



TJODist Bülteni

Ekim 2022

Editörden



Değerli Meslektaşlarım,

Ekim ayıyla birlikte ilk yüz yüze toplantımızı gerçekleştirdik. Aynı anda online yayınlanan toplantıya katılım oldukça yoğundu. Destekleyen herkese Yönetim Kurulu olarak teşekkür ederiz. Haziran ayına dek toplantılarımızın yüz yüze gerçekleşmesini hedefliyoruz.

Bu sayımızda **Dr. Verda Alpay Türk** preterm doğumun önlenmesi ile ilgili bir derleme özetledi. **Dr. Sinem Ertaş** adenomyozis ve fertilité ile ilgili bir derleme özetledi. **Dr. Halime Çalı Öztürk** levator ani avülsiyonunun prolapsus rekürrensi ile ilişkisi hakkında bir sistematik derleme ve meta-analiz özetledi. **Dr. Yağmur Minareci** ise erken evre serviks kanserinin tedavisinde minimal invazif cerrahiye konu olan Memory çalışmasını özetledi. Kendilerine Bültenimize katkıları için çok

teşekkür ederim.

Bir sonraki sayıda görüşmek üzere hepinize iyi çalışmalar dilerim.

Saygılarımla,

Dr. Funda Güngör UĞURLUCAN



TJODist Bülteni

Tjod İstanbul Yönetim Kurulu //



TJODist Bülteni

Bu Sayımıza Katkılarından Dolayı Teşekkürler

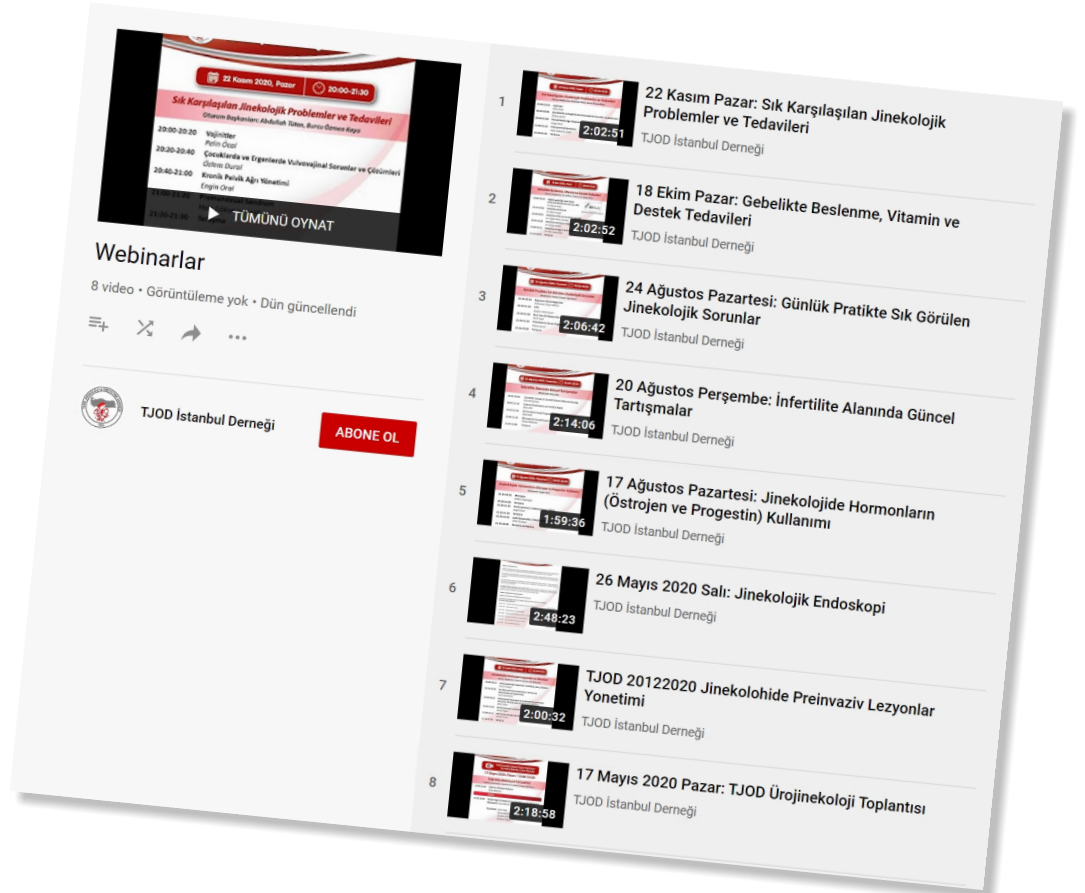
Soyadı Sırasıyla

Dr. Verda ALPAY TÜRK
Dr. Halime ÇALI ÖZTÜRK
Dr. Sinem ERTAŞ
Dr. Yağmur MİNARECİ



Youtube Kanalımıza **abone** olabilirsiniz.

Webinarların **tekrarını izleyebilirsiniz.**



LEVATOR ANİ AVÜLSİYONU PROLAPSUS REKÜRRENSİ İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ MÜDÜR?: SİSTEMATİK DERLEME VE META-ANALİZ

IS LEVATOR ANI AVULSION A RISK FACTOR FOR PROLAPSE RECURRENCE? A SYSTEMATIC REVIEW AND META ANALYSIS

Ellen Yeung^{1,2} · Eva Malacova³ · Christopher Maher^{1,2}

DOI: 10.1007/s00192-022-05217-2

Özetleyen: Dr. Halime ÇALI ÖZTÜRK

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35538253>

ÖZET

Giriş ve Hipotez: Levator ani kas avülsiyonunun prolapsus nüksü için bir risk faktörü olup olmadığı tam olarak belirlenmemiştir. Bu sistematik derleme, levator ani avülsiyonu ile postoperatif prolapsus nüksü arasındaki korelasyonu, subjektif veya objektif prolapsus nüksü ve reoperasyon riskini bir meta-analiz ile değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Yöntem: Kadınlarda levator avülsiyonunu tanımlayan ve ameliyat ve ameliyat sonrası sonuçları araştıran tüm hakemli çalışmalar PubMed, EMBASE ve Cochrane Sistematik İnceleme Veritabanı kullanılarak belirlenmiştir. Levator avülsiyonu olan ve olmayanlarda en az 3 aylık takip süresi olan tüm hakemli, İngilizce kohort çalışmaları dahil edilmiştir. Subjektif nüks, objektif nüks ve re-operasyon oranları için düzeltilmemiş karma ve düzeltilmiş odds oranları hesaplanmıştır. The Cochrane Collaboration Risk of Bias in Non-Randomized Studies (RoBINS) ve The Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) sistemleri dahil edilen çalışmaların kalitesini değerlendirmek için kullanılmıştır.

Sonuçlar: Toplam 2637 hasta ve 0.3-6.4 yıllık bir takip süresine sahip 12 çalışma belirlenmiştir. Subjektif nüks ve re-operasyon için karma düzeltilmiş bir riski bildirmek için yeterli veri bulunmamıştır. Düşük ile orta kalite verilerde, birleştirilmiş objektif nüks olasılığı, levator ani avülsiyonu ile önemli ölçüde ilişkili bulunmamıştır. Levator ani avülsiyonu objektif prolapsus nüksü için bir risk faktörü olarak doğrulanmamıştır. Levator ani avülsiyonu ile subjektif rekürrens ve reoperasyon riski arasındaki ilişkiyi araştırmak için daha fazla kanıt gereklidir.

GİRİŞ

Pelvik organ prolapsusu, doğum yapmış kadınların %50'sini etkiler ve kadınların yaklaşık %10-20'si yaşamları boyunca cerrahi tedaviye ihtiyaç duyarlar. Prolapsus cerrahisinden 12 ay sonra yaklaşık %10 nüks oranları bildirilmiştir. Ancak bazı prospektif çalışmalarda prolapsus onarımı için doğal doku kullanıldığında nüks oranları %50'nin üzerindedir.

Prolapsus nüksü için risk faktörleri, ailede prolapsus öyküsü, önceki prolapsus nüksü ve preoperatif yüksek prolapsus evresini içerir. Doğal doku ile yapılan vaginal prolapsus cerrahisinde artan nüks ve re-operasyon oranları daha önce büyük sistemetik derlemelerde de gösterilmiştir.

Levator avülsiyonu puborektalis kasın pelvik duvarda yerleşim yerinden ayrılmasını ifade eden bir terimdir. Avülsiyon parsiyel yada komplet, tek taraflı ya da bilateral olabilir. Ayrıca asiste vaginal doğumlarda sekonder olarak da avülsiyon hasarı gelişebilir. Bu hasar; artmış prolapsus nüksü ile de ilişkilendirilebilir. Levator ani kas avülsiyonunun (LAMA) prolapsus riskini arttırdığına dair şüpheli veriler olsa da çalışmalar yetersizdir. LAMA'nın; prolapsus nüksü için bir risk faktörü olduğu; literatürdeki pek çok uyumsuzluğa rağmen pek çok çalışmada da gösterilememiştir. Bu veriler daha çok retrospektif çalışmalar ile sınırlıydı; reoperasyon oranları

TJODist Bülteni

ile ilgili anlamlı veriler içermiyordu ve aynı zamanda vaginal meş cerrahisi uygulanan hastalar da çalışmalarda yer alıyordu. Dolayısıyla LAMA'lı kadınlardaki prolapsus nüksünü açıklayan güncel sistematik, multivaryant analizler içeren bir çalışma hedefledik.

Bu çalışmanın amacı, LAMA'nın prolapsus nüksü ve re-operasyo için potansiyel risk faktörü olup olmadığını güncel verileri özetleyerek değerlendirmektir. Tüm prolapsus cerrahi onarım tiplerini kapsamaktadır. Abdominal, vaginal, obliteratif, doğal doku ve meş kategorileri dahil olmak üzere farklı cerrahi yollar ve tipler arasında sonuçları ayırt etmek için alt grup analizi yapılmıştır. Ayrıca prolapsus nüksü için bilinen tüm çeldirici risk faktörlerini hesaba katmak için düzeltilmiş değerlerin daha geniş bir analizi yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) ve Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) kılavuzları kullanılmıştır.

Bilgi Kaynakları ve Arama Stratejisi

PubMed, Embase ve Cochrane, veri tabanlarından başlangıçtan 18 Haziran 2021'e kadar sistematik literatür taraması yapılmıştır. Arama stratejimiz "levator avulsiyonu" VE "cerrahi", "levator" VE "prolapsus nüksü" VE "cerrahi" ve "risk faktörleri" VE "prolapsus nüksü" VE "levator ani" VEYA "puborektalis" kelime kombinasyonları bir araya getirilerek oluşturulmuştur. Her aramanın tam arama stratejisi ve ekran görüntüleri Ek Tablo 1 gösterilmiştir.

Çalışma uygunluk kriterleri

Çalışmalar, hakemli İngilizce yayınlanan, minimum 3 aylık takip süresi tanımlanmış, LAMA'sı olmayan kadınlardan oluşan bir kontrol grubuna sahipse ve ham veri veya odds oranları içeriyorsa dahil edilmeye uygun bulunmuştur. Levator ani avulsiyonu ölçmeyen, orijinal makale veya sistematik derleme olarak yayınlanmayan çalışmalar hariç tutulmuştur. Tüm etki ölçümleri, %95 güven aralıkları (CI'ler) olan OR'ler olarak rapor edilmiştir.

SONUÇLAR

Pelvik organ prolapsus cerrahisi değerlendirilmesi için primer sonuçlar; daha önce IUGA/ICS Ortak raporu sonuçlarına göre tanımlanmıştır. Bu sonuçlarda subjektif hasta sonuçları, objektif muayene sonuçları ve prolapsus nüksü için re-operasyon oranları yer almaktadır. Bu sonuçların hem klinisyen hem de hasta açısından önemli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bu üç kriter çalışmamızda üç primer sonuç olarak kullanılmıştır.

Subjektif sonuç olarak; vaginal sarkma hakkında hastanın farkındalığı olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, Pelvik Taban Distres Anketi-20'deki (PFDI-20) 3. soruya olumlu bir yanıt ("Vaginal bölgeden gördüğünüz ya da hissettiğiniz sarkma var mı?) veya Avustralya Pelvik Taban Anketi'ndeki (APFQ) 28. soruya ("Vaginanızdan taşan doku çıkıntısı/yumru/şişkinlik hissi mevcut mu?") veya herhangi onaylanmış pelvik taban anketlerinde soruya olumlu yanıt olarak değerlendirilmiştir.

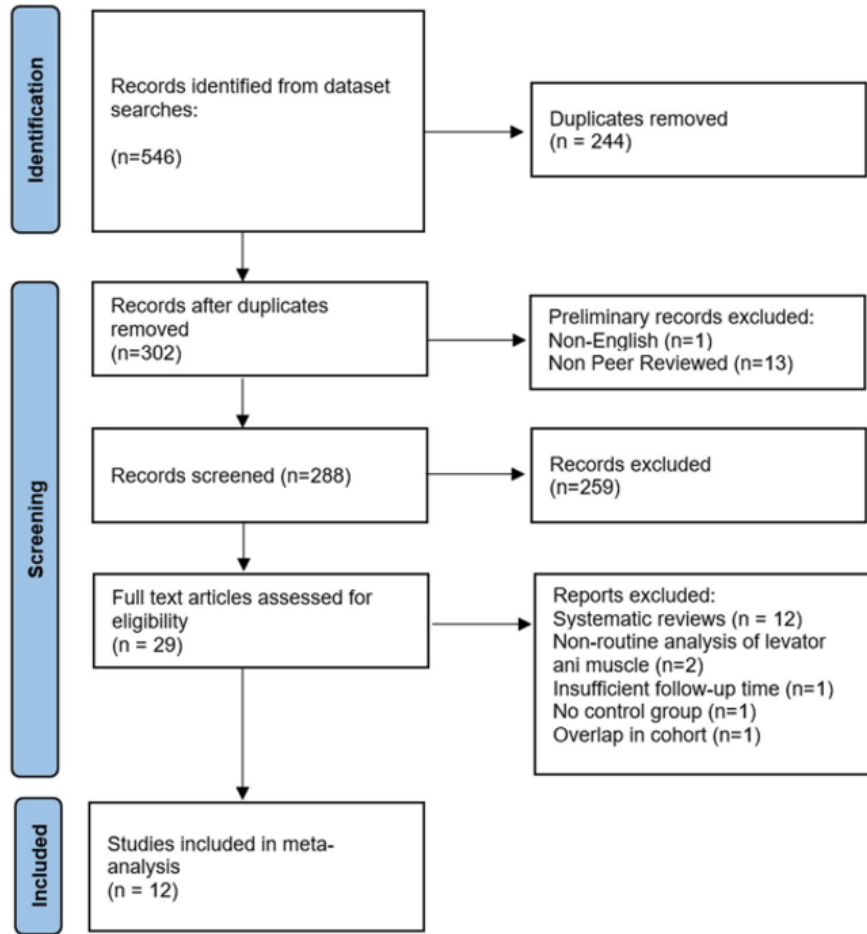
Objektif değerlendirme için, klinik vaginal muayene veya POP-Q veya Baden-Walker Skorlama sistemi gibi bilinen skorlama sistemleri kullanılarak yapılan evrelemede kaydedilen bir prolapsus klinik bulgusu kullanılmıştır. Prolapsusun en distal kısmı hymenin 1 cm yukarısında veya altında olanlar (ICS/POP-Q \geq evre 2) objektif nüks olarak tanımlanmıştır. Bazı yazarlar ultrason ile maksimum Valsalva'da simfizis pubisin ≥ 10 mm altında mesane kenarının bulunmasını prolapsus nüksü olarak tanımlamıştır. Peser ile yeniden tedavi veya tekrar operasyon gerektiren nüks prolapsus, bu analize üçüncü primer sonuç olarak dahil edilmiştir.

Sekonder sonuçlar olarak ayrı analizlerde değerlendirilen, LAMA'nın belirli ameliyatlarda (yani doğal doku, vaginal meş, abdominal prolapsus ameliyatları ve obliteratif prosedürler) veya tek bölge prolaps nüksü için bir risk faktörü olup olmadığını değerlendirilmiştir.

