir yaklaşım yoluyla kardiyovasküler riskin azaltılmasına olanak sağlayabilir.



# TJODist Bülteni

## SONUÇ

Çözüm -dönüm noktası niteliğindeki HERS ve WHI çalışmalarının yayınlanmasından bu yana, sistemik HT'nin yararları ve riskleri hakkında, KVH riski taşıyan veya bilinen KVH bulunan kadınlara bakım veren kardiyologlar için oldukça anlamlı olan çok şey öğrendik. Geçtiğimiz 20 yıl, HT kullanımına zamanlama ve uygulama yolu ile ilgili farklı bakış açıları getirdi ve sistemik HT'ye başlamanın, yaşam tarzını sınırlayan, rahatsız edici VMS'si olan daha genç, sağlıklı, menopozdaki kadınlar için uygun olduğu önerimizle sonuçlandı. İleriye dönük olarak, HT'yi erken başlatmanın ve uzun vadede devam etmenin risk-fayda dengesini daha iyi anlamak ve KVH riski ile ilgili olarak HT'nin çeşitli formülasyonları ve yolları arasındaki farkları daha tam olarak tanımlamak için ek verilere ihtiyacımız var.



## Uterine fibroid-related infertility: mechanisms and management

Jacques Donnez, M.D., Ph.D.,<sup>a,b</sup> Hugh S. Taylor, M.D.,<sup>c</sup> Louis Marcellin, M.D., Ph.D.,<sup>d</sup> and Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup> Université Catholique de Louvain, Ottignies-Louvain-la-Neuve, Belgium; <sup>b</sup> Society for Research into Infertility (SRI), Brussels, Belgium; <sup>c</sup> Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; <sup>d</sup> Département de Gynécologie Obstétrique II et Médecine de la Reproduction, Université Paris Cité, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Cochin, Hôpital Universitaire Paris Centre (HUPC), Paris, France; <sup>e</sup> Pôle de Recherche en Gynécologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université Catholique de Louvain (UCL), Brussels, Belgium; and <sup>f</sup> Gynecology Department, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium

Çeviren ve özetleyen: **DR. CAN BENLİOĞLU**

### UTERİN FİBROİD İLİŞKİLİ İNFERTİLİTE: MEKANİZMALAR VE YÖNETİM

#### ÖZET

Fibroidler yaygın bir patoloji olup infertilite için tıbbi tedavi arayan kadınlarda giderek daha fazla görülmektedir. Tıbbi bakımdaki gelişmeler ve kadınların çocuk doğurmayı ertelemesi nedeniyle daha uzun sürelere yayılan reproduktif eğilim, fibroid ilişkili infertiliteyi giderek daha yaygın hale getirmektedir. Bu derlemenin amacı, miyomlar ve infertilite arasındaki ilişkiyi, miyomların doğurganlığı bozma mekanizmalarını ve miyoma bağlı infertilitenin yönetimini eleştirel bir şekilde analiz etmektir. Miyomların infertilite ile ilişkisi bir tartışma kaynağıdır. Bu derlemenin odak noktası infertilite olduğu için, miyomların varlığının fertliliteyi hangi mekanizmalarla bozabileceğini analiz etmek çok önemlidir. Mevcut yönetim stratejileri, histeroskopi, laparotomi veya laparoskopi ile miyomektomi gibi başlıca cerrahi müdahaleleri ve radyolojik veya ekografik rehberlik altında gerçekleştirilen uterin arter embolizasyonu ve odaklanmış ultrason gibi cerrahi olmayan yaklaşımları içerir. Her seçeneğin riskleri ve faydaları hastalarla tartışılmalı ve cerrahların becerileri ve çeşitli merkezlerde farklı kaynakların mevcudiyeti dahil olmak üzere çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Oral gonadotropin salgılatıcı hormon antagonistlerinin (GnRH antagonistleri) (örn. elagolix, relugolix ve linzagolix) etkinliği ile ilgili olarak, kadınların >%70'inde ağır âdet kanaması (*heavy menstrual bleeding* - HMB) üzerinde hızlı bir etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Ek tedavi olmadan kullanıldığında, bu ilaçlar fibroid hacminde başlangıçtan 24. haftaya kadar yaklaşık %50 gibi önemli bir azalmaya neden olmaktadır. Miyomla ilişkili infertilite durumunda olduğu gibi miyom hacminde bir azalma ana hedefse, en iyi protokolü ve optimum dozu belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

(*FertilSteril* 2024;122:31-9. 2024 American Society for Reproductive Medicine tarafından yayınlanmıştır)

**Anahtar Kelimeler:** Uterin fibroidler, infertilite, cerrahi, medikal tedavi



# TJODist Bülteni

İnfertilite sorunları için tıbbi konsültasyon isteyen kadınlarda miyomlara giderek daha fazla rastlanmaktadır. Bunun başlıca nedeni, kadınların çocuk doğurmayı erteleme eğiliminin daha uzun bir üreme ömrüne yol açmasıdır. Miyomlar daha sonraki üreme yıllarında daha sık görüldüğünden, bu demografik eğilimler gebe kalmaya çalışan kadınlarda daha yüksek bir miyom insidansı ile sonuçlanacaktır. Miyomla ilişkili infertilitenin daha derin mekanizmalara dayanan anlayışlarını içeren uygun bir strateji, miyomla ilişkili HMB durumunda yapıldığı gibi, şiddetle savunulmalıdır. Flynn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, miyomların yönetimi için sağlık hizmeti maliyetlerinin yılda 2 milyar doların üzerinde olduğu ve bu maliyetlerin çoğunun cerrahi müdahale ile ilişkili olduğu tahmin edilmiştir. Miyomlar kesinlikle önemli bir ekonomik etkiye sahiptir; bu nedenle, özellikle doğurganlığın korunması amaçlandığında, cerrahi prosedürlere alternatiflerin geliştirilmesi ve değerlendirilmesi esastır.

Bu derleme aşağıdakileri eleştirel olarak analiz etmeyi amaçlamıştır:

- Uterin fibroidler ve infertilite arasındaki ilişki
- Uterin fibroidlerin doğurganlığı bozabileceği mekanizmalar
- Miyoma bağlı infertilitenin yönetimi

## MİYOMLAR VE İNFERTİLİTE ARASINDA BİR İLİŞKİ VAR MI?

Miyomların infertilite ile ilişkisi, uzman görüşlerinde zaman içinde geniş dalgalanmaların yaşandığı bir tartışma kaynağıdır. 2007'de Somigliana ve arkadaşları bu ilişkinin, in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında canlı doğum oranlarının miyomlu hastalarda düştüğünü, ancak miyomektomi geçiren kadınlarda etkilenmediğini gösteren çalışmalarla kanıtlandığını düşünmüştür. İnfertilite nedeniyle miyomektomi geçiren kadınların %50'si daha sonra gebe kaldığından, cerrahi tedavinin gebelik oranlarını artırdığı görülmektedir. Ancak araştırmacılar, hangi hastaların cerrahiden fayda görebileceğini belirlemeyi amaçlayan büyük randomize çalışmaların olmaması nedeniyle net kılavuzlar çıkarmanın zor olduğunu kabul etmektedir. Yaklaşık 15 yıl sonra, 2021 yılında yaptıkları meta-analiz ve sistematik incelemede Somigliana ve arkadaşları, uterin fibroidlerin doğal fertilité üzerindeki etkisinin belirsiz olduğu ve yeterince araştırılmadığı ve infertilite ve fibroidleri olan kadınlara uygun şekilde danışmanlık vermek için acilen iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varmıştır. Aynı sonuca Don ve arkadaşları da ulaşmıştır.

Tartışmalar hala çözülememiş olup bu konuda fikir birliğine varmak zordur. Peki bu, 15 yıldır hiçbir şey yapılmadığı anlamına mı gelmektedir? Hayır, kesinlikle değil! Dolmans ve arkadaşları tarafından yakın tarihli bir "*Fertile Battle*" makalesinde belirtildiği gibi, tüm myomlar aynı değildir ve Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique* - FIGO) sınıflandırma sistemi öncelikle dikkate alınmalıdır. On yıldan daha eski olmasına rağmen, 2 sağlam meta-analiz submukozal myomların gerçekten de doğurganlığa zararlı olduğunu göstermiştir.. Uterus fibroidi olan kadınlarda gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları fibroidi olmayanlara göre önemli ölçüde daha düşüktür. Pritts ve arkadaşlarının (19) son derlemesinin yayınlanmasından bu yana, henüz randomize çalışmalarla doğrulanmamış olsa da submukozal fibroidlerin tedavi edilmesi ihtiyacı yaygın olarak kabul görmüştür.

Histeroskopik tekniklerin gelişmesiyle birlikte, tip 0 ve 1 myomlar için birincil yaklaşım rezeksiyon olarak görülmektedir. Tip 2 miyomlarda ise uterin kavitede distorsiyon meydana gelmekte bu nedenle de rezeksiyon endikasyonu olsa da preoperatif medikal tedavi (GnRH agonisti/antagonisti) ile kolaylaştırılabilir.

İntramural miyomların (tip 3, 4, 5, 6 ve 2-5) infertilite üzerindeki etkisine ilişkin sorular tartışma kaynağı olmaya ve klinik bir bilmece oluşturmaya devam etmektedir (. Son yirmi yılda uterin fibroidi olan kadınlarda yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, kaviteyi bozmayan uterin fibroidlerin etkisi tartışmalı olmaya devam etmektedir. 2010 yılında Sunkara ve arkadaşları 19 gözlemsel çalışmayı ve 6.087 IVF döngüsünü sistematik olarak gözden geçirmiş ve kaviteyi bozmayan miyomları olan kadınlarda klinik gebelik oranlarında miyomu olmayan kadınlara kıyasla önemli bir düşüş olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, çalışmalar arasındaki heterojenlik, uterus kavitesinin normalliğini değerlendirmek için farklı tanı yöntemleri ve çalışmalar arasında fibroidlerin boyutu ve sayısındaki farklılıklar dahil olmak üzere çeşitli sınırlamalar tespit edilmiştir. Tek merkezli bir çalışmada, Yan ve arkadaşları >2,85 cm



# TJODist Bülteni

boyutundaki intramural miyomların IVF/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yapılan hastalarda canlı doğum oranlarını önemli ölçüde bozduğunu bulmuştur. 2016 yılında Marqueta ve arkadaşları, kavite ile ilişkisiz intramural miyomların IVF uygulanan hastalarda klinik gebelik ve doğum oranları üzerinde zararlı bir etkisi olduğunu tespit eden geniş bir seriyi incelemiştir. Gözlemsel bir çalışmada, Christopoulos ve arkadaşları canlı doğum oranları üzerindeki zararlı etkinin  $\geq 2$  miyomu olan kadınlarda ve  $\geq 3$  cm boyutunda miyomu olanlarda anlamlı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarla birlikte, tip 3 intramural miyomların IVF sonuçları üzerindeki spesifik etkisini inceleyen retrospektif kohort çalışmasında (453 eşleştirilmiş kontrol hastasıyla karşılaştırılan tip 3 miyomlu 151 kadın), Yan ve arkadaşları tip 3 miyomların, özellikle tek miyom çapı veya bildirilen toplam miyom çapı  $> 2$  cm ise, klinik gebelik ve canlı doğum oranları üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu sonucuna varmıştır. Ancak bu çalışmanın, retrospektif çalışmada veri analizindeki kaçınılmaz seçim yanlılığı gibi bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Taylor, Yan ve arkadaşlarının çalışmasına ilişkin bir editör yazısında, endometriyal kaviteye yakın büyük intramural miyomların endometriyal reseptiviteyi etkiledikleri ve blastosist implantasyonu bozdukları için IVF öncesinde çıkarılmaları gerektiğini belirtmiştir.

Toplam 929 taze tek-blastokist transfer döngüsünü rapor eden retrospektif çalışma, nispeten küçük ( $> 1,5$  cm) intramural miyomların bile klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Toplam 28 çalışma ve 9.189 hastayı kapsayan güncellenmiş bir sistematik derlemede, Wang ve arkadaşları kavite ilişkisiz intramural miyomların implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir. Yakın zamanda, Rikhray ve arkadaşları 139 kayıttan oluşan 15 kantitatif çalışmayı (5'i prospektif) gözden geçirmiştir. 5.029 hastayı içeren 5 prospektif çalışma, IVF uygulanan ve kavite ile ilişkisiz intramural miyomları olanların canlı doğum yapma olasılığının miyomu olmayan kadınlara göre %44 daha düşük olduğunu kanıtlamıştır. İleriye dönük çalışmaların alt grup analizi, sadece intramural miyomu olan kadınlarda canlı doğum olasılığının önemli ölçüde azaldığını göstererek sonuca daha fazla ağırlık katmıştır.