Çalışma seçimi

İlk başta 546 makale taranmıştır. Ardından yinelenen, İngilizce olmayan veya hakemli olmayan makaleler çıkarıldıktan sonra dahil edilme kriterleri içinde 288 makale taranmıştır. Toplam 29 makale kendi bütünlüğü içinde değerlendirilmiş ve bunlardan 12 makale meta-analize dahil edilmiştir. Sonrasında sistematik derleme, bireysel çalışmalar ve rutin olmayan levator ani avülsiyon skorlama yöntemleri, 6 haftalık kısa takip süresi, bir kontrol grubunun olmaması gibi durumlar dışlanarak bu meta-analiz oluşturulmuştur. Bu süreci ve nedenini özetleyen akış şeması **Şekil 1**'de sunulmaktadır.

Fig. 1 Systematic review of the literature evaluating levator ani avulsion as a potential risk factor for prolapse recurrence. Flow chart summarising study selection and exclusion process



Çalışma özellikleri

Dahil edilen çalışmaların her birinin ayrıntılı özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Dahil edilen 12 makaleden 3'ü prospektif ve 9'u retrospektif çalışmadır. Toplam 2.637 hasta analiz edilmiş; bunların en az 1055'inde tek taraflı veya iki taraflı LAMA teşhisi konulmuştur. Bir makalede avülsiyon yaralanması oranı tespit edilememiştir; sadece levator hasarı sonrası prolapsus nüksü bildirilmiştir. Aynı çalışmada prolapsus dışındaki kontinans cerrahisini içeren endikasyonlar için histerektomi geçirmiş hastalar da analiz edilmiştir. Bu nedenle, bu çalışmadaki hastalardan post-anterior kolporafi sonuçları olanlar çalışmamıza dahil edilmiştir. Olguların yaşları 58 ile 66.9 yıl arasında değişmekte olup ortalama 2.1 yıl (0.3-6.4 yıl) takip edilmiştir.

Sekiz çalışma, anterior onarımdan sonraki sonuçları bildirmiştir. 4'ü doğal doku, 2'si anterior meş onarımı ve diğer 2 çalışmada hem meş hem de non-meş yaklaşımların kombinasyonu yer almaktadır. Kalan 4 çalışmadan 1'i post-Manchester onarımı sonrası sonuçları, diğer 1 çalışma laparoskopik sakrokolpopeksi ve diğer 2'si çeşitli prolapsus ameliyatlarını içermektedir. Tüm çalışmalarda diğer kompartman prolapsus onarımları, histerektomi ve anti-inkontinans prosedürleri gibi cerrahiler eş zamanlı uygulanmıştır.

Dahil edilen çalışmalardan 4 ü aynı merkezdendir. Bildirilen zaman dilimi içinde aynı ameliyatları içermektedir ve bu çalışmalar arasındaki benzerliğin boyutu literatürde netleştirilememiştir. İncelenen 12 makalenin çoğu, öncelikle prolapsus nüksü riskini ve LAMA tanısının etkisini tanımlamaktadır. Bir makale, sistosel nüksünü öngörmek için yeni bir modeli geliştirmeyi amaçlıyordu ve bir diğerinin primer amacı, levator avülsiyonunun pre-ve postoperatif ultrason tanısı ile karşılaştırmayı ve sekonder sonuç olarak da LAMA ve prolapsus nüksü arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu makaledeki preoperatif grup bu meta-analizin amaçları doğrultusunda dahil edilmiştir.

Nüks Tanımı

Çoğu çalışmada prolapsus nüksü için objektif ve subjektif sonuçlar beraber değerlendirilmiştir. Subjektif rekürrens hasta tarafından bildirilen sarkma hissi ile ilişkili semptomları veya bir anket ile bildirilmiş sonuçları içermektedir. Sadece 3 çalışmada objektif olarak prolapsus rekürrensi tanımlanmıştır. Yedi çalışmada, ön kompartmanla sınırlı nüksleri tanımlanmıştır. Bir çalışmada prolapsus nüksü için ve analiz amacıyla "objektif herhangi bir kompartman" kategorisi bulunamamıştır. Anatomik nüks bildiren 12 çalışma için, ICS POP-Q evre 2 veya daha yüksek olan bir prolapsus muayenesinde sahip objektif bir klinik bulgu olarak tanımlanmıştır. Objektif nüksü tanımlayan beş çalışmada tanı muayene ile teşhis edilen veya ultrason kullanılarak yapılmıştır.

Table 1 (continued)

Reference; N; mean age	Type of study	LAMA	Mean follow-up (range)	Main surgery	Concomitant surgery	Definition of recurrence
Vergeldt et al. [28]; 287; 58 years	Retrospective	104/279	1–2 years	AC	PC, VH, SSF, man	(a) Anterior anatomical recurrence > stage 2 POP-Q
Wong et al. [36]; 209; 65 years	Retrospective	80/209	2.2 (3 months – 5.6 years) years	AC + mesh	PC ± mesh, VH, SSF, MUS	(a) Subjective prolapse recurrence (symptomatic vaginal lump/bulge/dragging sensation), (b) objective recurrence – clinical cystocele > stage 2 ICS POP-Q or sonographic recurrence (bladder descent > 10 mm below symphysis pubis on USS)
Wong et al. [37]; 183; 63 years	Retrospective	64/183	4.47 years (without mesh), 3.45 years (mesh)	AC ± mesh	PC ± mesh, VH, SSF, MUS	(a) Subjective prolapse recurrence (symptomatic vaginal lump/bulge/dragging sensation), (b) objective recurrence – clinical cystocele > stage 2 ICS POP-Q or sonographic recurrence (bladder descent > 10 mm below symphysis pubis on USS)
Wong et al. [38]; 154; 66.9 years	Prospective	95/154	27.5 months (5 years mesh, 2 years no mesh)	VH + SSF ± AC, PC ± mesh, OR, SCP	MUS	(a) Subjective recurrence: any symptoms of vaginal bulge/dragging sensation, (b) objective recurrence POP-Q > stage 2

AC anterior colporrhaphy, PC posterior colporrhaphy, VH vaginal hysterectomy, SSF sacrospinous fixation, MUS midurethral sling, SCP laparoscopic sacrocolpopexy, Man Manchester repair, SH subtotal hysterectomy

^aCould not be ascertained from the paper

Table 1 Study characteristics, surgeries performed, definition of recurrent prolapse and prevalence of levator ani muscle avulsion (LAMA)

Reference; N; mean age	Type of study	LAMA	Mean follow-up (range)	Main surgery	Concomitant surgery	Definition of recurrence
Abdul Jalil et al. [29]; 207; 59 years	Retrospective	111/207 preop, 109/207 postop	1.3 (0.3–5.5) years	One or combination of AC, PC, VH, SSF ± mesh	MUS	Insufficient information
Dietz et al. [30]; 83; 61 years	Retrospective	29/83	4.5 (3–6.4) years	AC	PC, VH, MUS	(a) Symptoms of prolapse OR (b) significant cystocele ICS POP-Q Ba > 0 OR (c) significant cystocele (Ba > 0 on USS (bladder edge > 10mm below symphysis pubis on maximum Valsalva
Diez-Itza et al. [31]; 455; 63 years	Prospective	186/439	1 year	AC	PC, VH, MUS	(a) Anterior anatomic recurrence POP-Q > stage 2 (Ba > -1), (b) symptomatic recurrence (yes to question 3 of PFDI-20 questionnaire)
Model et al. [32]; 106	Retrospective	^a	^a	AC	^a	(a) ICS POP-Q > stage 2, (b) patient-reported symptoms of prolapse (vaginal lump or dragging sensation)
Oversand et al. [33]; 189; 61 years	Prospective	96/189	12 (8–21) months	Man	PC	Predefined 'optimal' outcome, (a) anterior compartment Ba > -1, (b) mid compartment C > -5, (c) retreatment required within the first year of follow-up (surgery, physiotherapy, pessary); secondary outcome (a) patient-reported subjective satisfaction: cured, improved, unchanged, worsened
Rodrigo et al. [34]; 334; 64 years	Retrospective	130/334	2.51 (0.26–6.39) years	AC ± mesh	PC ± mesh, VH, SSF, MUS	(a) Recurrent symptoms (lump/dragging sensation), (b) ICS POP-Q Ba > -1, (c) cystocele reaching 10 mm below symphysis pubis on Valsalva on translabial USS
Santis-Moya et al. [12]; 134; 60 years	Retrospective	43/134	16 months	SCP	AC, PC, MUS, SH	(a) Anatomical recurrence of any compartment > stage 2 POP-Q and/or retreatment for POP, (b) symptomatic recurrence – affirmative answer to question 3 PFDI-20 questionnaire
Shek et al. [35]; 296; 65 years	Retrospective	117/296	1.8 (0.3–5.6) years	AC + mesh	VH, SSF	(a) Cystocele recurrence ICS POP-Q > Stage 2 OR (b) bladder descent > 10 mm below symphysis pubis on ultrasound

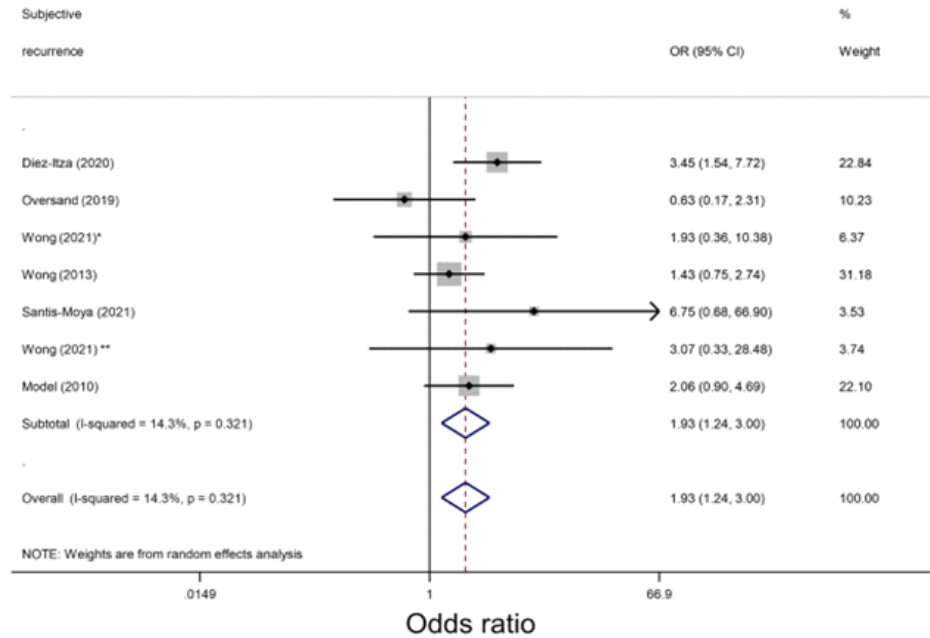
Levator Ani Kas Avülsiyonunun Teşhisi

Tüm çalışmalarda LAMA tanısı için Dietz ve ark.'larının tanımladığı 4D tranlabial Ultrason Metodu kullanılmıştır. 4 çalışmada LAMA'nın pre-op ve 6 çalışmada LAMA'nın post-operatif teşhisi konulmuştur. Bir çalışmada, LAMA'ya preop ve post-op tanı konulmuştur. Levator avülsiyonunun preop ve post-operatif ölçüldüğü iki durumda; preop değerlendirmede biası azaltmak için 2. postoperatif ölçüm yapılmıştır.

Subjektif Prolapsus Nüksü

Subjektif rekürrens için metaanaliz diyagramı Şekil 2'de verilmiştir. Burada yayınlanmış yedi çalışmadaki ORs'lar veya LAMA riski için ham veriler mevcuttur. Ancak, tek bir çalışmada çelişkili faktörler olduğu için, OR'ları bir araya getiremedik.

Fig. 2 Forest plot comparing unadjusted odds ratios (ORs) for subjective prolapse recurrence in patients with levator ani muscle avulsion. Summary of unadjusted odds ratios of papers reporting subjective prolapse recurrence. *One asterisk* indicates the native tissue group, *two asterisks* indicate the mesh group (vaginal and abdominal)



Objektif Prolaps Nüksü: Herhangi Kompartman

Her ne kadar tek değişkenli bir objektif değerlendirme gösterilmiş olsa da herhangi bir kompartmanın prolapsus riski –odds oranı daha yüksek bulunmuştur. (kafa karıştırıcı faktörler için düzeltme yapıldığında, düzeltilmiş OR analizi anlamlı bulunmamıştır (aOR 1.68, %95 GA 0.78–3.66, 2 çalışmada , n = 576, I2= %0.0, orta düzeyde kanıt; Şek. 3)

Re-Operasyon ***

Üç çalışma, takip sonuçlarını bildirirken prolapsus nüksü için re-operasyon oranlarını tanımlamıştır. Üç çalışmada da reoperasyon oranı sırasıyla %1.5, %0.9 ve %1.05 –düşük saptanmıştır. Levator ani kas bütünlüğü ile ilgili olarak re-operasyon riski sadece bir makalede bildirilmiştir. Bu nedenle, tek bir değer üzerinde bir meta-analiz gerçekleştirilememiştir.

Sekonder Sonuçlar

Obliteratif cerrahi sonrası sonuçları karşılaştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Sadece bir çalışmada abdominal cerrahi sonu prolapsus sonuçları araştırılmıştır. Dolayısıyla meta-analiz için yeterli bulunmamıştır.

Objektif ön kompartman nüksü, tüm multivaryant analizlerde -daha yüksek odds ratio oranları ile- LAMA'lı kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. (OR 1.55 95% CI 1.23–1.96). Bu kategorideki bir çalışmada nüks ultrason ile gösterilmiştir.

Şekil 4'te görüldüğü gibi ön kompartman için doğal doku ve vaginal meş ameliyatları arasında nesnel sonuçlarda bir fark olup olmadığını belirlemek için daha fazla alt grup analizi yapılmıştır. Bu; LAMA ile doğal doku cerrahisinden sonra objektif anterior prolapsus nüksü olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. (OR 1.67, %95 GA 1.25–2.22). Bu aynı ilişki, istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan kombine bir olasılık oranı ile anterior vaginal meş cerrahisinden sonra gösterilmemiştir.

Bu alt gruptaki çalışmaların dördünde yüksek preoperatif prolapsus derecesinin bilinen risk faktörü için düzeltme yapılmamıştır. Tüm çalışmalar orta derecede heterojenlik göstermiştir (I= %55.9).

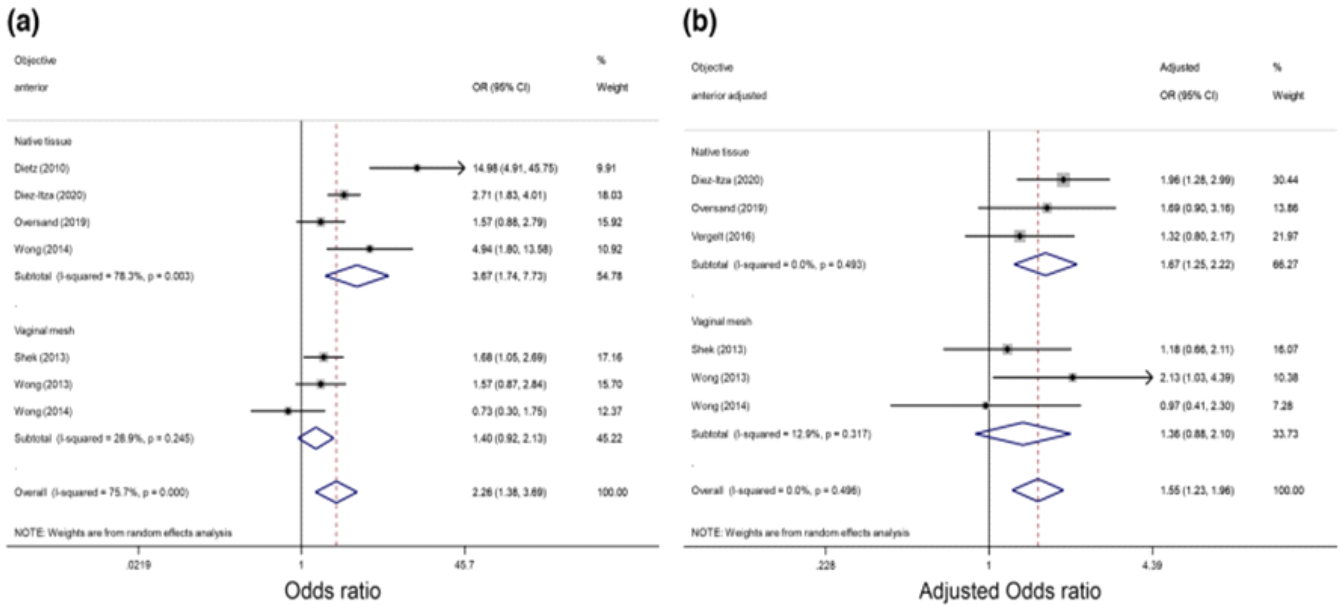


Fig. 4 Forest plot comparing unadjusted (a) and adjusted (b) odds ratios (ORs) for objective anterior compartment prolapse recurrence after native tissue or vaginal mesh surgery in patients with levator ani

muscle avulsion. Summary of odds ratios (unadjusted and adjusted) of papers in subgroup analysis reporting objective anterior compartment-only prolapse recurrence

Dahil Edilen Çalışmalarda Bias Riski

Her çalışmanın yanlılık riski Şekil 5'te özetlenmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar olmadığı için; bias riski tüm çalışmalar için en azından "orta" bulunmuştur.

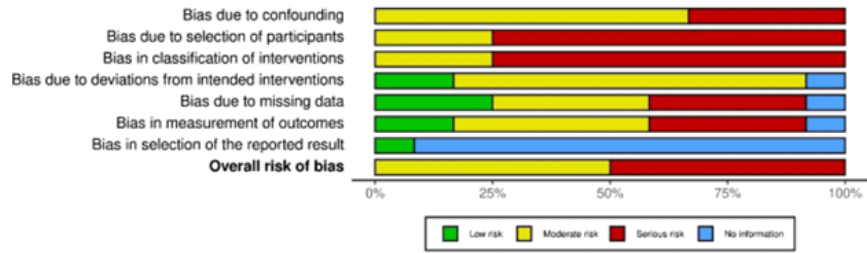
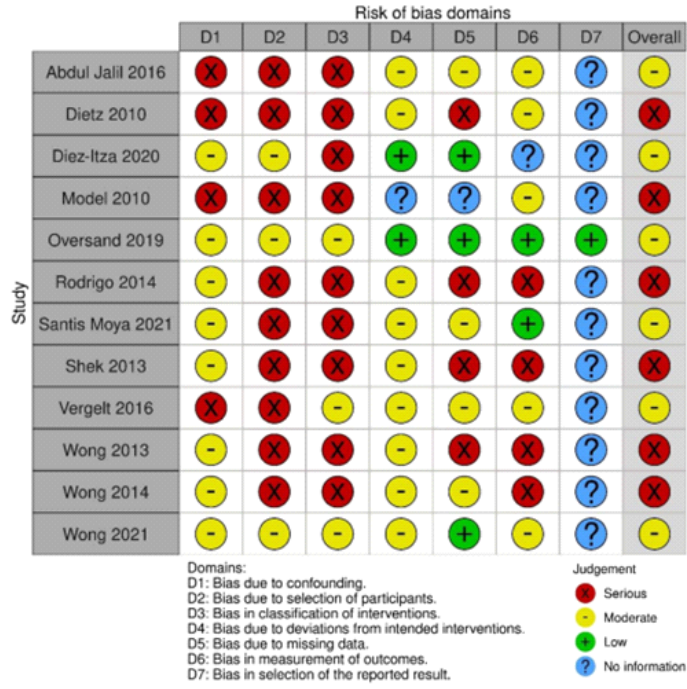
Retrospektif çalışmalar prospektif çalışmalara göre daha yüksek risk taşıdığı için seçim ve sınıflandırma biası için "ciddi" risk olarak puanlanmıştır. Çoğu çalışmada, değişken faktörleri çok değişkenli lojistik regresyonlara göre düzeltilmiştir. Düzeltilmeyen değerler; "ciddi" bir önyargı riskine sahip olarak derecelendirilmiştir. Değişken faktörler için düzeltme tüm çalışmalarda aynı değildir. Önemli olarak, yüksek preoperatif prolapsus evresi gibi

TJODist Bülteni

prolapsus nüksü için bilinen risk faktörleri sadece dört hastada düzeltilmiştir. Her çalışmada ayarlanan faktörlerin spesifik detayları Ek Tablo 2'de sunulmuştur.

Eksik verilerden kaynaklanan bias - yani çalışmalardaki hastaların yaklaşık %70'lik bir kaybı olması , büyük farklılıklar yaratmıştır. Genel olarak, bu meta-analizde yer alan makalelerin bias riski %50'si yüksek riskli diğer %50'si ise orta derecede riskli olarak kabul edilmiştir.

Fig. 5 Risk of bias summary. Visual representation using the robvis visualisation tool of risk of bias for all studies included in the meta-analysis



Subjektif nüks ve objektif ön kompartman nüksü yayın biaslarını incelemek için Funnel Plot grafiği oluşturulmuştur. Bu grafik daha küçük çalışmaların daha büyük OR'lere sahip olma eğiliminden dolayı biraz asimetrik görünümündedir (Şekil 6). Tahmini Egger'in regresyon bias katsayısı 0.886'dır. (SE=0.813) ve 0.291'lik bir p değeri vardır. Bu değer küçük bir çalışmanın etkisinin olmadığını göstermektedir.

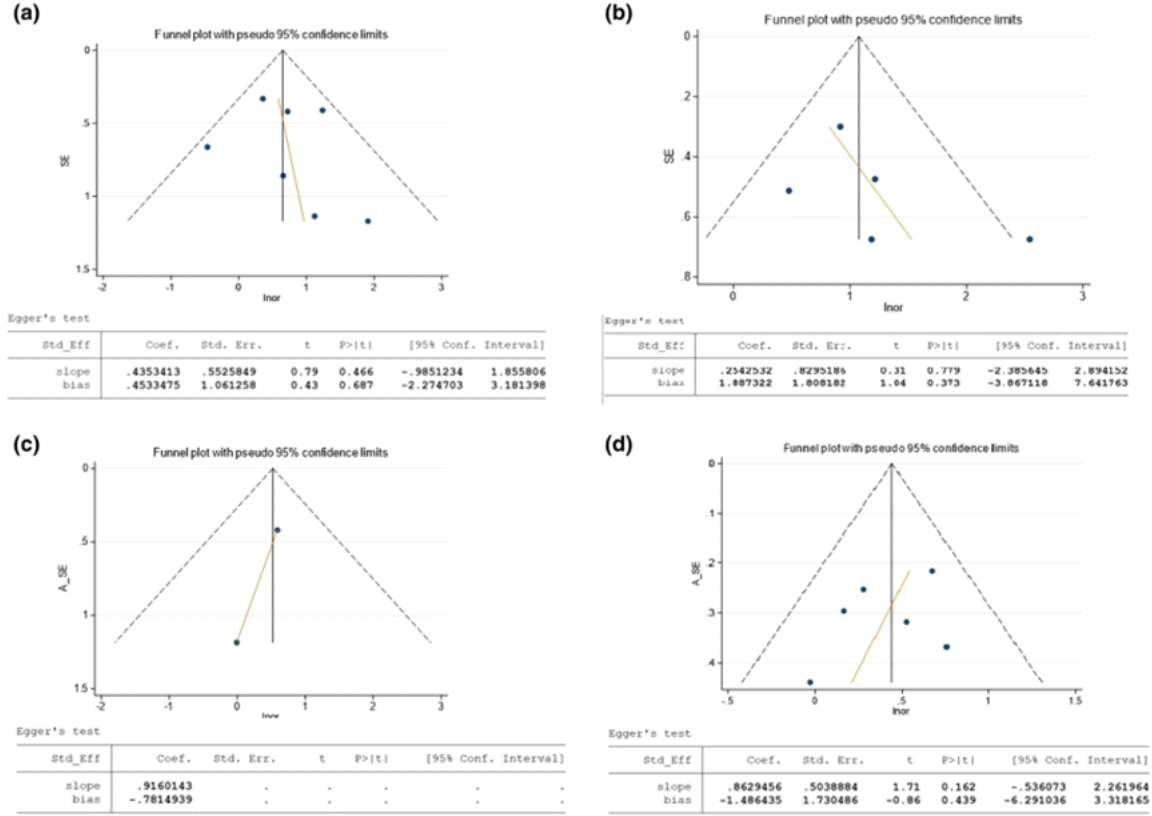


Fig. 6 Funnel plot and Egger regression test for **a** subjective recurrence (unadjusted), **b** objective any-compartment recurrence (unadjusted), **c** objective any-compartment recurrence (adjusted) and **d** adjusted objective anterior compartment-only recurrence. Summary

of publication bias presented as funnel plots and Egger regression for subjective recurrence, objective any-compartment recurrence (unadjusted and adjusted) and objective anterior compartment-only recurrence

Kanıtın Kesinliği

Kanıtlar genel olarak bias ve sonuca katkıda bulunan araştırma sayısının azlığı nedeni ile orta ile düşük kalitede bulunmuştur. Bu bulgular Şekil 7'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Bu sistematik derleme ve meta-analiz, 9'u retrospektif ve 3'ü prospektif olmak üzere 12 çalışmayı değerlendirmiştir. Takip süresi 0.3 ile 6.4 yıl arasında toplam 2637 hasta alınmıştır. Bu meta-analizde yer alan çalışmalar, Şekil 7'de gösterildiği gibi orta düzeyde heterojenlik ve bias nedeniyle orta - düşük kalitede olarak değerlendirilmiştir.

Temel Bulgular ve Mevcut Bulgularla Literatür Karşılaştırması

Düzeltilmiş analizden sonra LAMA, herhangi bir kompartmanda objektif nüks için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bu konuda yetersiz veri mevcuttur ve rekürens için sonuçlar yeterli bulunmamıştır. Alt grup analizinde LAMA'nın ön kompartman prolapsus nüksünü doğal doku onarımında arttırdığı ancak meş ile tamirde olmadığı görülmüştür.

Bu meta-analizde bulgularımız en son sistematik derleme ile tutarlı bulunmamıştır. Daha eski incelemeler de ise veri eksikliğinden dolayı bir sonuca varılamamıştır. Bu tutarsızlık, sistematik derlemeler arasındaki metodolojik farklılıklarla açıklanabilir.

TJODist Bülteni

Daha yüksek preoperatif prolapsus evresi, aile öyküsü ve önceki prolapsus onarımlarının tümünün prolapsus nüksü olasılığını artırdığı gösterilmiş, ancak pek çok çalışma analizlerinde bu faktörlere göre ayarlama yapılmamıştır.

Dahil edilen çalışmalarda, yüksek dereceli prolapsus için ayarlanmış sadece 4 çalışma vardır ve çalışmaya sadece evre 3-4 prolapsusu olan hastalar alınmıştır.

Aile öyküsü için ayarlanmış çalışma yoktur. Tekrarlayan prolapsus onarımlarını kendi çalışmalarının bir parçası olarak içeren 5 kohort çalışmasının, hiçbiri lojistik regresyonlarında bu faktöre göre ayarlanmamıştır. Ek olarak, makaleler yalnızca düzeltilmiş regresyonları tek değişken üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değer bulunursa değerlendirilmiştir. Bu tür kısıtlamalar bir meta-analiz için birleştirilebilecek değerlerin sayısını sınırlamaktadır. Yine de, sadece beş çalışmayı göz önünde bulunduracak olursak bir tekrarlayan prolapsus risk faktörü için saptanan (yüksek preoperatif prolapsus derecesi ile), bulgular ön kompartman nüksünün doğal doku onarımı ile ilgili bir risk faktörü olarak görülmemiştir. (Şekil 3b ve Şekil 4b)

Klinik bir ortamda, bir hasta için önemli ve can sıkıcı olan prolapsus nüksü veya re-operasyon ile ilişkili semptomlarla başvurusudur. Muayenede nüksün saptanması veya semptomsuz ultrason bulguları daha ileri tedavi gerektirebilir; bu nedenle, muhtemelen klinik olarak daha az anlamlı bir bulgu olabilir.

Re-operasyon oranlarının ve subjektif nüks oranlarının raporlanması, LAMA'nın prolapsus nüksü için bir risk faktörü olup olmadığını tanımlamanın daha pragmatik bir yolu olabilir. Ne yazık ki, bu konuda literatür azdır ve çalışmamızda LAMA'sı olan veya olmayan kadınlarda reoperasyon oranları için subjektif nüksü değerlendiren bir meta-analizini yapmak için yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Bu derlemede 8 çalışmada sadece ön kompartmanda meydana gelen nüks tanımlanmıştır. Tek kompartman onarımlarının daha önce diğer kompartmanlarda prolapsus riskini artırdığı görülmüştür. Bu nedenle, bu sonuç; gerçek postoperatif sonuçların göz ardı edilmesine yol açabilir.

Bu derlemede dahil edilen çalışmaların kalitesi değişken, kanıt düzeyi düşük, çoğu çalışmalar retrospektif niteliktedir. Ayrıca retrospektif çalışmalarda takipten çıkan çok fazla hasta olması bias riskini artırmaktadır.

Güçlü Yönler Ve Sınırlamalar

Bu çalışmanın gücü, daha önce yayınlanmış makalelerden farklı olarak meta-analizler ile farklı bilgileri sunmasıdır. Çalışmamız kadınlarda prolapsus tekrarlama riskinin araştırılması LAMA ile önceden tanımlanmış klinik olarak anlamlı sonuçlar ve ayrıntılı alt grup analizleri içermektedir.

Çalışmalarda yüksek kaliteli verilerin olmaması, cerrahi tekniklerdeki büyük çeşitlilik, (laparoskopik tekniklere uyarlanması, Manchester onarımlar, hatta obliteratif teknikler) bu çalışmadan elde edilen sonuçları yorumlarken dikkat edilmesini gerektirmektedir.

Sonuçlar

Subjektif prolapsus nüks riski, LAMA'sı olan kadınlardaki objektif prolapsus nüksü ve reoperasyon riski birleştirilmiş risk analizinden sonar bile belirsizliğini korumaktadır. Alt grup analizi ile levator avülsiyon yaralanmalarının doğal doku onarımlarından sonra prolapsus nüksü artmış gibi görünmektedir. Daha ileri prospektif veya randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. LAMA'lı kadınlarda abdominal veya laparoskopik prolapsus onarımları veya vaginal olmayan rekonstrüktif tekniklerden sonra nüks risklerini araştırılması gerekmektedir. Ek olarak, bir metodoloji oluştururken, önemli potansiyel çeldirici faktörlerin analizine ve subjektif rekürrens, objektif rekürrens ve reoperasyon oranları ile tanımlanan prolapsus rekürrensine dikkat edilmelidir.

ADENOMYOZİS VE FERTİLİTE: ADENOMYOZİS FERTİLİTEYİ ETKİLER Mİ? TEDAVİSİ SONUÇLARI İYİLEŞTİRİR Mİ?

Özetleyen: **Dr. Sinem ERTAŞ**



Adenomyosis and fertility: does adenomyosis impact fertility and does treatment improve outcomes

Hannah M. French, Wenjia Zhang, Peter R. Movilla, Keith B. Isaacson, and Stephanie N. Morris

Derlemenin amacı:

Adenomyozis yakın zamanda infertilite ile ilgili olarak kabul edilmiştir. Temel şikayetler olan kanamanın ve ağrının medikal ve cerrahi ile kontrol altına alındığı gösterilmiştir. Tedavi sonrası üreme ile ilgili sonuçlar ise kısıtlıdır.

Son Bulgular:

İnfertil popülasyonda patolojik değerlendirme yapılmadan görüntüleme ile adenomyozis ile ilgili bilgi sahibi olunabilir. Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile tedavi gören infertil hastalarda adenomyozis tanısı daha düşük canlı doğum oranları ve klinik gebelik oranları ile birliktelik gösterir. Gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) modülatörleri ile donmuş embriyo transferi öncesi yapılan tedaviler canlı doğum oranlarını ve klinik gebelik oranlarını artırabilir. Görüntü-kılavuzlu ablasyon tedavisi sonrası gebelik bildirilmiş olsa da bu tedavinin reproduktif etkisi tam olarak ortaya konulmamıştır. Eksizyonel prosedürler sonrası gebeliklerin iyi tolere edildiği gösterilse bile geçirilmiş myomektomi operasyonlarına oranla daha fazla uterin rüptür riski bulunmaktadır. Ablasyon tedavisinin ya da rezeksiyonun gebelik oranlarını artırdığına dair kanıtlar ise net değildir.