Favilli ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir sistematik incelemede, FIGO tip 3 miyomu olan kadınların canlı doğum, klinik gebelik ve implantasyon oranlarının miyomu olmayanlara kıyasla önemli ölçüde azaldığı ve daha yüksek fibroid sayısı ve boyutunun IVF sonuçlarının kötüleşmesiyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Başka bir meta-analizde, Erden ve arkadaşları 2-6 cm büyüklüğündeki FIGO tip 3 miyomların varlığının önemli ölçüde daha düşük canlı doğum oranları ile ilişkili olduğunu, ancak  $\leq 2$  cm büyüklüğündeki miyomların ilişkili olmadığını bulmuştur. Tüm bu meta-analizler gözlemsel çalışmalardan elde edilen düşük kesinlikli kanıtlara dayanmaktadır; ancak hepsi de (20 yıldır olduğu gibi) miyomektominin rutin olarak önerilebilmesi için yüksek düzeyli randomize kontrollü çalışmalara (RCT) ihtiyaç olduğu sonucuna varmıştır.

Sonuç olarak,  $\geq 2$  cm boyutundaki bir tip 3 (endometriyal astara yakın) miyomun zararlı bir etkisi olabilir. Bir miyom intramural ise ancak altta yatan endometriyum ile temas halinde değilse (tip 4 veya 5), söz konusu çalışmaya veya meta-analize bağlı olarak, müdahale için 3 cm'lik bir çap sınırı olarak kabul edilir. Bazı araştırmacılar bu tür intramural fibroidlerin cerrahi olarak çıkarılmasını önermiştir. Sormamız gereken en önemli soru şudur: eğer olumsuz etki miyomun boyutu ve uterus boşluğuna yakınlığı ile ilgiliyse, neden boyutunu küçültmek ve miyometriyumun daha derinlerine geri itmek için tıbbi bir yaklaşım denemeyelim?

## HANGİ MEKANİZMALAR FERTİLİTEYİ BOZABİLİR?

Bu derlemenin odak noktası infertilite olduğundan, miyomların varlığı nedeniyle doğurganlığın bozulabileceği mekanizmaları analiz etmek son derece önemlidir.

### *Uterin Kavite Distorsiyonu*

Bu ilk mekanizma apaçık ortada olup literatürde yaygın olarak belgelenmiştir. Myom çıkıntılarının neden olduğu endometriyal reseptivitedeki değişiklikler, blastokist implantasyonunun bozulmasından sorumludur. 2009 yılından beri, uterin distorsiyon azalmış IVF sonuçları ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, uterus kavitesini bozan submukozal ve intramural miyomları tamamen intramural olanlardan net bir şekilde ayırt etmek önemlidir.



# TJODist Bülteni

## **Bozulmuş endometriyal ve miyometriyal kan akımı**

Uterus kavitesine yakın intramural fibroidlerin varlığı endometriyal kan akışını engeller. Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak yapılan bir çalışmada, miyomlarda ve çevrelerindeki miyometriyumda kan akışının azaldığı bildirilmiştir. Transvajinal ultrason kullanılan bir çalışmada, miyomlar uterin arterlerinde azalmış pulsatilite göstermiş, bunun da miyomlara daha fazla kan akışı olup büyümelerini kolaylaştırdığı düşünülmüştür. Prospektif bir çalışmada, Nieuwenhuis ve arkadaşları yüksek oranda vaskularize olmuş miyomlarda hacim artışının daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, yüksek oranda vaskularize miyomların zayıf vaskularize miyomlara kıyasla daha hızlı büyüme eğiliminde olduğu hipotezinin altını çizmekte ve Kim ve arkadaşları tarafından öne sürüldüğü gibi kan akımı değişikliklerinin blastokist implantasyonunu engelleyebileceğini göstermektedir.

## **Artmış uterus kontraktilesi**

Kontraktil aktivite insan üreme sürecinde önemli bir rol oynamakta hatta embriyo implantasyonunu desteklemek için progesterona yanıt olarak azalabilmektedir. Miura ve arkadaşları ile Orisaka ve arkadaşlarına göre, miyomlar uterus peristaltizmini ve dolayısıyla blastokist implantasyonunu değiştirebilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme kullanan bir çalışmada, intramural miyomların anormal uterin peristaltizmine neden olduğu ve bunun da daha düşük embriyo implantasyon oranlarıyla sonuçlandığı bulunmuştur.

## **Hormonal, parakrin ve moleküler değişiklikler**

Karmaşık bir dizi etkileşim, implantasyon penceresi sırasında embriyonun başarılı bir şekilde implantasyonunu sağlar; bunlar arasında apozisyon, adezyon ve invazyon yer almaktadır. Fibroidler, glikodelin ve kemik morfogenetik protein (BMP) reseptör tip 2 gibi implantasyon için önemli genlerin ekspresyonunu değiştirebilmektedir. Ben-Nagi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, fibroidi olan kadınlardan alınan uterin lavajda azalmış glikodelin ve interlökin-10 seviyeleri bulunmuştur. Lösemi inhibitör faktör ve hücre adezyon molekülleri gibi implantasyon için kritik sitokinlerin salınımının azalması miyomların varlığına bağlanmaktadır. İnterlökin-11 üretimi, miyomlar mevcutsa implantasyon penceresi sırasında azalmaktadır. Bunlarla birlikte intramural miyomları olan kadınların endometriyumunda hücre adezyon molekülü E-cadherin ekspresyonunda azalma da tanımlanmıştır. Ikhen ve Bulun ile Vannuccini ve arkadaşları tarafından vurgulandığı gibi, uterin fibroidler endometriyumun işleyişini ve gen ekspresyonunu önemli ölçüde etkilemektedir.

## **Bozulmuş endometriyal reseptivite: Transforme edici büyüme faktörü beta-3 ve HOXA-10'un rolü**

İlk çalışmalarında Rackow ve Taylor , HOXA-10'un (endometriyal reseptiviteyi düzenleyen önemli bir gen) endometriyal haberci ribonükleik asit ekspresyonunun, miyomların üzerindeki endometriyumda fokal olarak değişmek yerine, submukozal miyomların varlığında global olarak azaldığını bulmuşlardır. Bu araştırmacılar, endometriyal alıcılığın, miyomdan kaynaklanan yayılabilir bir molekülün aracılık ettiği spesifik veya seçici bir moleküler etki mekanizması yoluyla değiştirildiğini öne sürmüşlerdir. Aynı sinyal yolunun intramural miyomlardan endometriyuma ilerlemesi, ancak endometriyal reseptivite üzerinde (submukozal miyomlarda gözlenenenden) daha büyük mesafe ve dolayısıyla endometriyumda daha düşük konsantrasyon nedeniyle daha az belirgin bir etkiye sahip olması mümkündür. Aynı grup daha sonra leiomyom şartlandırılmış medyasında dönüştürücü büyüme faktörü beta-3 (TGF-B3) seviyesinin arttığını, bunun da endometriyumda BMP reseptör tip1B ve 2'nin baskılanmasına ve nihayetinde BMP'ye yanıt verilmemesine yol açtığını göstermiştir. HOXA-10 ifadesi BMP-2 tarafından düzenlendiğinden, TGF-B'nin BMP-2'yi değiştirmek için yayılabilir bir sinyal molekülü olarak hareket ettiğini, endometriyum boyunca HOXA-10 ifadesini azalttığını ve ardından endometriyal reseptiviteye müdahale ettiğini bulmuşlardır. Taylor'a göre, miyom boyutu ve uterus boşluğundan uzaklığı kilit unsurlardır. Daha büyük fibroidler daha fazla TGF-B3 üretir ve uterus kavitesine en yakın olanlar daha fazla TGF-B3'ün endometriyal hücrelere ulaşmasına izin verir. Uterus boşluğuna ulaşan TGF-B3 miktarı, boşluğa olan mesafenin karesi ile değişebileceği öne sürülmüştür (1/x<sup>2</sup>, burada x endometriyum ve fibroid arasındaki mesafedir) .



# TJODist Bülteni

## **Daha kalın kapsül**

Fibroidi çevreleyen bir kapsül ayrı bir antite olarak düşünülebilir. Bu psödokapsül sıkıştırılmış miyometriyumdan oluşmakta ve sınırlar içerir. Psödokapsül kalınlığındaki bir artış, nöroendokrin liflerin sayısını artırarak kas kontraktilesini ve uterus peristaltizmini etkileyebileceği öne sürülmektedir .

## **MİYOMA BAĞLI İNFERTİLİTE NASIL YÖNETİLİR?**

Bu konseptte asıl soru cerrahi yönetim için bir yer var mıdır? Stewart ile Somigliana ve arkadaşları tarafından vurgulandığı gibi, miyomların yönetimine ilişkin belirsizlik alanları var olup farklı tedavileri karşılaştıran yalnızca birkaç randomize çalışma bulunmaktadır. Gerçekten de her seçeneğin riskleri ve faydaları hastalarla tartışılmalı ve cerrahların becerileri ve çeşitli merkezlerde farklı kaynakların mevcudiyeti de dahil olmak üzere çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut yönetim stratejileri histeroskopi, laparotomi veya laparoskopi ile miyomektomi gibi başlıca cerrahi müdahaleleri ve radyolojik veya ekografik rehberlik altında gerçekleştirilen uterin arter embolizasyonu (UAE) ve odaklanmış ultrason (FUS) gibi cerrahi olmayan yaklaşımları içermektedir.

Yakın tarihli bir "*Fertile Battle*" makalesinde Stewart, cerrahların intramural fibroidler ve fertilitate konusundaki anlayışlarının sınırlı olması ve tam olarak objektif olamamaları nedeniyle cerrahi tedavilere karşı bir aşinalık önyargısına sahip olduklarını iddia etmiştir. Yazar , otomatik olarak cerrahiye tercih etmek yerine, UAE ve manyetik rezonans kılavuzluğunda FUS dahil olmak üzere bir dizi alternatife daha açık olmayı önermektedir. Cerrahi olmayan bir fibroid müdahalesi kulağa cazip gelse de submukozal fibroidlerin yalnızca cerrahi tedavisinin uterin fibroidle ilişkili infertilite durumunda gebelik ve canlı doğum oranlarını iyileştirdiğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır .

## **Histeroskopik myomektomi**

Son yıllarda, alet ve tekniklerdeki gelişmeler histeroskopik miyomektomi submukozal miyomlar için standart cerrahi prosedür seviyesine yükseltmiştir. Bir kesme halkasının tekrarlı ve aşamalı geçişi, cerrahın myometrial fasikülata lifler görüntülenene kadar myomu küçük parçalara ayırmasını sağlar (20, 21). Miyom büyükse (>3 cm çapında ve özellikle tip 2 miyomlarda), operatif komplikasyon riski (perforasyon, kanama ve sıvı intravazasyonu) artar. Bununla birlikte, bir GnRH agonisti veya antagonisti ile ameliyat öncesi tedavi, ameliyattan önce miyom boyutunu azaltarak ameliyatı kolaylaştırabilir. Tip 3 miyomlar için bile, Isaacson dahil olmak üzere bazı yetenekli cerrahlar, miyometriyumun daha iyi korunmasını sağladığını savunarak histeroskopik yönetimden yanadır.

Üreme sonuçları açısından, bir çalışma histeroskopi sonrası gebelik oranlarının %16,7 ile %76,9 arasında değiştiğini ve ortalama %45 olduğunu bildirmiştir ; ancak unutulmamalıdır ki çalışmaların çoğu retrospektif tasarlanmıştır . Bununla birlikte, çeşitli incelemeler, gebelik şansını artırmak için submukozal miyomların histeroskopik olarak çıkarılmasının faydalarının göz ardı edilemeyeceğini kabul etmektedir.