Özet:

Adenomyozis daha düşük embriyo implantasyon oranları ve devam eden gebelik oranları ile ilişkilidir. Uterustaki adenomyotik değişiklikler ultrason ve MRI ile görülebilir. GnRH modülatörleri YÜT tedavisindeki hastalarda faydalı olabilir. Gebelik isteyen hastalarda optimal medikal veya cerrahi tedavilerin sonuçlarına dair ek prospektif veriye ihtiyaç vardır.

Giriş

Adenomyozis endometriyal bezlerin ve stromanın uterin myometriumunda yer alması olarak tanımlanan bir bozukluktur. Adenomyozis endometriumda değişikliklere ve anormal uterin kasılmalara neden olur; bu durumlar ise dismenore, anormal uterin kanama ve infertilite şikayetlerine neden olur. Adenomyozis uterusun yapısını bozmaktadır ve endometrial-myometrial bağlantıya negatif etki etmektedir. Bunları sonucu olarak adenomyozisi olan infertil kadınlarda daha yüksek düşük ihtimali, daha düşük klinik gebelik ve canlı doğum oranları görülmektedir. Ayrıca anormal plasantasyon gibi obstetrik komplikasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnfertilite değerlendirmesine alınan kadınlarda adenomyozise bağlı uterin değişiklikler ultrason ve MRI görüntülemeleri ile değerlendirilebilir. İnfertilitesi olan kadınlarda adenomyozisin tedavi edilmesi reproduktif sonuçların düzelmesine etkili olabilir. Bu derlemenin temel amacı adenomyozisin fertilité üzerine etkisinin tartışılması ve tedavisinin reproduktif sonuçlara etkisinin değerlendirilmesidir.

İnsidans ve Prevalans

Amerika popülasyonunda, popülasyon bazlı çalışmalar 16-60 yaş aralığındaki kadınlarda insidansın %1 olduğunu göstermektedir. Yakın zaman bir sistemik derlemede prevalansın %15-67 arasında değiştiği gösterilmiştir. Bu değişkenlik hastaların değerlendirme yöntemleri ve semptomatik-aseptomatik olmaları ile ilgilidir. Benign jinekolojik cerrahi geçiren 18-42 yaş grubu hastalarda, adenomyozisi olan hastaların %30'unda infertilite görülmektedir. İnfertil hasta grubunda yaş ile birlikte adenomyozis prevalansı artar.

Görüntüleme Bulguları

Altın standard tanı yöntemi histerektomi örneklerinin histolojik incelemesidir. Ek tanı araçları laparoskopi veya histeroskopi sırasında alınan biyopsi örneklerinin değerlendirilmesidir fakat bu yöntemlerde sensitivite düşük olduğu tercih edilmez. Son zamanlarda transvajinal ultrasonografi (TVUS) ve MRI görüntülemeleri ile histolojik confirmasyon olmadan tanı konulmaktadır. Bu durum özellikle uterusu korumayı amaçlayan infertil hasta grubunun lehinedir. Henüz görüntülemelerde kullanılmak üzere adenomyozise spesifik bulgular ya da bu bulguların sayısı ile ilgili fikir birliğine varılmamıştır. Bu durum halihazırda yapılan çalışmaların değerinin de sorgulanmasına neden olabilir çünkü çalışmalar farklı görüntüleme yöntemlerini ve bulgularını kullanmaktadır. Burada yakın dönemde olan görüntüleme yöntemleri ile ilgili gelişmelerden bahsedeceğiz.

Ultrasonografi

2015 yılında Morfolojik Uterus Sonografik Değerlendirme (MUSD) grubu ultrasonda kullanılmak üzere belirli terminolojiler (örneğin; asimetrik myometriyal kalınlaşma, myometriyal kistleri, hiperekojen adalar, yelpaze şeklinde gölgelenme, ekojenik subendometriyal çizgiler ve tomurcuklar, translezyonel vaskularite ve irregüler bileşke alanı) hakkında fikir birliğine varmıştır. Bileşke alanı (junctional zone), hem TVUS hem de MRI da izlenen endometriyal myometriyal geçiş alanı olarak tanımlanır.

Histolojik confirmasyona oranla TVUS ile adenomyozis tanısı koyma yeterliliğinin sensitivitesi %11-85 , spesifisitesi %25-98 arasında değişmektedir. 3D TVUS, elastografi ve doppler çalışmaları ek görüntüleme yöntemleri TVUS tanı doğruluğunu etkilemektedir. Bileşke alanının 3D TVUS değerlendirilmesi tanı doğruluğunu artırmaktadır. Elastografi daha çok myom-adenomyozis tanısında farkı anlamak açısından etkin bulunmuştur. TVUS tanısal doğruluğunun değerlendirildiği çalışmalar Tablo-1'de özetlenmiştir. 'Heterojen myometriyum' ve 'uterin duvar asimetrisi' en yüksek doğruluk oranına sahip bulgulardır.

MRI

Tanısal doğruluk açısından MRI ve US kıyaslanabilir durumdadır. MRI'da adenomyozise ait bulgular; global olarak büyümüş asimetrik uterus, T1 veya T2 ağırlıklı görüntülemelerde kistlerin veya odakların varlığı, bileşke alanının kalınlığının artması, tipik olarak 12mm'den büyük olması olarak sıralanabilir. MRI ve histerektomi örneklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bileşke alanının kalınlığından ziyade düzensizliğinin adenomyozis tanısından daha doğru bilgi verdiği ortaya konulmuştur. MRI ayrıca adenomyozisin lokasyonunun ve büyüklüğünün belirlenmesinde de etkili bir yöntemdir. US benzer şekilde de MRI'da da fikirbirliğine varılmış temel bulgular henüz yok olsa da 'bileşke alanının kalınlaşması ve düzensizleşmesi' adenomyozisi destekler temel MRI bulgularıdır.

Adenomyozisin Patogenezi ve İnfertilite: Önerilen Mekanizmalar

Adenomyozisin gelişme nedeni tartışmalı olsa da adenomyozisin varlığı endometriumda moleküler değişikliklere neden olur ve çevre myometriyumun anormal fonksiyonuna sebep olur. Myometriyal hiperkontraktilite dismenore ile sonuçlanırken; anormal uterin kanama neoanjiogenez, anormal uterin

kontraktilite ve artmış mikrodamar yoğunluğu ile ilgilidir. Bu hastalık infertiliteye ve azalmış embriyo implantasyonuna sebep olur. Önerilen mekanizmalar; anormal uterin kontraksiyonlar, uterin çevrenin değişmesi, artmış inflamasyon ve anormal endometriyal reseptivitedir.

Myometriyum; iç ve dış myometriyum olarak iki alandan oluşmaktadır. İç myometriyal yapı hormonal olarak aktiftir ve menstrüel dönemdeki hormonal değişimlere duyarlıdır. Servikal alandan fundal alana doğru olan kasılmalar foliküler dönemde spermin kolay taşınmasına yardımcı olurken; fundal alandan servikal alana olan kasılmalar menstrüel kanın akımına yardımcı olur. Adenomyozis ise myometriyal hipertrofiye ve anormal hormonal sinyallenmeye, sonuç olarak anormal kontraksiyona sebep olur. Bu anormal kontraksiyonlar ise spermin taşınmasını zorlaştırır ve implantasyona engel olur.

Anormal hormonal sinyal yolları, iç myometriyumda östrojen ve progesteron reseptörlerini içeren değişikliklere sebep olurken, immün faktörlerin disregulasyonu, artmış inflamatuvar oksidatif stres ve uterin reseptivitenin azalmasına neden olur. Endometriyumdaki epigenetik değişiklikler de endometriyal reseptiviteyi negatif etkiler.

Hayvan modelleme çalışmalarında fibrozis yollarının hedeflendiği tedavilerin endometriyal reseptiviteye olumlu etkisi olabileceğini göstermektedir. İnflamasyon, fibrozis ve hormonal bozulmasının etkin olduğu bu kompleks hastalık için bu çoklu alanlarda tedavilerin yapıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnfertilitesi Olan Hastalarda Adenomyozis Tedavisi

Adenomyozis için tedaviler hastalığın farklı adımları için kullanılır. Medikal tedavi seçenekleri antiplatelet tedavilerden hormonal tedavilere kadar değişir. Adenomyozisin hasarlanması amaçlanan tedaviler ise uterin arter embolizasyonundan (UAE), termal ablasyon, laparoskopi ve laparotomiye içerir. Her ne kadar medikal ve cerrahi tedaviler kanama ve ağrı gibi şikayetlere faydalı olsa da reproduktif sonuçlara etkisi tam olarak gösterilememiştir.

Medikal Tedavi

In vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi gören hastalarda adenomyozis düşük doğum oranları ile ilişkili bulunsa da tüm çalışmalar bu ilişkiyi göstermekte yetersizdir. Reproduktif sonuçlarla ilgili son çalışmaların çoğunluğu GnRH agonist tedavileri ile ilgilidir ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

IVF tedavisi gören adenomyozisli hastalarda GnRH modülatörlerinin sonuçlara olumlu etkisi olabileceği gösterilmiştir. Büyük örneklemler retrospektif bir çalışmada embriyo transferi öncesi 2-4 ay GnRH agonist kullanımı (ultra-uzun-protokol) ile tek doz GnRH agonist kullanımı (uzun-protokol) karşılaştırılmıştır. Canlı doğum oranı %43 ve %26 iken klinik gebelik oranları %55 ve %38 olarak ultra-uzun-protokol lehine sonuçlanmıştır. Başka bir çalışma da bu bulguları desteklemiştir. GnRH agonist tedavisinin sonuçları taze ve donmuş sikluslarda farklı olabilir.

Donmuş embriyo transferlerinin değerlendirildiği başka bir retrospektif çalışmada transfer öncesi GnRH agonist tedavisinin reproduktif sonuçlara etkisi olmadığı gösterilmiş olsa da bu çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi değişen sürede GnRH agonist tedavisi kullandığı belirtilmiştir. Başka bir retrospektif çalışmada ise taze transferlerde tedavi öncesi (üç aya kadar) GnRH agonist kullanımının transfer öncesi tedavi almayan hastalara oranla daha düşük canlı doğum oranına ve klinik gebelik oranına sahip olduğu gösterilmiştir.

Şimdiye kadar olan kanıtların çoğunluğu GnRH agonist tedavilerinin reproduktif sonuçlara olumlu etkisi olduğunu gösterse de hangi preparatın ne kadar süre ile kullanılması gerektiğini açıklayabilecek ayrıca taze ve donmuş transferlere olan etkisini gösteren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Adenomyozise bağlı daha büyük volümdaki uterusu sahip IVF tedavisi gören hastalarda daha düşük canlı doğum oranları saptanmıştır. Fakat prospektif çalışmaların medikal tedavi ile uterusun küçültülmesinin fertilite ve gebelik sonuçlarına olan olumlu etkisi kanıtlanmalıdır.

Uterin Arter Embolizasyonu (UAE)

Uterin fibroidlere olan olumlu etkisi birçok çalışma ile kanıtlanan bu yöntemin özellikle dismenore ve kanama açısından adenomyozise da faydalı olduğu gösterilmeye başlanmıştır. UAE sonrası retrospektif başarılı gebelikler raporlansa da plasental anormallikler ve preterm doğum gibi obstetrik komplikasyonların insidansı artabilir. Prospektif çalışmalar ile UAE tedavisinin obstetrik sonuçlara olan etkisi ve gebelik oranlarını artırıp artırmadığı gösterilmelidir.

Görüntü-Kılavuzlu Termal Ablasyon

Görüntü-kılavuzlu termal ablasyon tedavisinin adenomyoziste kanama ve dismenore şikayetlerine olan olumlu etkisi gebelik sonuçları açısından da bu etkinin olup olmayacağı konusunda merak uyandırmıştır. Yüksek-intensite odaklı ultrason (HIFU), MRI kılavuzlu odaklı ultrason, ultrason-kılavuzlu radyofrekans ablasyonu ve perkutan mikrodalga ablasyonu gibi yöntemler bu tedaviler arasında sayılabilir. Yüksek-intensite odaklı ultrason (HIFU) ve MRI kılavuzlu odaklı ultrason tedavilerinde hedeflenen dokuya ultrason probu ile odaklanan alana lokal sıcaklık verilerek koagülatif nekroz sağlanır. Ultrason-kılavuzlu radyofrekans ablasyon ve perkutan mikrodalga ablasyonunda ise bir enstrüman dokuya yerleştirilir ve sıcaklık artışı sağlanarak doku hasarı sağlanır.

Her tekniğin reproduktif sonuçları ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Son sistemik derleme ve meta-analizde tedavi sonrası HIFU ile gebelik oranı %17, mikrodalga ablasyonu ile %5, radyofrekans ablasyonu ile %36 olarak bildirilmiştir, fakat ilgili çalışmaların hiçbirinde primer sonuç gebelik ile ilgili değildir. Kanama ve ağrıya olan etkiler primer olarak değerlendirilmiştir. Radyofrekans ablasyonu ile tedavi edilen ve gebelik amaçlayan hastaların değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada hastaların %67'sinin gebe kaldığı bunların ise %36'sının canlı doğum yaptığı gösterilmiştir. Başka bir sistemik derleme ve meta-analizde ise HIFU sonrası antimüllerian hormon değerinin değişmediği gösterilmiştir. HIFU ve laparoskopik tedavilerin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada ise 93 hasta değerlendirilmiştir ve HIFU sonrası gebelik oranı %52 iken laparoskopi sonrası bu oran %30 olarak raporlanmıştır.

Sonuç olarak bugüne kadarki veriler ablasyon tedavisi sonrası gebeliğin güvenilir olduğunu göstermek ile birlikte bu tedavilerin fertilité ve gebelik oranlarına olumlu etkisi kanıtlanamamıştır.

Eksizyonel Teknikler

Fokal ve difüz adenomyoziste cerrahi rezeksiyon vajinal kanama, ağrı ve uterin volümü azaltır. Eksizyonel tedaviler sonrası reproduktif sonuçlar ile ilgili az veri vardır ve bunların çoğunluğu retrospektif çalışmalardan gelmektedir.

Histeroskopi, kistik ve solid lezyonların rezeksiyonu için kullanılmaktadır, fakat reproduktif sonuçlar açısından prospektif çalışma yapılmamıştır. Laparoskopik ve açık cerrahiler fokal rezeksiyon için (adenomyomektomi) kullanılır veya difüz lezyonlar için wedge rezeksiyon, klasik insizyon ve flab yöntemleri kullanılır. Obstetrik riskler myomektomi operasyonlarına benzemektedir; uterin rüptür, anormal plasantasyon veya intrauterin yapışıklıklar oluşabilir. Adenomyozis cerrahisi sonrası uterin rüptür riski %0-13 arasında raporlanmıştır, myomektomiden genellikle daha yüksek oranlar görülmüştür.

Son dönemde yapılmış sistemik derlemede eksizyonel cerrahi sonrası gebelik düşük uterin rüptür oranı ile (1/126,%0.8) güvenilirdir ve doğum oranı %81'dir. Başka bir retrospektif çalışmada laparoskopik/açık cerrahi ile adenomyomektomi veya myomektomi cerrahisi geçirmiş hastalar değerlendirilmiştir; canlı doğum oranı sırasıyla %46 ve %71 olarak bulunmuştur. Endometriyal kaviteye girilen vakalar 3 ay sonra histeroskopi ile değerlendirilmiş ve %35 oranının evre I intrauterin sineşi saptanmıştır. Tek cerrahin 2011-2019 yılları arasında yaptığı adenomyomektomi operasyonu sonrası gebelik elde edilen 22 hastalık bir vaka serisinde, dört plasental anomali,

TJODist Bülteni

bir vakada uterin rüptür saptanmıştır ve hiçbir hastada histerektomi ihtiyacı olmamıştır. Hem adenomyozis hem de endometriozis nedeniyle operasyona alınan infertil hasta popülasyonunun değerlendirildiği başka bir çalışmada plasental anormallik insidansı %12 olarak saptanmıştır. Cerrahi sonrası GnRH agonist ek tedavisinin canlı doğum oranlarına ek faydası gösterilememiştir.

Sonuç olarak eksizyonel operasyonlar sonrası gebelik güvenilir görünmektedir. Fakat reproduktif sonuçları iyileştirmek, komplikasyonlardan kaçınmak için belirli bir yöntem belirlenmemiştir.

Adenomyozis ve Endometriozis İlişkisi

Adenomyozis çoğunlukla derin infiltran endometriozis ile ilişkili bulunmuştur. Endometriozis nedeniyle tetkik edilen hastaların %21-59 arasında değişen oranda adenomyozis bulunduğu gösterilmiştir.

Endometriozisi olan hastalardan adenomyozis birlikteliği olanlarda fertilité sonuçları olumsuz etkilenmektedir. Kistektomi operasyonu geçiren hastaların 6 yıllık takibinin yapıldığı bir çalışmada adenomyozisin eşlik ettiği hastaların başarılı gebelik oranı %25 iken yalnızca endometriozisi olan hastalarda bu oran %47'dir. Fokal , difüz ve adenomyoma olarak sınıflandıran hastalarda adenomyozis tipinin canlı doğum oranlarına belirgin etkili olmadığı gösterilmiştir. Endometriozis cerrahisi için değerlendirilirken ultrasonda adenomyozis saptanan hastaların daha sık IVF tedavisine başvurduğu gösterilmiştir.

Sonuç

Adenomyozis, dismenore ve kanamanın dışında fertilitéye de neden olmaktadır. TVUS ve MRI ile bu hastalık tanı alabilmektedir bu yüzden invaziv işleme gerek görünmemektedir. Görüntüleme açısından tam bir fikir birliğine varılamamış olması çalışmaların değerinin ve etkisinin ölçülmesinde zorluğa neden olmaktadır. GnRH modülatörleri ile medikal tedavi fertilité sonuçlarına olumlu etki etmektedir. Ablativ ve eksizyonel tedaviler düşük komplikasyon riskine sahiptir fakat fertilitéye olan olumlu etkileri tam olarak kanıtlanamamıştır. In-vitro modellemenin yapıldığı gelecek çalışmalar ile hastalığın mekanizması ve spesifik tedavilerin etkinliği daha iyi anlaşılabilir.

Table 1. Transvaginal ultrasound accuracy in diagnosing adenomyosis

First author, year	Overall accuracy		Ultrasound feature accuracy		
	Sensitivity (%)	Specificity (%)	US feature	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Sam, 2020	37	92	Bulky uterus	77	59
			Heterogeneous myometrium	75	57
			Myometrial cysts	33	89
			Streaky uterus	34	93
			Subendometrial echogenic striations	32	93
			Ill-definition of endometrial-myometrial interface	44	81
Liu, 2021	81	87	Asymmetrical thickening	44	79
			Myometrial cysts	54	93
			Hyperechoic islands	NA	NA
			Fan-shaped shadowing	NA	NA
			Echogenic subendometrial lines and buds	40	92
			Translesional vascularity	NA	NA
Da silva, 2021	31	91	JZ abnormalities	64	73
			Myometrial cysts	18	98
			Asymmetry of uterine wall	7	99
			Heterogeneous myometrium	82	19
			Hypoechoic linear striation	2	97
Zannoni, 2020	77	96	Globular uterus	11	72
			Globular shape	77	46
			Asymmetry	80	70
			Heterogeneous myometrium	100	7
			Poorly defined interface	85	56
			Fan-shaped striations	54	96
			Myometrial cysts	30	92
			Question mark sign	41	96
			Tenderness	69	65
			JZ at least -8 mm	40	99
			JZ interruption	70	88
ΔJZ	60	87			
Doppler	55	88			
Chapron, 2020	65-84	64-100	Asymmetric myometrial wall	57	72
			Myometrial cysts	72	63
			Hypoechoic linear striation	71	80
			Heterogeneous myometrium	86	61
			Poor definition JZ	59	80
			Question mark sign	75	92
			3D TVUS		
			Asymmetric myometrial wall	59	53
			Myometrial cysts	58	54
			Hypoechoic linear striation	53	61
			Heterogeneous myometrium	83	41
			Poor definition JZ	88	56

JZ, junctional zone; TVUS, transvaginal ultrasound.

Table 2. Reproductive outcomes among women with adenomyosis undergoing in-vitro fertilization

First author, year	Design	Study population	Number of subjects	Intervention	Live birth rate (%)	Clinical pregnancy rate (%)	Diagnosis of adenomyosis	Notes
Lan, 2021	Retrospective cohort	Adenomyosis undergoing IVF/ICSI cycle, fresh transfer	328 -212 with ultra-long GnRH-agonist -116 with long GnRH-agonist	Ultra-long GnRH-agonist protocol (long acting diphtherine 3.75 mg subcutaneously every month for 2-4 months) vs. long GnRH-agonist protocol (single dose diphtherine) In diffuse vs. focal adenomyosis	44 vs. 26, P=0.019	56 vs. 38, P=0.025	US findings of: enlarged globular uterine configuration, asymmetrical thickening of uterine walls, poor definition of junctional zone, heterogeneous myometrial texture, sub-endometrial myometrial striations and cysts	Equivocal US diagnosis confirmed with MRI Split groups into focal and diffuse adenomyosis Increased LBR and CP in women with diffuse adenomyosis using ultra-long GnRH-agonist; no difference was seen in focal adenomyosis group
Hou, 2020	Retrospective cohort	Adenomyosis undergoing first cycle of IVF/ICSI, fresh transfer, control with tubal infertility	3960 489 with adenomyosis 3471 controls	Adenomyosis ultra-long GnRH-agonist protocol (long acting triptorelin acetate every 28 days for ≥3 months before ovarian stimulation) vs. adenomyosis long GnRH-agonist protocol (daily short-acting triptorelin during the mid-luteal phase of the previous cycle)	52 vs. 38, P<0.001	64 vs. 51, P<0.001	Clinical symptoms (bleeding, pain); enlarged uterus; and ≥2 2D US findings: nondistinct endometrial-myometrial junction, asymmetric anterior and posterior myometrium, sub-endometrial myometrial striations, myometrial cysts and fibrosis, heterogeneous myometrial echotexture	Two 2D US performed to confirm diagnosis Compared with control group (tubal infertility undergoing long GnRH agonist protocol), adenomyosis with long protocol showed lower clinical pregnancy rate Compared with adenomyosis with long protocol, ultra-long protocol showed increased LBR and CP
Neal, 2020	Prospective cohort	Adenomyosis undergoing IVF, frozen euploid blastocyst transfer	648 99 with adenomyosis 549 without adenomyosis	Transfer single thawed euploid blastocyst in women with vs. without adenomyosis	70 vs. 67, P=0.57	80 vs. 75, P=0.29	3D US: global uterine enlargement, myometrial wall asymmetry, heterogeneous echogenicity, irregular junctional zone, myometrial cysts, fan-shaped shadowing and ill-defined myometrial lesions	3D US performed day prior to embryo transfer, with prevalence of adenomyosis 15.3% (99/648) Most women asymptomatic Diagnosis of adenomyosis required only one of seven features seen on US Three IVF protocols (oral estradiol 2 mg twice daily; natural cycle; GnRH agonist downregulation with leuprolide acetate 0.5 mg twice daily in luteal phase of prior cycle followed by oral estradiol 2 mg twice daily)
Chen, 2020	Retrospective cohort	Adenomyosis undergoing IVF/ICSI with fresh embryo transfer	374 (with adenomyosis)	Fresh embryo transfer using long GnRH-agonist protocol in patients with GnRH-agonist pretreatment (up to three monthly doses of triptorelin acetate 3.75 mg) vs. no pretreatment	21 vs. 38, P=0.028	28 vs. 41, P=0.019	US criteria: heterogeneous myometrial area, globular asymmetric uterus, irregular cystic spaces, myometrial linear striations, poorly defined endometrial-myometrial junction, asymmetry of anterior and posterior myometrium, abnormal echogenicity	Measured myometrial thickness during pretreatment and if thickened continued with up to 3 months of GnRH agonist pretreatment

Table 2 (Continued)

First author, year	Design	Study population	Number of subjects	Intervention	Live birth rate (%)	Clinical pregnancy rate (%)	Diagnosis of adenomyosis	Notes
Li, 2021	Retrospective	Adenomyosis undergoing IVF	341 (with adenomyosis)	Adenomyosis with GnRH-a pretreatment (leuprolide acetate 3.75 mg) vs. hormone replacement to prepare endometrium	24 vs. 24, P=0.74	41 vs. 43, P=0.72	2D US criteria: subjective enlargement of uterine corpus, asymmetric thickening of anterior and posterior myometrium, heterogeneous myometrium, hypoechoic striations, poorly defined endometrial-myometrial junction	Additional pretreatment with GnRH agonist (leuprolide acetate or triptorelin) in patients with larger uteri, with multiple monthly injections prior to receiving leuprolide in the cycle before transfer Wide variety of ovulation stimulation protocols
Wu, 2021	Retrospective	Adenomyosis undergoing IVF/ICSI	537 (with adenomyosis)	Adenomyosis with pretreatment with GnRH-agonist (goserelin 3.75 mg monthly) and frozen embryo transfer vs. ultra-long GnRH agonist (diphtherin 3.75 mg monthly for at least 3 months before ovarian stimulation) and fresh vs. long GnRH agonist (triptorelin depot or daily) and fresh	51 vs. 41 vs. 33.9, P=0.007	60 vs. 54 vs. 44, P=0.023	Clinical signs and US criteria: asymmetric uterine wall thickness, myometrial cysts, myometrial hyperechogenic islands, fan shaped shadowing, subendometrial lines and buds, translesional vascularity, irregular junctional zone, junctional zone interruption at multiple sites	At least two US criteria for diagnosis MRI performed for diagnosis if equivocal US In pretreatment and ultra-long group, GnRH agonist was administered for at least 3 months and up to 4 months if anteroposterior diameter >70mm Most subjects in pretreatment and ultra-long groups received 3 months GnRH agonist before transfer

GnRH, gonadotropin-releasing hormone; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IVF, in vitro fertilization; JZ, junctional zone; TVUS, transvaginal ultrasound.

PRETERM DOĞUMUN ÖNLENMESİ

Özetleyen: **Dr. Verda ALPAY TÜRK**

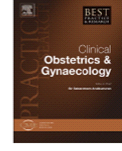
Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039310>



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Best Practice & Research Clinical
Obstetrics and Gynaecology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bpobgyn



Preterm birth prevention

Eduardo B. da Fonseca^{a, c, *, 1}, Rievani Damião^{a, c, 1},
Daniela Aires Moreira^{b, c, 1}

^a Ob/Gyn Department, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil

^b University of Medical Science, João Pessoa, Paraíba, Brazil

^c Maternal Fetal Medicine Group, Nova Diagnóstico por Imagem, Brazil

Özet

Preterm doğum, dünya genelinde gebeliklerin yaklaşık %12'sinde izlenir ve neonatal morbidite ile mortalitenin asıl nedenidir. Preterm eylem ile başvuran gebeliklerin kortikosteroidler ve antibiyotikler ile semptomatik tedavisi neonatal sonuçları iyileştirmiş ancak preterm doğum sıklığını azaltmamıştır. Preterm doğum öyküsü olan ve rutin transvajinal ultrasonda kısa serviks saptanan hastalarda profilaktik progesteron kullanımının preterm doğum sıklığını azaltabileceği gösterilmiştir. Bu derlemede preterm doğumu önlemede progesteronun etkinliğini gösteren kanıtlar özetlenmiştir.

Giriş

Preterm doğum, Dünya Sağlık Örgütü tarafından tamamlanmış 37. Gebelik haftası tamamlanmadan önce doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlanmıştır. Bu doğumların yaklaşık %85'i orta (32-33 hafta) ve geç (34-36 hafta) preterm bebekleri, %10'u çok preterm (28-31 hafta) bebekleri ve %5'i ileri derecede (ekstrem) (<28 hafta) preterm bebekleri kapsamaktadır. Her yıl yaklaşık 1 milyon bebek prematüriteden ölmekte ve hayatta kalanların çoğu engelli olarak yaşamaktadır. Dünya çapında, 15 milyon bebek preterm doğmuştur ve son 20 yılda tüm ülkelerde preterm doğum oranı artarak %11 düzeyine ulaşmıştır.

Birleşik Devletler'de preterm doğum oranı tekil gebeliklerde %9,7 iken ikizlerde %56,6 düzeyindedir ve tekil gebeliklerde 32 haftadan önce doğum oranı %1,5 iken ikiz gebeliklerde bu oran %11,3'tür. Ayrıca ikiz doğum oranı genel olarak artma eğilimi göstermektedir ve %3'e ulaşmıştır.

Preterm doğum, neonatal mortalite, uzun dönem morbidite ve sağlık ekonomisi açısından büyük bir halk sağlığı sorunudur. Gebelik haftası ilerledikçe sağ kalımın ve nörolojik prognozun iyileştiği bilinmektedir. 25 haftada doğan bebeklerde taburcu olmadan ölme riski %40'tır, hayatta kalanların %45'inde orta-ağır engeller olması beklenmektedir; buna karşılık 32 haftada doğanlarda sağ kalım şansı %98'dir ve 2 yaşında serebral palsi görülme riski yalnızca %4, nörogelişimsel gerilik izlenme riski ise %8 düzeyindedir. Bu nedenle, prematüritenin ekonomik yükü başlangıçtaki yenidoğan yoğun bakım ünitesi masrafları ile ilişkili olduğu kadar, uzun dönem artmış medikal, sosyal ve özel eğitim hizmetlerinin kullanımı ve ekonomik üretkenliğin azalması ile de ilişkilidir.

TJODist Bülteni

Gebeliğin orta döneminde transvajinal ultrason ile serviks uzunluğunun (CL) ölçümü, hem tekil hem ikiz gebeliklerde preterm doğum oranını öngörmede faydalı bir yöntem olduğunu gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Son on yılda, yüksek riskli tekil gebeliklerde progesteron uygulamasının preterm doğum oranını yarı yarıya azalttığını gösteren pek çok çalışma yapılmıştır.

Yakın döneme kadar, preterm doğumun önlenmesi zorlu bir hedefti. Ancak, şu anda üzerine konuşulabilecek en az üç yeni silahımız var: progesteron, serklaj ve vajinal pesser. Bu derlemede, ikinci trimester CL değerlendirmesi ile yüksek riskli grupta preterm doğum riskinin belirlenmesi ile asemptomatik tekil ve ikiz gebeliklerde progesteron endikasyonlarına odaklanılacaktır.

Yüksek riskli grupta preterm doğumun saptanmasında sonografik servikal uzunluk ölçümünün rolü

Spontan preterm doğumun antenatal taramasında kullanılan geleneksel yöntem, yaş, ırk, sigara kullanımı ve obstetrik öykü gibi maternal özelliklerin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu maternal faktörlere göre gebelerin yüksek veya düşük riskli olarak sınıflandırılmasını hedefleyen risk skorlama sistemleri, düşük saptama ve yüksek yanlış pozitiflik oranlarına sahiptir. Yüksek riskli gebelerin saptanmasında alternatif bir yöntem 20-24. gebelik haftasında transvajinal ultrason ile CL ölçümü yapılmasıdır. Hem tekil hem ikiz gebeliklerde, erken spontan doğum olasılığı gebeliğin ikinci trimesterinde transvajinal ultrason ile CL ölçümü yapılarak öngörülebilir.

Tekil gebelikler

Kimi çalışmalarda erken doğum riskinin serviks uzunluğu ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir, CL kısaltıkça erken doğum riski artmaktadır; CL 60 mm iken erken doğum oranı %0,2, 25 mm'de %1,1'e, 15 mm'de %4'e, 5 mm'de %78'e yükselmektedir.

7861 gebeyi içeren büyük bir çalışmada midtrimesterde CL ölçümünün 35 haftadan önce doğumu saptama oranı %34, yanlış pozitiflik oranı yalnızca %5 olarak bildirilmiştir. 58807 gebeyi içeren çok merkezli bir çalışmada, 20 ile 24 + 6/7 hafta gebeliklerde transvajinal ultrason ile ölçülen CL değerlerinin dağılımı yapılmış ve ortalama değer 36 olarak bulunmuştur. Kadınların %10'unda CL 25 mm veya altında, %5'inde 20 mm veya altında, %1'inde ise 15 mm veya altında saptanmıştır. Bu cut-off değerlerine göre, 32 haftadan önce spontan erken doğum için saptama oranları sırasıyla %35, %48 ve %55'tir. Ayrıca CL \leq 15 mm olan olgular, 34 haftadan önceki doğumların %25,8'ini, CL 16-25 mm olan olgular ise 34 haftadan önceki erken doğumların %20,4'ünü oluşturmaktadır.