## **Laparoskopik myomektomi**

Laparoskopik myomektomi birçok jinekolog tarafından daha zor olarak algılsa da laparoskopik yaklaşımın avantajları oldukça açıktır. Bununla birlikte, laparoskopik miyomektomi sonrası uterus rüptürü bildirilmiş olup bu durum miyometriyal defektin yeterli şekilde kapatılmasının önemini vurgulamaktadır. Laparoskopi ve açık miyomektomi arasında nüks riski açısından fark olduğuna dair kanıt yoktur. Donnez ve Dolmans ile Donnez ve arkadaşları laparoskopik miyomektomi sonrası doğurganlığı değerlendiren birkaç prospektif ve retrospektif çalışmayı gözden geçirmiş ve Somigliana ve arkadaşları tarafından bildirilen %57'lik miyomektomi sonrası doğurganlık oranına benzer şekilde %49'luk bir havuzlanmış doğurganlık oranı bulmuşlardır. Bununla birlikte, randomize çalışmaların eksikliği, son çalışmalarda vurgulandığı gibi ciddi bir dezavantaj teşkil etmektedir. Robotik laparoskopik miyomektomi birkaç retrospektif seride değerlendirilmiştir; ancak, prospektif çalışmalar henüz yayınlanmamış olup bu tekniğin geleneksel laparoskopik yaklaşıma göre avantajları hakkında önemli şüpheler vardır. Arian ve arkadaşları tarafından yapılan bir derleme



# TJODist Bülteni

laparotomiye kıyasla avantajlar gösterse de yakın tarihli COMPARE-UF çalışması miyomektomi sonrasında canlı doğum olasılığının kayda değer bir farklılık göstermediği sonucuna varmıştır.

**Tip 3 miyomların hangi yolla çıkarılacağına ilişkin spesifik soru.** Mevcut verilerin embriyo implantasyonunu artırmak için tip 3 miyomların çıkarılmasını güçlü bir şekilde desteklediği göz önüne alındığında, akla gelen soru şudur: Hangi prosedür kullanılmalı-laparotomi mi, laparoskopi mi yoksa histeroskopi mi? Laparoskopik cerrahinin laparotomiye göre daha hızlı iyileşme ve daha düşük kan kaybı ve enfeksiyon riski ile ilişkili olduğu ve hastaları gebelik sırasında daha yüksek rahim açılma riskine sokmadığı yaygın olarak belgelenmiştir. Ayrıca, miyomun bir kısmının değil tamamının çıkarılmasının en iyi uzun vadeli sonuçları verdiği gösterilmiştir. Dolmans ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 2-4 cm boyutlarındaki tip 3 miyomlar için tercih edilen miyomektomi tekniği aşağıdaki nedenlerden dolayı laparoskopi değil histeroskopidir: Miyomlar monoklonaldır ve tek bir hücreden türemiştir, normal miyometriyumun yerini alır ancak istila etmemektedir. Tip 2 veya 3 miyom histeroskopik olarak bipolar loop elektrot kullanılarak çıkarıldığında, cerrahi psödokapsül ile sınırlı kalır ve normal miyometriyum zarar görmemektedir.

2000'li yılların başında Dubuisson , <9 cm boyutundaki intramural myomları tedavi etmek için laparoskopik yaklaşımı öneren ilk kişiler arasındaydı. Bununla birlikte, laparoskopik yaklaşım kararı uterus patolojisi ve cerrahin deneyimi arasında dengelenmelidir. Dolmans ve arkadaşlarına göre, derin tabakaların yeterli şekilde yaklaştırılmasına izin vermek için miyomların çıkarılması için birden fazla insizyon gerekiyorsa, laparotomi bazen tercih edilebilir ve "hastalar ve cerrahlar için laparotomi yoluyla iyi yapılan bir miyomektominin, zor bir laparoskopi ve uygun olmayan dikişlerden çok daha fazla kazancı vardır" sonucuna varılmıştır.

## **Uterin arter embolizasyonu**

BAE, tedavi sonrası HMB'den kurtulmayı gösteren RCT'lerden elde edilen sağlam kanıtlarla yaygın olarak uygulanan uterus koruyucu bir girişim olmasına rağmen, uterin fibroid ile ilişkili infertilitesi olan kadınlarda bu prosedürden sonra üreme sonuçları hakkındaki veriler sınırlıdır. Aslında, çoğu üreme cerrahi bozulmuş endometriyal fonksiyon ve azalmış yumurtalık rezervi riskleri nedeniyle bu yaklaşımı desteklemeyecektir. Sistematik incelemeler miyomektomi sonrası üreme sonuçlarının BAE sonrasına göre daha iyi olduğunu göstermiştir . Yetersiz güce sahip olmasına rağmen, yakın tarihli FEMMERCT, ortalama yaşı 40'lı yaşların başında olan bir grup kadında benzer gebelik ve canlı doğum oranları göstermiştir

UAE semptomların tedavisinde (kanama ve fibroid boyutunda azalma) oldukça etkili olmasına rağmen, artmış reoperasyon riski ile ilişkilidir. Örneğin başarılı embolizasyondan sonra %15-20 oranında ve tamamlanmamış enfarktüs durumunda %50'ye varan oranlarda cerrahi müdahale gerekmektedir. UAE'nin yumurtalık rezervi üzerindeki etkisi bir başka endişedir; ancak 15 RCT'nin ve prospektif kohort çalışmalarının sistematik bir incelemesi, yumurtalık fonksiyon kaybının öncelikle 45 yaş üstü kadınlarda meydana geldiğini göstermiştir. Bununla birlikte, halihazırda infertilite ile mücadele eden hastalarda yumurtalık rezervinin daha ince bir şekilde zarar görmesi önemli bir endişe kaynağıdır.

## **Manyetik rezonans kılavuzluğunda ve ultrason kılavuzluğunda FUS**

Manyetik rezonans kılavuzluğunda FUS kullanımının başlıca kısıtlamaları, fibroidi olan hastaların yalnızca bir kısmının dahil edilme kriterlerini karşılaması ve gelecekteki doğurganlığın tehlikeye girebilmesidir. Çok sayıda yeni çalışma ultrason kılavuzluğunda FUS kullanımını teşvik etmektedir; ancak obstetrik sonuçlar hakkında veri mevcut değildir.

## **Tıbbi tedavi**

Tablo 1'de intramural myomlar için çeşitli medikal tedavilerin avantaj ve dezavantajları sunulmaktadır.

## **Oral kontraseptifler ve Progesteronlar**

Oral kontraseptifler anormal uterin kanamayı azaltabilse de fibroid hacmini azaltmazlar ve bu nedenle fibroidle ilişkili infertilitesi olan kadınlar için sınırlı faydaları vardır. Dahası, progesteron uterin fibroidlerin patogeneğinde rol oynadığından , fibroidleri





# TJODist Bülteni

yönetmek için progesteron kullanmak yangına sürekli yakıt eklemek gibidir, fibroid büyümesine yol açar ve bu tedaviyi etkisiz hale getirmektedir.

## **GnRH agonistleri**

GnRH agonistlerinin (örn. leprolid asetat, goserelin asetat ve triptorelin) ameliyat öncesi uygulanması hemoglobin seviyelerini artırır ve fibroid hacmini önemli ölçüde azaltır; ancak kemik mineral yoğunluğu (KMY) kaybı nedeniyle uzun süreli tedavi kontrendikedir. GnRH agonistleri, histeroskopik rezeksiyondan önce tip 1 ve 2 myomların boyutunu küçültmek için 30 yılı aşkın süredir yaygın olarak kullanılmaktadır. Gerçekten de önemli hacim azalması ve endometriyal kalınlık ve vaskülarizasyonun azalması histeroskopi ile cerrahi fibroid çıkarılmasını kolaylaştırmakta ve aşırı sıvı yüklenmesi riskini azaltmaktadır. Bununla birlikte, infertilite ve uterin fibroidleri olan kadınlarda GnRH agonisti ile plaseboya karşı tedavi sonrası obstetrik sonuçları bildiren hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

## **Seçici progesteron reseptör modülatörleri (Selective progesterone receptor modulators - SPRMs)**

SPRM'lerin GnRH agonistlerine göre avantajı, olumsuz hipoöstrojenik etkilerinin olmaması ve KMY kaybına neden olmamalarıdır. Özellikle ulipristal asetatın (UPA) faydaları, 3 aylık 2 kürden sonra fibroid hacminde >%50 azalma, hemoglobin seviyelerinin restorasyonu ve kanamanın önemli ve hızlı kontrolünü gösteren bazı çalışmalarda açıkça gösterilmiştir.

Intramural miyomla ilişkili infertilite için medikal tedaviden sonra gebelik ve canlı doğum oranlarını belgeleyen sadece birkaç makale yayınlanmış olup sadece 3 çalışmada SPRM'lerle (UPA) medikal tedaviden sonra gebelikler kaydedilmiştir. Grubumuz tarafından 2014 yılında 15 hastadan oluşan bir vaka serisinin ilk kez yayınlanmasından bu yana, Kanada ve Portekiz'deki çok merkezli çalışmalarda sırasıyla 40 kadından oluşan ikinci bir seri ve UPA tedavisinden sonra gebe kalan 53 kadından oluşan üçüncü bir seri rapor edilmiştir. Semptomatik uterin fibroidlerin tedavisinde doğurganlığın korunması önemli bir hedeftir. Doğurganlıklarını korumak isteyen kadınlar için SPRM'ler bir alternatif sunmuş ve özellikle UPA, doğurgan kalmak isteyen miyomlu hastalar için algoritmalarda önerilmiştir.

Ancak, Avrupa İlaç Ajansı Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi, UPA'nın nadir ancak ciddi karaciğer hasarı riskiyle ilişkili olduğu sonucuna varmış ve kullanımı kesinlikle sınırlandırılmıştır. Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanması reddedilmiştir. Bu durum jinekologlar ve hatta hastalar için üzüntü vericidir. Etkili bir ilaç bulunmuş ancak ilacın nadir de olsa ciddi yan etkileri mevcuttur ve güvenlik birincil hedef olarak kalmalıdır.

## **GnRH antagonistleri**

SPRM'lere benzer şekilde, GnRH antagonistleri hızlı bir etki başlangıcına sahip olup miyomları ivedilikle tedavi edebilir. 3. fazdaki 3 RCT'de, 3 oral GnRH antagonistinin (linzagolix, elagolix ve relugolix) kadınların >%70'inde HMB üzerinde hızlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Antagonistlerle birlikte bir ek tedavi (1 mg estradiol ve 0,5 mg noretindron asetat) uygulandığında adet kanamalarındaki azalma korunmuş ve KMY kaybı minimum düzeyde olmuştur. Geri ekleme tedavisi olmadan kullanıldığında, bu ilaçlar fibroid hacminde önemli bir azalmaya, yani başlangıçtan 24. haftaya kadar yaklaşık %50 azalmaya neden olmuştur. Ek tedavi ile kullanıldığında, manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilen fibroid hacmindeki azalma sadece %10-%15 olarak bulunmuştur. Doz da önemlidir; elagolix endometriozis için önerilen dozda fibroid boyutunu azaltmada etkili olmayıp daha yüksek dozlarda işe yaramaktadır. Miyomla ilişkili infertilite durumunda olduğu gibi, miyom hacminde bir azalma ana hedefse, en iyi protokolü ve optimum dozu belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Optimal preoperatif tedavi, şu anda dünyanın çoğunda mevcut olmayan bir rejim olan geri ekleme tedavisi olmaksızın yeterli dozaj gerektirecektir.

## **NEDEN YENİ ALGORİTMALARA İHTİYACIMIZ VAR?**

Fibroidler oldukça yaygındır ve ağır bir sağlık yükü oluşturmaktadır. Leiomyomlu kadınların yaklaşık %30'u HMB, karın ağrısı, basınç semptomları ve/veya infertilite gibi morbiditeler nedeniyle tedavi talep etmektedir. Miyomlar önemli bir ekonomik etkiye sahip olup yaşam kalitesini belirgin şekilde etkilemektedir. Mevcut tedaviler çoğunlukla cerrahi planlanmakta ve oldukça pahalıdır. Kanıtlar,



# TJODist Bülteni

mevcut tedavi seçeneklerinden memnuniyet düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir. Tıbbi-cerrahi stratejiyi kişiselleştirmek ve hastaların gerçekten istediği şey olan ana semptomlar (HMB ve infertilite) temelinde özel bir yaklaşım önermek esastır. Ek tedavi olmaksızın 3 aylık bir süre için GnRH antagonisti, infertiliteye neden olan bozulmuş uterus boşluklarının onarılmasına yardımcı olabilmekte ve böylece cerrahi ihtiyacı azaltabilmektedir. Önceki çalışmalarda, hem miyom tipini (FIGO sınıflandırmasına göre) hem de infertilite sorununu dikkate alan yeni algoritmalar önerilmiştir. Bununla birlikte, bu algoritmaların klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

## SONUÇ

Intramural miyomları çevreleyen gizem hala çözülmemiş olup sadece medikal ve cerrahi tedaviyi araştıran yeni RCT'ler, intramural miyomla ilişkili infertilite durumunda alınacak en iyi yaklaşım sorusunu ele alacaktır. Miyomlar yaygın patolojiler olup infertilite için tıbbi tedavi arayan kadınlarda giderek daha fazla görülmektedir. Tıbbi bakımdaki gelişmeler nedeniyle daha uzun üreme ömrü ve kadınların çocuk doğurmayı erteleme eğilimi, fibroidle ilişkili infertiliteyi giderek daha yaygın hale getirmektedir.

Intramural miyomla ilişkili infertilite için acilen yeni algoritmalara ihtiyaç duyulmakta ve medikal tedavinin birincil yaklaşım olarak rolü incelenmektedir. Medikal tedaviye verilen yanıt, kalan miyom boyutuna ve hastanın yaşına bağlı olarak, kadınlar doğal gebe kalmaya (veya gerekirse IVF'e) veya cerrahi tedaviye yönlendirilebilir.

**Tablo 1. Intramural miyomlar için çeşitli tıbbi tedavilerin avantajları ve dezavantajları.**

Tedavi türü (tıbbi tedavi)	Avantajları	Dezavantajları
Östroprogestojenler	Orta derecede hastalık durumunda AUK'yı azaltabilir.	Miyom hacminde azalma olmaz.
Traneksamik asit/mefenamik asit	Uterin miyomu olmayan kadınlarda HMB'yi azaltır; yaşam kalitesini iyileştirir.	Miyomlar üzerindeki etkisi bilinmiyor.
LNG-RIA (Mirena)	Miyom olmayan HMB'de tercih edilen tedavi; doğum kontrolü sağlar.	Uterin boşluk miyomlarla bozulmuşsa kullanılamaz; submukozal miyomlarda yüksek atılma oranı vardır.
SPRM	HMB'yi azaltır ve miyomları küçültür; menopozal yan etkiler veya kemik mineral yoğunluğu azalması ile ilişkili değildir (EMA tarafından kısıtlı endikasyonlar).	Endometrial değişiklikler ve progesteron reseptör modülatörüne bağlı endometrial değişiklikler; karaciğer hasarı riski (DILI).
Mifepriston	Kanama ve basınç semptomlarını 6 aya kadar azaltabilir.	Miyom hacmi üzerindeki etkisi belirsizdir.
GnRH agonistleri	Ameliyattan önce 3-6 ay süreyle verilebilir; uterin ve miyom hacmini azaltır, demir eksikliği anemisini düzeltir.	6 aydan fazla tedavi kemik mineral yoğunluğunu azaltabilir; vazomotor ve diğer menopozal semptomlar yaygındır.
GnRH antagonistleri	Hızlı etki; HMB'yi azaltır, miyom hacmini küçültür ve anemiyi düzeltir; doz bağımlı etkinlik ve yan etkiler, düşük dozlar sınırlı kemik mineral yoğunluğu kaybına neden olur.	Yüksek dozlar kemik mineral yoğunluğunu azaltır; uzun süreli tedavi için add-back tedavisi gerektirir; yüksek dozlarda yaygın olarak menopozal semptomlar gözlenir.

AUK: anormal uterin kanama, DILI: drug-induced liver injury, RIA: rahim içi araç, EMA: European Medicine Agency



# TJODist Bülteni

Clinical Expert Series

CME

## Diagnosis and Management of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in Pregnancy and Postpartum

Alyssa Larish, MD, and Margaret E. Long, MD

Çeviren ve özetleyen: **DR. EMİN ERHAN DÖNMEZ**

### GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE SERVİKAL SKUAMÖZ İNTRAEPİTELYAL LEZYONLARIN TANI VE YÖNETİMİ

Serviks kanseri riski olan bireylerde perinatal bakım önemli sağlık hizmeti fırsatları sunmaktadır. Gebelik serviks kanseri tarama rejimlerini değiştirmez. ASCCP risk temelli yönetimi, %4'lük bir anlık servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) 3 veya kanser riski eşliğine sahiptir. Ancak, mevcut ve önceki tarama sonuçlarına dayanarak, gerçek risk önemli ölçüde daha yüksek olabilir. Perinatal yönetimin hedefleri, postpartum yerine gebelik sırasında teşhisle serviks kanseri sonuçlarını iyileştirmek ve daha hafif lezyonlar için postpartum dönemde değerlendirme ve tedaviyi kolaylaştırmaktır. Kolposkopi endikasyonları gebelikte değişmemiş olsa da, CIN 2-3 riski düşük olan ve doğum sonrası dönemde güvenilir bir değerlendirme imkânına sahip bazı bireylerde kolposkopi doğum sonrasına ertelenebilir. Gebelikte teşhis edilen servikal intraepitelyal neoplaziler her zaman geçerli olmamakla birlikte genellikle stabildir ve doğum sonrası sıkça geriler. Gebelik sırasında yapılan kolposkopik incelemeler zor olabilir. Gebelikte yapılan servikal biyopsilerde kanama miktarında artış gözlenmesine rağmen, komplikasyon riski artmamaktadır. Endoservikal küretaj ve hızlandırılmış tedavi gebelikte kabul edilemez. Gebelikte CIN 2-3 tedavisi önerilmez. Eksizyonel biyopsiler, kolposkopik biyopsi ile doğrulanamayan kanser şüphesinde ve eksizyonel biyopsi sonuçlarının onkolojik veya gebelik bakımını değiştireceği durumlarda yapılır. Gebelikte high-grade lezyonların takibi, human papilloma virüsü (HPV) testi, sitoloji ve kolposkopi ile yapılır ve postpartum değerlendirmeye kadar lezyonlarda kötüleşme saptanırsa her 12-24 haftada bir biyopsi alınır. Doğum yöntemi, CIN'in doğum sonrası persistansını etkilemez. Doğum sonrası bakım tam bir kolposkopik değerlendirme veya gerekirse hızlandırılmış eksizyonel prosedür ile sağlanır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde serviks kanseri insidansı, preinvaziv lezyonların taranması ve tedavisi sayesinde azalmıştır. Kanser teşhisi konan popülasyonun yarısından fazlası uygun şekilde taranmamış kişilerden oluşurken yaklaşık %40'ı hiç taranmamış bireylerdir. Serviks kanseri, intraepitelyal lezyonların kansere ilerlemesinin uzun yıllar içinde olması ve preinvaziv lezyonların etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi nedeniyle taranabilir bir hastalıktır. Prenatal ve postpartum bakım serviks kanseri taraması yapmak ve anormal sonuçları saptamak için uygun fırsatlar sağlar ve saptanan preinvaziv lezyonlar postpartum dönemde tedavi edilebilir.

Skuamöz intraepitelyal lezyon ve kanserden persiste eden HPV enfeksiyonu sorumlu tutulmaktadır. HPV enfeksiyonundan kansere progresyon 10-20 yıl gibi bir sürede gerçekleşmektedir. Gebeliğin birinci trimesterinde yapılan taramalarda high-risk HPV pozitifliği gebe olmayan bireylere kıyasla daha yüksek saptanmıştır (%20,2'ye karşı %11,7). Gebeliğin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, HPV pozitif sonuç oranını ve servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) davranışını etkileyebilir, ancak bunun uzun vadeli etkisi henüz belirlenmemiştir.



# TJODist Bülteni

Perinatal bakım, serviks kanseri riski taşıyan birçok hasta için sağlık hizmetlerine erişimi artıran ve maternal tarama ile uzun vadeli sağlık sonuçlarını iyileştirme fırsatı sunan önemli bir zaman dilimidir. Ne yazık ki, daha yüksek risk grupları olan etnik ve ırksal azınlıklar, LGBTQ+ bireyler ve sosyal istikrarsızlık yaşayan hastalar arasında servikal displazi ve kanser oranları daha yüksek olup, bu grupların sağlık hizmetlerine erişimi daha zor olabilmektedir. Bu faktörler göz önüne alındığında, gebelik, servikal lezyonların taranması, teşhis edilmesi ve gerekirse doğum sonrası dönemde hızlı tedavi için hazırlık yapılması açısından ideal bir dönemdir.

## GEBELİKTE SİTOLOJİK ANORMALLİKLER VE SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİNİN DOĞAL SEYRİ

Gebelikte sitolojik anormalliklerin doğal seyri üzerine yapılan çalışmalar çoğunlukla retrospektif kohortları içerirken bir prospektif kohort çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, düşük progresyon oranları (%2–12,3), orta derecede persistans oranları (%29–70,6) ve orta derecede regresyon oranları (%27,4–64) gösterilmiştir. Postpartum değerlendirmelerde low-grade lezyonlar genellikle yüksek regresyon ve düşük persistans gösterirken, high-grade lezyonlarda daha düşük regresyon ve daha yüksek persistans oranları gözlenmiştir. Gebelikte low-grade skuamöz intraepitelyal lezyonlara (LSIL) sahip olan kişilerin, gebelikte high-grade skuamöz intraepitelyal lezyonlara (HSIL) sahip olanlara kıyasla, doğumdan sonraki 5 yılda herhangi bir anormalliğin nüksetme olasılığı daha düşük saptanmıştır.

Çalışmalar, CIN 1'in progresyon tanımına dahil edilip edilmemesine bağlı olarak geniş bir progresyon aralığı (%0–68,7) göstermiştir. Preinvaziv lezyonların skuamöz hücreli servikal kansere ilerlemesi mikroinvaziv hastalıkla sınırlı olup, CIN'li gebelerde bu oran %0 ila %1,5 arasında gözlenmiştir. CIN'in persistans oranları %39,2 ile %56,3 arasında değişirken, regresyon oranları %25 ile %56,9 arasında değişmektedir. Gebelikte CIN'in doğal seyri, lezyonun başlangıç derecesine göre farklılık göstermektedir. CIN 3'ün mikroinvaziv skuamöz hücreli kansere ilerleme oranı (%0–3,2) daha yüksekken, CIN 1 ve CIN 2'de %0'dır. Ayrıca, CIN 3'ün persistans oranı CIN 2'ye (%76,1'e karşı %37,5) ve CIN 1'e (%64,1'e karşı %23,5) kıyasla daha fazladır. Regresyon oranları ise CIN 1'de (%37,1) daha yüksek olup, CIN 2 (%35) ve CIN 3'te (%15,4 tam, %17,9 kısmi) daha düşüktür. Bu bulgulara dayanarak CIN 2 ve CIN 3'ün kombine edildiği bir meta-analizde progresyon %1, persistans %59 ve biyopsi sonuçlarına göre regresyon %40 olarak kaydedilmiştir. Gebe olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, gebelerde lezyonun spontan regresyonu daha olasıdır (CIN 1'de %69'a karşı %48,7 ve herhangi bir CIN'de %56,9'a karşı %31,4).

Gebelikte LSIL sitolojisi olan hastalarda sigara kullanımı, regresyon oranını düşürmektedir (%51'e karşı %65). Kontrol grubuna kıyasla, gebelikte servikal displazisi olan hastaların sigara ile ilişkisi daha yüksektir. Ayrıca yaş da lezyonların regresyonu ile ilişkilidir. 25 yaşın altındaki hastalarda %52,6 regresyon görülürken, 25 yaş ve üzerindekielerde bu oran %26,2'dir. Gebelikte HPV-16 pozitifliği olan hastalardaki regresyon oranı, diğer yüksek riskli HPV türlerinin pozitif olduğu gebelere oranla daha düşüktür (%9,5'e karşı %52,2). High-risk HPV enfeksiyonunun postpartum persistansı, CIN 2 veya üstü lezyonların persistansı ile ilişkilendirilmiştir (odds ratio [OR] 5.09; 95% CI, 2.15–12.05).