İkiz gebelikler

İkiz gebeliklerde erken doğum oranı %10, buna karşılık tekil gebeliklerde %1-2'dir. İkiz gebeliklerde de erken doğum oranı CL ile ters orantılıdır, CL 10 mm iken erken doğum oranı %66, 20 mm iken %24, 25 mm iken %12 ve 40 mm iken %1'in altındadır. Ortalama CL 35 mm'dir ve kadınların yaklaşık %16'sında CL 25 mm veya altında, %8'inde 20 mm veya altında, %5'inde ise 15 mm ve altındadır. Bu cut-off değerleri kullanıldığında, spontan erken doğum için saptama oranları sırasıyla %67, %49 ve %35'tir. Gebeliğin ikinci trimesterinde tek bir CL ölçümü spontan preterm doğumun öngörüsü için duyarlı bir belirteçtir ve riskin bireyselleştirilerek yönetilmesini mümkün kılar.

Kısa serviks uzunluğu için üniversal tarama

Spontan erken doğum öyküsü olmayan ancak 24 hafta ve öncesinde kısa serviks saptanan gebeliklerde vajinal progesteron kullanımının önerilmesi, 18-24 haftada üniversal olarak CL ölçümü yapılması sorusunu gündeme getirmiştir. Yanıt karmaşıktır ve üç sorun taşımaktadır: İlk olarak, genel popülasyonda 24 haftadan önce 10-20 mm arası ölçülen kısa serviksin düşük prevalansı göz önüne alındığında, bir erken doğumu

TJODist Bülteni

önlemek için 400 ila 588 arası gebenin taranması gerekmektedir. İkinci olarak, böyle bir tarama politikasının yaygınlaştırılması, transvajinal ultrasonda CL ölçümü için kalite standartlarının geliştirilmesini gerektirir. Üçüncü olarak, yönetim kriterlerinin esnetilmesiyle 18-24 hafta dışında tekrarlayan ultrason ölçümleri, sınır değerlerin dışındaki CL ölçümlerinde tedavi verilmesi, kısa CL durumunda kanıtlanmamış müdahalelerin uygulanması ve böylece intramüsküler 17P enjeksiyonu ile olası arzu edilmeyen sonuçların görülmesi gibi durumların gelişme riski bulunmaktadır.

Gerçekte, transvajinal ultrason ile CL ölçümü erken doğumun önlenmesinde etkin bir tarama testidir ve CL, etkin bir tarama testi için gereken tüm kriterleri karşılamaktadır. Tüm uluslararası dernekler açıkça rutin CL taramasını önermese de hepsi böyle bir taramayı makul bulmaktadır. ACOG ve SMFM bu tarama stratejisinin düşünülebileceğini söylemektedir. FIGO ise, tüm gebelerin midtrimesterde transvajinal ultrasonografik CL ölçümü ile üniversal olarak taranmasının güvenli olduğunu ve böylece kısa serviks saptanan hastalarda erken doğum olasılığını azaltmak için yapılacak bir müdahale olduğunu belirtmektedir.

CL ölçümü obstetrik sonografi ile uğraşanlar için zaten bilinen bir tekniktir, ultrason rutin olarak tüm gelişmiş ülkelerde maternal polikliniklerde mevcut bir araçtır ve çalışmalarda transvajinal ultrasonun maliyet-etkin ve tüm gebeler için kabul edilebilir olduğu gösterilmiştir. Biz de tüm ülkelerde servikal uzunluk programlarının vakit kaybetmeden yerleştirilmesi konusuna katılıyoruz.

Kısa serviks saptanan hastalarda progesteron verilmesinin nedeni

Progesteronun miyometriyum, koryoamniyotik membranlar ve uterin serviks üzerinde biyolojik etkileri vardır. Progesteronun çekilmesi veya progesteron aktivitesinde azalma, servikal olgunlaşmanın kontrol mekanizmasında anahtar rolü taşımaktadır.

Midtrimesterde ve termde antiprogesterin ajanlar servikal olgunlaşmayı indükler, bununla birlikte her zaman miyometriyal aktivitede değişiklik olması gerekmez; bu ajanlara yanıt ilerleyen gebelik haftasıyla artar. Ancak, progesteron etkisinin bloke olmasının hangi mekanizmayla servikal değişiklikleri indüklediği tam bilinmemektedir. Progesteron etkisinde bir azalma büyük olasılıkla inflamasyon mediyatörlerini indükleyerek servikal değişiklikleri başlatmaktadır.

Yanıtlanmamış diğer bir soru da, dolaşımında zaten yüksek konsantrasyonda progesteron olan gebe kadınlara progesteron desteği verilmesinin neden terapötik bir etki yarattığıdır. Aslında, gebelerde dolaşımdaki progesteron konsantrasyonunun, progesteron reseptörlerini satüre etmek için gerekenden fazlası olduğu düşünülmektedir. Ancak, bu biyokimyasal çıkarımlar, progesteronun nükleer reseptörlerinden bağımsız etki mekanizmaları olduğunun anlaşılmasından önce geliştirilmiştir. İnsanlarda spontan partüriyon zamanında progesteron konsantrasyonlarındaki değişimlerin lokal olarak gerçekleşiyor olması ve sistemik dolaşımda bunun etkisinin görülüyor olması da mümkündür.

2003-2020 yılları arasında, erken doğumun önlenmesinde progesteronların (vajinal progesteron ve 17-alfa-hidroksiprogesteron kaproat (17-OHP-C)) etkisini karşılaştıran çok sayıda randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Bunlar farklı yollardan (oral, vajinal ve intramüsküler) uygulanabilir, ancak en iyi yaklaşım vajinal yoldan uygulanması olacaktır. Bunun sebebi, ilk olarak uterusta daha yüksek konsantrasyonlara ulaşılabilmesi, ikinci olarak "ilk uterin geçiş etkisi" ve üçüncü olarak da oral yol tercih edildiğinde görülen kusma, baş ağrısı, uyku hali gibi istenmeyen yan etkilerin görülmemesidir.

Vajinal progesteron ile 17-OHP-C'in etkisi aynı değildir. Vajinal progesteron, erken doğum öyküsü olan ve 25 mm veya altında kısa serviksi olan hastalarda endikedir. 17-OHP-C ise, midtrimesterde kısa serviks izlenen gebelerde etkili değildir. Ek olarak, yakın tarihli bir randomize kontrollü çalışmada erken doğum öyküsü olan hastalarda da etkili bulunmamıştır. Bu nedenle, FDA danışma komitesi, 17-OHP-C'in piyasadan çekilmesini önermiştir.

Kısa serviks izlenen asemptomatik tekil gebelerde progesteron kullanımı

Randomize kontrollü çalışma ve metaanalizlerden elde edilen sonuçların progesteron kullanımının spontan erken doğum oranını azalttığını göstermesi, bu gebelik komplikasyonu için toplum tabanlı tarama yapılmasının mantığını oluşturmuştur.

Çok kısa (15 mm veya altı) serviksi olan gebelerin dahil edildiği bir Avrupa çalışmasında, günlük 200 mg mikronize vajinal progesteron ile tedavi edilen hastalarda, plasebo verilenlere kıyasla erken doğum riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, mikronize vajinal progesteron kullanımı, istatistiksel olarak anlamlı biçimde neonatal sepsis riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Başka bir randomize kontrollü çalışmada da, 19 hafta ile 23+6/7 hafta arası gebeliği olan ve serviks uzunluğu 10-20 mm olan asemptomatik hastalarda günlük 90 mg vajinal progesteron jel kullanımının 33 hafta öncesi doğumları %45 oranında azalttığı gösterilmiştir. Vajinal progesteron, 28 hafta ve 35 hafta öncesi doğumları, bunun yanı sıra respiratuar distres sendromu, tüm neonatal morbidite veya mortalite durumlarını ve <1500 gr doğum ağırlığı olan bebeklerin oranını da anlamlı biçimde azaltmıştır.

Bu veriler vajinal progesteronun, kısa serviksi olan kadınlarda bebeklerle ilişkili sonuçları iyileştirdiğini ispatlamaktadır.

Pek çok sistematik derlemede, midtrimester ultrasonunda kısa serviks saptanan hastalarda, vajinal progesteronun erken doğum ile neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkin ve güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir. 25. gebelik haftasından önce CL 25 mm ve altında olan hastalarda vajinal progesteron uygulaması 28 ve 35 haftadan önce erken doğum, respiratuar distres sendromu, toplam neonatal morbidite ve mortalite, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ve mekanik ventilasyon oranlarında azalma ile ilişkilidir. Bu yararlı etkiler, erken doğum öyküsü olan ve olmayan tüm tekil gebeliklerde, kısa serviksin derecesinden bağımsız olarak (<10 mm, 10-20 mm veya 21-25 mm) görülmüştür.

Kısa serviks izlenen asemptomatik ikiz gebelerde progesteron kullanımı

Kısa serviksi olan asemptomatik gebelerde geniş randomize kontrollü çalışmalar eksik olsa da kısıtlı sayıdaki metaanalizde umut verici sonuçlar izlenmiştir. Vajinal progesteron 33 hafta öncesi erken doğum riskinde anlamlı azalma ile ilişkili bulunmuştur. Buna ek olarak, neonatal ölüm, respiratuar distres sendromu, toplam neonatal morbidite ve mekanik ventilasyon ihtiyacı oranları da azalmıştır.

Daha yakın dönemde, EVENTS isiminde bir randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre, vajinal progesteronun CL <30 mm olan hastalarda 32 hafta önce spontan doğum riskini azaltabileceği, ancak CL ≥30 mm olanlarda bu riski artırabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları ikiz gebelerde seçim yapmaksızın vajinal progesteron kullanılmamasını, ancak kısa CL olanlarda kullanılmasını gerektirdiğini doğrulamıştır. Randomize kontrollü çalışmalar bu grup üzerine yoğunlaşmalıdır.

Kısa serviks uzunluğu olan hastalarda progesteron ve serklajın karşılaştırılması

Kısa CL saptandığında erken doğumu önlemek için en çok kullanılan klinik yaklaşım servikal serklaj olmuştur. Serklaj endikasyonları literatürde değişkendir, ancak şu şekilde özetlenebilir: (a) öykü endikasyonu serklaj: kötü obstetrik anamnez varlığında (3 veya daha fazla erken doğum ya da ikinci trimester kayıp); (b) ultrason endikasyonlu serklaj: kısa CL olan hastalar için ve (c) fizik muayene endikasyonlu serklaj: serviksin manüel muayenesinde servikal dilatasyon izlenmesi.

TJODist Bülteni

Bir çalışmada, midtrimesterde CL 15 mm veya altında olan hastalarda serklaj ve ekspektan yaklaşımın sonuçları karşılaştırılmış, iki grup arasında 33 hafta öncesi doğum oranı benzer bulunmuş ve perinatal veya maternal morbidite ya da mortalite açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Başka bir çalışmada, erken doğum öyküsü ve transvajinal ultrasonda CL <25 mm olan hastalar arasında, serklaj grubunda 35 hafta öncesi doğum oranı %23, serklaj yapılmayan grupta ise %39 olarak bulunmuştur. 32 hafta öncesi erken doğum oranları da anlamlı biçimde azalmıştır. Bu nedenle, midtrimesterde kısa CL izlenen hastalarda serklaj endikasyonu, erken doğum öyküsü olanlarla sınırlandırılmalıdır.

Daha yakın tarihte, 2018'de yayınlanmış bir metaanalizde vajinal progesteron ve serklaj, (a) tekil, (b) spontan erken doğum öyküsü olan ve (c) sonografik olarak <25 mm kısa serviksi olan hastalarda erken doğumu ve olumsuz perinatal sonuçları önlemede eşit derecede etkili bulunmuştur.

Elimizdeki tüm sonuçlara göre, her iki tedavi de erken doğumu önlemede ve perinatal sonuçları iyileştirmede, tekil, erken doğum öyküsü ve midtrimesterde kısa serviksi olan gebelerde eşit derecede etkindir. Tedavi seçimi, olumsuz yan etkilere, müdahalenin maliyet-etkinliğine ve hekimin/hastanın tercihine göre bireyselleştirilmelidir.

Sonuç

Kısa serviks varlığında profilaktik progesteron uygulaması erken doğum insidansını azaltır. Vajinal progesteron neonatal morbiditede, erken doğum sıklığında, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranı ve süresinde azalma ile ilişkilidir. Klinik olarak uygulanan doğal progesteron ile konjenital malformasyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

FIGO, midtrimesterde transvajinal ultrason ile CL ölçümünün üniversal olarak tüm gebelere yapılmasını ve kısa CL ölçülenlere profilaktik progesteron başlanmasını önermektedir. CL ölçümü halihazırda tüm obstetrik sonografi yapan kadın doğum hekimleri tarafından bilinen bir uygulamadır. Ultrason tüm gelişmiş ülkelerin maternal polikliniklerinde bulunduğu ve transvajinal ultrason tüm gebeler tarafından kabul edilebilir olduğu için, üniversal CL ölçümü gelişmiş ülkelerde uygulanabilecek en doğru yaklaşımdır.

Erken doğumun önlenmesi için profilaktik progesteron uygulaması, erken doğum öyküsü olan ve midtrimester taramada 25 mm veya altında kısa serviks izlenen gebelere yapılmalıdır. Erken doğum öyküsü olan ve bu gebelikte kısa serviks (<25 mm) izlenen tekil gebeliklerde serklaj ve vajinal progesteron etkin tedavilerdir. Ancak hangi tedavinin tercih edileceği hekimin/hastanın tercihlerine bağlıdır. Son olarak, CL 25 mm veya altında olan ikiz gebeliklerde rutin progesteron kullanımı desteklenmektedir. Ancak bu kanıtın doğrulanması için ilave randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

MEMORY ÇALIŞMASI: ERKEN EVRE SERVİKS KANSERİ TEDAVİSİNDE MİNİMAL İNVAZİV CERRAHİ İLE AÇIK CERRAHİNİN KARŞILAŞTIRILDIĞI ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA: SAĞKALIM SONUÇLARI

THE MEMORY STUDY: MULTICENTER STUDY OF MINIMALLY INVASIVE SURGERY VERSUS OPEN RADICAL HYSTERECTOMY IN THE MANAGEMENT OF EARLY-STAGE CERVICAL CANCER: SURVIVAL OUTCOMES

Özetleyen: **Dr. Yağmur MİNARECİ**

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35879128>

Öne çıkanlar:

- Erken evre serviks kanserinde minimal invaziv cerrahi (MİC), açık radikal histerektomiye kıyasla sonuçları tehlikeye atmamaktadır.
- Bulgularımız, erken evre serviks kanserinde açık cerrahiye destekleyen Servikal Kansere Laparoskopik Yaklaşım (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer/LACC) çalışmasının bulguları ile çelişmektedir.
- Amerikan Ulusal Kanser Ağı (NCCN) kılavuzu LACC çalışması baz alınarak değiştirildiğinden, kadınlar MİC ile gerçekleştirilen radikal histerektominin faydalarını kaçırabilir.