Yakın zamandaki bir meta-analiz, doğum yönteminin (sezaryen veya vajinal doğum) servikal sitoloji veya histolojinin regresyonunu, persistansını veya progresyonunu etkilemediğini göstermiştir. Sitoloji ve histolojik alt grup analizinde de doğum yönteminin doğum sonrası sonuçlar üzerinde etkisi görülmemiştir. Bu nedenle, anormal serviks kanseri tarama sonuçları ve preinvaziv lezyonların varlığı doğum yönteminin belirlenmesinde bir faktör olmamalıdır. Ancak, preinvaziv lezyonların aksine gebelikte servikal kanseri tanısı alan olgularda (doğum öncesi veya doğum sonrası 6 ay içinde teşhis edilen) vajinal doğum sonrası nüks riski, sezaryen doğuma kıyasla daha yüksektir (OR 6,91; %95 güven aralığı, 1,45–32,8). Ayrıca, tanı anındaki evre, artan nüks riski ile ilişkilendirilmiştir (OR 4.66; 95% CI, 1.05–20.8).

## GEBELİKTE SERVİKS KANSERİ TARAMASININ GÜVENLİĞİ VE ETKİNLİĞİ

Gebelikte servikal taramanın güvenli olduğunu destekleyen kanıtlar mevcuttur. Servikal sitoloji örneklerinin servikal fırça, Ayers spatulası ve bir pamuklu çubuk veya sitobrush ile toplanmasının spontan abortus, erken membran rüptürü veya işlemden sonraki 2 hafta içinde erken doğum ile ilişkisi düşük saptanmıştır. Sitobrush veya pamuklu çubuk ile endoservikal örnekleme için spontan abortus üzerine olan etkilerinin incelendiği iki çalışmada yöntemler arasında fark saptanmamıştır. Fırça ile örnekleme cihazlarıyla



# TJODist Bülteni

ilgili güvenlik verileri sınırlı olmasına rağmen, mevcut çalışmalar bu yöntemin de güvenli olduğunu göstermiştir. Kullanılan cihazın türüne bakılmaksızın tüm çalışmalar, gelişen bir gebeliğe önemli bir zarar göstermemiştir.

Gebeliğin hormonal ve fizyolojik değişiklikleri nedeniyle, özellikle gebeliğin ikinci trimesterinde, transformasyon zonunun dışı dönmesi servikal sitoloji örneklemesi ve kolposkopik muayeneyi kolaylaştırır. Endoservikal hücreler daha erişilebilir olsa da, bu hücrelerin sitolojide saptanmaması, 30 yaşın altındaki hastalar veya HPV bazlı tarama yapılan 30 yaş ve üstü hastalar için yönetimi değiştirmez.

## **KOLPOSKOPİ VE SERVİKAL BİOPSİ: GEBELİKTE ZORLUKLAR VE GÜVENLİK**

Pratikte kolposkopi sırasında servikal vizualizasyonun gebelikte daha zor olabileceği öngörülmektedir. Doğru spekulum kullanımı ve ekartasyon ile bu zorluklar giderilebilir. Gebelerde artmış servikal mukus, kolumnar epitelin dışı dönmesi, hiperemi veya vaskularizasyon ile glandüler yapıların belirginleşmesi gibi değişikliklerin dikkate alınması gerekir ve gebede kolposkopik muayeneye hakim olmayan hekimler için zorlayıcı olabilir. Transformasyon zonunun dışı doğru dönmesi (en belirgin olarak ikinci trimesterde görünür) işlemi kolaylaştırır da ileri gebelik dönemlerinde, vena kava basısı nedeniyle supin pozisyon tolere edilemeyebilir. Lateral pozisyon desteği veya işlem sırasında molalar vermek bu durumu hafifletebilir.

Gebelikte servikal vaskularizasyonun fizyolojik olarak artış göstermesi nedeniyle kolposkopik biyopsiler artan maternal kanama ile ilişkilidir. Ancak klinik sonuçlarda (anemiye neden olan kanama, sütürasyon veya kan transfüzyonu gereksinimi) istatistiksel olarak anlamlı bir kötüleşme kaydedilmemiştir. Tüm çalışmalar, kanama komplikasyonunun %1'den, sütür gereksiniminin ise %2'den daha az olduğunu bildirmiştir ve bu oran, gebe olmayan popülasyonla kıyaslanabilir durumdadır. Başka bir kohortta, işlem sonrası kanama, hastaların %4.6'sında meydana gelmiş, kanama yaşayan 14 hastadan 4'ü yalnızca topikal tedavi (örneğin, gümüş nitrat) gerektirmiştir. Ayrıca, gebelikte kolposkopik biyopsi işleminin, erken doğum veya sezaryen doğum riskinde artış ile ilişkilendirilmediği görülmüştür. Vajinal tampon kullanımı da biyopsi alanındaki kanamanın kontrolü için kullanılmıştır. Biyopsi kanamasını kontrol etme girişimleri, ikinci bir biyopsiyi önleyebilir; bu nedenle ilk biyopsi için en anormal yere odaklanmak en iyisidir. Normal gebelik değişiklikleri nedeniyle, biyopsi gönderirken patologun bilgilendirilmesi çok önemlidir.

Gebelikte endoservikal küretaj (ECC) işlemi, abortus, membranların rüptürü ve erken doğum riskinin artması nedeniyle kabul edilemez ve belirgin bir fayda sağlamaz. Gebelikte yüksek dereceli prekolposkopik sonuçlara ve endoservikte endişe verici lezyonun tamamının görünmemesine bağlı olarak endoservikal değerlendirme gerekiyorsa, dikkatlice endoservikal fırçalama düşünülebilir, ancak fırçanın endoservikse çok yaklaşmaması sağlanmalıdır.

## **SERVİKAL KANSER TARAMA KILAVUZLARI VE ANORMAL SONUÇLARA SAHİP HASTALARIN YÖNETİMİ**

Amerikan Kanser Derneği'nin ortalama risk taşıyan bireyler için servikal kanser taraması önerileri 2020'de yayımlanmıştır (fig 2). HPV testinin negatif saptanması negatif sitolojiye kıyasla daha duyarlı ve daha uzun süreli risk azaltma sağlar. Önemli olarak immünespresif hastalar ise ( HIV+ yada HIV dışı) farklı tarama kılavuzlarına sahiptir.

2019'da ASCCP, anormal servikal kanser tarama ve biyopsi sonuçlarına sahip hastaların yönetimi için risk temelli kılavuzlar geliştirmiştir. Bu kılavuzlar 2012 sonuç bazlı yönetim algoritmalarının çok sayıda büyük veri tabanından elde edilen sonuçlar ile güncellenmesiyle oluşturulmuştur. Bu risk temelli yaklaşım, yaşın yanı sıra mevcut ve önceki tarama ve biyopsi sonuçlarını kullanmaktadır. Servikal kansere ilerleme riski yüksek olan hastalar daha yoğun tedavi ve izleme alınırken, düşük riskli olanlar için tarama ve izlemenin güvenli bir şekilde azaltılması sağlanmıştır. CIN 3+ (CIN 3 veya üstü) için 5 yıllık veya yıllık risk, bir hesaplayıcı kullanılarak belirlenir ve bu risk yönetimi belirler. Beş tarama sonucu (HPV-16, HPV-18, HSIL, ASC-H ve atipik glandüler hücre) saptanması durumunda CIN 3+ riski yüksek olduğundan her zaman kolposkopik inceleme gerektirir.

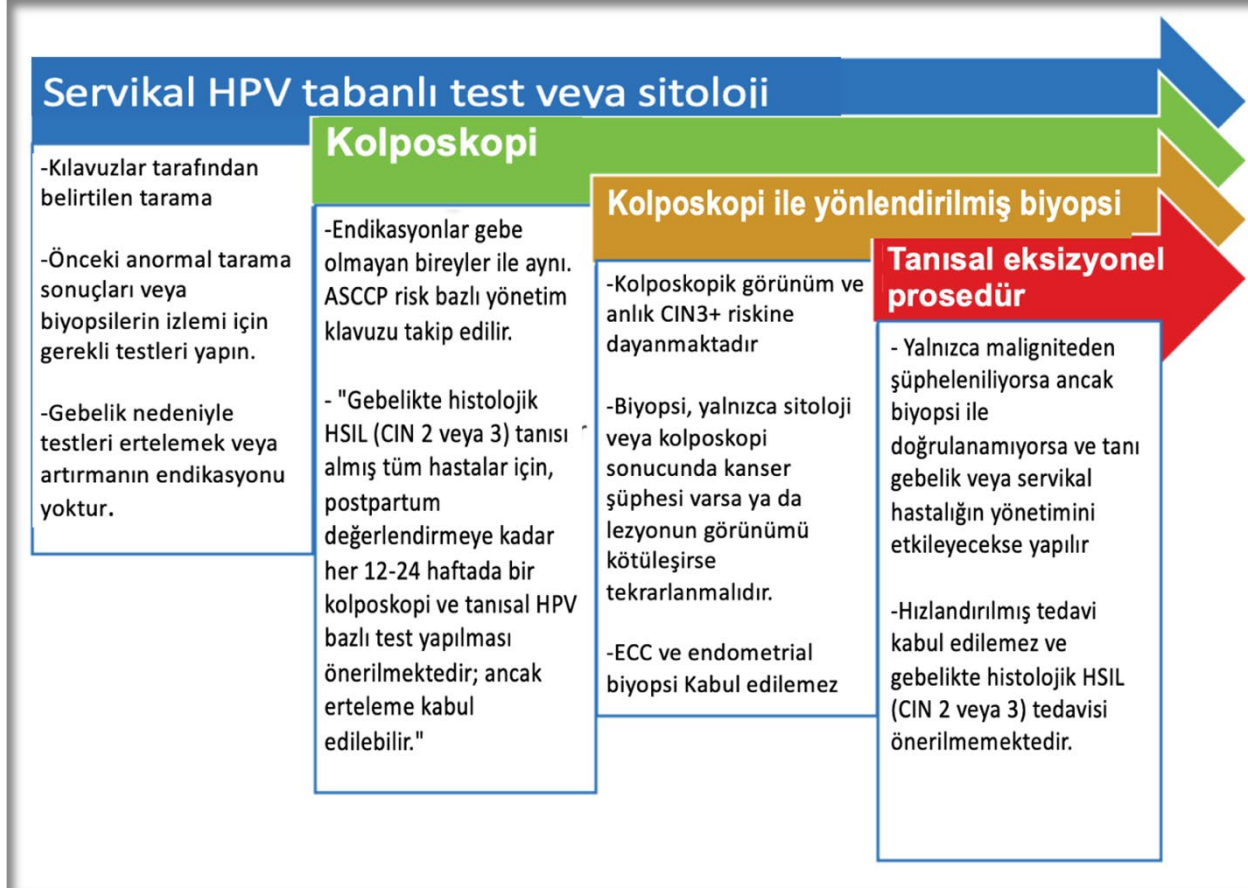


Fig2: Serviks kanseri taraması, prekanseröz lezyonların izlenmesi ve gebelikte biyopsi ile eksizyonel prosedürlerin rolü hakkında genel bakış.

Gebe olmayan popülasyona benzer şekilde gebelikteki sitoloji sonuçları kolposkopik biyopsiyle saptanan CIN dereceleri ile yüksek bir korelasyona ve prediktif değerine sahiptir. ASCCP yönetim kılavuzlarının ele aldığı özel gruplardan biri de gebeliktir. Gebelikte kolposkopik muayene referansı için risk eşikleri değiştirilmemiştir; ancak ECC (endoservikal küretaj), endometriyal biyopsi ve hızlandırılmış tedavi kabul edilemez. Özellikle, biyopsiyle doğrulanmış CIN 2 veya CIN 3'ün gebelik sırasında tedavisi önerilmemektedir. Gebelikte seri kolposkopi ve kolposkopik biyopsi gerekli hale gelirse, bunların düzenli ve zamanında yapılması önemlidir. High-grade CIN veya kanserin erken teşhisi, gerekli bakımın koordinasyonu açısından kritiktir.

Gebelik sırasında, high-grade lezyon tanısı yada şüphesi olan hastalar teşhisten postpartum değerlendirmeye kadar ideal olarak 12-24 haftada bir kolposkopik muayene ile takip edilir. Yaşa uygun tanısal HPV bazlı testler veya sitoloji gebelikte kolposkopik izlem sırasında alınır, ancak low-grade sonuçlar doğum sonrası kolposkopi ve biyopsi kararını değiştirmez.