Giriş

Laparotomi ile gerçekleştirilen radikal histerektomi, 100 yıldan fazla zamandır erken evre serviks kanseri için standart cerrahi tedavi yaklaşımı olmuştur. Nezhat ve ark, laparoskopik total radikal histerektomi ile ilgili ilk makaleyi 1992'de yayınlamıştır. O zamandan beri, çok sayıda retrospektif çalışma, (ister robotik, ister laparoskopik olsun) minimal invaziv cerrahinin (MİC), açık cerrahiye kıyasla, benzer onkolojik sonuçlarla ve daha iyi peri-operatif kazanımlarla ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Ramirez ve ark tarafından yapılan, her iki cerrahi yaklaşımı karşılaştıran ilk ve tek randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) sonuçları 2018'de yayınlanmıştır. Buna göre, servikal kanserde laparoskopik yaklaşım (LACC) çalışmasının sonuçları, MİC'in açık cerrahiden daha olumsuz sonuçlarla birlikteliğini, daha kötü üç yıllık hastalısız sağkalım ve genel sağkalım (GS) sonuçları ile ilişkisini ortaya koydu. LACC çalışmasından elde edilen ikincil sonuçlara ilişkin sonraki raporlar, peri-operatif komplikasyonların yanı sıra yaşam kalitesinin de MİC kolunda daha iyi olmadığını kaydetti. Bu makale yayımlandıktan sonra, retrospektif tasarımlı tek veya çok merkezli birçok çalışma, benzer ilerlemesiz sağkalım (İS) sonuçları bildirmiştir ve bunlardan bazılarının sonuçları, GS açısından da benzerdir. Bununla birlikte, diğer başka retrospektif çalışmalardan elde edilen bulgular, MİC'te açık cerrahiye kıyasla artmış risk taşıyan onkolojik sonuçlar göstermemiştir. LACC çalışmasının sonuçları, bir muhalefetle karşılaşırsa da, Amerikan Ulusal Kanser Ağı (NCCN) ve diğer birçok bilimsel organizasyon, radikal histerektomi için tercih edilen ve standart yaklaşımın açık cerrahi olması gerektiğini belirterek, çalışmanın bulgularına uygun olarak kılavuzlarını değiştirmiştir. LACC çalışmasının bulgularından bağımsız olarak, MİC'in rolüyle ilgili olarak hala cevaplanmamış birçok soru vardır. Bu çalışma, ABD ve Kanada'daki bir grup MİC konusunda deneyimli jinekolojik onkolog tarafından gerçekleştirilmiş olup, erken evre serviks kanserinde MİC ve açık radikal histerektominin onkolojik sonuçlarını değerlendirmektedir.

Metod

Mevcut çalışma; Ocak 2007– Aralık 2016 arasında FIGO (2009) evre IA1'den (lenfovasküler alan invazyonu (LVAI) olan hastalar) evre IB1'e servikal karsinomu olan hastaları kapsayan, ABD ve Kanada'daki 15 ayrı merkezce yürütülmüş retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Çalışmada yer alan tüm cerrahlar, jinekolojik malignite tanısı almış hastaların yönetiminde, ister robotik ister laparoskopik olsun, MİC yaklaşımında deneyime sahip, tecrübeli jinekolojik onkologlardan oluşmakta idi. Histopatolojik olarak; skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve adenoskuamöz karsinom çalışmaya dahil edilirken, nöroendokrin tümörler ve gastrik tip adenokarsinomlar elendi. Tüm hastalara ilk tedavi olarak, radikal histerektomi uygulandı. Her ne sebeple olursa olsun, cerrahi öncesi radyoterapi ve/veya kemoterapi alan hastalar ile fertilitte koruyucu cerrahi

uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. MİC grubunda yer alıp, açık cerrahi dönüşmek durumunda kalınan vakalar, MİC grubunda değerlendirildi. İntra-operatif komplikasyonlar ameliyat esnasında olanlar ve ameliyat sonrası komplikasyonlar ise ameliyattan ≤ 30 gün sonra bildirilenler idi. Tümör boyutu, radikal histerektomi piyesinde patoloj tarafından mikroskopik veya makroskopik olarak ölçülen servikal lezyonun en büyük çapı olarak tanımlandı. İlerlemesiz sağkalım (İS), ameliyat tarihinden hastalığın ilk klinik ilerleme bulgusuna veya ölüme kadar (hangisi önce olursa) geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım (GS), ameliyat tarihinden itibaren herhangi bir nedenden ölüme veya son takip tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Medyan sağkalım ve sağkalım oranı Kaplan-Meyer yöntemi kullanılarak elde edildi. Analizlerde, p değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuç

15 katılımcı merkezden toplanan 1093 hastanın, 715'i (%65) MİC ve 378'i (%35) açık cerrahi yaklaşımı ile tedavi edildi. MİC grubundaki hastalarının 558'ine (%78) robotik cerrahi yapılırken, 157'sine (%22) laparoskopik cerrahi uygulandı. MİC'den açık cerrahiye geçiş 16 hastada (%2,2) gerçekleşti. Tümör boyutu, histerektomi piyesinde rezidü tümör varlığı, FIGO evresi, lenf nodu pozitifliği, LVAI varlığı ve adjuvan tedavi kullanımı açısından gruplar arasında bir eşitsizlik vardı (Tablo 1). Ortanca tahmini kan kaybı, açık cerrahi grubunda 300 mL (değer aralığı, 50-3000 mL) iken, MİC grubunda 100 mL (değer aralığı, 0-2500 mL) olarak saptandı ($P < 0,001$). Ortanca hastanede kalış süresi; MİC grubunda bir gün (değer aralığı, 0-29 gün) ve açık cerrahi grubunda dört gün (değer aralığı, 1-17 gün) idi ($P < 0,001$). Ortanca ameliyat süreleri, MİC grubunda 222 dakika (değer aralığı, 65-562 dakika) ve açık cerrahi grubunda 205 dakika (değer aralığı, 69-381 dakika) idi ($P = 0.05$). Genel komplikasyon oranları (ameliyat esnasında, ameliyat sonrası veya her ikisi) benzerdi ($P = 0.39$). 1093 hastanın 18'inin dosyasındaki eksik veri nedeniyle, İS analizleri için 1075 hasta değerlendirmeye alındı (Tablo 2). 120 hastada hastalık ilerlemesi söz konusu oldu, ayrıca 14 hasta, hastalığın ilerlemesinden önce kaybedildi. 941 İS'li hasta için ortalama takip süresi 42,8 aydı (değer aralığı, 0-149,5 ay). Şekil 1, MİC ve açık cerrahi grupları arasındaki İS için Kaplan-Meyer analizini göstermektedir. MİC grubu için 3 yıllık İS oranı %89 (%95 GA: %84,9-92) iken, açık cerrahi için bu oran %87,9 (%95 GA: %84,9-90,4) olmuştur (HR, 0,92; %95 GA: 0,66-1,27; $P = 0.6$). Çok değişkenli analizde, cerrahi yaklaşım İS ile ilişkili değildi (HR, 0.70; %95 GA: 0.47-1.03; $P = 0.07$). FIGO evresi (IA/IB), sınır pozitifliği ve tümör boyutu bağımsız olarak İS ile ilişkiliydi. 1093 hastanın 19'inin dosyasındaki eksik veri nedeniyle, GS analizleri için 1074 hasta değerlendirmeye alındı (Tablo 3). Bu 1074 hastadan 62'si kaybedildi. Hayatta olan 1012 hasta için ortalama takip süresi 43.1 ay (değer aralığı: 0-149.5 ay) idi. Şekil 2, MİC ve açık cerrahi grupları arasındaki GS için Kaplan-Meyer analizini göstermektedir. MİC grubunda üç yıllık GS oranı %95.8 (%95 GA: %93,6-97,2) iken, açık cerrahi grubunda %96.6 (%95GA: %93,8-98,2) olarak saptandı (HR, 1.05; 95% CI: 0.66-1.67; $P = 0.8$). Çok değişkenli analizde cerrahi yaklaşım GS ile ilişkili bulunmadı (HR, 0,81; %95 GA: 0,43-1,52; $P = 0,5$). Cerrahi sınır pozitifliği ve tümör boyutu bağımsız olarak GS ile ilişkiliydi.

Tartışma

Bulgularımız, evre IA1 ila IB1 servikal karsinomu olan hastaların tedavisinde, MİC ve açık cerrahi ile yapılan radikal histerektomi karşılaştırıldığında; MİC yaklaşımının olumsuz onkolojik sonuçlarla ilişkili görünmediğini saptamış ve her iki yaklaşımda da benzer İS ve GS süreleri gösterilmiştir. MİC grubundaki ortalama takip süresi de açık cerrahi grubundan daha kısaydı (sırasıyla 38.5 aya karşılık 54.98 ay). Son yıllarda daha fazla hasta MİC yaklaşımı seçtiğinden, bu bulgu kısmen retrospektif bir çalışmanın doğal doğası ile ilgilidir. Ayrıca, takip sürelerinin aralığı bu iki grup arasında benzerdir (sırasıyla 0,03-149 ve 0,03-145 ay). 1992'de bildirilen ilk laparoskopik radikal histerektominin başarısından ve benzer onkolojik sonuçlarla, iyileştirilmiş peri-operatif sonuçların örtüşüğünü doğrulayan çok sayıda ardışık retrospektif serilerden sonra, MİC ile gerçekleştirilen radikal histerektomiye duyulan ilgi, endometriyal kanserli hastalardaki daha iyi perioperatif sonuçlar ile artmış yaşam kalitesi ve açık cerrahi ile eş değerdeki onkolojik sonuçları gösteren RKÇ'ler tarafından daha da güçlendi. Bu olumlu bulgular göz önüne alındığında, MİC ile yapılan radikal histerektomi, birçok kılavuz tarafından uygulanabilir bir yaklaşım olarak kabul edildi.

TJODist Bülteni

Öte yandan, LACC çalışmasının 2018'de yayınlanmış bulguları, açık cerrahi yaklaşımla karşılaştırıldığında, MİC'in İS açısından daha olumlu sonuçları olmadığı, daha düşük yan etkilerle sonuçlanmadığı ve yaşam kalitesini iyileştirmediğini göstermiştir. Bununla birlikte, %95 güven aralığı önceden belirlenmiş eş değerlilik sınırlarını içerdiğinden, bu sonuçlar yetersiz olarak değerlendirilebilir. Ayrıca, ikincil son nokta analizleri, MİC yaklaşımının daha yüksek lokal başarısızlık (nüks) oranları ve düşük GS ile ilişkili olabileceğini öne sürdü. Sonuç olarak, NCCN ve birçok bilimsel organizasyon, radikal histerektomi için tercih edilen ve standart yaklaşımın laparotomi olması gerektiğini yansıtabilecek şekilde kılavuzlarını değiştirdi. Bununla birlikte, LACC çalışmasının bulguları hakkında mantıklı tartışmalar vardır. Bunlardan biri, LACC çalışmasının açık kolu, böyle bir kohort için şimdiye kadar bildirilen en iyi sonuçlara sahipti. Muhtemelen buna en büyük potansiyel katkıda bulunan faktör, MİC yaklaşımı uygulanan kadınlarda temel onkolojik tümör muhafazası ve parçalanmama ilkesine uyulmamasıydı. Ayrıca, LACC çalışması, tasarım olarak gerçekten etkili bir çalışma olsa da, bu sonuçların her cerraha ve herhangi bir serviks kanseri evresine sahip tüm hastalara uygulanmasında dış faktörler dikkatle düşünülmelidir. LACC çalışmasının açık cerrahi kolundaki 4,5 yıllık İS oranı %96,5 iken, MİC kolunda %86 idi.

Açık koldaki bu sonuç, çalışma tasarımı sırasında önceden belirlenen %90'lık beklenen sonuçtan çok daha yüksekti. LACC çalışmasının açık cerrahi kolunun neden beklenenden çok daha iyi performans gösterdiği açık değildir. LACC çalışmasından bu yana yayınlanan, hem destekleyici hem de destekleyici olmayan birçok retrospektif çalışmanın neredeyse tamamı, 4,5-5 yıllık İS veya hastaliksız sağkalım oranlarını yaklaşık %90 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda, açık cerrahi grubu için üç yıllık İS oranı, bahsi geçen diğer çalışmalarla uyum sağlayacak şekilde, %89'du. Literatürde, LACC çalışmasının bulgularına benzer bulgulara sahip ve genellikle "doğrulamayı" olarak kabul edilen, birçok retrospektif yayın vardır. Bununla birlikte, LACC çalışması bulgularını doğrulamayan geniş popülasyona dayalı çalışmalar da mevcuttur. Hollanda'da radikal histerektomi geçiren tüm serviks kanserli hastaları kapsayan Hollanda Kanseri Merkezi'nin bir analizi, açık cerrahiye kıyasla MİC ile daha kötü sonuçlar olduğunu göstermemiştir. Çalışmanın açık cerrahi kolu için beş yıllık İS oranı %89 iken, MİC kolu için %90'dı. Benzer şekilde, İsveç Jinekolojik Kanseri Merkezinin bir analizi de; MİC ve açık cerrahi için benzer onkolojik sonuçlar kaydetti ve açık cerrahi grubunda beş yıllık hastaliksız sağkalım oranı sadece %85 idi. Birden fazla büyük merkez ve deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirilen çalışmamız, Hollanda ve İsveç verileri ile de uyumlu idi. LACC çalışmasının sonuçları için, istatistiksel bir olasılık hatası söz konusu değilse, geriye en olası açıklamalardan biri, MİC yaklaşımıyla radikal histerektomi gerçekleştiren birçok cerrahın, temel cerrahi onkolojik ilke olan tümörün muhafazası ve parçalanmaması hususunun önemini gözden kaçırmış olabileceğidir. İntraperitoneal maruziyetten kaçınarak tümör muhafazasının önemi birçok yazar tarafından bildirilmiştir.

Bu, açık cerrahi yaklaşımda vajinanın kolpotomiden önce kleplendiği düşünüldüğünde anlamlıdır.

Çalışmanın güçlü yönlerinden biri, birden fazla merkezde görülen tüm hastaları kapsamasıdır. Bu çalışma, seçim ve bilgi tespitinin potansiyel önyargıları ile ilişkili olan retrospektif doğasıyla sınırlıdır. Ancak bu durum, yüksek etki faktörlü dergilerde LACC çalışmasının bulgularını doğrulayan birçok retrospektif çalışma için geçerlidir. Çalışmamızın bir sınırlaması da, olguların büyük çoğunluğu manipülatör kullanılarak ve intrakorporeal kolpotomi ile yapıldığından, manipülatör kullanımı veya kolpotomi yöntemi hakkında yorum yapılamıyor olmasıdır. Ayrıca kaç vakaya cerrahi öncesinde konizasyon yapıldığı hakkında da bilgimiz yoktur. Özetle, deneyimli jinekolojik onkologlar tarafından MİC yaklaşımıyla radikal histerektomi geçirmiş hastalarda, daha kötü onkolojik sonuçlara rastlamadık. Bununla birlikte, retrospektif bir analiz sonuçlarının, prospektif bir RKÇ'nin sonuçlarından üstün olmadığını kabul ediyoruz. Ancak, 'gerçek dünyadaki' çalışmamızın ve bulgularımızın, diğer çalışmaların sonuçlarıyla birlikte, LACC çalışmasının bulguları hakkında bazı şüpheler uyandırdığını ve cerrahlar arası sonuçlardaki değişkenliği vurguladığını düşünüyoruz.

Table 1

Baseline clinicopathologic characteristics and perioperative outcomes of the MIS and OPEN cohorts.

Characteristic	Overall (N = 1093)	MIS (N = 715)	OPEN (N = 378)	P value (MIS v OPEN)
Age, years	44 (22-87)	44 (22-87)	43 (22-5)	0.1
Missing data (n)	1	1	-	
BMI, kg/m ²	27 (16-58.6)	27 (17-58.6)	26.7 (16.6-51.9)	0.8
Missing data (n)	52	21	31	
2009 FIGO stage				<0.001
IA1 (LVSI)/IA2	187 (17)	147 (21)	40 (11)	
IB1	906 (83)	568 (79)	338 (89)	
Histology				0.4
Squamous cell carcinoma	567 (52)	360 (51)	207 (55)	
Adenocarcinoma	473 (43)	318 (45)	155 (41)	
Adenosquamous carcinoma	50 (4.6)	34 (4.8)	16 (4.2)	
Missing data (n)	3	3	-	
Pathologic tumor size				<0.001
<2 cm	592 (56)	416 (61)	176 (49)	
2-4 cm	354 (34)	218 (32)	136 (38)	
≥4 cm	101 (9.6)	51 (7.4)	50 (14)	
Missing data (n)	46	30	16	
Residual tumor in hysterectomy	608 (62)	360 (56)	248 (72)	<0.001
Missing data (n)	108	76	32	
Presence of nodal metastasis	119 (12)	63 (9.7)	56 (16)	0.008
Missing data (n)	84	67	17	
Positive margins	44 (4.4)	28 (4.3)	16 (4.4)	>0.99
Missing data (n)	83	68	15	
Presence of LVSI				0.007
Yes	352 (35)	209 (31)	143 (41)	
Suspicious	28 (2.8)	19 (2.9)	9 (2.6)	
Missing data (n)	82	50	32	
Adjuvant therapy given	329 (30)	182 (26)	147 (39)	<0.001
Missing data	4	2	2	
MIS approach				-
Robotic assisted		558 (78)	-	
Non-robotic assisted		141 (20)		
Converted to laparotomy		16 (2.2)		
Operative time, min	221 (65-562)	222 (65-562)	205 (69-381)	0.05
Missing data (n)	573	336	237	
Estimated blood loss, mL	150 (0-3000)	100 (0-2500)	300 (50-3000)	<0.001
Missing data (n)	53	30	23	
Transfused	49 (4.5)	12 (1.7)	37 (9.8)	<0.001
Missing data (n)	2	2	-	
LOS, days	2 (0-2)	1 (0-29)	4 (1-17)	<0.001
Missing data (n)	132	55	77	
Complications				0.4
None	893 (82)	589 (83)	304 (81)	
Intraoperative	32 (2.9)	24 (3.4)	8 (2.1)	
Postoperative	157 (14)	96 (13)	61 (16)	
Both	7 (0.6)	4 (0.6)	3 (0.8)	
Missing data (n)	4	2	2	

MIS, minimally invasive surgical radical hysterectomy; OPEN, open radical hysterectomy; BMI, body mass index; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; LVSI, lymphovascular space invasion; LOS, length of stay.