Mevcut low-grade tarama anormallikleri (HPV-16, HPV-18, ASC-H, atipik squamöz hücre, HSIL hariç) ve önceki low-grade sonuçlar, CIN 3+ riski kolposkopi eşliğine çıkarıyorsa gebelik sırasında kolposkopi yapılabilir veya gebe ile ortak karar alınarak doğum sonrasında ertelenebilir. 25 yaş altı bireylerde low-grade sitolojiye sahip hastalar için, önceki low-grade sitolojinin son 2 yılda yıllık takiplerle persistansı saptanmadıkça kolposkopi gerekmemektedir.



# TJODist Bülteni

Gebelik sırasında, daha önce tanımlanmış lezyonlarda herhangi bir değişiklik saptanırsa veya ilk incelemede high-grade kolposkopik lezyon saptanırsa biyopsi düşünülmelidir. Gebe olmayan bireylerde olduğu gibi, yalnızca visual kolposkopik tanı, gebelikte hastalığın derecesini gizleyebilir. Kolposkopi sırasında görüntülerin alınması, gebelik sırasında takibi kolaylaştırabilir. Risk temelli kolposkopi önerileri, gebe olmayan bireylerde high-grade sonuçlar için birden fazla biyopsiyi içerse de, gebelikte multiple biyopsi her zaman mümkün olmayabilir. Atlayıcı lezyonlar nedeniyle ve sitoloji ile kolposkopinin tanıdaki düşük duyarlılığı nedeniyle adenokarsinoma in situ (AIS)'nun gebelikte teşhis ve yönetimi zordur. Bu hastaların jinekolojik onkoloğa sevk tercih edilir.

## SERVİKAL EKSIZYONEL PROSEDÜRLER

Gebelik dışında, tüm CIN 3 lezyonların ve birçok CIN 2 lezyonunun tedavisi önerilir. 25 yaş ve üzerindeki hastalar için, CIN 2'nin belirli kriterleri sağladığı ve tedavinin gelecekteki gebelik üzerindeki etkilerinin kanser endişelerini aştığı durumlarda, CIN 2'nin 2 yıla kadar konservatif yönetimi bir seçenek olabilir. Gebelikte CIN 2 veya daha kötü lezyonların tedavi edilmesi için sınırlı endikasyonlar bulunduğu, gebelikte anormal sonuçların taranma ve değerlendirme gerekliliği sorgulanabilir. Ancak bu uygulamanın arkasındaki gerekçe gebelik sırasında serviks kanseri teşhisi konulan kişilerde onkolojik sonuçların, doğum sonrası ilk 6 ay içinde teşhis konulanlara kıyasla daha iyi olduğunu gösteren bulgulardan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, gebelik süresi yeterince kısa olduğundan, gebelik sırasında preinvaziv lezyonları (CIN 2-3) tedavi etmenin riskleri, tedavinin birkaç ay erken yapılmasının sağlayacağı faydalardan daha ağır basmaz.

Gebelikte konizasyon veya **Loop Elektrosurgical Excision Procedure (LEEP)** gibi ekzisyonel tanısal prosedürlerin uygulanması nadiren gereklidir. Bu prosedürlerin gebelikteki tek endikasyonu, kolposkopik biyopsi ile doğrulanamayan ve maligniteden şüphelenilen bir lezyonu değerlendirmek ve elde edilecek bilgilerin gebelik veya onkolojik bakım üzerinde etkisi olabileceği durumlardır. Daha deneyimli bir sağlık profesyoneli tarafından tekrar kolposkopi yapılması bir seçenek olabilir. Gebelik sırasında hızlandırılmış "gör ve tedavi et" yaklaşımları kabul edilemez.

Dört ile 15. gebelik haftaları arasında yapılan 43 LEEP işleminin (ortalama 10,8 hafta) hiçbirinde kan transfüzyonu veya hastaneye yatış gerektiren bir kanama görülmezken, iki hastada küçük kanama izlenmiş ve bir hastada arteriyel kanama meydana gelmiş ve tedavi edilmiştir. Kısa vadeli gebelik komplikasyonları arasında embriyo veya fetal kayıp (%0.8-3.4) ve erken doğum (%5.4-15.0) bazal oranlara göre artmıştır; ancak çalışma sayısı ve büyüklüğü sınırlıdır. Tanısal ekzisyonel prosedürler, sonucun annenin onkolojik prognozunu, tedavisini veya gebeliğin devamını etkileyeceği durumlarda düşünülebilir.

Serviks kanserinin gebelikte teşhisi durumunda, tedavinin yöntemi ve zamanlamasının belirlenmesi için jinekolojik onkoloji ve perinatoloji uzmanları ile konsültasyon gereklidir. Doğumun zamanlaması, annenin cerrahi veya radyoterapiye erken başlanması için ayarlanabilir ve böylece fetal maruziyet sınırlandırılabilir. Kemoterapi gebelikte tedaviye dahil edilebilir. Tümör boyutunun büyük olduğu durumlarda doğum sırasında kanama ve lokal tümör yayılma riski olabilir; bu nedenle, planlı sezaryen veya gerekliyse sezaryen histerektomi düşünülebilir. Ancak, gebelikte CIN varlığı, doğum yöntemini değiştirmek için bir endikasyon değildir.

## POSTPARTUM YÖNETİM

Gerekli bir tedavi planlanırken beklenmedik gebeliği önlemek için, doğumdan önce hasta ile bir doğum kontrol planı geliştirilmeli ve bu plan doğum sonrasında derhal uygulanmalıdır. Postpartum servikal yenilenme nedeniyle güvenli ve doğru biyopsi doğumdan 4 hafta sonra yapılabilir, ancak bazı uzmanlar 6 haftaya kadar beklenmesini önerir.

Gebelik sırasında anormal tarama sonuçlarının tam değerlendirilmesi yapılmamış tüm hastalar, doğum sonrası değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Eğer gebelikte yapılan biyopsiyle high-grade bir lezyon saptanırsa ve lezyon postpartum dönemde hala izleniyor ise, 25 yaş ve üzerindeki hastalarda doğum sonrası tedavi ya da CIN 2-3'ün devam edip etmediğini belirlemek amacıyla tanısal sitoloji, HPV testi, kolposkopi ve biyopsi ile tam yeniden değerlendirme tercih edilebilir. Kolposkopide lezyon tespit edilmediğinde, hızlandırılmış tedavi yerine tam yeniden değerlendirme önerilir. Hızlandırılmış tedavi ile kolposkopi yapılır ve kanser belirtisi olmayan olası high-grade bir lezyon tespit edilirse, ekzisyonel işlem aynı visit sırasında gerçekleştirilir. Gebelik sırasında biyopsi ile doğrulanmış CIN 3 olan 25 yaşından küçük hastalar, postpartum biyopsi tekrarı yapılmadan tedavi yerine, yeniden değerlendirmeden fayda görebilirler. Özellikle daha genç hastalarda, CIN 3'ün doğum sonrası gerileme olasılığı bulunmaktadır.



# TJODist Bülteni

Gebelikte tanı konmuş CIN 3 ancak postpartum risk bazlı tam kolposkopik değerlendirme yapılmayan olguların takibinde belirli bir kılavuzu bulunmamaktadır. ASCCP 2019 risk bazlı kılavuzunda CIN 2 tanılı 25 yaş altındaki hastaların ve 25 yaş üzerinde olup CIN 2 tedavisinin gelecekteki gebelik üzerine etkilerinin kanser gelişme riskinden daha fazla olduğu durumlarda gözlem önerilmiştir. CIN 2-3 öyküsü olan hastalar her 3 yılda bir 25 yıl boyunca HPV tabanlı testlerle izleme alınmalıdır. Devam eden low-grade tarama veya izleme sonuçları (ardışık testlerde pozitif HPV veya ASCUS veya LSIL ya da her ikisinin kombinasyonu) veya kolposkopi gerektiren önceki high-grade sonuçlar kolposkopi gerektirir.

CIN 3 lezyonlarının tedavisi, kanserin yaşam boyu riskini %30'dan %1'e düşürmektedir. Bu nedenle takip sırasında nüks eden CIN 3'ün tespit edilmesi, gebelik dışında LEEP işlemi gerektirecektir. Semptom takibi, anormal servikal kanser tarama sonuçları veya biyopsiden sonra izlemin yerine geçmez; ancak, doğumdan sonraki 6 ay içinde servikal kanser tanısı konan 27 hastadan 15'inde sürekli postpartum kanama meydana gelmiştir. Bu nedenle semptomlar hakkında hasta eğitimi uygun olacaktır.

## ÖZET

Gebelik ve doğum sonrası dönem, servikal tarama, tanı ve tedaviyi optimize etmek için sağlık hizmetleri sistemine kritik erişim noktalarıdır. Servikal tarama testleri, kolposkopi ve kolposkopik biyopsilerin ECC olmadan gerçekleştirilmesi güvenli ve doğrudur ve gerektiğinde gebelikte yapılmalıdır. High-grade lezyonlar veya CIN 3, mevcut sistemde yönlendirme için öncelikli olarak seçilecek ve izlem gerektirecektir. Gebelikteki normal değişiklikleri CIN 3'ten ayırt etmek zor olabilir. Gebelikte eksizyonel prosedürler, biyopsi ile doğrulanmamış kanser şüphesi taşıyan lezyonlar için saklanmalıdır. Obstetrisyen, doğum sonrası değerlendirme ve tedaviyi kolaylaştırmalı ve önerilen uzun dönem izleme ve takip bakımına ilişkin danışmanlık sağlamalıdır.





# TJODist Bülteni

## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

Hazırlayan: **DR. HEVRA EKİN ULUSOY**

İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Türkiye'nin en eski kliniklerinden birisi olup şu an 15 öğretim üyesi (9 profesör, 3 doçent, 3 doktor öğretim üyesi), 7 yan dal uzmanlık öğrencisi ve 28 tıpta uzmanlık öğrencisi ile hizmet vermektedir. İTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çatısı altında bulunan bilim dallarının her biri, anabilim dalı da dahil olmak üzere, uluslararası ilgili kurumlar tarafından akredite edilmiştir. Kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı EBCOG, perinatoloji bilim dalı EAPM, reproduktif endokrinoloji ve infertilite bilim dalı ESHRE, jinekolojik onkoloji bilim dalı ESGO ve ürojinekoloji bilim dalı EUGA tarafından akredite edilmiştir.

### TARİHÇE

Tıp eğitimindeki Türkçeleşme hareketinin öncülerinden ve ilk kadın hastalıkları ve doğum hocası ünvanının sahibi Dr. Mehmet Vahit Bey, 1878 yılından itibaren hem tıp talebelerine hem de ebelere kadın hastalıkları ve doğum dersi vermeye başlamıştır. Ancak bu dönemde ders verilmesine rağmen bir kadın hastalıkları ve doğum kliniği henüz kurulmamıştır. Ardından Dr. Besim Ömer (Akalin) Bey kadın doğum eğitimi için 1886 yılında gittiği Paris'ten 1891 yılında İstanbul'a dönerek 1892 yılında ülkenin ilk doğumevinin açılmasına öncülük etmiştir. Böylece o güne kadar yetersiz ve tamamen teoriye dayalı olan kadın doğum eğitiminin pratik eğitime dönüşmesini ve hem doğum hem de yenidoğan bakımı ile ilgili prensiplerin yerleşmesini sağlamıştır. Doğumevinin açılmasıyla birlikte doğumlar daha iyi şartlarda yapılmaya başlanmıştır. 1894 yılında Almanya'ya gönderilen Dr. Asaf Derviş Bey ise Berlin'de ihtisas yaptıktan sonra İstanbul'a geri dönmüş ve 1902 yılında ilk kadın hastalıkları ve doğum kürsüsünü kurmuştur. Böylece ülkemizde ilk defa "Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlığı Programı" yürürlüğe girmiştir. Ülkemizde modern doğumun ilk kurucusu Dr. Besim Ömer Bey, modern jinekolojinin de ilk kurucusu Dr. Asaf Derviş Bey olarak kabul edilmektedir. 1903 yılında Haydarpaşa'da büyük tıbbiye binası yapılmış ve 1909 yılında askeri tabip yetiştiren Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane (1827-ilk tıp fakültesi) ve sivil tabip yetiştiren Mekteb-i Tıbbiye-i Mülkiye (1867) birleştirilerek, Darülfünun Tıp Fakültesi kurulmuştur. Bu dönemde doğum kliniği öğretim üyeleri Dr. Besim Ömer Bey ve Dr. İsmail Derviş Bey; jinekoloji kliniği öğretim üyesi ise Dr. Asaf Derviş Bey'dir. Fakültenin doğum kliniği Kadırga'da, jinekoloji kliniği ise Haydarpaşa'da kurulmuştur; 1928 yılında ise Dr. Asaf Derviş Bey'in ölümü sonrası iki klinik birleştirilmiş ve Haydarpaşa'da faaliyet vermeye başlamıştır. 1925 yılında Dr. Besim Ömer Bey İstanbul Jinekoloji Derneği'ni kurmuştur ve jinekologlar arasında aylık bilimsel toplantılar düzenlenmeye başlanmıştır. 1928 yılında ise yeni harflerle basılan ilk Türk tıp mecmuası ünvanına sahip ilk jinekoloji dergisi (Türk Nisaiye ve Viladiye Mecmuası) çıkarılmıştır.

1933 yılında üniversite reformuyla Darülfünun kapatılarak İstanbul Üniversitesi kurulmuş ve Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane (1927)/Darülfünun Tıp Fakültesi (1909) de İstanbul Üniversitesi'ne bağlanarak İstanbul Tıp Fakültesi ismini almıştır. Temel bilimler dersleri Beyazıt'taki merkez kampüste verilirken klinik dersler ve stajlar dönemin en büyük hastaneleri olan; Haseki, Bezmi-Alem Valide Sultan (Aşağı Gureba), Cerrahpaşa, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları ve Şişli Etfal Hastaneleri'nde verilmeye başlanmıştır. Kadın Doğum Kliniği Haseki Hastanesi'ne taşınmıştır.

1933 yılında Hitler'in Nazi Almanya'sından kaçan Yahudi öğretim üyeleri Türkiye'ye davet edilmiş ve böylece Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin başına Ord. Prof. Dr. Wilhelm Liepmann getirilmiştir ve kendisi 1933-1939 yılları arasında kürsü başkanlığı yapmıştır. Daha sonra İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi kliniklerinin Gureba ve Cerrahpaşa hastanelerine toplanmasına karar verilmiştir. Prof. Dr. W. Liepmann modern bir kadın doğum kliniği kurmak için Yukarı Gureba (Çapa) Hastanesi binasının vakıf idaresine ait tütün deposu olarak kullanılan bir bölümünde ikinci kadın doğum kliniğinin kurulmasını sağlamıştır. Proje, hem fiziki yapı hem de donanım açısından Almanya'nın en modern kadın doğum klinikleri örnek alınarak, Güzel Sanatlar Akademisi'nin Alman profesörlerinden mimar Zimmerman tarafından yürütülmüştür. 1935 yılından itibaren dersler bu binada verilmeye başlanmıştır. Ancak Prof. Dr. W. Liepmann'ın 1939'da ölümüyle kliniğin başına Prof. Dr. Tevfik Remzi Kazancıgil getirilmiştir ve kendisi Haseki Hastanesi'ndeki klinikte çalışmaya devam etmiştir. 14 Mart 1942 yılında ise İl Kadın Doğum Kliniği resmi olarak açılmış ve yeni kurulan kliniğin başına Prof. Dr. Naşit Erez atanmıştır. Yeni klinik günün koşullarına göre oldukça modern bir klinik. Klinik, bünyesinde; radyoloji ünitesi, jinekolojik patoloji ve sitoloji laboratuvarları, donanımlı bir kütüphane, gelişmiş bir yenidoğan ünitesi ve hormon laboratuvarı barındırmaktadır. Ayrıca kendi terzihanesi, çamaşırhanesi, yemekhanesi ve resim atölyesi bulunmaktadır.



# TJODist Bülteni

Klinikte bazı vakaların konsültasyonları ve ameliyat öncesi hastaların değerlendirilmesi için de dahiliye uzmanı çalışmaktadır. 1943-1946 yılları arasında İngiltere'den Prof. Dr. William Charles Wallace Nixon da Prof. Dr. Naşit Erez ile birlikte kliniğimizde çalışmıştır. İhtisasını Almanya'da yapan Doç. Dr. Ertuğrul Yenen de 1943 yılında kürsüye öğretim üyesi olarak atanmıştır ve 1960-1972 yılları arasında kürsü başkanlığı yapmıştır. 1948 yılında ise Prof. Dr. Kazım Arısan klinik kadrosuna alınmıştır ve 1972-1980 yılları arasında da kürsü başkanlığı yapmıştır.

1967 yılına kadar Haseki'de Birinci ve Çapa'da İkinci Kadın Doğum Kliniği olmak üzere İTF'ye bağlı 2 kadın doğum kliniği vardır. Ancak 1967 yılında üniversite senatosunun kararıyla Cerrahpaşa Tıp Fakültesi kurulmuştur, I. Kadın Doğum Kliniği de Cerrahpaşa'daki bugünkü yerine taşınmıştır. Bu tarihten sonra İstanbul Üniversitesine bağlı 2 tıp fakültesi vardır ve kadın doğum klinikleri de; I. ve II. olarak değil, İTF ve CTF Kadın Doğum Klinikleri olarak ayrılmıştır.

1942 yılından günümüze kadar geçen sürede klinik; akademik olarak, personel, bina, eğitim ve öğretim, hasta bakımı ve tedavisi ve bilimsel çalışmalar açısından sürekli bir gelişim içerisine girmiştir. 1953 yılında Naşit Erez, Ertuğrul Yenen ve Kazım Arısan "Propedötik" isimli bir öğrenci kitabı yayınlamışlardır. Daha sonra Kazım Arısan kadın hastalıkları ve doğum asistanlarına ve uzmanlarına yönelik "Doğum Bilgisi" ve "Kadın Hastalıkları" kitaplarını yayınlamıştır. 1981 yılında Sağlık Bakanlığı 14 adet laparoskopi aleti almış ve bunların 2 tanesi İstanbul'a gönderilmiştir. Bunlardan bir tanesi İTF Kadın Hastalıkları Doğum Kliniği'ne verilmiştir. Kliniğin laparoskopi ile ilgili ilk yayını ise 1990 yılında Dr. H. Serdaroğlu, Dr. Y. Deniz ve Dr. H. Ermiş tarafından yapılmıştır.

1990 yılında İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde; jinekolojik onkoloji, genel jinekoloji, reproduktif endokrinoloji ve infertilite ve perinatoloji bilim dalları kurulmuştur. Daha sonra bu dört bilim dalına ürojinekoloji bilim dalı da eklenmiştir ve Türkiye'de ilk kurulan ürojinekoloji bilim dalı olmuştur. Bilim dallarına ayrılma anabilim dalının verimliliğini daha da arttırmıştır. 2008 yılında Avrupa Tıbbi Uzmanlık Birliği'ne (UEMS) bağlı Avrupa Obstetrik ve Jinekoloji Akademisi (EBCOG) kadın hastalıkları ve doğum branşında uzmanlık eğitimi için kliniğimizi akredite etmiştir.

## **Kuruluşundan günümüze kadar İTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı başkanları:**

- 1933-1939 Ord. Prof. Dr. Wilhelm Liepmann
- 1942-1960 Ord. Prof. Dr. Naşit Erez
- 1960-1972 Prof. Dr. Ertuğrul Yenen
- 1972-1980 Prof. Dr. Kazım Arısan
- 1980-1982 Prof. Dr. Fazıl İnanç
- 1985-1988 Prof. Dr. Yılmaz Deniz
- 1988-1990 Prof. Dr. Cevat Babuna
- 1990-1993 Prof. Dr. Yalçın Eğeci
- 1993-1999 Prof. Dr. Ergin Bengisu
- 1999-2014 Prof. Dr. Sinan Berkman
- 2014-2017 Prof. Dr. Önay Yalçın
- 2017-2020 Prof. Dr. Atıl Yüksel
- 2020-2023 Prof. Dr. Alkan Yıldırım
- 2023-2026 Prof. Dr. Recep Has

## **EĞİTİM FAALİYETLERİ VE TOPLANTILAR**

Her araştırma görevlisinin ihtisasa başladığında danışman hocası belirlenir. Danışman öğretim üyesi gerek bilimsel çalışmalarda gerekse tez seçiminde ve yürütülmesinde başta olmak üzere o asistanın eğitimi ile yakından ilgilenir. Her çarşamba günü tüm kliniğin katıldığı genel toplantı yapılır. Bu toplantılarda bir öğretim üyesi kendi alanıyla ilgili sunum yapar, ardından bir asistan konuyla ilgili bir makale sunar. Ayrıca klinikte görülen ilginç olgular ve komplikasyonlar bu toplantıda tartışılır. Her ayın ilk çarşamba günü bir önceki ayın faaliyetleri her bir bilim dalı uzmanı tarafından ayrı ayrı sunulur. Perinatoloji bilim dalında cuma günleri doğumhane rotasyonundaki asistanlara ve yan dal uzmanlık öğrencilerine yönelik sabah seminerleri yapılır. Prenatal tanı ve tedavi ünitesinde ilgili branşların öğretim üyelerinin de katılımıyla çarşamba günleri kardiyoloji ve üroloji konseyleri; perşembe günleri ise nöroloji ve tıbbi genetik konseyleri yapılmaktadır. Jinekolojik onkoloji bilim dalında her çarşamba multidisipliner tümör konseyi yapılır. Bu



# TJODist Bülteni

konseye patoloji, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, radyoloji ve nükleer tıp bölümlerinden öğretim üyeleri, uzmanlar ve asistanlar da katılır. Öncelikle klinikte opere olan onkoloji olguları patoloji sonuçlarıyla birlikte postoperatif takip ve tedavi protokolleri açısından konuşulur, akabinde yeni hastaların veya takipte yeni problemi çıkan hastaların tedavi yaklaşımları belirlenir. Her hafta cuma günü ise radyoloji konseylerinde onkoloji ve jinekoloji hastalarının görüntülemeleri değerlendirilir. Asistan eğitimine yönelik; ayda bir gün ürojinekoloji seminerleri ve her hafta perşembe günleri genel jinekoloji seminerleri düzenlenir. Bu toplantılarda, bir asistan, verilen konuyla ilgili güncel yayın veya kılavuzlarla ilgili sunum yapar. Reprodüktif endokrinoloji ve infertilite bilim dalının da haftada bir kez seminer ve makale sunumu toplantısı olmaktadır. Ayrıca her sene "İstanbul Üniversitesi Kadın Doğum Günleri" düzenlenmektedir.

## PERİNATOLOJİ BİLİM DALI

1977 yılında merkezi kardiyotokografi sistemi getirilerek klinikte antepartum ve intrapartum fetal monitörizasyon yapılmaya başlanmıştır. Aynı yıl ultrasonografi cihazı da kliniğe getirilmiştir. 1988 yılından itibaren fetal ultrasonografinin yanısıra prenatal tanı ve tedavi ile ilgili ilk uygulamalara başlanmıştır. 1990 yılında ise anabilim dalı çatısı altında perinatoloji bir bilim dalı olarak kurulmuştur. Günümüzde bilim dalının 3 öğretim üyesi ve 3 yan dal uzmanlık öğrencisi vardır. Perinatoloji bilim dalı başkanı Prof. Dr. İbrahim Kalelioğlu, öğretim üyeleri; Prof. Dr. Recep Has ve Doç. Dr. Tuğba Saraç Sivrikoz'dur. Perinatoloji bilim dalı bünyesinde; doğumhane, yatan hasta servisi, antenatal poliklinik, prenatal tanı ve tedavi ünitesi hizmetleri verilmektedir. Maternal açıdan riskli gebelikler cerrahi ve/veya dahili bilimlerle birlikte takip edilmektedir. İkizden ikize transfüzyon sendromu gelişen monokoryonik diamiyotik ikiz gebelik olgularında Türkiye'de ilk defa; 2006 yılında Prof. Dr. Hayri Ermiş tarafından fetoskopik lazer cerrahisi ve 2015 yılında ise selektif fetosit yöntemi olan radyofrekans ablasyon işlemi yapılmaya başlanmıştır. Kliniğimizde 2011 yılından beri perinatoloji yan dal eğitimi verilmektedir. 2014 yılında ise İTF Perinatoloji Bilim Dalı, Avrupa Perinatal Tıp Derneği (EAPM) tarafından akredite edilmiştir. Riskli gebelik usg ve takibi, 11-14 hafta tarama testi usg ve intrauterin girişimsel işlemler (amniyosentez, koryon villus biyopsisi, kordosentez, intrauterin transfüzyon, lazer kord ablasyonu, bipolar kord ablasyonu, radyofrekans ablasyon, embriyo redüksiyonu, fetosit, selektif fetosit, amniyoredüksiyon, torakosentez, mesane ponksiyonu, veziko/trakoamiyotik şant) yapılmaktadır.

## JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ BİLİM DALI

Jinekolojik onkoloji bilim dalı bünyesinde; jinekolojik onkoloji polikliniği, tümör ve radyoloji konseyleri, kolposkopi ve jinekolojik onkoloji operasyonları yapılmaktadır. Kliniğimizde 2011 yılından beri jinekolojik onkoloji yan dal eğitimi verilmektedir. Günümüzde bilim dalının 4 öğretim üyesi ve 4 yan dal uzmanlık öğrencisi bulunmaktadır. Jinekolojik onkoloji bilim dalı başkanı Prof. Dr. Mehmet Yavuz Salıhoğlu, öğretim üyeleri; Prof. Dr. Samet Topuz, Doç. Dr. Hamdullah Sözen ve Dr. Öğretim Üyesi Yağmur Minareci'dir. 2013 yılında İTF Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO) tarafından jinekolojik onkoloji eğitimi verilebilir bir merkez olarak akredite edilmiştir. Ayrıca yine ESGO tarafından günümüzde hem ileri evre over kanseri (2018) hem de endometrium kanseri (2024, bu ünvanı alan Türkiye'deki ilk merkez) cerrahisinin yapıldığı akredite merkez olarak kabul edilmektedir. Türkiye'de ESGO tarafından bu üç akreditasyonu da alan tek merkezdir.

## REPRODÜKTİF ENDOKRİNOLOJİ VE İNFERTİLİTE BİLİM DALI

1990 yılında kurulan reprodüktif endokrinoloji ve infertilite bilim dalı bünyesinde; genel infertilite polikliniği, diagnostik ve operatif laparoskopik operasyonlar, diagnostik ve operatif histeroskopi işlemleri yapılmaktadır. Klinikte 1999 yılından itibaren IVF polikliniğine ve işlemlerine başlanmıştır. 2001 yılında ICSI, 2003 yılında TESE ve sperm dondurma, 2007 yılında ise embriyo dondurma işlemlerine başlanmıştır. Ayrıca 2008 yılından beri Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen Üremeye Yardımcı Tedaviler Eğitim Merkezleri'nden (ÜYTEM) birisi olan kliniğimizde IVF sertifikalı eğitimi yapılmaktadır. 2013 yılında İTF Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bilim Dalı, Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) tarafından akredite edilmiştir. Günümüzde bilim dalının 3 öğretim üyesi vardır. Reprodüktif endokrinoloji ve infertilite bilim dalı başkanı Prof. Dr. Cemil Akgül, öğretim üyeleri; Prof. Dr. Özlem Dural ve Doç. Dr. Burçin Karamustafaoğlu Balcı'dır.

## ÜROJİNEKOLOJİ BİLİM DALI

1990 yılında anabilim dalı çatısı altında dört bilim dalının kurulmasının ardından, 1995 yılında genel jinekoloji bilim dalına bağlı olarak ürojinekoloji ünitesi kurulmuştur. 2011 yılında ise YÖK tarafından kabul edilmesi üzerine Türkiye'nin ilk ürojinekoloji bilim dalı



# TJODist Bülteni

kurulmuştur. Günümüzde bilim dalının 3 öğretim üyesi vardır. Ürojinekoloji bilim dalı başkanı Prof. Dr. Funda Güngör Uğurlucan, öğretim üyeleri; Prof. Dr. Cenk Yaşa ve Dr. Öğretim Üyesi İnci Sema Taş'tır. Ürojinekoloji bilim dalı bünyesinde; ürojinekoloji polikliniği, FTR polikliniği, ürodinamik çalışmalar, ürodinami dışı tetkikler, fizik tedavi seansları, mesane eğitimi ve ürojinekolojik operasyonlar (laparoskopik veya vaginal) yapılmaktadır. 2012 yılında İTF Ürojinekoloji Bilim Dalı, Avrupa Ürojinekoloji Derneği (EUGA) tarafından akredite edilmiştir. Bu konu ile ilgilenen kadın doğum uzmanları 1-3 ay süreleler ile eğitim için gözlemci olarak kliniğe kabul edilmektedir.

## GENEL JİNEKOLOJİ BİLİM DALI

**Genel jinekoloji bilim dalı bünyesinde; genel jinekoloji ve menapoz polikliniği, septik acil polikliniği, spesifik poliklinikler (çocuk ve ergen jinekoloji polikliniği, kronik pelvik ağrı polikliniği, cinsel disfonksiyon polikliniği, aile planlaması polikliniği), lokal ve genel anestezi altında küçük müdahaleler, jinekolojik operasyonlar (laparoskopik / laparotomik / histeroskopik) yapılmaktadır ve yatan hasta servisi bulunmaktadır. Günümüzde bilim dalının 2 öğretim üyesi vardır. Genel jinekoloji bilim dalı başkanı Prof. Dr. Süleyman Engin Akhan ve öğretim üyesi Dr. Öğretim Üyesi İpek Merve Evrücke'dir.**

## PEDİATRİK VE ADOLESAN JİNEKOLOJİ

Genel jinekoloji bilim dalı bünyesinde kurulan pediatrik ve adolesan jinekoloji ünitesinde aktif olarak çalışan 3 öğretim üyesi (Prof. Dr. Süleyman Engin Akhan, Prof. Dr. Özlem Dural ve Op. Dr. İpek Merve Evrücke) bulunmaktadır. Kliniğimizde her hafta pazartesi günleri çocuk ve ergen jinekoloji polikliniği yapılmaktadır. Ayrıca pediatrik onkoloji ve endokrinoloji konseylerine katılım sağlanarak özellikli vakalar multidisipliner olarak yönetilmektedir. Kliniğimizde her ay 1 veya 2 gün pediatrik ve adolesan jinekoloji ameliyat günleri olmakta (vagoskopi, vaginal/laparoskopik/laparotomik operasyonlar yapılmaktadır), bunun dışında çocuk ve ergen jinekolojik aciller yönetilmektedir. Bu konu ile ilgilenen kadın doğum uzmanları 3-6 ay süreleler ile eğitim için gözlemci olarak kliniğe kabul edilmektedir.



# TJODist Bülteni



## TJOD İSTANBUL

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği

# Pediyatrik ve Adolesan Jinekoloji Toplantısı

24 Kasım 2024

Radisson Blu Şişli Hotel



Toplantı Sorumluları

**Özlem Dural**  
**Bülent Urman**

[www.tjodistanbul.org](http://www.tjodistanbul.org)

TJOD İstanbul Şubesi

[www.tjodistanbul.org](http://www.tjodistanbul.org)



# TJODist Bülteni



## TJOD İSTANBUL

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği

09:00-09:55	Kahvaltı ve Kayıt	
09:55-10:00	Açılış Konuşması	Engin Oral
<b>Çocuklarda ve Ergenlerde Sık Görülen Jinekolojik Problemler</b>		
1. Oturum	Oturum Başkanları:	Bülent Urman, Engin Oral
10:00-10:20	Çocukların ve ergenlerin jinekolojik değerlendirmesi ve jinekolojik problemlere yaklaşım	Özlem Dural
10:20-10:40	Ergenlerde hormonal kontrseptiflerin kullanımı	İpek Evrüke
10:40-11:00	Çocuklarda ve ergenlerde fertilite prezervasyonu	Özgür Öktem
11:00-11:10	Tartışma	
2. Oturum	Oturum Başkanları:	Faruk Buyru, Esra Esim Büyükbayrak
11:10-11:30	Normal pubertal gelişim, puberte bozuklukları	Gül Yeşiltepe Mutlu
11:30-11:50	Ergenlerde hipogonadizmin yönetimi ve hormon replasman tedavisi	Gamze Kırpınar
11:50-12:10	Çocuklarda ve ergenlerde sık görülen vulvovaginal problemler	Demet Acar Sayım
12:10-12:20	Tartışma	
12:20-12:50	Kahve Molası	
3. Oturum	Oturum Başkanları:	Hakan Seyisoğlu, İbrahim Polat
12:50-13:10	Ergenlerde endometriozis ne zaman akla gelmeli, nasıl yönetilmeli?	Hale Göksever Çelik
13:10-13:30	Ergenlerde PKOS tanısı ve yönetimi	Ayşe Seyhan
13:30-13:50	Ergenlerde müllerian kanal anomalilerinin yönetimi	Süleyman Engin Akhan
13:50-14:00	Tartışma	

[www.tjodistanbul.org](http://www.tjodistanbul.org)

**TJOD İstanbul Şubesi**

[www.tjodistanbul.org](http://www.tjodistanbul.org)



# TJODist Bülteni



## TJOD İSTANBUL

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği

# Ürojinekoloji Toplantısı

**22 Aralık 2024**

Radisson Blu Şişli Hotel



Toplantı Sorumluları

**Funda Güngör Uğurlucan  
Cenk Yaşa**

[www.tjodistanbul.org](http://www.tjodistanbul.org)

TJOD İstanbul Şubesi

[www.tjodistanbul.org](http://www.tjodistanbul.org)



# TJODist Bülteni



## TJOD İSTANBUL

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği

09:00-09:55	Kahvaltı ve Kayıt	
09:55-10:00	Açılış Konuşması	Engin Oral
1. Oturum	Oturum Başkanları:	Orhan Ünal, Ayşe Filiz Gökmen Karasu
10:00-10:20	Pelvik taban disfonksiyonuna temel yaklaşım (Anamnez, fizik muayene, temel değerlendirme)	İnci Sema Taş
10:20-10:40	Pelvik taban disfonksiyonunda ultrasonografi	Serdar Aydın
10:40- 11:00	Pelvik taban disfonksiyonunda birinci basamak tedavi yöntemleri	Ülkü Özmen
11:00-11:20	Pelvik taban disfonksiyonunda lazer uygulamaları	Tamer Erel
11:20-11:30	Tartışma	
11:30-12:00	Kahve Molası	
12:00-12:45	Vakalarla Üriner İnkontinans Tedavisi ve Cerrahisi Paneli	
Moderatör:	Cenk Yaşa	
Panelistler:	Berna Haliloğlu Peker, İsmail Alay, Hüseyin Cengiz, Kazibe Koyuncu	
12:45-13:30	Vakalarla Pelvik Organ Prolapsusu Cerrahisi Paneli	
Moderatör:	Funda Güngör Uğurlucan	
Panelistler:	Fuat Demirci, Çetin Kılıççı, Cihan Kaya, Berna Aslan Çetin	

[www.tjodistanbul.org](http://www.tjodistanbul.org)

**TJOD İstanbul Şubesi**

[www.tjodistanbul.org](http://www.tjodistanbul.org)





# TJODist Bülteni

**Mixovul**  
Mikrobiyotik 7'li Ovül  
Metronidazol 250 mg  
Klindamisin 250 mg  
Laktülin 100 mg

**Trivag Ovül**  
3 Ovül  
Trivag Ovül  
300 mg Klindamisin / 100 mg Metronidazol / 100 mg Laktülin

**monuro!**  
3g fosfomisin saşe

**Travazol Krem**  
TRAVAZOL® %1+%0.1 krem  
TRIFLURAZOL, METROKLİMOL

*Farklı KADINLAR  
Farklı TEDAVİLER*

*iyiki  
VAR*

*MÜKEMMEL  
UYUMLA  
Güncel tedavi*

**Mixovul Ovül**  
7 Ovül

**Trivag Ovül**  
3 Ovül

**monuro! 3g**  
Granül İçeren Saşe

**TRAVAZOL® %1+%0.1 krem**  
15 g

**bilim İLAÇ** | **bilimsel paydaş**

Ayrıntılı bilgi için [www.bilimilac.com](http://www.bilimilac.com) adresine başvurunuz.