Continuous variables are presented as medians (range). Categorical variables are presented as n (%) and tested with the Wilcoxon rank sum test. For yes/no variables, only "YES" counts shown.

Tablo 1: Temel klinik ve patolojik özellikler ile peri-operatif sonuçlar

Table 2

Univariate and multivariate analysis of progression-free survival.

Variable	N	Event#	3-yr PFS rate (95% CI)	Univariate HR (95% CI)	P value ¹	Multivariate HR (95% CI)	P value
All	1075	134	88.3 (85.9-90.3)	-	-	-	-
Age, years				1.13 (0.92-1.4)	0.2	-	-
10-year increments							
BMI, kg/m ²				1.02 (0.85-1.22)	0.8	-	-
5-point increments							
Surgical approach							
MIS	698	85	87.9 (84.9-90.4)	ref.	0.6	ref.	0.073
OPEN	377	49	89 (84.9-92)	0.92 (0.66-1.27)		0.70 (0.47-1.03)	
2009 FIGO stage							
IA1 (LVSI)/IA2	183	4	98 (93.9-99.4)	ref.	<0.001	ref.	0.036
IB1	892	130	86.4 (83.6-88.7)	6.91 (2.67-17.84)		3.77 (1.09-13.0)	
Histology							
Squamous cell carcinoma	557	67	87.4 (83.8-90.2)	ref.	0.004	ref.	
Adenocarcinoma	465	52	90.9 (87.5-93.4)	0.81 (0.58-1.13)		1.04 (0.71-1.53)	0.85
Adenosquamous carcinoma	50	13	74.9 (59.2-85.3)	2.07 (1.08-3.97)		2.22 (0.96-5.12)	0.063
Pathologic tumor size							
<2 cm	579	34	94.4 (91.7-96.2)	ref.	<0.001	ref.	
2-4 cm	350	65	82.6 (77.6-86.5)	3.24 (2.27-4.65)		2.55 (1.66-3.9)	<0.001
≥4 cm	101	31	73 (62.7-81)	5.67 (3.71-8.67)		3.75 (1.98-7.1)	<0.001
Residual tumor in hysterectomy							
No	372	25	93.5 (89.8-95.9)	ref.	0.054	-	-
Yes	595	99	84.8 (81.4-87.7)	2.33 (0.98-5.5)			
Presence of nodal metastasis							
No	872	91	90.1 (87.6-92.2)	ref.	<0.001	ref.	0.3
Yes	119	36	73.2 (63.5-80.7)	2.95 (1.61-5.42)		1.68 (0.65-4.37)	
Positive margins							
No	948	105	88.9 (86.5-91)	ref.	<0.001	ref.	0.03
Yes	44	21	69.7 (53.5-81.1)	4.3 (3.01-6.13)		2.07 (1.08-3.99)	
Presence of LVSI							
No	619	57	91.4 (88.6-93.6)	ref.	<0.001	ref.	0.06
Yes/Suspicious	375	70	82.4 (77.6-86.3)	2.06 (1.55-2.74)		1.32 (0.99-1.77)	
Adjuvant therapy given ²							
No	706	63	91.6 (89-93.6)	ref.	<0.001	ref.	0.6
Yes	322	69	81.6 (76.5-85.7)	2.43 (1.86-3.18)		0.85 (0.47-1.53)	

PFS, progression-free survival; BMI, body mass index; MIS, minimally invasive surgical radical hysterectomy; OPEN, open radical hysterectomy; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; LVSI, lymphovascular space invasion.

¹ Obtained by applying Cox proportional hazards model considering the cluster effect of each center using the Wei, Lin, Weissfeld (WLW) estimate.

² Time-dependent variable analyzed using landmark analyses with landmark time = 6 weeks; 44 patients who were lost to follow-up or progressed before 6 weeks were removed.

Tablo 2: İlerlemesiz Sağlıkım'ın univaryant ve multivaryant analizi

Table 3

Univariate and multivariate analysis of overall survival.

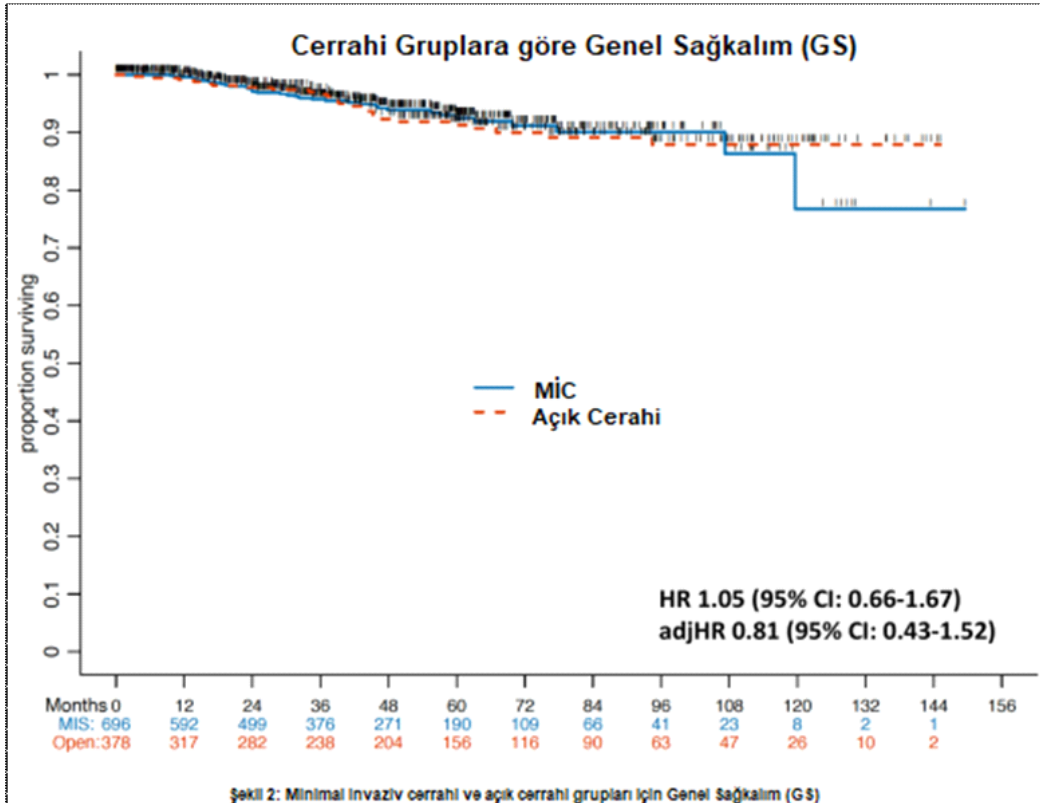
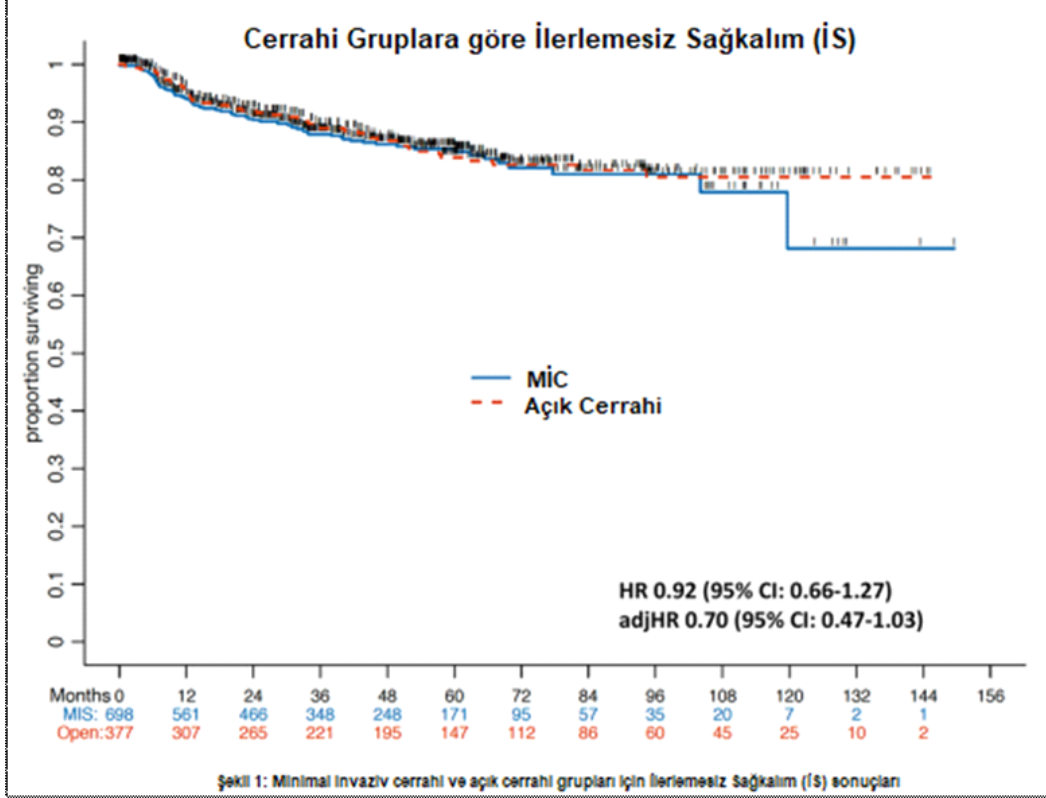
Variable	N	Event#	3-yr OS rate (95% CI)	Univariate HR (95% CI)	P value ¹	Multivariate HR (95% CI)	P value
All	1074	62	96.1 (94.5-97.2)	-	-	-	-
Age, years				1.29 (0.96-1.74)	0.09	-	-
10-year increments							
BMI, kg/m ²				1.08 (0.85-1.37)	0.5	-	-
5-point increments							
Surgical approach							
MIS	696	36	95.8 (93.6-97.2)	ref.	0.8	ref.	0.5
OPEN	378	26	96.6 (93.8-98.2)	1.05 (0.66-1.67)		0.81 (0.43-1.52)	
2009 FIGO stage							
IA1 (LVSI)/IA2	183	2	98.6 (94.6-99.7)	ref.	0.01	ref.	0.2
IB1	891	60	95.6 (93.7-96.9)	6.15 (1.47-25.74)		4.83 (0.56-41.6)	
Histology							
Squamous cell carcinoma	558	36	94.6 (91.8-96.4)	ref.	0.02	ref.	
Adenocarcinoma	464	22	98.1 (96-99.1)	0.63 (0.42-0.95)		0.71 (0.35-1.43)	0.33
Adenosquamous carcinoma	49	4	92.1 (77-97.4)	1.0 (0.35-2.88)		1.02 (0.34-3.09)	0.98
Pathologic tumor size							
<2 cm	577	15	98.5 (96.8-99.3)	ref.	<0.001	ref.	
2-4 cm	351	29	95.2 (91.8-97.2)	3.07 (1.72-5.49)		2.27 (1.38-3.72)	0.001
≥4 cm	101	16	87.1 (77.8-92.6)	6.04 (3.46-10.54)		2.71 (1.57-4.65)	<0.001
Residual tumor in hysterectomy							
No	371	14	98.7 (96.6-99.5)	ref.	0.5	-	-
Yes	595	41	95 (92.6-96.7)	1.57 (0.47-5.28)			
Presence of nodal metastasis							
No	871	41	97 (95.4-98.1)	ref.	0.04	ref.	0.3
Yes	119	16	90.7 (82.8-95.1)	2.69 (1.06-6.88)		1.74 (0.63-4.82)	
Positive margins							
No	947	44	97 (95.5-98.1)	ref.	<0.001	ref.	0.002
Yes	44	13	82.3 (66.4-91.2)	6.23 (3.85-10.09)		3.43 (1.59-7.40)	
Presence of LVSI							
No	620	24	97.3 (95.2-98.4)	ref.	0.01	ref.	0.2
Yes/Suspicious	373	33	93.9 (90.5-96.1)	2.2 (1.19-4.08)		1.63 (0.75-3.57)	
Adjuvant therapy given ²							
No	706	30	97.2 (95.4-98.3)	ref.	<0.001	ref.	0.3
Yes	323	32	92.6 (88.6-95.2)	2.22 (1.45-3.42)		0.67 (0.31-1.41)	




























OS, overall survival; BMI, body mass index; MIS, minimally invasive surgical radical hysterectomy; OPEN, open radical hysterectomy; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; LVSI, lymphovascular space invasion.

¹ Obtained by applying Cox proportional hazards model considering the cluster effect of each center using the Wei, Lin, Weissfeld (WLW) estimate.

² Time-dependent variable analyzed using landmark analyses with landmark time = 6 weeks; 44 patients who were lost to follow-up or progressed before 6 weeks were removed.

Tablo 3: Genel Sağlıkım'ın univaryant ve multivaryant analizi



-  5 Haziran 2022 - Gebelik Öncesi ve Gebelikte Hangi Testleri Nasıl Yapalım? Güncel Durum Nedir?
-  15 Mayıs 2022 - Endometrioziste 2022 Yılında Neredeyiz?
-  13 Ekim 2019 - Jinekolojik Onkoloji Güncel Yaklaşımlar
-  15 Eylül 2019 - Preterm Doğum
-  19 Mayıs 2019 - Vakalar ile Fetal M55 / Yüz / Spina / İskelet / Kalp / Toraks / GIS / GÜS / Doppler / Plasenta
-  14 Nisan 2019 - Jinekolojik Endoskopide Doğrular ve Yanlışlar
-  24 Mart 2019 - Maternal Mortalite ve Morbidite Nedenleri ve Nasıl Azaltabiliriz?
-  17 Şubat 2019 - İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi ve IVF Dışı Yönetimi
-  13 Ocak 2019 Jinekolojide ve Cinsel Yaşamda Sık Karşılaşılan Sorunlar ve Çözümleri
-  23 Aralık 2018 Üreme Endokrinolojisi 2019: Yeni Ne Var?
-  18 Kasım 2018 Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi ve Doğum Zamanlanması
-  14 Ekim 2018 Jinekolojik Onkolojide Preinvaziv Hastalık Yönetimi ve Organ Koruyucu Yaklaşımlar
-  16 Eylül 2018 Ürojinekolojide yenilikler - 2018
-  20 Mayıs 2018 Jinekolojik Onkoloji
-  8 Nisan 2018 İntrapartum Yönetim
-  11 Mart 2018 Jinekolojide Ednoskopik Uygulamalar
-  11 Şubat 2018 Endometriozis ve Genel Jinekoloji
-  14 Ocak 2018 Gebelikte Hipertansif Hastalıklar ve Komplikasyonları
-  17 Aralık 2017 Endokrin + Genel Jinekoloji
-  05 Kasım 2017 Ürojinekoloji + Cinsel Disfonksiyon
-  15 Ekim 2017 Obstetrik Kanamalar ve Malpraktis
-  18 Haziran 2017 Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite
-  28 Mayıs 2017 Prenatal Tanı ve Gebelik İzleniminde Tartışmalı Konular
-  30 Nisan 2017 Jinekolojide Endoskopi Uygulamaları
-  19 Mart 2017 Jinekolojide Karşılaşılan Onkolojik Sorunlar
-  12 Şubat 2017 Ürojinekoloji, Pelvik Ağrı ve Cinsel Disfonksiyon
-  15 Ocak 2017 Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite