

Özgün Çalışma

News on the Internet Media About Mouth and Tongue Cancers and Their Effects on Society: A Google Trends Study From Turkey

Ağız ve Dil Kanserleri ile İlgili İnternet Medyasında Yer Alan Haberler ve Toplum Üzerindeki Etkileri: Türkiye’den Bir Google Trends Çalışması

Oğuzhan Demirel

Bolu Abant İzzet Baysal University, Vocational School of Health Services and Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology.

ABSTRACT

Introduction: In the study, it was aimed to evaluate the relationship between the number of the news on oral and tongue cancers on the internet news sites and Google search volumes of the terms "mouth cancer" and "tongue cancer"; also, it was aimed to determine the contents of the news.

Methods: Five most visited news websites in Turkey were identified; the news and the dates of the news about the mouth and tongue cancers were recorded. Using Google Trends application, search volume indexes were determined between the date ‘first news on the news websites were published’ and November 2019, for search terms ‘mouth cancer’ and ‘tongue cancer’. Relationship between average monthly - annual search volume indexes and number of the news were statistically evaluated. Also, contents of the news were recorded.

Results: A total of 92 news were identified about mouth cancers. No statistically significant correlation was determined between monthly - annual news count and average search volume indexes. Mouth cancer symptoms were the most frequently observed news content. Forty five news about tongue cancers were identified and the vast majority of the news were tongue cancer cases. Strong positive correlation was determined between annual news counts and annual average search volume indexes.

Discussion and Conclusion: There is a relationship between ‘tongue cancer’ search volume indexes and news counts. With the increasing number of news about oropharyngeal cancers in the media, the level of interest and knowledge of the society can be increased.

Keywords: Mouth cancer, Tongue cancer, Oropharyngeal Cancer

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmada ağız ve dil kanserleri ile ilgili, internet haber sitelerinde yer alan haber sayıları ile ‘ağız kanseri’ ve ‘dil kanseri’ terimlerinin google arama hacimleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi; ayrıca, haber içeriklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Türkiye’de en çok okunan 5 haber sitesi belirlenerek, bu haber sitelerinde yer alan ağız kanseri ve dil kanseri haberleri ile haberlerin tarihleri kaydedildi. Google Trends uygulaması kullanılarak, internet basınında yer alan ilk haber tarihi ile Kasım 2019 tarihleri arasında Türkiye’de ağız kanseri ve dil kanseri terimleri için arama hacim indeksleri belirlendi. Aylık-yıllık ortalama arama hacim indekslerinin, haber sayıları ile ilişkileri istatistiksel olarak değerlendirildi. Ayrıca haber içerikleri de kaydedildi.

Bulgular: Ağız kanserleri ile ilgili toplam 92 habere ulaşıldı. Aylık-yıllık haber sayıları ile ortalama arama hacim indeksleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Ağız kanseri belirtileri en sık gözlenen haber içeriğiydi. Dil kanserleri ile ilgili toplam 45 haber tanımlandı ve haberlerin büyük kısmı dil kanseri vakalarıydı. Yıllık ortalama arama hacim indeksleri ile yıllık haber sayıları arasında pozitif yönde güçlü korelasyon tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç: Dil kanseri arama hacim indeksi ile dil kanseri haber sayıları arasında ilişki mevcuttur. Medyada orofaringeal kanserler hakkında haber sayılarının artmasıyla, toplumun bu konudaki ilgi ve bilgi düzeyinde artış sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Ağız kanseri, Dil kanseri, Orofarengeal Kanser

Giriş

Ağız kanserleri, tüm dünyada sayısı hızla artan ve giderek önem arz eden kanser tiplerinden olup; oral ve farengeal kanserler birlikte değerlendirildiklerinde görülme sıklığı bakımından altıncı en sık gözlenen kanser çeşididir (1).

Türk hastalarda ağız kanseri bilinç düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, katılımcıların %82 gibi büyük bir kısmının ağız kanserini ilk defa duydukları verisine ulaşılmıştır. Ağız kanseri hakkında bilgi sahibi olan bireylerin büyük kısmının bu bilgilere televizyon ve internet aracılığıyla ulaştığı belirtilmiştir (2).

Epidemiyolojik çalışmalar için veri toplanması zaman, insan ve materyal kaynakları, lojistik gibi birçok alanda yükler getirmektedir. İnternetin bir bilgi kaynağı olarak yaygınlaşmasıyla, internetin hastalıkların doğası ve insan davranışları hakkında verilerin elde edilmesi için yardımcı bir kaynak olarak değerlendirilebileceği fikri ortaya çıkmıştır (3).

Google Trends uygulaması belirli bir konunun, belirlenen bir zaman aralığında, belirlenen bir bölgede arama yoğunluğunun değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Uygulama, arama teriminin aranma sıklığının diğer tüm aramalara olan oranına göre 0 ile 100 arasında değişen ve arama hacim indeksi adı verilen sayısal değerler sağlamaktadır. ‘Yüz’değeri arama teriminin en popüler olduğu zaman aralığını gösterirken, ‘0’ değeri en az popüler olduğu zaman aralığını göstermektedir (4).

Google Trends uygulaması, ulusal ya da uluslararası sağlık farkındalık kampanyalarının etkilerinin değerlendirilmesi (5), ilaç ve medikal ürünlerin kullanımında mevsimsel etkilerin belirlenmesi (6), bazı tıbbi durumların toplum tarafından tanınırlığının değerlendirilmesi (7,8) gibi sağlık araştırmalarında kullanılmaktadır.

Bir çalışmada; meme kanseri hariç, araştırmaya dahil edilen diğer kanser tipleri için internet arama yoğunluğunun kanser farkındalık kampanyalarına kıyasla medyatik olaylarla daha fazla artışa geçtiği verisine ulaşılmıştır (4).

Google Trends arama verilerinin epidemiyolojik ve halk sağlığı araştırmalarında güvenilir ve tamamlayıcı bir unsur olduğu belirtilmiştir (5).

Bu çalışmada internet basınında yer alan ağız kanseri ve dil kanseri ile ilgili haberler ile haber içeriklerinin; ‘ağız kanseri’ ve ‘dil kanseri’ terimlerinin internette aranma sayısına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada izlenen metot aşağıda listelenmiştir:

A) Araştırmaya Dahil Edilecek Haber Sitelerinin Belirlenmesi

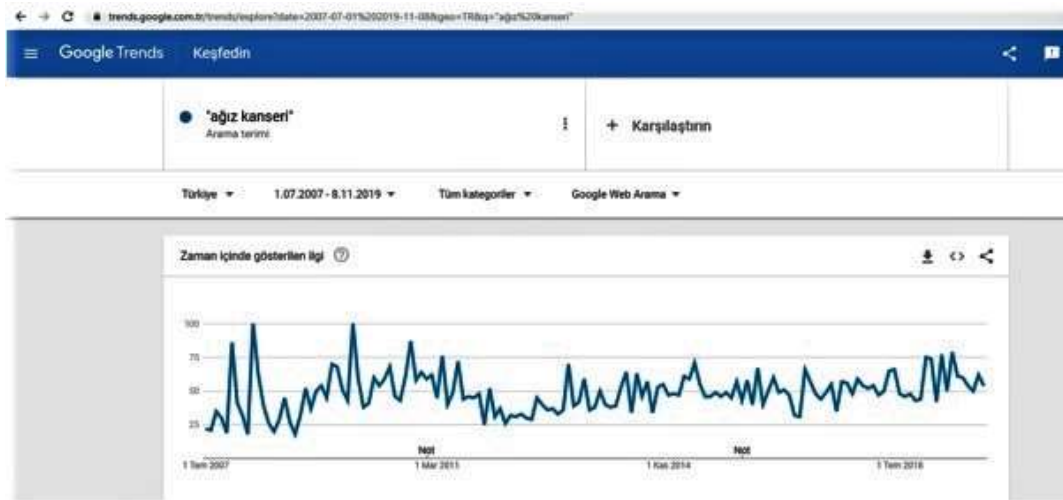
- ‘Similar web.com’ adresinde bulunan ‘News and Media’ kategorisinden, Eylül 2019 tarihi itibarıyla Türkiye’ de en çok ziyaret edilen 5 haber sitesi belirlendi.

B) Haberlerin Belirlenmesi

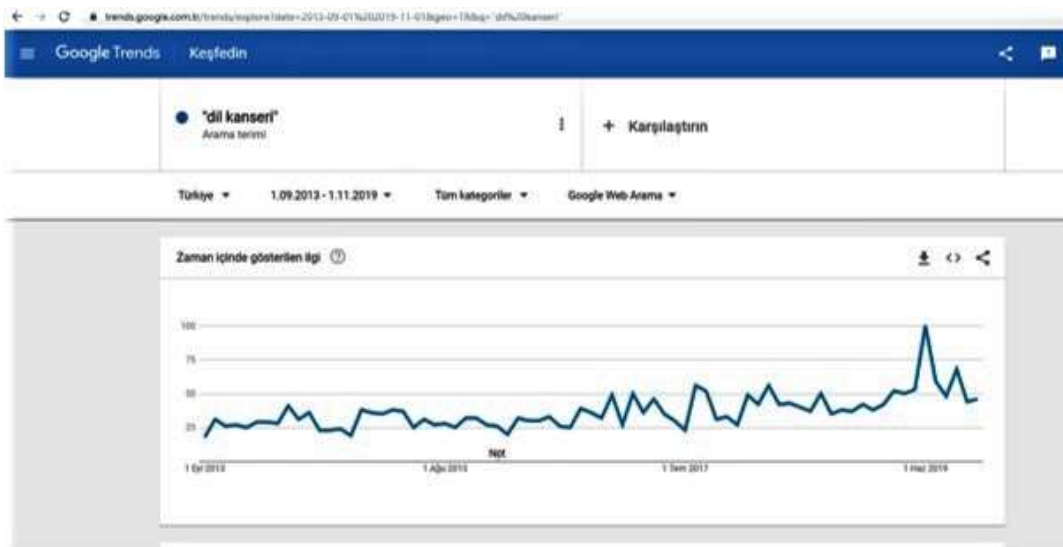
- Google’ da ‘ağız kanseri + haber sitesi adı’ ve ‘dil kanseri + haber sitesi adı’ aramaları ayrı ayrı yapıldı. Bu yöntemle ‘ağız kanseri’ için 5 ve ‘dil kanseri’ için 5 olmak üzere toplamda 10 farklı arama yapıldı. Her bir aramada, ‘Haberler’ seçeneğinde incelenen haber sitesine ait tüm sonuçlar ziyaret edilerek, haber tarihleri ile haber içerikleri kaydedildi.

C) Arama Hacim İndekslerinin Belirlenmesi

- Google Trends® ([https:// www.google.com /trends](https://www.google.com/trends)) uygulamasında ‘ağız kanseri’ ve ‘dil kanseri’ terimleri için ayrı ayrı arama hacim indeksleri (AHİ) belirlendi



Resim 1: Ağız kanseri terimi için Temmuz 2007- Kasım 2019 Google Trends AHİ (<https://www.google.com/trends>)



Resim 2: Dil kanseri terimi için Eylül 2013 - Kasım 2019 Google Trends AHİ (<https://www.google.com/trends>)

Arama hacim indeksleri, ilk ağız kanseri haberinin yapıldığı tarihten Kasım 2019 tarihine kadar olacak şekilde filtrelendi. Aynı işlem dil kanseri terimi için de tekrarlandı. (Resim 1 ve 2)

- Son 5 yıldaki arama hacim indekslerinin değerlendirilmesi için zaman aralığı Ocak 2015 ile Kasım 2019 arasında olacak şekilde filtrelendi.

D) Verilerin analizi

- Aylar ve yıllar için toplam haber sayıları ile Google Trends aylık ve yıllık

arama hacim indeksleri ortalamaları arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi.

- Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılım gösterdiğinde, haber sayısı ve arama hacmi arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ile; veriler normal dağılım göstermediğinde Spearman's Rho Korelasyonu ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

Tablo 1: 'Ağız Kanseri' Yıllık Haber Sayıları ve AHİ Arasındaki İlişki

Haber Yılı	Haber Sayısı	AHİ	p	R
2007	1	39.0	0.22	0.36
2008	0	47.6		
2009	4	45.5		
2010	1	60.4		
2011	1	50.3		
2012	1	30.9		
2013	3	43.4		
2014	4	46.0		
2015	15	52.1		
2016	14	45.1		
2017	16	49.3		
2018	22	54.3		
2019	10	59.9		
Toplam/ Ortalama	92	48.1		

Sonuçlar

Similar web.com sitesine ait veriler incelendiğinde, Türkiye’ de Eylül 2019 tarihi itibarıyla en çok okunan internet haber siteleri sırasıyla; sabah.com.tr, hurriyet.com.tr, sozcu.com.tr, haberturk.com.tr, milliyet.com.tr olarak belirlendi.

‘Ağız kanseri’ arama terimi ve her bir internet sitesi için ayrı ayrı yapılan ‘Google’ aramasında ‘haberler’ seçeneğinde toplam 92 adet habere ulaşıldı. İlk haber tarihi 01.07.2007 olarak belirlendi.

Resim 1’de Temmuz 2007- Ekim 2019 tarihleri arasında google trends arama hacimlerinin aylara göre dağılımları gösterilmektedir. Temmuz 2007 ve Ekim 2019 arasında Google Trends yıllık ortalama arama hacim indeksleri ile yıllara göre haber sayıları dağılımları Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Yapılan istatistiksel inceleme sonucunda yıllık haber sayısı ile ‘ağız kanseri’ arama hacim indeksi arasında pozitif yönde zayıf ilişki tespit edildi ($R=0.36$); bununla birlikte aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$).

Tablo 2: 'Ağız Kanseri' 2015-2019 Yıllık Haber Sayıları ve AHİ Arasındaki İlişki

Yıl	Haber Sayısı	Yıllık AHİ	p	R
2015	15	39.8	0.364	-0.52
2016	14	38.1		
2017	16	40.6		
2018	22	40.1		
2019	10	45.1		
Toplam/ Ortalama	77	40.7		

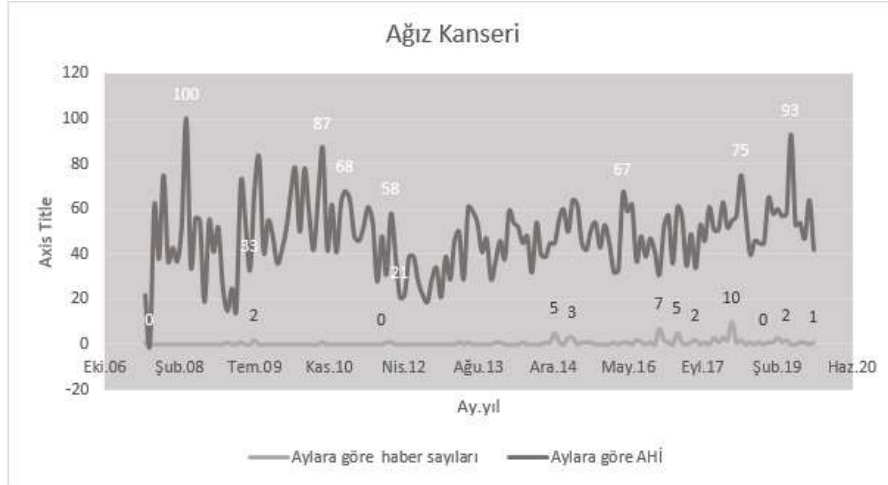
Aynı tarihler arasında haberlerin bulunduğu aylar ile Google Trends aylık AHİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi ($rs=0.15$, $p=0.058$ $p>0.05$). Aylık haber dağılımları ve Google Trends aylık AHİ arasındaki ilişki Grafik 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 2’ de 2015-2019 yılları arasında yıllık haber sayısı ve yıllık ortalama AHİ arasındaki ilişki gösterilmiştir.

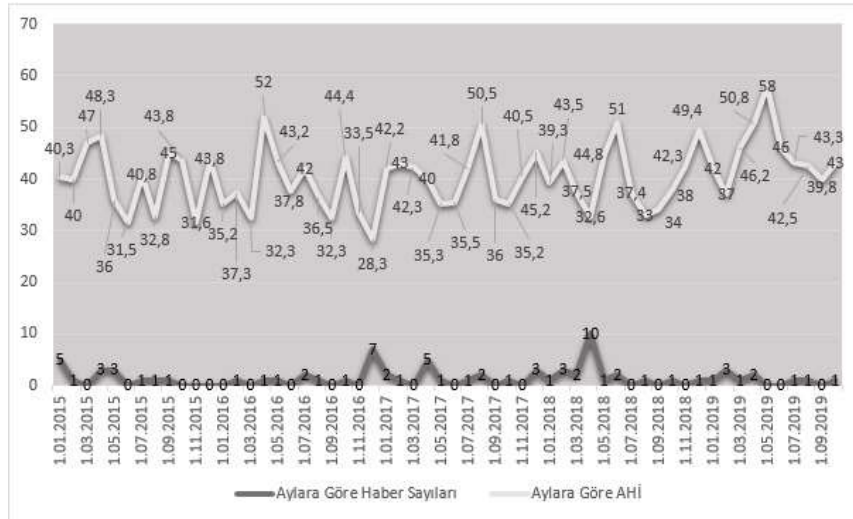
2015-2019 yılları arasında yıllık haber sayısı ile yıllık ortalama AHİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($R=-0.52$, $p=0.364$ $p>0.05$). Benzer şekilde, 2015-2019 tarihleri arasında aylık haber sayıları ve aylık ortalama AHİ arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($rs=0.16$, $p=0.23$ $p>0.05$). 2015-2019 yılları arasında aylık haber dağılımları ile Google Trends aylık AHİ arasındaki ilişki Grafik 2’ de gösterilmiştir.

Değerlendirmeye alınan 92 haberin içerikleri göz önünde bulundurulduğunda; en sık karşılaşılan içerik olan ‘ağız kanseri belirtileri’ 37 haberde yer almaktaydı. Grafik 3’ te haber içerikleri ve yayımlandıkları tarihte ortalama AHİ gösterilmiştir.

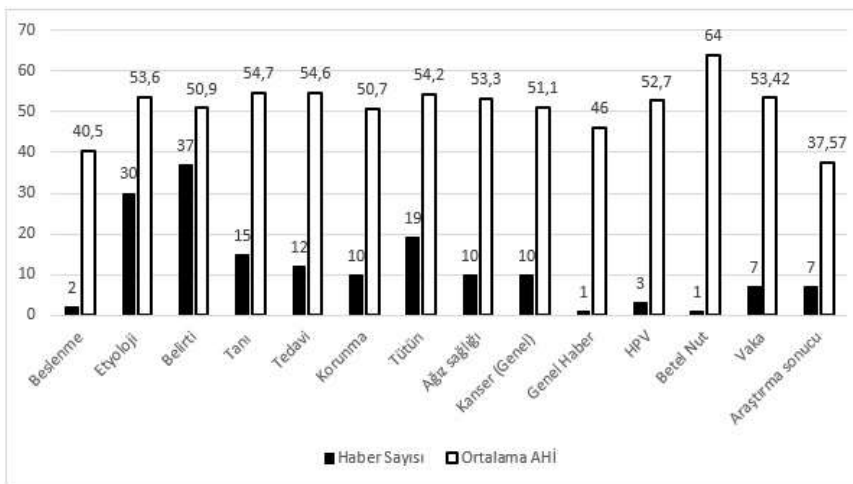
‘Dil kanseri’ arama terimi ile her bir internet haber sitesi için ayrı ayrı yapılan ‘Google’ aramasında ‘haberler’ seçeneğinde toplam 45 adet habere ulaşıldı. İlk haber tarihi 04.09.2013 olarak belirlendi. Resim 2’ de Eylül 2013 - Ekim 2019 tarihleri arasında ‘dil



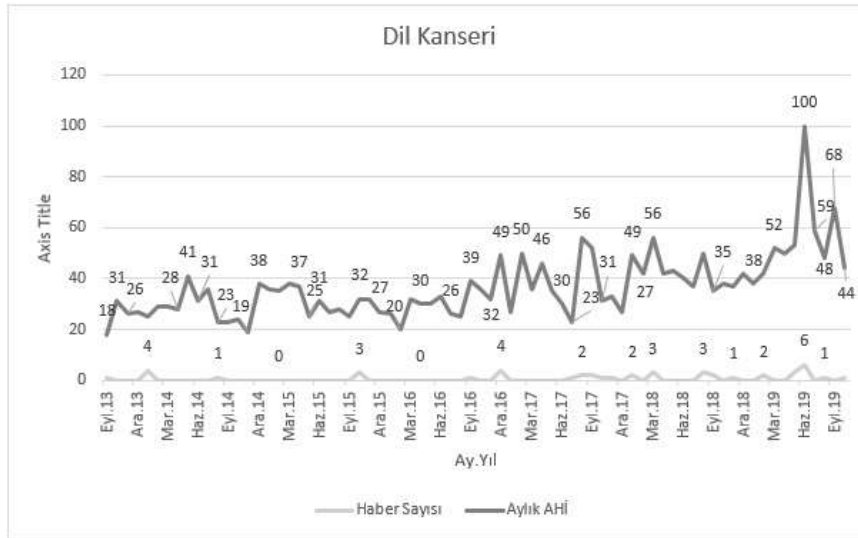
Grafik 1: 'Ağız Kanseri' Haber Sayıları ve Aylık AHİ Arasındaki İlişki



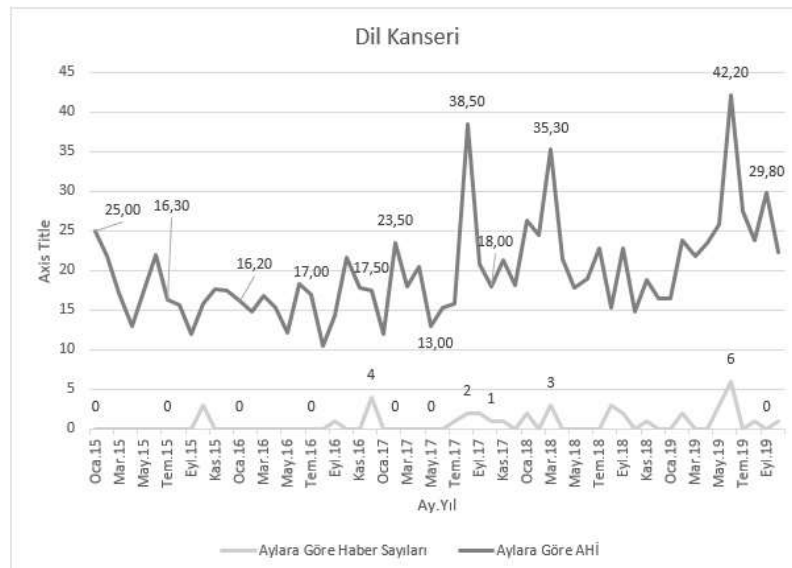
Grafik 2: 2015-2019 'Ağız Kanseri' Haber Sayıları ve Aylık AHİ Arasındaki İlişki



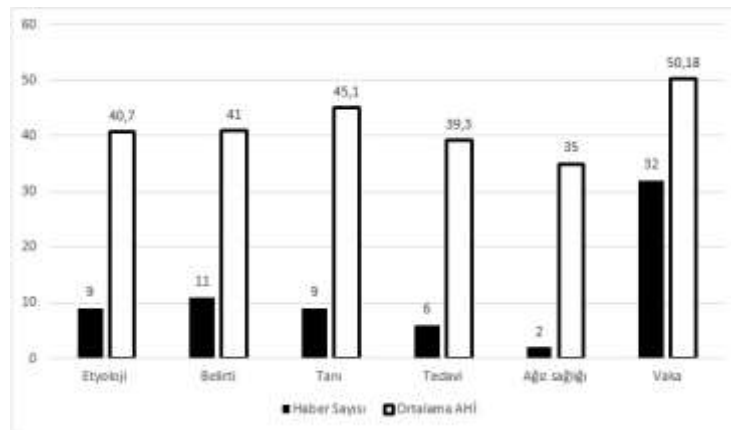
Grafik 3: 'Ağız Kanseri' Haber İçerikleri ve Ortalama AHİ Değerleri



Grafik 4: 'Dil Kanseri' Haber Sayıları ve Aylık AHI Arasındaki İlişki



Grafik 5: 2015-2019 'Dil Kanseri' Haber Sayıları ve Aylık AHI Arasındaki İlişki



Grafik 6: 'Dil Kanseri' Haber İçerikleri ve Ortalama AHI Değerleri

Tablo 3: Dil Kanseri ile İlgili Yıllık Haber Sayıları ve AHİ Arasındaki İlişki

Haber Yılı	Haber Sayısı	AHİ	p	R
2013	1	22.2	0.0009*	0.9514*
2014	5	26		
2015	3	28.8		
2016	5	27.4		
2017	7	31.9		
2018	11	39.4		
2019	13	49.4		
Toplam/Ortalama	45	32.1		

kanseri' terimi için Google Trends arama hacimlerinin aylara göre dağılımları gösterilmektedir. Eylül 2013 ve Ekim 2019 arasında Google Trends yıllık ortalama arama hacim indeksleri ve yıllara göre haber sayıları dağılımları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Yapılan istatistiksel inceleme sonucunda haber sayısı ile AHİ arasında pozitif yönde güçlü ilişki tespit edildi ($R=0.9514$, $p=0.0009$ $p<0.05$).

Aynı tarihler arasında dil kanseri haberlerinin bulunduğu aylar ve google trends aylık AHİ arasında, pozitif yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($r_s=0.2924$, $p=0.01$ $p<0.05$). Aylık haber dağılımları ve google trends aylık AHİ arasındaki ilişki Grafik 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4'te 2015-2019 yılları arasında "dil kanseri" terimi için yıllık haber sayıları ve AHİ değerleri gösterilmiştir.

Yapılan istatistiksel inceleme sonucunda, 2015-2019 yılları arasında yıllık haber sayısı ile "dil kanseri" terimi AHİ arasında pozitif yönde güçlü ilişki tespit edildi ($R=0.9155$, $p=0.29$ $p<0.05$).

2015-2019 yılları arasında, aylara göre haber sayıları ile aylık AHİ ortalamaları arasında pozitif yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($r_s=0.3199$, $p=0.014$ $p<0.05$). Grafik 5'te 2015-2019 yılları arasında aylara göre haber sayıları ve aylık AHİ ortalamaları gösterilmiştir. "Dil kanseri" arama terimi için toplam 45 habere ulaşıldı. 'Dil kanseri vakaları' 32 haberle en

Tablo 4: 'Dil Kanseri' 2015-2019 Yıllık Haber Sayıları ve AHİ Arasındaki İlişki

Yıl	Haber Sayısı	Yıllık AHİ	p	R
2015	3	17.5	0.029*	0.9155*
2016	5	16.1		
2017	7	19.3		
2018	11	21.2		
2019	13	26		
Toplam/Ortalama	39	20		

sık karşılaşılan haber içeriği olarak belirlendi. Grafik 6' da haber içerikleri dağılımları ve haber içeriklerinin bulunduğu ayların ortalama AHİ değerleri gösterilmiştir.

Tartışma

Toplumlarda ağız kanseri bilinci ve bilinirliği ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde 2018 yılında 839 gönüllünün dahil edildiği bir anket çalışmasında; ağız kanserini daha önce duyduğunu belirten katılımcıların oranı %18.8 olarak belirlenmiştir, ayrıca bu katılımcı grubunun da yalnızca %1.2'sinin son bir yıl içinde ağız kanseri muayenesi oldukları bulgusuna ulaşılmıştır (2).

2007 yılında yapılan bir anket çalışmasına dahil edilen 500 kanser hastasının %63'ünün, interneti hastalıkları hakkında bilgi edinmek amacıyla kullandıkları ve büyük kısmının arama motorlarından faydalandıkları bildirilmiştir (9). Bir başka anket çalışmasında ise kanser hastalarının hastalıkları hakkında bilgi edinmek için en sık Google arama motorunu kullandıkları belirtilmiştir (10).

Google Trends uygulaması, belirli bir arama terimi için Google üzerinde yapılan aramaların belirli zaman aralığı ve belirli bölgelere göre filtrelenerek yoğunluğunun değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Bu çalışmada ağız kanseri ve dil kanseri terimleri için yapılan Google aramalarının yoğunluğunun, internet basınında yer alan haberlerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada elde edilen verilere göre; ağız kanseri ile ilgili internet basınında yer alan ilk haber 2007 yılındaydı ve 2007 yılından Kasım 2019 tarihine kadar toplam 92 haber bulundu; bununla birlikte bu haberlerin 77'sinin Ocak 2015- Kasım 2019 yılları arasında yapıldığı bulgusuna ulaşıldı. 'Ağız kanseri' arama terimi arama yoğunluğu ile internet basınında yer alan haber sayıları arasında ilişki tespit edilmedi. Ağız kanseri ile ilgili haber içerikleri arasında en sık karşılaşılan haber içeriği ağız kanseri belirtileri olarak belirlendi.

Dil kanserleri ile ilgili ilk internet haberinin Eylül 2013 tarihinde yapıldığı belirlendi. Bu tarihten Kasım 2019 tarihine kadar yapılan toplam 45 haberin 39 tanesinin 2015 yılından sonra yapıldığı tespit edildi. 2013-2019 yılları arasında ve 2015-2019 yılları arasında, yıllık haber sayıları ile dil kanseri yıllık ortalama arama hacim indeksi arasında pozitif yönde güçlü ilişki tespit edildi. Aynı tarihler için, aylara göre arama hacim indeksleri ve aylık haber sayıları arasında ise pozitif yönde zayıf ilişki izlendi. En sık karşılaşılan haber içeriği ise 'dil kanseri vakaları' olarak saptandı.

Dil kanseri aramasının en yüksek yoğunlukta olduğu tarihler sırasıyla Haziran 2019, Eylül 2019, Mart 2018, Temmuz 2019 ve Mayıs 2019'du. Haziran 2019 zaman diliminde bir tanesi devam haberi olmak üzere iki ayrı vakaya ait haberler mevcuttu. Vakalardan bir tanesi, daha önceki tarihlerde magazinsel bir şekilde anlatılmış vakanın, cerrahi rekonstrüksiyon sonrası durumunun anlatıldığı haberdirdi. Diğer haberde ise vakanın kırılan bir diş nedeniyle dil kanserine yakalandığı bilgisi verilmekteydi. Mart 2018 tarihinde ise, ağız kanserine yakalanmış bir oyuncunun vefatı haberi yayınlanmıştı. 2015-2019 döneminde arama hacim indeksi en yüksek olan dönem aynı oyuncunun dil kanserine yakalandığı haberinin bulunduğu haftaydı. Mayıs 2019 döneminde ise acı bir yiyecek sonrası dili yanan kişinin dil kanseri olduğu haberi yayınlanmıştı. Bu bilgilerden yola çıkarak, dil kanseri teriminin en çok ilgi çektiği dönemlerin, sansasyonel şekilde verilen vaka haberleri ile ünlülere ait vaka haberlerinin bulunduğu dönemler olduğu düşünülebilir.

Kaleem ve arkadaşlarının yaptığı Google Trends araştırmasında, bazı kanser tipleri hakkında düzenlenen farkındalık ayları ile toplum tarafından tanınmış kişilerle ilgili kanser haberlerinin medyada yer aldığı dönemler kıyaslanmıştır. Google Trends arama hacimlerinin, meme kanseri hariç, değerlendirilen diğer tüm kanser tipleri için farkındalık aylarında önemli bir değişiklik göstermediği; bununla birlikte bu kanserlerle ilgili medyatik olayların arama hacim değerlerini arttırdığı bulgusuna ulaşılmıştır (4).

Murray ve arkadaşlarının Google Trends uygulamasını kullanarak yaptıkları bir araştırmada; İrlanda'da ağız kanseri farkındalık gününün, 'ağız kanseri' teriminin aranma sayısına etkisi incelenmiştir. Çalışmada, İrlanda'da 'ağız kanseri' Google aramalarının farkındalık ayının içinde bulunduğu Eylül ayında en yüksek orana ulaştığı sonucuna ulaşılmıştır (11). Brezilya'da yapılan başka bir araştırmada, meme kanseri ve prostat kanseri farkındalık aylarının; toplumun bu hastalıklarla ilgili internet aramalarına etkileri araştırılmıştır. 'Pembe Ekim' ve 'Mavi Kasım' olarak organize edilen farkındalık aylarında meme kanseri ve prostat kanseri aramalarının en yüksek düzeylere ulaştığı bilgisine ulaşılmıştır (12). Farengial kanserlerin Google'da aranma miktarlarını araştıran bir çalışmada; ilgili arama teriminin tepe noktasına, ünlü bir oyuncunun kanser tanısı alması haberinin hemen ardından ulaştığı; ikinci en fazla arama hacmine ise oyuncunun, HPV'nin hastalığına sebep olduğunu açıklaması sonrasında ulaştığı sonucuna ulaşılmıştır (13).

Tijerina ve arkadaşlarının Google Trends uygulamasını kullanarak yaptıkları bir çalışmada, toplum tarafından tanınmış kişilerin plastik cerrahi ile ilgili yaptıkları açıklamalar sonrasında, ilgili plastik cerrahi işlemi ile ilgili Google aramalarının artışa geçtiği verisine ulaşılmıştır (14).

Malezya'da yapılan bir araştırmada ise meme kanseri farkındalık ayında, Google'da meme kanseri aranma miktarının artışa geçtiği belirtilmiştir (15).

Daha önce yapılmış araştırmalar ve bu çalışmanın sonuçları ele alındığında; medyatik olaylar ya da etkinliklerin toplumun kanser hakkında farkındalık düzeyinin artmasında etkisi olduğu sonucuna ulaşılabılır.

Google Trends uygulaması ayrıca, arama yapılan terimle ilgili sorgular hakkında da veri sağlamaktadır. Burada araştırılan terimi arayanların, aynı zamanda en sık hangi terimleri de aradığı bilgisine ulaşılabilmektedir. Yapılan değerlendirmede, 'ağız kanseri' terimini arayan kullanıcıların aynı zamanda en çok 'ağız kanseri belirtileri' sorgusunu; 'dil kanseri' terimini arayan kullanıcıların da 'dil kanseri belirtileri' sorgusunu yaptıkları sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biri, sadece internet basınında yer alan haberler ile ağız kanseri arama hacminin ilişkisinin değerlendirilmesiydi. Yazılı basın ve televizyon gibi kaynaklarda yer alan haberler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bununla

birlikte 'Youtube' gibi video içerikli internet sitelerinin de, hastalar tarafından bilgi edinme amaçlı kullanıldığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Yazılı ve görsel medya ile internet medyasının, toplumun hastalıklar hakkında ilgi ve bilgi düzeyleri üzerinde etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla ileri çalışmalar yapılabilir.

Sonuç olarak, 'dil kanseri' teriminin Google'da aranma sıklığı ile yapılan dil kanseri haber sayıları arasında pozitif yönlü ve güçlü bir ilişki vardır. Bu konuda yapılan ve internet haber sitelerinde yer alan haberler arttıkça, toplumun bu konuyla ilgili yaptığı Google arama yoğunlukları da artmaktadır. Orofarengeal kanserler ile ilgili toplumdaki bilgi düzeyini arttırmada, internet medyasında yer alan haberlerin sayısındaki artış yararlı olabilir.

Bu araştırma, 4-6 Mart 2020 tarihleri arasında Eskişehir'de düzenlenen Uluslararası Ağız Kanseri Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

- 1- Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol. 2009; 45:309-16.
- 2- Esen A, Gürses G, Güler Ay, Baştürk F. Ağız kanseri bilinç düzeyinin Türk hastalarda değerlendirilmesi. J Tradit Complem Med. 2018; 1:99-104.
- 3- Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Is Google Trends a reliable tool for digital epidemiology? Insights from different clinical settings. JEGH. 2017; 7:185-9.
- 4- Kaleem T, Malouff TD, Stross WC, et al. Google Search Trends in oncology and the impact of celebrity cancer awareness. Cureus. 2019; 11(8): e5360.
- 5- Ryan PM, Ryan CA. Mining Google Trends Data for Health Information: The case of the Irish "Cervical Check" screening programme revelations. Cureus. 2019; 11(8): e5513.
- 6- Mimura W, Akazawa M. The association between internet searches and moisturizer prescription in Japan: Retrospective obser-

vational study. JMIR Public Health Surveill. 2019; 5(4): e13212.

- 7- Aguirre PEA, Strieder AP, Lotto M, et al. Are the internet users concerned about molar incisor hypomineralization? An infoveillance study. Int J Paediatr Dent. 2019; doi: 10.1111/ipd.12579.

- 8- Wu GC, Cao F, Shen HH, Hu LQ, Hu Y, Sam NB. Global public interest in systemic lupus erythematosus: An investigation based on internet search data. Lupus. 2019; 28:1435-40.

- 9- Castleton K, Fong T, Wang-Gillam A, et al. A survey of internet utilization among patients with cancer. Support Care Cancer. 2011; 19:1183-90.

- 10- McLeod J, Yu I, Ingledew PA. Peering into the deep: Characterizing the internet search patterns of patients with gynecologic cancers. J Cancer Educ. 2017; 32:85-90.

- 11- Murray G, O'Rourke C, Hogana J, Fentona JE. Detecting internet search activity for mouthcancer in Ireland. Br J Oral Maxillofac Surg. 2016; 54:163-65.

- 12- Quintanilha LF, Souza LN, Sanches D, Demarco RS, Fukutani KF. The impact of cancer campaigns in Brazil: A Google Trends analysis. *Ecancermedicalscience*. 2019; 24;13:963.
- 13- Faoury M, Upile T, Patel N. Using Google Trends to understand information-seeking behaviour about throat cancer. *J Laryngol Otol*. 2019; 133(7):610-4.
- 14- Tijerina JD, Morrison SD, Nolan IT, Parham MJ, Richardson MT, Nazerali R. Celebrity influence affecting public interest in plastic surgery procedures: Google Trends analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2019; 43(6):1669-80.
- 15- Mohamad M, Kok HS. Using Google Trends data to study public interest in breast cancer screening in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(5):1427-32.

Corresponding author e-mail: dtoguzhandemirel@gmail.com

Orcid ID:

Oğuzhan Demirel 0000-0002-4756-6496

Doi: 10.5505/aot.2021.82474

Özgün Çalışma

Direkt ve indirekt ölçümlerle ölçülen diyastolik kan basınçları korele değil

There is no correlation between non invasive diastolic blood pressure and invasive diastolic blood pressure

İbrahim Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM
İç Hastalıkları

ABSTRACT

Introduction: There are several indirect and non-invasive techniques measuring blood pressure. The most popular non-invasive technique for routine examinations and monitoring is auscultation of Korotkoff sounds. We compared non-invasive and invasive systolic and diastolic blood pressure measurements in this study.

Methods: 46 adult patients to be operated on for any reason in Bulent Ecevit University Hospital were included in the study. The study patients' age, gender, height, weight and body mass index were recorded. Blood pressure was directly measured from radial arter and indirectly measured from brachial artery via a automated oscillometric device. Invasive and non-invasive blood pressure and pulse measurements were performed simultaneously. Median systolic and diastolic blood pressures obtained from all patients by both methods.

Results: Mean non-invasive systolic blood pressure was $114,6 \pm 18,72$ mmHg, mean invasive systolic blood pressure was $116,1 \pm 18,08$ mmHg, mean non-invasive diastolic blood pressure was $69,42 \pm 11,31$ mmHg, mean invasive diastolic blood pressure was $63,81 \pm 12,26$ mmHg in the study patients. The difference between mean invasive and non-invasive systolic blood pressure wasn't significant ($p=0,28$) but the difference between mean invasive and noninvasive diastolic blood pressure was statistically significant ($p<0,001$).

Discussion and conclusion: Although there was a significant correlation between invasive and noninvasive systolic pressure, there was no correlation between invasive and non-invasive diastolic pressure. Direct diastolic pressure measurement should be performed in patients with diastolic blood pressure abnormality.

Keywords: Hypertension, diastolic blood pressure, invasive blood pressure

ÖZET

Giriş ve amaç: Kan basıncını indirekt ve invaziv olmayan yöntemlerle ölçen çok sayıda teknik vardır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan ve invaziv olmayan kan basıncı ölçümü olan Korotkoff seslerinin oskültasyonudur. Bu çalışmada noninvaziv yöntemlerle elde edilen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin, intraarteryel ve direkt olarak ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması ve aralarındaki korelasyonun incelenmesi amaçlandı.

Yöntem ve gereçler: Çalışmaya Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp fakültesi hastanesinde herhangi bir nedenle opere edilen erişkin toplam 46 hasta alındı. Hastaların yaş, boy, kilo ve BMI değerleri belirlendi. Operasyon sırasında radyal arterden direkt olarak, diğer koldan brakial arterden osilometrik cihazla indirekt olarak kan basınçları ve nabızları eş zamanlı olarak ölçüldü. Tüm hastalarda belirli aralıklarla toplam 15 ölçüm yapıldı. Her hastanın direkt ve indirekt olarak bakılan sistolik ve diyastolik kan basınçları ortalamaları alınarak karşılaştırıldı. Arteryel ile direkt ve koldan manşonlu tansiyon aleti ile indirekt kan basıncı ölçüm farkları bağımlı gruplarda Wilcoxon sıralı test istatistiği ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların koldan manşonla ölçülen sistolik kan basıncı ortalaması $114,6 \pm 18,72$ mmHg, direkt yöntemle ölçülen ortalama sistolik kan basıncı $116,1 \pm 18,08$ mmHg iken, manşonla ölçülen diyastolik kan basıncı ortalaması $69,42 \pm 11,31$, direkt yöntemle ölçülen diyastolik kan basıncı ortalaması $63,81 \pm 12,26$ mmHg idi. İnvaziv ve noninvaziv yöntemlerle ölçülen sistolik basınç

ortalaması arasında anlamlı bir fark yokken ($p=0,28$), diyastolik basınç ortalaması arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,001$).

Tartışma ve sonuç: İnvaziv olmayan yöntemlerle ölçülen sistolik kan basınçları gerçek sistolik basınç değerlerini yansıtırken, indirekt yollardan ölçülen diyastolik kan basınçları gerçek diyastolik basınçları ile korele değildir. Diyastolik kan basıncı anormallikleri düşünülen hastalarda doğrudan diyastolik kan basıncının ölçülmesinde fayda vardır.

Anahtar Kelimeler: Diyastolik kan basıncı, hipertansiyon, invaziv kan basıncı

Giriş ve Amaç

Kan basıncı invaziv olmayan birçok yöntemle ölçülebilir. Sfigmomanometri yöntemleri, palpasyon yöntemi, osilometri, pletismografi, doppler yöntemleri bu yöntemler arasında sayılabilir. Arteriyel kan basıncının ölçümünde kullanılan en yaygın yöntem Korotkoff seslerinin oskültasyonudur. Bu yöntemde; bir distal arter üzerine yerleştirilen stetoskop ile kaf söndürülürken arteriyel kanın boş damar yatağı içine birden akarken oluşturduğu seslerin duyulduğu basınç değerleri ölçülerek sistolik ve diyastolik kan basınçları bulunur.

Erişkin ve çocuk hastalarda noninvaziv kan basıncı ölçüm yöntemlerini kendi aralarında karşılaştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Oskültometrik kan basıncı ölçümlerinden elde edilen sistolik kan basıncı değerleri gerçek sistolik basınçtan biraz düşüktür (1). Ancak invaziv ölçümlerle karşılaştırmalar çok enderdir. Bu çalışmaların bir tanesinde çocuklarda otomatik osilometrik basınç ölçümünü, direkt arteriyel ölçümlerle karşılaştırılmış, ölçümlerin %4-9'unda 10mmHg'dan daha büyük farklılıklar olduğunu saptanmıştır (1). Osilometrik cihazların yüksek kan basınçlarında daha düşük, düşük kan basınçlarında ise daha yüksek basınçlar okuduğu gösterilmiştir (1). Obezite, hipertansiyon, hipotermi ve şok durumlarında da iki yöntem arasında farklılıklar bulunduğu bildirilmiştir (1).

Hipertansiyonun sınıflaması ve evrelemesi, morbidite ve mortalite üzerine olan etkileri şimdiye kadar manşonlu tansiyon aletleri ile yapılan kan basıncı ölçümleri ile yapılmıştır. Son derece yaygın olarak kullanılan bu oskültometrik indirekt ölçümlerde sistolik kan basıncı, direkt ölçümlerle iyi korelasyon gösterse de bazı çalışmalarda diyastolik kan

basıncı değerlerinde bu iyi korelasyon gösterilememiştir (2). Ancak bu iddiayı dile getiren çalışma sayısı çok azdır. Yine, oskültometrik yöntemlerle saptanan diyastolik kan basınçlarının ileri yaşlarda güvenilirliğini yitirdiği bilinmektedir.

Direkt ve indirekt tekniklerle ölçülen diyastolik kan basınçlarının birbiri ile ne kadar korele olduğu hakkında günümüzde akıllarda bazı soru işaretleri bulunmaktadır. Bu konunun irdelenmesi ve bir netliğe kavuşması gerekmektedir. Bu çalışmada klasik manşonlu tansiyon aletleri kullanılarak elde edilen diyastolik kan basıncı değerlerinin, intraarteriyel basınç ölçerlerce elde edilen diyastolik kan basıncı değerleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İstatistik

Arteriyel ile direkt ve koldan manşonlu tansiyon aleti ile indirekt kan basıncı ölçüm farkları bağımlı gruplarda Wilcoxon sıralı test istatistiği ile ortancaları karşılaştırıldı. Kalp hızı, vücut kitle indeksi (BMI), yaş ile kan basınçları arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p=0.05$ 'den küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmanın etik kurul izni Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesinden alınmıştır.

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde opere edilen ve operasyon sırasında intraarteriyel kan basıncı izlemi yapılan 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya toplam 46 hasta dahil edildi. İntraarteriyel kan basıncı izlemi radyal artere yerleştirilen bir kanülle sağlandı. İntraarteriyel kan basınçları izlenmeye başlandığı andan itibaren karşı kolda manşonlu otomatik tansiyon aleti ile brakial arterden, her 5

Tablo 1: Hastalarının demografik bilgileri ve kan basıncı ortalamaları

	Ortalama ($\pm$ SS)	Min-Max
Yaş (yıl)	66,48 ($\pm$ 13,05)	26-86
Boy (cm)	161,92 ($\pm$ 17,22)	68-180
Kilo (kg)	73,97 ($\pm$ 21,52)	40-165
Nabız (atım/dak)	76,43 ($\pm$ 15,39)	51-126
Noninvaziv SKB	114,65 ($\pm$ 18,72)	87,53-170,80
Noninvaziv DKB	69,42 ($\pm$ 11,31)	44,87-90,07
İnvaziv SKB	116,12 ($\pm$ 18,08)	82,63-163,87
İnvaziv DKB	63,81 ($\pm$ 12,26)	40,9-106,73

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı. Kan basıncı birimi mmHg'dir. SS: Standart sapma.

dakikada bir ölçüm yapıldı. Direkt ve indirekt kan basınçları eş zamanlı olarak ölçülerek kaydedildi. İnvaziv sistolik ve diyastolik kan basınçları Datex Ohmeda S/5 anesthesia monitörü kullanılarak değerlendirildi. Her hastadan 30 ile 50 dakikalık bir süre aralığında ortalama 15 adet kan basıncı değeri alındı. Hasta verileri toplandıktan sonra indirekt ve intraarteriel kan basıncı değerleri kendi aralarında birbiriyle kıyaslandı.

Sonuçlar

Bu çalışmada hastaların operasyon sırasındaki kan basıncı değişkenlikleri iki farklı yöntemle aynı anda ölçülerek değerlendirildi. Bir yöntemde intraarteryel producer ile direkt ölçümler, diğer yöntemde ise karşı koldan rutinde kullanılan manşonla indirekt ölçümler kaydedildi. Hastaların yaş, boy, kilo, nabız hızı ve tansiyon ortalamaları Tablo 1'de verilmiştir.

Bütün hastaların kayıt sırasındaki her iki yöntemle ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı ortancaları şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

İntraarteryel sistolik kan basıncı ortalaması ile manşonla ölçülen sistolik kan basıncı ortancaları arasında anlamlı bir fark yoktu (110,47 mmHg'ye 113,53 mmHg, $p=0.107$).

İntraarteryel diyastolik kan basıncı ortancaları ile manşonla ölçülen diyastolik kan basıncı ortancaları arasında anlamlı bir fark tespit edildi (67,16 mmHg ile 61,09 $p<0,001$).

Korelasyon analizlerinde her iki yöntemle bakılan sistolik kan basınçları birbiri ile korele

iken ($r:0.876$, $p<0.001$) diyastolik kan basınçları korele değildi ($r:0.374$, $p=0.073$).

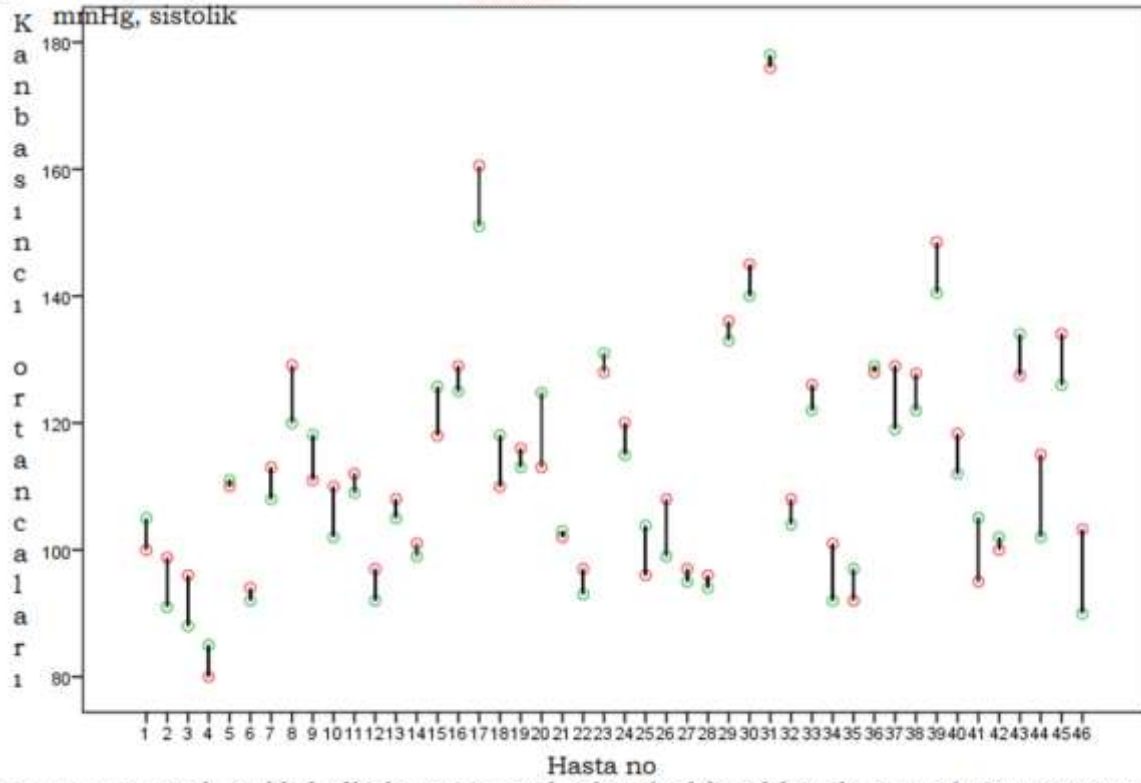
Klinikte ölçülen sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncı arasında kuvvetli ve pozitif yönlü bir korelasyonu vardı ($r:0,862$ $p=0.000$ $R: 0,743$).

Hastaların kısa süreli takiplerinde kaydedilen kan basıncı değerleri ile yaş, boy, kilo, BMI ve nabız sayıları arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

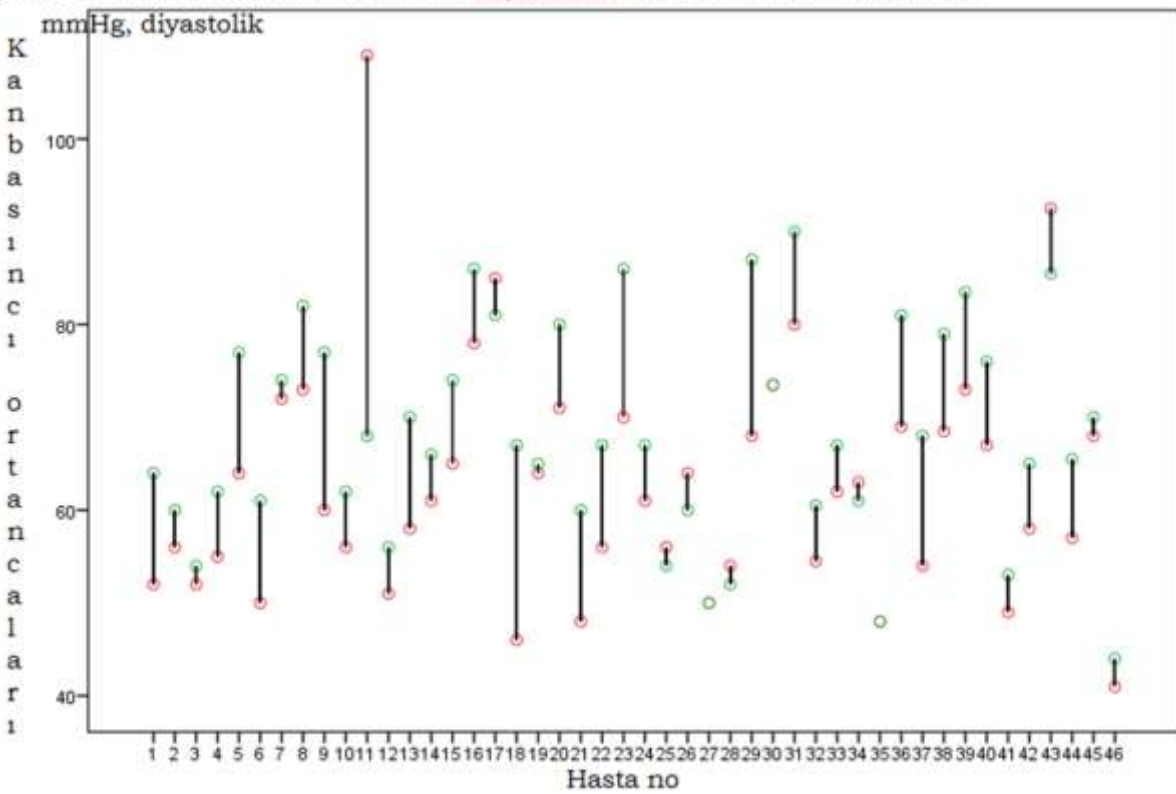
Tartışma

Noninvaziv kan basıncı ölçüm teknikleri; uygulanması kolay, kolaylıkla otomatize edilebilen, enfeksiyon riski ihmal edilebilir düzeyde olan yöntemlerdir. Yaygın kullanımlarına rağmen, indirekt kan basıncı ölçüm tekniklerin doğruluğu ve güvenilirliği konusunda tereddütler vardır (1). Bu konuda daha düzenli ve sistematik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündüğümüz için bağımlı örneklemelerden oluşan bu çalışmamızı planladık ve toplam 46 hasta ile çalışmamızı tamamladık.

İnvaziv kan basıncı ölçümleri ile noninvaziv yöntemleri karşılaştıran çalışmaların sayıları kısıtlıdır (2-4). İlk defa Köhler M ve ark.'ları invaziv olmayan doppler ultrason tekniği ile intraarteryel sistolik basıncı karşılaştırmış ve bu tekniklerini güvenilir bulmuşlardır (3). Ancak Köhler ve arkadaşları çalışmalarında diyastolik kan basıncını, tekniğin kendisinden kaynaklı olarak net ölçememiştir. Gravlee ve ark.'ları 4 farklı indirekt ölçüm yöntemi ile intraarteryel kan basıncı değerlerini karşılaştırmış ve diyastolik kan basıncı

Şekil 1: Çalışma hastalarındaki sistolik kan basıncı ortancaları

Kırmızı ve yeşil renkli halkalar eşzamanlı olarak elde edilen iki ayrı ölçüm yönteminin ortancalarını temsil etmektedir.

Şekil 2: Çalışma hastalarındaki diyastolik kan basıncı ortancaları

Kırmızı ve yeşil renkli halkalar eşzamanlı olarak elde edilen iki ayrı ölçüm yönteminin ortancalarını temsil etmektedir.

haricindeki diğer basınç parametrelerini birbirleri ile korele bulmuşlardır (2). 2000’li yılların başında Sagiv ve arkadaşları sağlıklı normal bireylerde izometrik egzersizlerde yaptıkları iki çalışmada diyastolik tansiyonun direkt ve indirekt tekniklerde ölçülenlerle iyi korele olmadığını bildirmişlerdir (4,5) fakat katılımcı sayılarının çok az olmasından dolayı bu çalışmaları fazla ses getirmemiştir. Daha sonra da ölçümler arasında ki diyastolik kan basıncı uyumsuzluğu konusu bilimsel camianın pek ilgisini çekmemiştir.

Giriş kısmında da belirttiğimiz gibi manşonla ölçülen sistolik kan basıncı ölçümü kaf söndürülürken arteriyel kanın boş damar yatağı içine birden akarken oluşturduğu seslerin duyulması ile elde edilmektedir. Manşon kafının söndürülmesinin bir safhasında arteriyel kanın akım seslerinin duyulduğu son değer diyastolik kan basıncını vermektedir. Bu yöntemle gerçek diyastolik basıncı ölçmek mümkün değildir. Aslında teorik olarak manşonla ölçümlerde hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı değerinde kalbin sistolik atım gücü ölçülmektedir. Bu ölçümler arasında değişen tek şey bizim ekstremitelerdeki artere, manşonun şişirilmesi vasıtasıyla dışardan uyguladığımız basınçtır. Bir noktada basınç o kadar yükselir ki arter kan akımı durur ve kalp atımlarının periferik yansımaları hissedilmez ve arter üzerine koyduğumuz stetoskoptan hiç ses duyulmaz. Diğer bir noktada ise dışardan arter üzerine verilen basınç azaltılırken kalbin sistolik output gücü ile arter içerisine kan akımı başlar ve biz stetoskop ile kalp atımlarının periferik yansımalarını duymaya başlarız. Dışardan azalan basınçla birlikte arter lümenindeki kan akımı rahat akmaya

başlar ve belirli bir noktadan sonra bu arteriyel sesler duyulmaz hale gelir. Yani özetle biz manşon kullanarak iki farklı basınç altında aynı sistolik basıncın ölçüldüğünü iddia ediyoruz.

Üzerinde durulması gereken ikinci bir husus da diyastolik ve sistolik basınçların birbirine bağımlı değişken olmalarıdır. Diyastolik kan basıncı, kalbin diyastolde iken damarlarda ve kalpte kalan kanın damar ve kalp duvarlarına yaptığı basıncın değeridir. Kardiyak output ne kadar fazla ise sistolik kan basıncı o kadar yüksek olur ve periferi o kadar fazla kan pompalanır. Periferi pompalanan kan ne kadar fazla ise kalbin diyastol safhasında ölçülecek kan basıncı da o kadar yüksek olur. Bu da sistolik ve diyastolik kan basınçlarının birbirine bağıl değişkenler olduğu anlamına gelir. Bu bağıllıktan dolayı manşonla ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kısmen gerçeği yansıtmaktadır. Bundan dolayı yıllardır manşonla ölçülen ‘küçük tansiyon’ değerleri diyastolik kan basıncı olarak kabul edilmektedir.

Biz çalışmamızda manşonla ölçülen diyastolik kan basınç değerleri ile intra-arteriyel ölçülen diyastolik kan basıncı değerleri arasında bir korelasyon bulamadık. Fakat bir önceki paragrafta bahsettiğimiz tezimizi destekler nitelikte manşonla ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında kuvvetli pozitif bir ilişki tespit ettik.

Sonuç olarak diyastolik kan basıncı gerçek değerlerinin yeni bir teknik geliştirilinceye kadar yalnızca invaziv yöntemlerle ölçülebileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Murphy GS, Vender JS. Monitoring the Anesthetized Patient. In: Barash, Paul G.; Cullen, Bruce F.; Stoelting, Robert K. Eds. Clinical Anesthesia, 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2006:668-675
2. Gravlee GP, Brockschmidt JK. Accuracy of four indirect methods of blood pressure

measurement, with hemodynamic correlations. 1990 Oct;6(4):284-98.

3. Köhler M, Lösse B. Z Kardiol. Simultaneous measurement of indirect (Doppler-ultrasonic-technique) and direct arterial systolic blood pressure of the human radial artery. 1979 Aug;68(8):551-6.

4. Sagiv M, Ben-Ska D., Goldhammer E. Direct vs. Indirect Blood Pressure Measurement at Peak

Anaerobic Exercise. Int J Sports Med 1999; 20(5): 275-278
5. Sagiv M, Hanson P.G., Ben-Ska D., Nagle F. J.
Direct vs Indirect Blood Pressure at Rest and

During Isometric Exercise in Normal Subjects. Int J Sports Med 1995; 16(8): 514-518.

Corresponding author e-mail: ibrahim.yildirim@sbu.edu.tr

Orcid ID:

İbrahim Yıldırım 0000-0003-4064-1753

Doi: 10.5505/aot.2021.14880

Özgün Çalışma

The Determination of the Relationship Between Skin Toxicities and Vitamin D Level in EGFR Mutant Lung Cancer Treated with Erlotinib

Erlotinib ile Tedavi Edilen EGFR Mutant Akciğer Kanseri Vitamin D Düzeyi ile Cilt Toksisitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Şebnem Yücel, Burak Bilgin

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ABSTRACT

Introduction: Skin toxicities are the most common adverse events of the tyrosine kinase inhibitors that are used to EGFR mutant lung cancer. In our study, we aimed that investigated the relationship between skin toxicities and vitamin D levels in the patients with EGFR mutant and treated with erlotinib.

Methods: EGFR mutant patients that admitted to Medical Oncology department of Atatürk Chest and Chest Surgery Hospital between 2014 – 2018 are included in this study. The patient's data were collected retrospectively.

Results: Totally, 78 patients that have EGFR mutation and treated with erlotinib are included in this study. The median level of vitamin D at the diagnosis was 34.6 (5-88) ng/ml. The patients were stratified two group according to vitamin D level. The 42 of whom (53.8%) had vitamin D level < 20 ng/ml and 36 patients (46.2%) had vitamin D level ≥ 20 ng/ml. Grade 2 -3 skin toxicities were significantly higher in the patients had vitamin D level < 20 ng/ml (p: 0.038).

Discussion and conclusion: In our study, we found that the higher grade erlotinib related skin toxicities were more frequently in the patients that had low vitamin D level. Both of the erlotinib treatment and low vitamin D level may have contributed to the inhibition of keratinocyte proliferation, differentiation and cell cycles.

Keywords: EGFR mutation, Skin toxicities, Vitamin D

ÖZET

Giriş ve amaç: Epidermal büyüme faktörü reseptörü(EGFR) mutasyonu akciğer kanseri kanserinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin ek sık yan etkisi cilt toksisitesidir. Çalışmamızda hastanemizde EGFR mutasyonu pozitif saptanan ve erlotinib tedavisi alan hastalarda serum 25(OH) vitamin D3 düzeyi ile tedavi sırasında görülen cilt toksisitesi ilişkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Yöntem ve gereçler: Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi onkoloji polikliniğine 2014 – 2018 yılları arasında başvurmuş hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve verileri retrospektif olarak toplanmıştır.

Bulgular: Toplam 78 EGFR mutasyonu saptanan ve erlotinib tedavisi alan hasta çalışmaya dahil edildi. Tanı anında ortalama serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 34,6 (5-88) ng/ml olarak saptandı. Hastalar tanı anındaki serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ne göre 2 alt gruba ayrıldı. Toplam 42 (%53,8) hastanın serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml in altında 36 (%46,2) hastanın serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml in üstünde saptandı. Serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml in altında olan grupta grade 2–3 cilt toksisitesi daha fazla olarak saptandı (p: 0.038).

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda tanı anında vitamin D3 eksikliği saptanan hastalarda erlotinibe bağlı yüksek gradlı cilt toksisitesi gelişme sıklığı daha fazla saptanmıştır. Hem EGFR inhibisyonu hem vitamin d düzeyindeki azalma epidermiste direk olarak keratinosit proliferasyon –differentiasyon ve hücre yaşam döngüsünün inhibe olmasına bağlı cilt toksisitesinde artışa yol açmış olabilir.

Anahtar Kelimeler: EGFR mutasyonu, Cilt toksisitesi, Vitamin D3

Giriş

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türlerinden biridir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımının kadın ve erkeklerde artması sonucunda akciğer kanseri tüm kansere bağlı ölümler içinde belirgin artış göstermekte ve önemini korumaktadır (1). Ülkemiz 2015 kanser istatistiklerine göre akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü ve kadınlarda en sık görülen 4. kanser türü olarak saptanmıştır.

Akciğer kanseri etiyolojisinde pek çok faktörün rol oynadığı bir hastalık türüdür. Sigara akciğer kanseri gelişiminden sorumlu en önemli faktördür. Hava kirliliği, mesleki karsinogenler, diyet, viral enfeksiyonlar, geçirilmiş akciğer hastalıkları ve immunolojik faktörler etyolojide rol oynayan diğer etkenlerdir (2).

Akciğer kanseri başlangıcı ve gelişiminden sorumlu tutulan en önemli basamaklardan biri sürücü mutasyon olarak tanımlanan ve tümörün büyümesi, hücre içi sinyal yollarının hiperaktivasyonu, adezyonuna yardımcı olan mutasyonların ortaya çıkmasıdır (3). Akciğer kanserinde en sık saptanan sürücü mutasyonlar EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF ve HER2 mutasyonlarıdır. Bu spesifik gen mutasyonlarına karşı geliştirilen hedefe yönelik tedaviler klasik kemoterapi rejimlerinin kişiselleştirilmesine yol açmış ve hem etkinlik hem tolerabilite açısından standart kemoterapilere üstünlük göstermişlerdir (4).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR); hücrelerde proliferasyon ve apoptozisi düzenleyen sinyal ileti yollarını kontrol eden hücre yüzey reseptörüdür. EGFR mutasyonu akciğer kanseri olgularının yaklaşık %15-20'sinde tespit edilebilmektedir. Günümüzde en sık saptanan (yaklaşık %80 oranında) ve tedavi etkinliğinin gösterildiği mutasyonlar Ekzon 19 delesyonu ve Ekzon 21 L858R mutasyonlarıdır (5). Günümüzde erlotinib, afatinib, gefitinib ve osimertinib EGFR mutasyonu saptanan hastalarda tedavi onayı olan tirozin kinaz inhibitörleridir. EGFR inhibitörleri genellikle iyi tolere edilirler ve genelde sitotoksik ilaçların yol açtığı sistemik yan etkilere yol

açmazlar. EGFR inhibitörleri ile en sık görülen yan etkilerden biri de cilt toksisitesidir (6). Dermatolojik yan etkiler nedeni ile ilacın dozunun azaltılması hatta kesilmesi gerekebilmektedir. Bu nedenle yan etkilerin oluşumunun önlenmesi ve etkin biçimde tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda 25(OH) vitamin D3'ün stratum korneum bariyer oluşumunda, epitelizan proteinlerin sentezinde, keratinosit proliferasyonun regülasyonunda rol oynadığı ve akne gelişimde azalma sağladığı gösterilmiştir (7). Serum 25(OH) vitamin D3 düzeyi ile atopik dermatit prevalansı ve/veya şiddeti arasında negatif ilişki olduğu savunulmakta, vitamin D düşüklüğünün alerjik sensitizasyonu ve/veya şiddetli hastalığı olanlarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir (8).

Çalışmamızda hastanemizde EGFR mutasyonu pozitif saptanan ve erlotinib tedavisi alan hastalarda tedavi başlangıcındaki serum 25(OH) vitamin D3 düzeyi ile tedavi sırasında görülen cilt toksisitesi ilişkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Materyal ve metod

Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi onkoloji polikliniğine 2015-2018 yılları arasında başvuran, EGFR Ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 mutasyonu saptanmış, erlotinib tedavisi almış ve herhangi bir nedenden dolayı D vitamini düzeyi ölçülen hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastaların başlangıç serum 25(OH) vitamin D3 düzeyleri hastane elektronik kayıt sisteminde retrospektif olarak tarandı. Hasta klinik özellikleri ve tedavi yan etki izlemleri hasta dosya ve elektronik kayıt sisteminden tarandı.

Serum 25(OH)vitamin D3 düzeyi; Dünya Sağlık Örgütü önerileri doğrultusunda 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey olarak sınıflandırıldı (9). Erlotinib tedavisi alan hastaların cilt toksiteleri National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (AEs) version 4.0'a göre yapıldı (10).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

Parametre	N
Yaş (Ortanca, min–maks)	54(28-84)
Cinsiyet	
Kadın	44(%56,4)
Erkek	34(%43,6)
Sigara	
Hiç içmemiş	54(%69,2)
Bırakmış	18(%23)
İçiyor	6 (%7,8)
Sigara (ortanca, paket yıl)	24,8 paket/yıl
Hastalık evresi	
Evre 4	78(%100)
Histopatolojik alt tip	
Adenokanser	71(%91)
NOS	6(%7,8)
Adenoskuamoz	1(%1,2)
Metastaz Bölgesi	
Kemik metastazı	32(%41)
Beyin metastazı	22(28,2)
Karaciğer metastazı	10(%12,9)
Surrenal metastazı	14(%18)
Plevra metastazı	13(%16,6)

Tablo 2: D vitamini düzeyine göre hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

Parametre	Serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi <20 ng/ml	Serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ≥ 20ng/ml
Hasta sayısı	42 (%53,8)	36(%46,2)
Cinsiyet		
Kadın	28(%36)	20(%25,5)
Erkek	14 (%18)	16(%20,5)
Yaş (ortanca min-max)	60 (40-84)	42 (28-70)
Sigara		
Hiç içmemiş	28(%36)	26 (%33,4)
Bırakmış	8 (10,7)	10(%12,9)
İçiyor	6 (%7)	0
Metastaz Bölgesi		
Kemik metastazı	20(%25,5)	12 (%15,4)
Beyin metastazı	12(%15,4)	10 (%12,9)
Karaciğer metastazı	5 (%6)	5 (%6)
Surrenal metastazı	8 (%10,7)	6(%7,8)
Plevra metastazı	9 (%11,6)	4 (%5,2)

Tablo 3: D vitamini düzeyine göre cilt toksisitesi

Cilt Toksisitesi Düzeyi	Serum25 (OH) vitamin D3 düzeyi<20 ng/ml (n)	Serum25 (OH) vitamin D3 düzeyi>20 ng/ml (n)	p
Grade 1	22	27	
Grade 2	11	6	
Grade 3	10	2	0.038

Veriler, SPSS 23.0 yazılım paket program kullanılarak analiz edildi ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Ankara Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H tıbbi onkoloji polikliniğe 2015-2018 yılları arasında başvuran toplam 200 EGFR mutasyonu pozitif hasta tarandı ve herhangi bir nedenden dolayı D vitamini düzeyi ölçülen 78 EGFR mutasyonu pozitif ve erlotinib tedavisi alan hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların tedavi başlangıcındaki serum 25(OH) vitamin D3 düzeyleri hastane elektronik veri tabanından tarandı.

Hastaların ortalama yaşı 54 (28-84) olarak saptandı. Hastaların %56,4 ü kadın, %43,6 si erkekti. Hastaların hepsi metastatik (evre 4) evredeydi. Hastaların %69,2'si hiç sigara içmemiş, %23 ü daha önce sigara içmiş ancak bırakmış ve %7,8 si halen aktif sigara içen hastalardan oluşmaktaydı. Metastaz bölgesine göre 32 (%41) hastada kemik metastazı, 22 (%28,2) hastada beyin metastazı 10 (%12,9) hastada karaciğer metastazı, 14(%18) hastada surrenal metastazı ve 13 (%16,6) hastada plevra metastazı saptandı. 44 (%56,4) hastada birden fazla metastaz bölgesi mevcut idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri Tablo1'de verilmiştir.

Tanı anında ortalama serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 34,6 (5-88) ng/ml olarak saptandı. Hastalar tanı anındaki serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyine göre 2 alt gruba ayrıldı. Dünya Sağlık Örgütü tarafından vitamin D yetersizliği için kabul edilen değer (20 ng/mL), çalışmamızda eşik değer olarak kullanıldı. Toplam 42 (%53,8) hastanın serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml in altında 36 (%46,2) hastanın serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ≥20 ng/ml olarak saptandı.

Hastaların serum 25 (OH) vitamin D3 düzeylerine göre demografik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Erlotinib tedavisi alan hastaların cilt toksiteleri National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (AEs) version 4.0 a göre değerlendirildi (10). Tüm hastalarda cilt toksitesi saptandı. Hastaların 54’ünde (%69,2) grade1-2 toksite gözlemlendi. Hastaların 24 (%30,8)’ünde grade 3 toksite gözlemlendi. Hastaların 20’sinde (%25,5) tedaviye ara verildi ve medikal tedavi ile semptomlar geriledi. Dört hastada ilaç doz redüksiyonu gerekti.

Hastaların tanı anındaki serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ne göre cilt toksitesi görülme sıklığını karşılaştırıldığında grade 2-3 toksite görülme oranı 25(OH) vitamin D3 düzeyi <20 ng/mL olan grupta diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hastaların tanı anındaki serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ne göre cilt toksitesi görülme sıklığını ve derecesi Tablo 3 te özetlenmiştir.

Tartışma

EGFR’ünü hedef alan ajanlar kolorektal kanser, baş-boyun kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri başta olmak üzere çeşitli kanserlerin tedavisinde yerini almış başarılı ilaçlardır. Çalışmalar KHDAK’de, EGFR sürücü mutasyonlarının varlığında, tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımının, standart kemoterapiye göre, hem ortanca genel sağ kalımda (mOS) hem de ortanca progresyonsuz sağ kalımda (mPFS) anlamlı bir artış sağladığını göstermiştir. Bu nedenle College of American Pathologists Guideline ileri evre adenokanserlere, mikst tip kanserlerde ve adenokarsinom komponentinin dışlanamadığı KHDAK’de EGFR mutasyonunun her hastada araştırılmasını önermektedir (11).

EGFR’lerin epidermis, kıl folikülü ve sebace bezlerde yoğun ekspres edilmesi nedeniyle, EGFR inhibitörleri ile tedavi edilen olgularda en sık gözlenen yan etki dermatolojik yan etkilere (Yaklaşık olguların %50-%80’i) (6). EGFR inhibitörlerinin neden olduğu deri belirtileri kısaca akneiform

erüpsiyonlar, deri kuruluğu, fissürler ve ekzematize lezyonlar, tırnak değişiklikleri, kılıklarda ve saçlarda değişiklikler, telenjiektazi, hiperpigmentasyon ve mukozal değişiklikler olarak tanımlanabilir (6). EGFR inhibitörleri genellikle iyi tolere edilebilmekle birlikte oluşan kutanöz yan etkiler nedeniyle yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya, antitümöral ilaçların optimal dozlarında değişikliklere ve dolayısıyla antitümör etkinlikte azalmaya neden olabilir. Yapılan bazı retrospektif çalışmalarda ileri yaş (>70 yaş), erkek cinsiyet ve hassas cilt yapısı tedavi sırasında grade3-grade 4 cilt toksitesi gelişimi için risk faktörleri olarak saptanmıştır (12). Başka bir çalışmada KHDAK tanısı alan ve erlotinib tedavisi almakta olan ve tedavi süresinde sigara içmeye devam eden hastalarda cilt toksitesi daha az saptanmıştır (13). Sorumlu mekanizma olarak sigaranın sitokrom p450 sistemini indükleyerek erlotinib klirensini değiştirmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Cilt toksitesinin en sık görüldüğü bölge yüz ve “V” bölgesi olarak tanımlanan boyun ve üst göğüs bölgesidir. Yapılan prelinik çalışmalarda keratinosit proliferasyonunda EGFR’lerinin önemli medyatörlerden biri olduğu gösterilmiştir (14). EGFR inhibisyonu, epidermal homeostazi bozarak keratinosit proliferasyonu, diferansiasyonunu, migrasyonunu ve de hücre içi sinyal iletim yollarını negatif yönde etkilenmektedir. Ayrıca EGFR inhibitörlerinin IL-1 ve TNF –alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak süperfisyal perifolikülit ve süppüratif folikülit gelişimini artırabileceği gösterilmiştir (15).

D vitamininin epidermiste stratum korneum bariyer oluşumuna, filaggrin gibi proteinlerin sentezi, keratinosit proliferasyon ve differensiasyonunun regülasyonu üzerinde olumlu etkisinin olduğu düşünülmektedir. Vitamin D katelisinin başta olmak üzere antimikrobiyal peptit (AMP) sentezini uyarır ki tüm bu sitokinler ve antimikrobiyal peptidler cilt doğal bağışıklığında çok önemli rol oynamaktadır. Yine D vitamininin deride mikroorganizma kolonizasyonunu azalttığı düşünülmektedir (7). D vitamin bazı dermatolojik hastalıkların etiyolojisinde ve teda-

visinde immunmodulator olarak kullanılabilir. Ancak serum vitamin D düzeyine etki eden hasta yaşı, mevsim (güneş ışığı maruziyeti), cinsiyet gibi diğer faktörler çalışmamızda değerlendirilemedi. Daha çok hasta sayısı ile tüm etkenlerin prospektif değerlendirilmesi ile yapılacak çalışmalar vitamin D düzeyi ile erlotinib tedavisinin cilt toksisitesine etkilerini saptamaya faydalı olacaktır.

Bizim çalışmamızda tanı anında vitamin D eksikliği saptanan hastalarda erlotinibe bağlı cilt toksitesi gelişme sıklığı ve grade3 cilt toksitesi görülme sıklığı daha fazla saptanmıştır. Hem EGFR inhibisyonu hem vitamin D düzeyindeki azalma epidermiste direk olarak keratinosit proliferasyon-differansiyasyonu ve hücre yaşam döngüsünün inhibe olmasına bağlı cilt toksitesinde artışa

yol açmış olabilir. Ancak serum vitamin D düzeyine etki eden hasta yaşı, mevsim (güneş ışığı maruziyeti), cinsiyet gibi diğer faktörler çalışmamızda değerlendirilemedi. Daha çok hasta sayısı ile tüm etkenlerin prospektif değerlendirilmesi ile yapılacak çalışmalar vitamin D düzeyi ile erlotinib tedavisinin cilt toksisitesine etkilerini saptamaya faydalı olacaktır.

REFERANSLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
2. Schrupp DS, Giaccone G, Kelsey CR, et al. Chapter 37.2 Non-small cell lung cancer. in De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. Ed. Vincent T DeVita, Theodore S Lawrence, Steven A. 8th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
3. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science.* 2004; 305(5687):1163-7.
4. Barker AJ, Gibson KH, Grundy W et al. Studies leading to the identification of ZD1839 (IRESSA): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. *Bioorg Med Chem Lett.* 2001;11(14):1911-4.
5. Carey KD, Garton AJ, Romero MS et al. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res.* 2006; 66(16):8163-71.
6. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(16):3238-47.
7. Svendsen ML, Daneels G, Geysen J, Binderup L, Kragballe K. Proliferation and differentiation of cultured human keratinocytes is modulated by 1,25(OH)2D3 and synthetic vitamin D3 analogues in a cell density-, calcium- and serum-dependent manner. *Pharmacol Toxicol.* 1997; 80(1):49-56.
8. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology.* 2002; 181-182:71-8.
9. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011; 31(1):48-54.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. May 28, U.S Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Cancer Institute. Available from URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14. (Date of Access:25 Dec, 2015).
11. Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(10): 958-67.
12. Jatoi A, Green EM, Rowland KM, Jr., Sargent DJ, Alberts SR. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147. *Oncology.* 2009; 77(2): 120-3.
13. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(7 Pt 1):2166-71.
14. Peus D, Vasa RA, Meves A, Beyerle A, Pittelkow MR. UVB-induced epidermal growth factor receptor phosphorylation is critical for downstream signaling and keratinocyte survival. *Photochem Photobiol.* 2000; 72(1):135-40.
15. Han SS, Lee M, Park GH et al. Investigation of papulopustular eruptions caused

by cetuximab treatment shows altered differentiation markers and increases in inflammatory cytokines. Br J Dermatol. 2010; 162(2): 371-9.

16. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. Dermatoendocrinol. 2013; 5(1): 222-34.

Corresponding author e-mail: drbbilgin@hotmail.com

Orcid ID:

Şebnem Yücel 0000-0001-6235-7927

Burak Bilgin 0000-0003-1717-8246

Doi: 10.5505/aot.2021.71224

Özgün Çalışma

Morbid Obezite Tedavisinde, Roux En-Y Tipi Gastrik By-Passın Uzun Dönem Sonuçları ve Eşlik Eden Hastalıklar Üzerine Olan Etkisi; Morbid Obezite Cerrahisinin Emekleme Dönemi

Roux En-Y Type Gastric Bypass Long-Term Results and Effects on Concomitant Diseases in the Treatment of Morbid Obesity; Infancy Period of Morbid Obesity Surgery

Ergün Yüksel¹, Mehmet Akif Üstüner², Mehmet Mihmanlı³

¹SBÜ. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eah Genel Cerrahi Kliniği

²SBÜ. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahi Kliniği

³SBÜ. Şişli Hamidiye Etfal EAH Genel Cerrahi Kliniği

ABSTRACT

Introduction: Morbid obesity is a multifactorial disease that is a major health problem all over the world. In this study, we presented the first two-year follow-up of patients who underwent conventional Roux En-Y Type Gastric Bypass (RYGB) performed in the years when obesity surgery has just begun in our country.

Methods: In our study, pre-and post-operative data of 15 patients who underwent RGYB due to morbid obesity.

Results: The data of 15 patients, 6 male (40%) and 9 female (60%), were evaluated in the study. The mean age of the patients was 38 ± 12.90 (24-63) years in all cases and 31.5 ± 8.16 (24-46) years in men and 42.33 ± 14.02 (26-63) years in women. In the preoperative evaluation of patients in terms of concomitant diseases, it was determined that 47% of the patients had HT (n = 7), 20% (n = 3) Type II DM, 6.67% (n = 1) hypermenorrhea, 6.67% (n = 1) venous ulcers in the lower extremity, 13.34% (n = 2) menstrual cycle irregularity, 6.67% (n = 1) UAS, 6.67% (n = 1) chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 20% (n = 3) Hepatosteatosis.

Discussion and conclusion: Conventional RYGB surgery is one of the first morbid obesity surgeries performed in our country. It is a safe method in the treatment of morbid obesity, which enables patients to lose weight and at the same time to recover from obesity induced by comorbid diseases, and causes a significant change in the quality of life of patients.

Keywords: Morbid obesity, conventional roux en-y gastric by-pass, obesity surgery, quality of life

ÖZET

Giriş ve amaç: Morbid obezite, tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olan multifaktoriyel bir hastalıktır. Bu çalışmada obezite cerrahisinin ülkemizde yeni başladığı yıllarda yapılan konvansiyonel Roux En-Y Tipi Gastrik By-Pass (RYGB) uygulanan hastaların ilk iki senelik takiplerini sunduk.

Yöntem ve gereçler: Çalışmamızda 2005-2007 yılları arasında morbid obezite nedeniyle RGYB uygulanan 15 hastaya ait operasyon öncesi ve sonrası veriler retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara ameliyat öncesi ve ameliyattan 1 yıl sonraki dönemde SF-36 Quality Life formu (sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçen form) ile yaşam kalitesi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada 6'sı (% 40) erkek, 9'u (% 60) kadın toplam 15 hastaya ait veriler değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması, tüm olgularda $38 \pm 12,90$ (24-63) yıl olup erkeklerde $31,5 \pm 8,16$ (24-46) yıl kadınlarda $42,33 \pm 14,02$ (26-63) yıl olarak saptandı. Hastaların eşlik eden hastalıklar açısından ameliyat öncesi değerlendirilmelerinde; % 47'sinde (n=7) HT, % 20'sinde (n=3) Tip II DM, % 6,67'sinde (n=1) hipermenore, % 6,67'sinde (n=1) alt ekstremitelerde venöz ülserler, % 13,34'ünde (n=2) menstrüel siklusta düzensizlik, % 6,67'sinde (n=1) UAS, % 6,67'sinde (n=1) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), % 20'sinde (n=3) hepatosteatoz mevcut olduğu belirlendi.

RYGB uygulanan hastalarda ortalama kilo kaybı ilk 12 ayda yaklaşık 48,2 kg ve ilk 24 aylık periyotta 52,07 kg kaybı tespit edildi. Hastaların postoperatif dönemde vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerinin ilk 12 aylık periyotta ortalama 32,16'ya ve ilk 24 aylık periyotta 30,95'e kadar gerilediği tespit edildi. Kilo kaybına paralel bir şekilde kronik hastalıkların zamanla düzeldiği gözlemlendi. Post operatif 1.yılda yaşam kalitesinin (SF-36 Quality Life formu ile değerlendirilen) belirgin şekilde arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$)

Tartışma ve sonuç: Konvansiyonel RYGB ameliyatı ülkemizde ilk yapılan morbid obezite cerrahilerindendir. Morbid obezite tedavisinde hastaların kilo vermesini ve aynı zamanda obeziteye bağlı gelişen yandaş hastalıkların iyileşmesini sağlayan güvenli bir yöntem olup hastaların yaşam kalitesi üzerinde de anlamlı değişikliğe neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Morbid obezite, konvansiyonel roux en-y gastrik by-pass, obezite cerrahisi, yaşam kalitesi

Giriş:

RYGB prosedürü morbid obezite cerrahisinde güvenle ve etkili bir şekilde uygulanan bir prosedürdür (1,2). Konvansiyonel, laparoskopik ya da robotik olarak yapılabilir. Konvansiyonel RYGB, tüm bariatrik operasyonlar içerisinde zamanla en çok test edilen ve etkinliği kanıtlanan operasyondur. Laparoskopik Roux En Y Gastrik Bypass (LRYGB) cerrahisinden tek farkı giriş rotasının farklı olmasıdır. LRYGB'yi tercih etmeyen cerrahlar konvansiyonel RYGB'ı çok iyi sonuçlarla gerçekleştirmişlerdir. ABD'de 1990'lı yılların en popüler operasyonuydu fakat zaman içerisinde hastaların laparaskopiye tercih etmelerinden dolayı ilgi azaldı. Aynı zamanda laparoskopik cerrahisi başarısız olmuş hastalar için konvansiyonel RYGB halen başarı ile yapılabilmektedir (3).

Bu çalışmada amaç, morbid obezite tedavisinde kullanılan cerrahi tedavi seçeneklerinden biri olan konvansiyonel RYGB yönteminin hastaların kilo kaybı üzerindeki etkilerini ve uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek, eşlik eden hastalıkların giderilmesine katkılarını göstermeye çalışmaktır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamızda Mart 2005 ile Şubat 2007 tarihleri arasında RYGB uygulanan 28-65 yaş arası 15 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalar cerrahi tedaviye American Society for Bariatric Surgery (ASBS) tarafından belirlenmiş ölçütlere göre seçildi. Çalışmaya herhangi bir kabul edilebilir operasyon riskleri olan, vücut kitle indeksi (VKİ) 40 kg/m²'nin üstünde veya

VKİ'si 30 ile 40 arasında olup aynı zamanda hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), uygu apne sendromu (UAS), diz eklemünde artritlik dejenerasyon gibi eşlik eden hastalıkları olan hastalar alındı. Hormonsal hastalığı olan, alkol ile ilaç bağımlılığı bulunan olgular çalışma dışında tutuldu.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ameliyat öncesi yaş, kilo, boy gibi demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları ilaçlar sorgulandı. Ayrıca tüm hastaların kan örnekleri alınarak serum toplam kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserit, B12 vitamini, folik asit, insülin, C peptit analizleri yapıldı. Operasyon öncesinde safra kesesinde herhangi bir patoloji olup olmadığını değerlendirmek amacıyla abdominal ultrasonografi ve üst gastro-intestinal sistemin durumunu belirlemeye yönelik özofagus, mide ve duodenum endoskopisi yapıldı. Hastalar hormonsal durum değerlendirilmesi açısından endokrinoloji, uyku-apne sendromu varlığının ve herhangi bir solunum fonksiyon bozukluğunun araştırılması için kulak burun boğaz ve göğüs hastalıkları, obezitenin psikolojik nedenli olup olmadığının tespiti amaçlı ruh ve sinir hastalıkları ve operasyona uygunluğun saptanması yönünden anesteziyoloji kliniklerine konsülte edildi.

Tüm hastalara ameliyat öncesi intramusküler enoksaparin sodyum 100 IU/kg (Clexane®, Aventis Pharma, Türkiye) uygulaması ve bilateral antiembolik basınçlı çorap giydirilmesiyle tromboemboli profilaksisi sağlandı. Tüm hastalara bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak tarif edilmiş şekilde RYGB

Tablo-1:Aylara göre FKK(%) yüzde değişim değerleri ve ortalamaları

Hasta Adı	pre-op	İdeal Ağırlık(kg)	1. ay	3. ay	6. ay	12. ay	18. ay	24. ay
1.Hasta	148	68.2	12,53	30,08	47,62	58.90	65.16	75,00
2.hasta	117	54.2	11,15	27,07	39,81	49,36	35,03	42,99
3.hasta	125	63.8	19,61	42,48	53,92	66,99	66,99	65,36
4.hasta	100	54.2	19,65	28,38	43,66	48,03	54,59	56,77
5.hasta	141	48.2	12,93	22,63	29,09	44,18	44,18	48,49
6.hasta	104	48.8	25,36	38,04	52,54	74,28	76,09	54,35
7.hasta	120	62.6	26,13	52,26	74,91	74,91	69,69	69,69
8.hasta	124	53	12,68	28,17	36,62	42,25	49,30	50,70
9.hasta	175	71	17,31	36,54	52,88	74,04	75,00	75,00
10.hasta	155	66.1	27,00	47,24	65,24	82,11	77,62	76,49
11.hasta	146	59.6	15,05	38,19	54,40	65,97	78,70	82,18
12.hasta	160	78	17,07	39,02	50,00	59,76	79,27	80,49
13.hasta	96	48.2	31,38	60,67	69,04	79,50	75,31	79,50
14.hasta	190	67.5	16,63	27,76	45,71	53,88	63,67	73,47
15.hasta	154	71	34,94	48,19	56,63	71,08	78,31	80,72
Ortalama	137,00	68,25	19,29	37,90	52,53	65,29	65,98	67,41

operasyonu uygulandı. Hastaların operasyon sonrasında tromboemboli profilaksilerine 2 hafta daha devam edildi. Tüm hastalara postoperatif dönemde sıklıkla eksikliğine rastlanan Fe, çinko, folik asit, vitamin B12 ve Ca içeren multivitamin preparatları destek amacıyla başlandı.

Operasyon süreleri ve hastaların hastanede kalış süreleri kaydedildi. Operasyon sonrası birinci, üçüncü, altıncı, on ikinci, on sekizinci ve yirmi dördüncü aylardaki vücut ağırlıkları, VKİ değişimleri ve fazla kilo kaybı yüzde (% FKK) değerleri irdelendi. Eşlik eden hastalıklarındaki değişimler değerlendirildi. Çalışmamızdan elde edilen veriler, NCSS 2000 programıyla istatistiksel olarak incelendi. Elde edilen veriler ki-kare, Mann-Whitney U, Fisher Exact ve Student-t testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkili değişkenler arasındaki bağıntıyı hesaplamak için Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Sayısal değerler, ortalama $\pm$ standart sapma (SS) şeklinde ifade edildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ameliyat Tekniği: Tüm hastalara genel anestezi altında supin pozisyonunda göbüküstü median insizyonla laparotomi yapıldı. Cilt altı yağlı dokunun fazla olması dolayısıyla ekspoşur sağlamak için cilt altı, geçici olarak invert edildi. Genel ekspolasyonu takiben ligamentum Treitz'den itibaren 50 cm'de jejunum 60 mm'lik lineer stapler ile transekte edildi. Transekte edilen distal jejunum ansında 150. cm'e Treitz den itibaren 50. cm'deki proksimal jejunum, ansı yan yana olacak şekilde, lineer stapler ile jejunojejunostomi tamamlandı. Omentum orta hattan transvers kolona kadar transekte edildi. Küçük omentum sağ gastrofrenik ligamana kadar tamamen disseke edildi. Sonrasında sağ gastroözofageal bileşkenin 2 cm inferiorundan 60 mm'lik lineer stapler ile mide, mideyi tam kat içersine alacak şekilde transvers olarak kesildi. Diğer lineer stapler, aksı sol gastrofrenik ligamana doğru olacak şekilde vertikal olarak, mide tam kat kesilerek yaklaşık 25-30 ml hacminde üst gastrik poş oluşturuldu. Distal jejunum ansı antekolik olarak proximal gastrik poş ile 25 mm'lik

Tablo-2: Hastalar göre postoperatif yandaş hastalık seyirleri ve takip tablosu

Cinsiyet	Yaş (yıl)	Yandaş Hast.	Post-op. Değişim	Takip
E	27	Bilateral alt ekstremite venöz ülser	Düzelme	14. ayda abdominoplasti yapıldı
K	63	HT	Düzelme (6. Ayda ilaçları kesildi)	12 ayda insizyonelherni gelişti, onlay mesh uygulandı ve abdominoplasti yapıldı
K	31	Yok	yok	
K	52	HT	Düzelme (3. ayda ilaçları kesildi)	
K	54	HT	Halen antihipertansif tedavi alıyor	İnsizyonel herni
K	44	İnsizyonel Herni+KOA	solunumsal semptomları postop 1 yılda geriledi	Nüks insizyonel herni
K	26	Yok	yok	
K	54	Vaginal kanama	Düzelme (6.ayda)	
E	46	HT+Tip2 DM+SleepApneSnd.	Düzelme (3. ayda DM, CPAP cihazını kullanmayabiraktı)	18.ayda abdominoplasti yapıldı.
E	36	Yok	yok	
K	28	HT+Tip2 DM+ menstrual düzensizlik(pcos)+ sık geçirilen enfeksiyon+ hipotroidi	Tip2 DM düzelme (3. ayda ilaçları kesildi), HT' da 6 ayda düzelme	19.ayda abdominoplasti uygulandı
E	29	HT	Düzelme (postop 4. ayda ilaçları kesildi)	18.ayda abdominoplasti yapıldı.
K	29	Tip2 DM+Hepatosteatoz+ infertilite	Düzelme (3. ayda ilaçları kesildi)	
E	24	Yok		
E	27	HT	antihipertansif tedavi postop 6. ayda stoplandı.	

Tablo -3: Obezite Tedavisinde Gastric Bypass Ameliyatı Geçirmiş Hastaların Ameliyat Öncesi ve Sonrasında Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi

SF 36 Quality Life	Preop Ort±SD	Postop 1.yıl Ort±SD	p
*Fiziksel Fonksiyon	37,08±23,88	90,83±9,49	0,001**
Fiziksel Rol Güçlüğü	12,66±20,29	85,41±29,11	0,003
*Ağrı	45,25±19,16	76,83±26,50	0,001**
*Genel Sağlık	32,58±21,44	72,50±19,60	0,001**
*Enerji	38,75±22,97	78,08±22,12	0,002**
*Sosyal Fonksiyon	44,79±29,89	67,71±36,33	0,096
Emosyonel Rol Güçlüğü	13,88±30,00	77,78±32,82	0,004
Mental Sağlık	49,33±26,27	71,00±16,89	0,050

sirküler stapler kullanılarak gastrojejunostomi tamamlandı. Gastrojejunostominin proksimaline kadar ilerletilen nazogastrik sondadan serum fizyolojik ile dilüe edilmiş metilen mavisi verilerek anastomoz hattı ve mide poşu kontrol edildi. İncebarsak mezosundaki açıklıklar absorbable sütür materyali ile suture edildi. Gastrojejunostomi komşuluğuna 1 adet Jackson pratt dren yerleştirildi. Genel ve kanama kontrolünü takiben batin usulüne uygun olarak kapatıldı. Cilt altına 1 adet hemovac dren yerleştirildi. Cilt stapler ile kapatılarak operasyon sonlandırıldı.

Sonuçlar:

Çalışmada 6'sı (% 40) erkek, 9'u (% 60) kadın toplam 15 hastaya ait veriler değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması, tüm olgularda $38 \pm 12,90$ (24-63) yıl olup erkeklerde $31,5 \pm 8,16$ (24-46) yıl kadınlarda $42,33 \pm 14,02$ (26-63) yıl olarak saptandı.

Hastaların eşlik eden hastalıklar açısından ameliyat öncesi değerlendirilmelerinde; % 47'sinde (n=7) HT, % 20'sinde (n=3) Tip II DM, % 6,67'sinde (n=1) hipermenore, % 6,67'sinde (n=1) alt ekstremitelerde venöz ülserler, % 13,34'ünde (n=2) menstrüel siklusta düzensizlik, % 6,67'sinde (n=1) UAS, % 6,67'sinde (n=1) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), % 20'sinde (n=3) hepatosteatoz mevcut olduğu belirlendi.

Hastalara uygulanan operasyonlara ait verilerin değerlendirilmesi yapıldığında ortalama ameliyat süresi $210 \pm 34,52$ (180-240) dakika olarak saptandı. Hastaların hastanede kalış süreleri ortalaması $8,27 \pm 2,51$ (7-17) gün olarak tespit edildi. Hastalarda operasyon sonrası erken ve geç dönemde mortalite tespit edilmedi. Hastalarda operasyon sırasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Uzun dönem komplikasyon olarak operasyon sonrasında hastaların 2'sinde (%13,34) yara yeri enfeksiyonu, birinde (%6,67) ikinci haftada pulmoner emboli gelişti. Pulmoner emboli gelişen hastaya 2 hafta medikal tedavi uygulandı. Pulmoner emboli gelişen hastada operasyondan sonraki birinci yılda hipokrom mikrositer anemi gelişti ve paranteral demir tedavisi uygulanarak başarılı şekilde

tedaviedildi. Daha geç dönemli takiplerde bir hastada operasyondan iki hafta sonra diare tespit edildi. Konservatif yaklaşım ve uygun sıvı-elektrolit yerine koyma tedavisiyle iki haftalık bir sürede şikâyetleri geriledi.

Geç dönemde en sık görülen komplikasyonlardan olan insizyonel herni üç hastada görüldü. Bir hastada birinci yılda diğer ikisinde de ikinci yılda tespit edildi. Operasyonun başarısını değerlendirmek için hastaların kilo değişimleri incelendi. Hastaların operasyon öncesinde ve sonrasındaki birinci, üçüncü, altıncı, on ikinci, on sekizinci ve yirmi dördüncü aylardaki kiloları, VKİ' lerinin takibi yapılarak kilo kayıpları, VKİ' de ve %FKK' de meydana gelen değişimleri karşılaştırıldı. (tablo -1) RYGB uygulanan hastalarda ortalama olarak ilk 12 ayda yaklaşık 48,2 kg ve ilk 24 aylık periyotta 52,07 kg kaybı tespit edildi. Hastaların postoperatif dönemde VKİ değerlerinin ilk 12 aylık periyotta ortalama 32,16'ya ve ilk 24 aylık periyotta 30,95' e kadar gerilediği tespit edildi.

Ayrıca RYGB uygulanan hastalarda ilk 12 aylık dönemde hızlı bir VKİ kaybı gerçekleşmekte ve ivmesi azalmakla birlikte VKİ düşüşü 24. aya kadar da devam etmektedir. 12. aydan sonra %FKK değerinde artışta bir ivme azalması tespit edilmiştir. Serum B12 ve folat değerlerinde dalgalanma izlenmiş, bu da multivitamin replasmanına bağlanmıştır. Serum insulin ve C-peptid düzeylerinde düşüş izlenmiş olması kan şekeri regülasyonunda iyi yönde metabolik bir değişim olarak dikkati çekmiştir. Kan hemoglobin değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Obezitenin meydana getirdiği vücut imaj bozukluklarının giderilmesi amacıyla beş hastaya plastik cerrahi kliniğinde operasyondan ortalama 16,2 (12-18) ay sonra abdominoplasti operasyonu uygulandı. RYGB' nin eşlik eden hastalıklara etkisi değerlendirilmiştir. Hastaların operasyon sonrası takiplerinde hipertansiyon açısından ilaç tedavisi almakta olanlardan 6'sında medikal tedavi ortalama 4,6 (3-6) ayda sonlandırıldığı görülmüştür. Operasyon öncesi hipertansiyon açısından tedavi almakta

olan diğer hasta ise düşük doz ilaç tedavisine devam ettiği tespit edilmiştir. DM açısından medikal tedavi almakta olan hastaların 3'ünde ortalama 3 ayda (2-4 ay) medikal tedaviye gerek kalmamıştır. Operasyon öncesi dönemde UAS tanısıyla sürekli pozitif basınç uygulaması (CPAP-Continuous Positive Airway Pressure) tedavisi almakta olan hasta, operasyon sonrası 6. ayda CPAP kullanmayı bırakmıştır. Preoperatif dönemde bilateral alt ekstremitelerde venöz ülserleri bulunan hastanın venöz ülserleri postoperatif dönemde birinci yılda tamamen gerilediği saptanmıştır. İleri derecede KOAH tanısıyla medikal tedavi almakta olan aynı zamanda pulmoner emboli sebebiyle postoperatif dönemde takip ve tedavi edilen hastanın solunumsal sıkıntıları postoperatif birinci yıla kadar sürmüş olduğu izlenmiştir. Hipermenore şikâyetli hastanın postoperatif 6. ayda menstrüel siklusları düzene girmiştir.(tablo-2)

Tüm hastalara ameliyat öncesi ve ameliyattan 1 yıl sonraki dönemde SF-36 Quality Life formu (sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçen form) ile değerlendirildi. Bu form sekiz alt ölçekten oluşmuş olup hastaların fiziksel fonksiyon, mental sağlık, sosyal sağlık, fiziksel rol, emosyonel rol, zindelik, bedensel ağrı ve genel sağlık parametrelerini irdelemiştir. Elde edilen sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak değerlendirildi. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası SF-36 Quality Life değerlendirmesi Tablo-3 de görülmektedir.

Tartışma:

Çalışmamızda RYGB uygulanan tüm hastalarda gerek kilo kaybı gerek de VKİ' de ve % FKK' de istatistiksel olarak anlamlı düşüşler olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda operasyondan 1 yıl sonra yapılan SF-36 Quality ölçeğinde hastaların fiziksel fonksiyon, mental sağlık, fiziksel rol, emosyonel rol, zindelik, bedensel ağrı ve genel sağlık parametrelerinde belirgin düzelme gözlenmiştir($p<0.05$). Hastaların operasyon sonrasında başlayan kilo kayıpları uzun dönemde istikrarlı bir şekilde devam

etmiş olması operasyonun sadece geçici bir çözüm olmadığını ortaya koymaktadır.

Gastrik bypass ameliyatlarının ilki 1969 yılında Mason ve Ito tarafından tarif edilmiştir(4). Bu ameliyat daha sonraları pek çok cerrah tarafından modifiye edilerek uygulanmıştır(5,6). RYGB 1990'lı yıllardan beri özellikle ABD'de sık tercih edilen obezite ameliyatları arasındadır(7). Bu ameliyatta hastalarda 20-30 ml üst gastrik poş oluşturulmakta ve bu şekilde distal büyük mide, duodenum ve proksimal jejunum bypass edilmektedir. Bu sayede kilo kaybı kombine olarak restriksiyon ve malabsorbsiyon oluşturularak sağlanmaktadır. Bu anatomik değişiklikler hastalarda alınan gıdanın miktarının azaltılmasını sağlamakta aynı zamanda glukoz ve karbonhidrattan zengin gıdaların emilimini engelleyerek kilo kaybına neden olmaktadır(8). Çalışmamızda morbit obezite nedeniyle RYGB uygulanan tüm hastalarda yaklaşık 30 ml üst gastrik poş oluşturuldu ve uzun ans gastrik bypass uygulandı. Günümüzde obezite cerrahisi uygulanan hastalarda esas amaç; hem hastaların kilo vermesini sağlamak hem de hastanın yaşam kalitesini yükseltmektir. Obezite cerrahisi uygulanan ameliyatlar arasında RYGB % 65'lik bir oranla dünyada ilk sırada yer almaktadır(9). Hastaların kilo vermesinde ve yandaş hastalıkların azaltılmasında oldukça etkili olmaktadır (10,11). Yapılan birçok çalışmada RYGB sonrasında 2-5 yıllık takiplerinde % 65-75 oranında %FKK olduğu belirtilmektedir(10). Bizim çalışmamızda da 2 yıllık takiplerde % 67,41'lik %FKK değişimi saptanmıştır. Bu bulgu literatürde verilen oranlarla uyumludur. Yine benzer bir oran Diniz ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada gösterilmiştir. 170 hastalık bir seride postoperatif birinci yıl % FKK değerini % 67,4 ve 146 hastalık bir seride postoperatif 2. yılın sonunda % FKK değerini % 72,7 olarak belirtmişlerdir(12). Parikh ve arkadaşları 2007 yılında yayınlanan, 2001 ile 2004 yılları arasında 53 RYGB uygulanan hasta için postoperatif 1. yıl % FKK % 66, postoperatif 2. yıl için % FKK değeri % 68 olarak belirtmişlerdir(13). Çalışmamızda

ameliyat öncesi dönemde ortalama 49.30 kg/m² olarak ölçülen VKİ' nin ameliyat sonrası 24.ayda 30.95 kg/m² olduğu görülmüştür.

Obezite cerrahisi uygulanan hastaların takiplerinde yandaş hastalıkların başarılı bir şekilde tedavi edildiği görülmektedir(14). RYGB ciddi obeziteye bağlı olarak gelişen tip 2 diyabet tedavisinde % 85 oranında başarı sağlamaktadır(15-18). Bizim çalışmamızda da DM' si olan hastaların tamamının operasyon sonrası 2. yılda medikal tedaviyi bıraktıkları saptanmıştır. Aynı şekilde bu grup hastalarda tedavisi oldukça zor olan HT' nin iyileştirilmesi veya tamamen ortadan kaldırılması uygulanan ameliyat sonucunda mümkün olabilmektedir. Çalışmaya dahil edilen 7 hastanın 6'sı ortalama 4,6 ayda medikal tedaviyi bırakmış biri ise kullandığı ilaç dozunu azaltmıştır. Dislipidemi, özellikle hipertrigliseridemi ve yükselmiş kolesterol/LDL seviyeleri uygulanan birçok medikal tedaviye göre uzun dönemde daha başarılı ve güvenilir bir şekilde tedavi edilmektedir(11). Hastaların kolesterol değerleri ortalama olarak 191 den 150(kadınlarda 162,67 erkeklerde 132,17) ye, LDL düzeyleri ortalama olarak 115 ten 85(kadınlarda 91,47 erkeklerde 74,57)'e düşüş göstermiştir. Yan ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlanan bir çalışmalarında obezitenin sebep olduğu komorbiditelerde RYGB sonrası gerileme olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada 2 yıllık % FKK oranlarını % 58 olarak belirtmişlerdir(19). Zlabek ve arkadaşlarının 168 hastalık bir grup için preoperatif 1 yıl ve postoperatif 2 yıllık takiplerinde total kolesterol, LDL, TG değerlerinde anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Bu çalışmada HDL de anlamlı sayılabilecek bir artma tespit edilmiştir(20). Çalışmamızda ayrıca literatürde bildirilmeyen obeziteye bağlı olarak gelişen bilateral alt

ekstremiteler ülserlerinin postoperatif dönemde kaybolduğu görüldü. Hastalardan birinde obeziteye bağlı olarak gelişen uyku apne sendromu dolayısıyla Continious Positive Airway Pressure (CPAP) cihazı kullanıyorken ameliyat sonrası dönemde solunumsal sorunlarının tedavi olduğu görüldü.

RYGB uygulanan hastaların % 10-15' inde kilo kaybı ve yandaş hastalıkların azalmasında yetersizlik olabilmektedir(21). Bunun nedeni yetersiz restriksiyon (dilate üst gastrik poş, gastrogastrik fistül), gıda alımına adapte olamama, psikososyal stres, preoperatif VKİ>50 kg/m² ve genetik predispozisyonudur(22). Çalışmamızda gastrik bypass uygulanan hastalarda yapılan takiplerde başarısız kilo kaybı görülmüdü. Yaptığımız takiplerde literatürle benzer sonuçlara ulaşılmasının uygun hasta seçimine ve uyguladığımız ameliyat tekniğine (50/150 uzun urve RYGB) bağlı olduğu düşünüyoruz. Günümüzde konvansiyonel cerrahinin yerini laparoskopik ve robotik cerrahi almıştır. Aiolfi ve ark.yaptığı metaanalizde laparoskopik ve robotik RYGB konvansiyonel cerrahi ile kıyaslandığında 30 günlük mortalite, hayat boyu görülen komplikasyonlar,enfeksiyöz ve pulmoner komplikasyonlar açısından daha güvenlidir(23).

Limitasyonlar: Çalışmamız retrospektif olup hasta sayısı göreceli olarak azdır. Ancak ülkemizde morbid obezitesinin yapıldığı ilk yıllar göz önüne alındığında, "emekleme dönemi" için hatırı sayılır bir rakama ulaşılmıştır.

Sonuç: Konvansiyonel RYGB ameliyatını morbid obezite tedavisinde hastaların kilo vermesini ve aynı zamanda obeziteye bağlı gelişen eşlik eden hastalıkların iyileşmesini sağlayan güvenli bir yöntem olup hastaların yaşam kalitesi üzerinde de anlamlı değişikliğe neden olmaktadır

REFERENCES

1. Fernandez Jr AZ, DeMaria EJ, Tichansky DS, et al. Experience with over 3,000 open and laparoscopic bariatric procedures: multivariate analysis of factors

related to leak and resultant mortality. Surg Endosc 2004;18(2):193-7.

2. Morino M, Toppino M, Forestieri P, Angrisani L, Allaix ME, Scopinaro N. Mortality after bariatric surgery: analysis of 13,871 morbidly obese patients from a national registry. Ann Surg 2007;246(6):1002-7

3. Brunicki FC, Geeta L, Orlo H.C. Obezitenin Cerrahi Tedavisi. Schwartz Cerrahinin İlkeleri (10. Baskı). 2016;1118
4. Mason EE, And Ito, C.: Gastric bypass. Ann Surg, 1969;170:329
5. Griffen WO, Jr Young VL and Stevensen CC: A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. Ann Surg. 1977;186:500
6. Torres JC, Oca CF, Garrison RN. Gastric bypass: Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature. South Med J. 1983;76:1217-21.
7. Feng JJ, Gagner M, Pomp A, Korgaonkar NM, Jacob BP, Chu CA, Voellinger DC, Quinn T, Herron DM, Inabnet WB. Effect of standard vs extended Roux limb length on weight loss outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Surg Endosc. 2003;17:1055-60
8. Inabnet WB, Quinn T, Gagner M, Urban M, Pomp A. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in patients with BMI <50: a prospective randomized trial comparing short and long limb lengths. Obes Surg. 2005;15:51-7
9. Schauer P, Gastric bypass for severe obesity: Approaches and outcomes, Surg Obes Relat Dis 2005;1:297-300
10. Dhabuwala A, Canan RJ, Stubbs RS. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. Obes Surg. 2000;10:428-35
11. Tweddle EA, Woods S, Blamey S. Laparoscopic gastric banding: safe and modestly successful. ANZ J Surg 2004;74:191-194.
12. Diniz MD, Passos VM, Barreto SM, Linares DB, de Almeida SR, Rocha AL, Diniz MT. Different Criteria for Assessment of Roux-en-Y Gastric Bypass Success: Does Only Weight Matter? Obes Surg. 2008
13. Parikh M, Ayoung-Chee P, Romanos E, Lewis N, Pachter HL, Fielding G, Ren C. Comparison of rates of resolution of diabetes mellitus after gastric banding, gastric bypass, and biliopancreatic diversion. J Am Coll Surg. 2007;205:631-5.
14. Simard B, Turcotte H, Marceau P et al. Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery. Obes Surg. 2004;14:1381-8
15. Pories WJ, Swanson MS and MacDonald KG Jr et al, Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset of diabetes mellitus, Ann Surg. 1995; 222:339-352.
16. Sjostrom L, Lindroos AK and Peltonen M et al, Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors ten years after bariatric surgery, N Engl J Med. 2004;351:2683-2693.
17. Buchwald H, Avidor Y and Braunwald W et al, Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis, JAMA. 2004;292:1724-1737.
18. Schauer P.R., Burguera B. and Ikramuddin S. et al., Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type II diabetes mellitus, Ann Surg. 2003;238:467-485.
19. Yan E, Ko E, Luong V, Wang HJ, Romanova M, Li Z Long-term changes in weight loss and obesity-related comorbidities after Roux-en-Y gastric bypass: a primary care experience. Am J Surg. 2008;195:94-8
20. Zlabek JA, Grimm MS, Larson CJ, Mathiason MA, Lambert PJ, Kothari SN. The effect of laparoscopic gastric bypass surgery on dyslipidemia in severely obese patients. Surg Obes Relat Dis. 2005;1:537-42
21. Zoppini G, Verlato G, Leuzinger C, Zamboni C, Brun E, Bonora E, Muggeo M. Body mass index and the risk of mortality in type II diabetic patients from Verona. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27:281-5
22. Buchwald H, Buchwald JN. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. Obes Surg. 2002;12:705-17
23. Aiolfi A, Tornese S, Bonitta G, Rausa E, Micheletto G, Bona D. Roux-en-Y gastric bypass: Systematic review and Bayesian network meta-analysis comparing open, laparoscopic, and robotic approach. Surg Obes Relat Dis. 2019;15:985-994..

Corresponding author e-mail: ergunyuksel2@gmail.com

Orcid ID:

Ergun Yüksel 0000-0001-8425-1365

Mehmet Akif Üstüner 0000-0003-4087-555X

Mehmet Mihmanlı 0000-0002-4829-4728

Doi: 10.5505/aot.2021.94834

Özgün Çalışma

Esansiyel Trombositozlu Hastaların Tedavi Yaklaşımları ve Klinik Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients With Essential Thrombocytosis in Terms of Treatment Approaches And Clinical Properties

Cenk Sunu¹, Gülten Korkmaz Akat², Yasin Kalpakçı¹, Ahmet Kürşad Güneş²,
Simten Dağdaş², Funda Ceran², Gülsüm Özet²

¹Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Sakarya

²Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

ABSTRACT

Introduction: Thrombocytosis, leukocytosis, and a small risk of disease progression into acute myeloid leukemia or myelofibrosis may be observed in essential thrombocythemia (ET). Aim of the study was to investigate sociodemographic and clinicopathologic characteristics of ET in Turkish sample.

Methods: In this study, 200 patients who were followed up with the diagnosis of ET between 2000-2013 were included.

Results: 121 (60.5%) of the patients were female, and 79 (39.5%) were male. The average age ($\pm$ SD) was 54.93 ($\pm$ 14.21) years. The WBC ($p < 0.001$), Hb ($p < 0.001$) and platelet ($p < 0.001$) values measured before the treatment were statistically significantly higher than the WBC, Hb and platelet values measured after the treatment. Hydroxyurea to 76 (38%), hydroxyurea+acetylsalicylic acid to 92 (46%), hydroxyurea+ anagrelide to 1 (0.5%), acetylsalicylic acid to 15 (7.5%), 3 (1.5%) interferon, 1 (0.5%) interferon+ acetylsalicylic acid, 2 (1%) interferon+ hydroxyurea, and 1 (0.5%) hydroxyurea+ warfarin sodium treatment was started. Additional treatment was started in 92 (46%) of the cases, and was not started in 108 (54%). In total, 54% of cases were treated with acetylsalicylic acid. There were 7 (3.5%) cases who had thrombopheresis, and 193 (96.5%) cases did not. Treatment of 67 of the cases (33.5%) due to insufficient treatment, and 25 of them (12.5%) due to side effects was changed. There were 7 (3.5%) cases with myelofibrosis/acute leukemia transformation, and 193 (96.5%) cases without. Only 4 (2%) of the cases had a history of seconder malignancy.

Discussion and conclusion: It was similar in terms of age and gender with previous studies. It was observed that the WBC values of the cases decreased significantly after the treatment. In previous studies, the decrease in Hb value achieved with treatment was similar in our study. It was determined that there was a significant decrease in platelet levels of ET cases with treatment. Cytoreductive treatment was preferred in high-risk cases and antiplatelet treatment was preferred in the low-risk group. Hydroxyurea treatment was discontinued or anagrelid treatment was initiated in those who did not respond with hydroxyurea treatment and/or were unable to tolerate this treatment or observed undesirable events.

Keywords: Essential thrombocythemia, white blood cell, platelet, treatment, seconder malignancy.

ÖZET

Giriş ve amaç: Esansiyel trombositemi (ET), trombositoz, lökositoz ve düşük riskli olmak üzere akut miyeloid lösemi veya miyelofibrozis gözlemlenebilir. Bu çalışmanın amacı; Türkiye'deki ET hastalarının yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri, verilen tedavi, ikincil malignite öyküsü, miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü gibi klinik/patolojik özelliklerini yansıtmaktır.

Yöntem ve gereçler: Bu çalışmada, 2000-2013 yılları arasında ET tanısıyla izlenen 200 hasta dahil edilmiştir.

Bulgular: Hastaların 121'i (%60.5) kadın ve 79'u (%39.5) erkekti. Örneklemimizin yaş ortalaması ($\pm$ SS) 54.93 ($\pm$ 14.21) yıldı. Olguların tedavi öncesi ölçülen WBC ($p < 0.001$), Hb ($p < 0.001$) ve trombosit

($p < 0.001$) değerleri, tedavi sonrası ölçülen WBC, Hb ve trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Olgulardan 76'sına (%38) hidroksiüre, 92'sine (%46) hidroksiüre+asetilsalisilik asit, 9'na (% 4.5) anagrelid, 1'ine (%0.5) hidroksiüre+anagrelid, 15'ine (%7.5) asetilsalisilik asit, 3'üne (%1.5) interferon, 1'ine (%0.5) interferon+asetilsalisilik asit, 2'sine (%1) interferon+hidroksiüre ve 1'ine (% 0.5) hidroksiüre+warfarin sodyum tedavisi başlandı. Olgulardan 92'sine (%46) ek tedavi başlandı, 108'ine (%54) ek tedavi başlanmadı. Toplamda, olguların % 54'üne asetilsalisilik asit tedavisi verilmiştir. Tromboferez uygulanan 7 (%3.5) olgu, uygulanmayan 193 (%96.5) olgu vardı. Olgulardan 67'sinin (%33.5) tedavi yetersizliği nedeni ile ve 25'nin (% 12.5) yan etki nedeni ile tedavisi değiştirildi. Miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü olan 7 (%3.5) olgu, olmayan 193 (%96.5) olgu vardı. Olguların sadece 4'ünde (%2) ikincil malignite öyküsü saptandı.

Tartışma ve sonuç: Örneklemimizin yaş, cinsiyet açısından önceki çalışmalarla benzer olduğunu gösterdi. Olguların WBC değerlerinin tedavi sonrasında belirgin biçimde azaldığı gözlemlendi. Önceki çalışmalarda Hb değerinde tedaviyle sağlanan azalma bizim çalışmamızda da benzer düzeyde gerçekleşmiştir. Ayrıca, tedaviyle ET olgularının trombosit düzeylerinde anlamlı azalma olduğu da saptandı. Yüksek riskli olgularda sitoredüktif tedavi ve düşük riskli grupta öncelikle antiplatelet tedavisi tercih edildi. Hidroksiüre tedavisi ile yanıt alınamayanlara ve/veya bu tedaviyi tolere edemeyen veya yan etki gözlenenlerde hidroksiüre tedavisi kesildi veya anagrelid tedavisi başlandı.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel trombositemi, beyaz küre, trombosit, tedavi, ikincil malignite.

Giriş

Esansiyel trombositemi (ET); izole trombo-sitoz ve trombo-hemorajik komplikasyonlar ile karakterize bir klonal kök hücre bozuk-luğudur (1, 2).

Çeşitli çalışmalar, ET olgularında cinsiyet dağılımı açısından kadın baskınlığı olduğunu göstermiştir (Kadın: Erkek oranı yaklaşık 2:1) (3, 4). Tanı sırasında ortalama yaş 60'dır ve hastaların yaklaşık %20'si 40 yaşın altındadır (4).

ET'de uygulanan sitoredüktif tedavi, bilinen risk faktörlerine göre hastaların sınıflandırılmasını takiben öncelikle trombotik komplikasyonların sıklığını azaltmayı hedeflemektedir. Günümüzde sitoredüktif tedavinin uygulanması, yaşı 60'ın üzerinde ve tromboz öyküsü olan hastalarda genellikle zorunludur. Trombositoz derecesi; trombotik veya hemorajik risk için güvenilir bir gösterge olmasa da, birçok klinisyen çok yüksek trombosit sayısı (örneğin, $>1500 \times 10^9/L$) olan hastalarda sitoredüktif tedaviyi uygulamaktadır. Lökositoz, mutasyon durumu ve kemik iliği fibrozis gibi diğer risk faktörlerinin tedavi sınıflandırılmasında kullanılmadan önce gözden geçirilmesi öngörülmektedir. PT-1 çalışmasında, orta riskli hastalar için hidroksiüre ve asetilsalisilik asit kombinasyonu ile tek başına asetilsalisilik asit tedavisi karşılaştırılmakta

ve düşük riskli hastaların tek başına asetilsalisilik asit ile tedavi sonuçları gözlenmektedir (5).

Hidroksiüre, sitoredüktif tedavi gereken hastalar için birinci sıra tedavi olarak kabul edilmektedir ve randomize kontrollü bir çalışmada trombotik olayları azalttığı kanıtlanmış sitoredüktif tek tedavidir (6). Hidroksiüre ile tedavi edilen hastalarda olası bir akut miyeloid lösemi (AML) dönüşümü riski olabileceği düşünülmektedir. Bunu değerlendirmek amacıyla yapılan klinik çalışmalar; çoklu tedavi kullanımı, uygun kontrol grubu yokluğu, retrospektif veri toplama, göreceli kısa izlem süresi ve AML'nin sitoredüktif tedavi yokluğunda da meydana gelebileceği gibi faktörler nedeniyle çelişkili sonuçlar vermiştir (7, 8).

Anagrelid, megakaryosit farklılaşmasını seçici olarak önleyerek trombosit sayısını azaltmaktadır. PT-1 çalışmasında, yüksek riskli ET hastalarında hidroksiüre/ asetilsalisilik asit kombinasyonunun anagrelid/ asetilsalisilik asit kombinasyonundan daha üstün olduğu gösterilmiştir (9). Anagrelid, trombozdan kısmi koruma sağlıyor olsa da, hidroksiürenin yetersiz olduğu veya iyi tolere edilemediği hastalarda ikinci sıra tedavi olarak akılda tutulmalıdır. Anagrelid tedavisi, progresif anemi ve kemik iliği fibrozisinde artış ile ilişkili bulunmuştur (5). Anagrelid ile

hidroksiüreyi karşılaştırılan ANAHYDRET çalışmasının sonuçları, ET tedavisinde anagrelidin hidroksiüre kadar başarılı olduğunu göstermiştir (10).

Konvansiyonel ve pegile rekombinant interferon- α 'nın, ET'deki trombozun önlenmesinde etkinliğini gösteren randomize çalışma sonuçlarına dayalı kanıtlar olmamasına karşın, trombosit sayısının kontrol edilmesinde etkili olduğu bilinmektedir. İnterferonun (INF) lökomojenik veya teratojenik etkileri olduğu düşünülmendiğinden, genellikle genç hastalarda ve gebelerde kullanılmaktadır (11).

Tromboferez, aşırı yüksek trombosit sayıları olan hastalarda kullanılan bir yöntemdir. Bu teknik akut, ciddi trombotik ya da hemorajik olaylarda kullanılmaktadır (12).

JAK2 mutasyonları, JAK2 inhibitörlerinin özellikle primer miyelofibrozis (PMF) veya akselere faz hastalığında etkili olabileceğini akla getirmiştir (13). AML'ye ilerleme ET hastalarının küçük bir kısmında gözlenmektedir. Bu ilerleme, daha fazla sayıda genetik olayın gerçekleşmesini gerektirmektedir. Çalışmalar, hücre dizeleri ve insan progenitor çalışmaları, JAK2V617F ekspresyonunun artmış DNA hasarı ve anormal DNA tamiri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (14).

Türkiye'de ET'lu hastaların demografik özelliklerini, hastalık özelliklerini ve tedavi stratejilerini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızın amacı; takip ettiğimiz 200 ET'lu hastanın yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri, verilen tedavi, ikincil malignite öyküsü, miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü gibi klinik/patolojik özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Çalışma Grubunun Seçimi

Bu çalışmada, 2000-2013 yılları arasında Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde ET tanısıyla izlenen 200 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Başlangıç (tedavi öncesi) hemoglobin, beyaz küre (WBC), trombosit değerleri incelendi. Son kontrollerinde (tedavi sonrası)

hemoglobin (Hb), WBC, trombosit değerleri yeniden ölçüldü.

Olgu veri formuna, hastaların yaş ve cinsiyetleri, dosyadaki ve son kontroldeki WBC, Hb, trombosit değerleri; başlangıç tedavileri, tedavisi değişen hastaların yeni tedavi stratejileri, tedavi değişim nedenleri, tromboferez uygulanıp uygulanmadığı, miyelofibrozis ve akut lösemi dönüşümü ve ikincil malignite öyküleri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, "Statistical Package for the Social Science" (SPSS) 11.5 kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, medyan [minimum-maksimum]); hemogram parametrelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank Testi; Kategorik değişkenlerle ilgili karşılaştırmalarda Fisher Exact Test ve Yates Ki-kare Testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan olguların ($n=200$) yaş ortalaması ($\pm SS$) 54.93 ± 14.21 yıl olarak saptandı. Olguların 9'u (%39.5) erkek, 121'i (%60.5) kadındı.

Olguların tedavi öncesi ölçülen WBC ($p < 0.001$), Hb ($p < 0.001$) ve trombosit ($p < 0.001$) değerleri, tedavi sonrası ölçülen WBC, Hb ve trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo 1).

Olgulardan %38'ine hidroksiüre, %46'sına hidroksiüre+asetilsalisilik asit, %4.5'ine anagrelid, %0.5'ine hidroksiüre+anagrelid, %7.5'ine asetilsalisilik asit, %1.5'ine INF, %0.5'ine INF+asetilsalisilik asit, %1'ine INF+hidroksiüre ve %0.5'ine hidroksiüre+warfarin sodyum tedavisi başlandı. Olgulardan %46'sına ek tedavi başlandı. Toplamda, olguların %54'üne asetilsalisilik asit tedavisi verilmiştir (Tablo 2). Olgulardan 67'sinin (%33.5) tedavi yetersizliği nedeni ile ve 25'nin (%12.5) yan etki nedeni ile tedavisi değiştirildi. Olgulardan 108'inde (%54)

Tablo 1: Olguların farklı zaman noktalarında ölçülen WBC, Hb ve trombosit değerlerinin karşılaştırılması.

	Zaman noktası										p
	Tedavi öncesi					Tedavi sonrası					
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
WBC (x10 ³ /mm ³)	12.6	7.7	12	4.1	80.9	7.3	2.4	7.3	2.8	21.8	<0.001
Hb (g/dl)	13.6	2.1	13.5	7.5	18.4	12.8	1.88	12.8	7.8	17.4	<0.001
Trombosit (x10 ³ /mm ³)	1074	446	997	514	4213	431	154	431	98	1150	<0.001

*WBC: beyaz küre, Hb: hemoglobin, Ort: Ortalama, SS: standart sapma, Medy: medyan, Min: minimum, Maks: maksimum

Tablo 2: Olgulara ilk tedavi ve eklenen tedavi dağılımları.

		N	% n
Başlanan tedavi	Hidroksiüre	76	38.0
	Hidroksiüre + Asetilsalisilik asit	92	46.0
	Anagrelid	9	4.5
	Hidroksiüre + Anagrelid	1	0.5
	Asetilsalisilik asit	15	7.5
	INF	3	1.5
	INF+ Asetilsalisilik asit	1	0.5
	INF+ Hidroksiüre	2	1.0
	Hidroksiüre + Warfarin sodyum	1	0.5
Eklenen tedavi	Var	92	46.0
	Yok	108	54.0

*INF: interferon-α

Tablo 3: Olguların ilk tedavilerine bağlı yan etki dağılımları.

Başlanan tedavi	Yan etki	N
Hidroksiüre	HT	1
	Trombositopeni	1
	Anemi	3
	Ayak bileğinde yara	8
	Nötropeni	1
	GİS kanama	1
Hidroksiüre + Asetilsalisilik asit	HT	1
	Trombositopeni	1
	Hematüri	1
	Ciltte reaksiyon	1
	Nötropeni	2
	Miyelofibrosiz	2
Anagrelid	Miyelofibrosiz	1
Hidroksiüre + Anagrelid	Baş ağrısı	1

*HT: hipertansiyon, GİS: gastrointestinal sistem

Tablo 4: Olguların miyelofibroz/akut lösemi dönüşüm ve ikincil malignite öyküsü dağılımları.

		N	% n
Miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü	Var	7	3.5
	Yok	193	96.5
İkincil malignite öyküsü	Mesane tümörü	2	1
	Sistemik mastositoz	1	0.5
	Kronik lenfositik lösemi	1	0.5
	Yok	196	98

tedavi değişikliği yapılmadı. Tromboferez uygulanan 7 (% 3.5) olgu vardı.

Yan etki gelişen olguların yan etki dağılımları; hidroksiüre kullanan olgulardan 1'inde hipertansiyon (HT), 1'inde trombositopeni, 3'ünde anemi, 8'inde ayak bileğinde yara, 1'inde nötropeni ve 1'inde gastrointestinal sistem (GİS) kanaması görüldü. Hidroksiüre+asetilsalisilik asit kullanan olgulardan 1'inde HT, 1'inde trombositopeni, 1'inde hematüri, 1'inde ciltte reaksiyon, 2'sinde nötropeni ve 2'sinde myelofibrosiz görüldü. Anagrelid kullanan olgulardan 1'inde myelofibrosiz görüldü. Hidroksiüre+anagrelid kullanan olgulardan 1'inde baş ağrısı görüldü. Olgulardan biri gebelik planladığı için hidroksiüre kesildi (Tablo 3). Olguların %3.5'inde miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü, %1'inde mesane tümörü, %0.5'inde sistemik mastositoz ve %0.5'inde kronik lenfositik lösemi saptandı. (Tablo 4).

Tartışma

Hastalarımızın sonuçları, genel olarak literatür bulguları ile uyumludur. Hidroksiüre en yaygın kullanılan sitoredüktif tedaviydi. Çalışmamız, Türkiye'deki ET hastalarının demografik özelliklerini, hasta özelliklerini ve tedavilerini yansıtmaktadır.

ET'de; tanı sırasında yaş ortalaması 60'dır ve hastaların yaklaşık %20'si 40 yaşın altındadır (4). Bizim çalışmamızda da dahil edilen olguların yaş ortalaması literatürle uyumlu biçimde yaklaşık 55 olarak saptandı.

Çeşitli çalışmaların sonuçları, ET'de kadın cinsiyet baskınlığı olduğunu göstermektedir. ET'nin kadınlarda yaklaşık iki kat yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (3, 4). Gangat

ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, olguların üçte ikisinden fazlası kadındır (15). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, olguların sadece %45.2'sinin kadın olduğu bildirilmiştir (16). Carobbio ve arkadaşlarının iki farklı merkezde gerçekleştirdiği çalışmasında, 657 ET olgusu değerlendirilmiş ve bu olguların %68'inin kadın olduğu bildirilmiştir (17). Carabbio ve arkadaşlarının diğer çalışmasında, 439 ET olgusunun 264'ünün (%60) kadın olduğu bildirilmiştir (18). De Stefano ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET olgularının %61.7'sinin kadın olduğu bildirilmiştir (19). Çalışmamıza dahil edilen olguların büyük bölümünün kadınlar (%60.5) olduğu gözlemlendi. Bu bağlamda, örneklemimizin cinsiyet dağılım özelliklerinin literatürde çoğunlukta olan yayınların sonuçları ile paralellik gösterdiği söylenebilir.

Chou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET olgularının WBC medyan değeri $11.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $3.7-51.7 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak saptanmıştır (16). Duletic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ET olgularının WBC medyan değeri $9.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $4.1-29 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak bulunmuştur (20). Bir çalışmada, ET olgularının WBC sayısı medyanının $8.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $1.7-23 \times 10^3/\text{mm}^3$) olduğu belirlenmiştir (18). Diğer bir çalışmada, ET olgularının WBC sayısının $8.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ olduğu belirlenmiştir (15). Carobbio ve arkadaşlarının çalışmasında, ET olgularının WBC medyan değeri $8.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $3.3-35 \times 10^3/\text{mm}^3$) olduğu bildirilmiştir (17). Çalışmamızda ET olgularının tedavi öncesi WBC değerlerinin

diğer çalışmaların sonuçları ile paralellik gösterdiği söylenebilir. Thiele ve arkadaşları tarafından yapılan 120 ET hastasının değerlendirildiği çalışmada, tedavi öncesi WBC sayısının $11 \times 10^3/\text{mm}^3$ ve tedavi sonrası WBC sayısının $10.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ olduğu bulunmuştur (21). Sözü edilen son çalışmada, WBC değerlerinin tedavi uygulaması ile belirgin biçimde azalmadığı, ancak bizim çalışmamızdaki olguların WBC değerlerinin tedavi sonrasında belirgin biçimde azaldığı gözlemlendi. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ET olgularının Hb değerinin 13.8 g/dl olduğu bulunmuştur (15). Chou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET olgularındaki Hb medyan değeri 13 (aralık; 8.2-15.9) g/dl olarak bulunmuştur (16). Carobbio ve arkadaşları, ET olgularının Hb medyan değerini 14 (aralık; 8.9-17.6) g/dl olarak bildirmiştir (17). Carobbio ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmada, ET olgularının Hb medyan değeri 14 (aralık; 9.7-17.6) g/dl olarak bildirilmiştir (18). Diğer bir çalışmada, ET olgularının ortalama Hb değeri 13.5 g/dl olarak bildirilmiştir (20). Biz, ET olgularının Hb düzeylerinin önceki çalışmalardakine benzer olduğunu bulduk. Thiele ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, tedavi öncesi Hb düzeyi 13.8 g/dl olarak saptanmış iken, tedavi sonrasında 12.9 g/dl olarak bulunmuştur (21). Thiele ve arkadaşlarının çalışmasında, Hb değerinde tedaviyle sağlanan azalma bizim çalışmamızda da benzer düzeyde gerçekleşmiştir. Carobbio ve arkadaşları, ET olgularındaki trombosit medyan değerini $772 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $450-2269 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak bildirmiştir (17). Chou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET olgularındaki trombosit medyan değeri $813 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $455-2608 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak saptanmıştır (16). Duletic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ET olgularının trombosit medyan değeri $682 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $423-2692 \times 10^3/\text{mm}^3$) bulunmuştur (20). Gangat ve arkadaşlarının çalışmasında, ET olgularındaki trombosit medyan değeri $1027 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $600-3460 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak bildirmiştir (15). Diğer bir çalışmada, ET olgularındaki trombosit medyan değeri $784 \times 10^3/\text{mm}^3$

(aralık; $145-2149 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak belirlenmiştir (18). ET olgularının tedavi öncesi trombosit düzeyleri ile ilgili sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu söylenebilir. Ayrıca, çalışmamızda, tedaviyle ET olgularının trombosit düzeylerinde anlamlı azalma olduğu da saptandı.

Chou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET tedavisinde olguların %60.2'sinde hidroksiüre, % 31.5'inde ana-grelid, %50'sinde asetilsalisilik asit, %8.2'sinde dipiridamol ve %6.2'sinde diğer anti-trombositik ajanlar kullanılmıştır (16). De Stefano ve arkadaşları, ET olgularının %68.3'üne sitoredüktif ajan tedavisi ve ilk trombozu takiben %80'ine antiplatelet ajan tedavisi uygulamışlardır (19). Bir çalışmada, ET olgularının %59'una hidroksiüre ve %68'ine asetilsalisilik asit tedavisi uygulandığı bildirilmiştir (17). Diğer bir çalışmada, ET olgularının % 52'sine hidroksiüre ve % 47'sine asetilsalisilik asit tedavisi verildiği bildirilmiştir (18). Hidroksiüre, sitoredüktif tedavi gereken hastalarda birinci seçenek tedavidir ve trombotik olayları azalttığı randomize kontrollü bir çalışmada kanıtlanmış sitoredüktif tek maddedir (6). Bizim çalışmamızda da, tedavide en sık hidroksiüre (%86) kullanılmıştır. Ayrıca, önceki çalışmalardaki antiplatelet seçimlerinde asetilsalisilik birinci sıradadır. Bizim çalışmamıza dahil edilen olguların tedavisinde de, en sık kullanılan antiplatelet ajan asetilsalisilik asittir (% 54). Ek olarak, çalışmamızda, yüksek riskli olgularda sitoredüktif tedavi ve düşük riskli grupta öncelikle antiplatelet tedavisi tercih edildi.

Hidroksiürenin; anemi, allerjik reaksiyon, alt ekstremitelerde ağrılı ülser ve miyelodisplaziye neden olduğu bilinmektedir (22, 23). Ana-grelid; WBC sayısı anormallikleri, miyelofibrozis, hiperbilirubinemi, baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, bulantı, dismenore, nezle benzeri sendrom, kusma ve karın ağrısı gibi istenmeyen olaylara neden olabilmektedir (24). Bizim çalışmamızda, hidroksiüre tedavisi uygulanan olgulardan ikisinde HT, ikisinde trombositopeni, üçünde anemi, sekizinde ayak bileğinde yara, üçünde nötropeni, birinde miyelofibrozis, birinde cilt reaksiyonu, birinde hematüri ve ikisinde GİS

kanama görüldü. Anagrelid kullanan olgulardan birinde miyelofibrozis ve hidroksiüre+ anagrelid kullanan olgulardan birinde baş ağrısı görüldü. Çalışmamızda karşılaşılan, tedavi değişikliğine neden olan yan etkiler, literatürde daha önce bildirilen yan etkilere benzerdi. Bizim çalışmamıza dahil edilen ET olgularından, hidroksiüre tedavisi ile yanıt alınamayanlara ve/veya tolere edilemeyen komplikasyonlar gözlenenlerde hidroksiüre tedavisi kesildi veya ek olarak anagrelid tedavisi başlandı.

Gangat ve arkadaşları tarafından yapılan ve 254 ET olgusunun dahil edildiği çalışmada, olguların %11'inde miyelofibroz ve sadece %3'ünde akut lösemi dönüşümü olduğu gösterilmiştir (15). Dan ve arkadaşları, ET olgularındaki akut lösemi ve miyelofibrozis dönüşüm oranlarını sırasıyla %2.9 ve %2.6 olarak bildirmişlerdir (25). Bizim çalışmamızda miyelofibroz/akut lösemi dönüşüm oranı %3.5 olarak bulunmuştur.

ET'de uygulanan hidroksiüre tedavisinin; akut lösemi, miyelodisplastik sendrom ve solid tümör sıklığını arttırdığını bildiren yayınlar vardır (7, 8). Anagrelid tedavisi, hidroksiüreden daha sık olarak miyelofibroz dönüşüme neden olmaktadır (9). Sistemik mastositoz, ET ile ilişkilendirilen bir antitedir (26). ET'nin, kronik lenfositik lösemi (KLL) ile birlikte ortaya çıkabileceği (27, 28) veya KLL'nin bir öncülü olabileceği bildirilmiştir (29). Literatürde, ET ile mesane tümörünün birlikte görüldüğünü ve hidroksiüre veya anagrelid tedavisi ile ilişkili olduğunu bildiren bir yayınla karşılaşılmamıştır. JAK2 ile mesane tümörü arasında ilişki olabilir (30). Bizim çalışmamızda, 200 olgudan ikisinde mesane tümörü, birinde sistemik mastositoz ve birinde KLL saptandı. Bu alandaki çalışmalar, zamansal değerlendirme ve ikincil malignitenin ilaç ve/veya ET'nin kendisi ile ilişkisini göstermek açısından güçlükler

taşımaktadır. Çünkü, ET'nin herhangi bir maligniteye öncüllük edip etmediğinin saptanması için hastalığın doğal seyrinde gözlenmesi gerekmektedir.

ET'de hidroksiüre gibi sitoredüktif tedavi ajanlarının kullanımının uygun olmadığı çocuk ve genç hastalarda, ve gebelik gibi durumlarda, lökomojenik veya teratojenik etkileri olmadığı düşünülen INF tedavisi önerilmektedir (31, 32, 33). Bizim çalışmamızda da, INF tedavisi uygulanan hastalar, genç ve/veya gebe idi.

Tromboferez; yüksek riskli hastalarda, cerrahi öncesinde, gebelikte ve akut belirtileri (nörolojik vb.) olan hastalarda, trombosit sayısını hızlıca azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (12, 34). Çalışmamıza dahil edilen olgulara benzer durumlarda tromboferez uygulandı.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçları; örneklemimizin yaş, cinsiyet açısından önceki çalışmalarla benzer olduğunu gösterdi. Önceki çalışmaların yapıldığı kliniklerde olduğu gibi, bizim kliniğimizde de, sitoredüktif tedavide birinci tercih ilacın hidroksiüreydi. Hidroksiüre tedavisi ile yanıt alınamayanlara ve/veya bu tedaviyi tolere edemeyen veya yan etki gözlenenlerde hidroksiüre tedavisi kesildi veya anagrelid tedavisi başlandı. Biz, 200 olgudan ikisinde mesane tümörü, birinde sistemik mastositoz ve birinde KLL saptadık. Mesane tümörü ile ET ve tedavisi arasındaki ilişki çok zayıf görünmekle birlikte diğer ikincil malignitelerin ET veya tedavisinde gözlenebileceği bildirilmiştir.

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin, ileriye dönük yapacağımız çalışmalara ışık tutacağını ve ET tanılı hastaların takiplerine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz

KAYNAKLAR

1. Campbell, PJ, Green, AR. The myeloproliferative disorders. N Engl J Med, 2006. 355: 2452-66.

2. Levine, RL, Pardanani, A, Tefferi, A, Gilliland, DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. Nat Rev Cancer, 2007. 7: 673-83.
3. Bellucci, S, Janvier, M, Tobelem, G, Flandrin, G, Charpak, Y, Berger, R, Boiron, M. Essential

thrombocythemas. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer*, 1986. 58: 2440-7.

4. Gugliotta, L, Marchioli, R, Fiacchini, M. Epidemiological, diagnostic, therapeutic and prognostic aspects of essential thrombocythemia in a retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients. *Blood*, 1997. 90: 348.

5. Campbell, PJ, Bareford, D, Erber, WN, Wilkins, BS, Wright, P, Buck, G, Wheatley, K, Harrison, CN, Green, AR. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2991-9.

6. Cortelazzo, S, Finazzi, G, Ruggeri, M, Vestri, O, Galli, M, Rodeghiero, F, Barbui, T. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*, 1995. 332: 1132-6.

7. Sterkers, Y, Preudhomme, C, Lai, JL, Demory, JL, Caulier, MT, Wattel, E, Bordessoule, D, Bauters, F, Fenaux, P. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood*, 1998. 91: 616-22.

8. Finazzi, G, Ruggeri, M, Rodeghiero, F, Barbui, T. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol*, 2000. 110: 577-83.

9. Harrison, CN, Campbell, PJ, Buck, G, Wheatley, K, East, CL, Bareford, D, Wilkins, BS, van der Walt, JD, Reilly, JT, Grigg, AP, Revell, P, Woodcock, BE, Green, AR. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*, 2005. 353: 33-45.

10. Gisslinger, H, Gotic, M, Holowiecki, J. Final results of the ANAHYDRET-Study: non-inferiority of anagrelide compared to hydroxyurea in newly diagnosed WHO-essential thrombocythemia patients [abstract]. *Blood*, 2008. 112: 661.

11. Kiladjian, JJ, Cassinat, B, Chevret, S, Turlure, P, Cambier, N, Roussel, M, Bellucci, S, Grandchamp, B, Chomienne, C, Fenaux, P. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*, 2008. 112: 3065-72.

12. Das, SS, Bose, S, Chatterjee, S, Parida, AK, Pradhan, SK. Thrombocytapheresis: managing essential thrombocythemia in a surgical patient. *Ann Thorac Surg*, 2011. 92: e5-6.

13. Verstovsek, S. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009. 636-42.

14. Plo, I, Nakatake, M, Malivert, L, de Villartay, JP, Giraudier, S, Villeval, JL, Wiesmuller, L, Vainchenker, W. JAK2 stimulates homologous recombination and genetic instability: potential implication in the heterogeneity of myeloproliferative disorders. *Blood*, 2008. 112: 1402-12.

15. Gangat, N, Wolanskyj, AP, Schwager, SM, Hanson, CA, Tefferi, A. Leukocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer*, 2009. 115: 5740-5.

16. Chou, YS, Gau, JP, Yu, YB, Pai, JT, Hsiao, LT, Liu, JH, Hong, YC, Liu, CY, Yang, CF, Chen, PM, Chiou, TJ, Tzeng, CH. Leukocytosis in polycythemia vera and splenomegaly in essential thrombocythemia are independent risk factors for hemorrhage. *Eur J Haematol*, 2013. 90: 228-36.

17. Carobbio, A, Antonioli, E, Guglielmelli, P, Vannucchi, AM, Delaini, F, Guerini, V, Finazzi, G, Rambaldi, A, Barbui, T. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 2732-6.

18. Carobbio, A, Finazzi, G, Guerini, V, Spinelli, O, Delaini, F, Marchioli, R, Borrelli, G, Rambaldi, A, Barbui, T. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood*, 2007. 109: 2310-3.

19. De Stefano, V, Za, T, Rossi, E, Vannucchi, AM, Ruggeri, M, Elli, E, Mico, C, Tieghi, A, Cacciola, RR, Santoro, C, Gerli, G, Guglielmelli, P, Pieri, L, Scognamiglio, F, Rodeghiero, F, Pogliani, EM, Finazzi, G, Gugliotta, L, Leone, G, Barbui, T. Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol*, 2010. 85: 97-100.

20. Duletic, AN, Dekanic, A, Hadzisejdic, I, Kusen, I, Matusan-Ilijas, K, Grohovac, D, Grahovac, B, Jonjic, N. JAK2-v617F mutation is associated with clinical and laboratory features of myeloproliferative neoplasms. *Coll Antropol*, 2012. 36: 859-65.

21. Thiele, J, Kvasnicka, HM, Schmitt-Graeff, A, Zankovich, R, Diehl, V. Follow-up examinations including sequential bone marrow biopsies in essential thrombocythemia (ET): a retrospective clinicopathological study of 120 patients. *Am J Hematol*, 2002. 70: 283-91.

22. Randi, ML, Ruzzon, E, Tezza, F, Luzzatto, G, Fabris, F. Toxicity and side effects of hydroxyurea used for primary thrombocythemia. *Platelets*, 2005. 16: 181-4.

23. Ruzzon, E, Randi, ML, Tezza, F, Luzzatto, G, Scandellari, R, Fabris, F. Leg ulcers in elderly on

hydroxyurea: a single center experience in Ph-myeloproliferative disorders and review of literature. *Aging Clin Exp Res*, 2006. 18: 187-90.

24. Petrides, PE, Gisslinger, H, Steurer, M, Linkesch, W, Krumpl, G, Schuller, A, Widmann, R. Pharmacokinetics, bioequivalence, tolerability, and effects on platelet counts of two formulations of anagrelide in healthy volunteers and patients with thrombocythemia associated with chronic myeloproliferation. *Clin Ther*, 2009. 31: 386-98.

25. Dan, K, Yamada, T, Kimura, Y, Usui, N, Okamoto, S, Sugihara, T, Takai, K, Masuda, M, Mori, M. Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*, 2006. 83: 443-9.

26. Dobrea, C, Ciochinari, M, Gaman, A, Danaila, E, Coriu, D. Systemic mastocytosis associated with essential thrombocythemia. *Rom J Morphol Embryol*, 2012. 53: 197-202.

27. Gabrail, NY, Martin, TW. Coexistence of essential thrombocythemia and chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol*, 1991. 85: 31-3.

28. Robak, T, Urbanska-Rys, H, Gora-Tybor, J, Wawrzyniak, E, Korycka, A, Bartkowiak, J, Kordek, R, Polliack, A. Coexistence of chronic lymphocytic

leukemia and essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma*, 2003. 44: 1425-31.

29. Bizzara, N. Chronic lymphocytic leukemia in a patient with essential thrombocythemia. *Clin Lab Haematol*, 1998. 20: 377-379.

30. Lee, SJ, Kim, WJ, Moon, SK. Role of the p38 MAPK signaling pathway in mediating interleukin-28A-induced migration of UMUC-3 cells. *Int J Mol Med*, 2012. 30: 945-52.

31. Delage, R, Demers, C, Cantin, G, Roy, J. Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy with interferon-alpha. *Obstet Gynecol*, 1996. 87: 814-7.

32. Vantroyen, B, Vanstraelen, D. Management of essential thrombocythemia during pregnancy with aspirin, interferon alpha-2a and no treatment. A comparative analysis of the literature. *Acta Haematol*, 2002. 107: 158-69.

33. Barbui, T. How to manage children and young adults with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*, 2012. 26: 1452-7.

34. Yamaguchi, K, Hisano, M, Sakata, M, Minatogawa, Y, Suzuki, T, Ozawa, N, Kitagawa, M, Murashima, A. Periodic plateletpheresis during pregnancy in a high-risk patient with essential thrombocythemia. *J Clin Apher*, 2006. 21: 256-9.

Corresponding author e-mail: csunu@sakarya.edu.tr

Orcid ID:

Cenk Sunu 0000-0002-6513-6211

Gülten Korkmaz Akat 0000-0003-4467-9724

Yasin Kalpakçı 0000-0001-6944-9808

Ahmet Kürşad Güneş 0000-0001-5522-8342

Simten Dağdaş 0000-0003-0901-2043

Funda Ceran 0000-0003-3173-7614

Gülsüm Özet 0000-0003-2658-5978

Doi: 10.5505/aot.2021.22590

Özgün Çalışma

Evaluation of Epileptic Seizures Developed During Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Experience

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sırasında Gelişen Epileptik Nöbetlerin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Serhat Çelik¹, Zeynep Tuğba Güven¹, Nimet Kübra Özsoy², Ayşe Günay³, Muzaffer Keklik¹, Leylagül Kaynar¹, Bülent Eser¹, Mustafa Çetin¹, Ali Ünal¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Kayseri

ABSTRACT

Introduction: Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is one of the most effective treatment for hematological malignancies but has some complications. Epileptic seizures are consciousness, motor and sensory symptoms caused by temporary central nervous system dysfunction caused by recurrent abnormal neuronal discharges. Epileptic seizures are one of the complications of HKHN and affect its prognosis poorly. Our aim is to determine the causes and risk factors of epileptic seizures that develop during HSCT, thus preventing the development of seizures and positively affecting the prognosis of HSCT, which has a high complication rate.

Methods: Twelve patients who had seizures while being hospitalized at Erciyes University Bone Marrow Transplantation Unit were included between October 2018 and October 2019. Patients diagnosed with subacute sclerosing panencephalitis were excluded.

Results: Nine patients (75%) received autolog HSCT (ASCT) and 3 patients (25%) received allogenic-HSCT. Epileptic seizures were observed in 8.2% of ASCTs and 5.4% of allogenic-HSCTs. None of the patients had hypoglycemia or hyponatremia. Eight patients (66.6%) had hypophosphatemia, 6 (50%) had hypokalemia, 4 (33.3%) had hypomagnesemia. The median number of drugs is 8 ± 2.1 (6-14). The median number of drugs that lower the seizure threshold is 5.5 ± 1.4 (4-8). Among the drugs that lower the epileptic threshold, fluconazole 75% (n=9), Meropenem 58.3% (n=7), Metronidazole 60% (n=6), Isoniazid 33.3% (n=4) were used most frequently. One (8.3%) of our patients had died.

Discussion and conclusion: The reason for developing epileptic seizures is thought to be correlated with multiple factors that co-exist and interact with each other in a complicated clinical situation after HSCT. Polypharmacy, especially the use of drugs that lower the seizure threshold and electrolyte imbalances such as hypophosphatemia and hypokalemia were common in our patients with epileptic seizures. Therefore, close monitoring of these two factors is seen as the most important approach in preventing epileptic seizure development after HSCT.

Keywords: Epileptic seizures, hematopoietic stem cell transplantation, hypophosphatemia, hypokalemia, polypharmacy

ÖZET

Giriş ve amaç: Hematopoetik Kök Hücre Nakli(HKHN), hematolojik maligniteler, bazı solid tümörler ve immün yetmezlik hastalıkları için en etkili tedavi yöntemlerinden biridir ancak bazı komplikasyonlara sahiptir. Epileptik nöbetler tekrarlayan anormal nöronal deşarjların neden olduğu geçici santral sinir sistemi işlev bozukluğu sonucu oluşan bilinç, motor ve duysal belirtiler olup HKHN sonrası gözlenen komplikasyonlardan biridir ve prognozu oldukça kötü etkilemektedir. Amacımız, HKHN sırasında gelişen epileptik nöbetlerin sebeplerini ve risk faktörlerini saptamak böylece nöbet gelişimini engelleyerek halihazırda komplikasyon oranı yüksek olan HKHN'in prognozunu olumlu yönde etkilemektir.

Yöntem ve gereçler: Ekim 2018 ile Ekim 2019 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Ünitesinde nakil amacıyla yatırılırken nöbet geçiren 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Subakut sklerozan panensefalit tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Dokuz hastaya (%75) Otolog HKHN (OKİT), 3 hastaya (%25) ise Allogeneik HKHN (AKİT) yapıldı. OKİT'lerin %8.2'sinde, AKİT'lerin %5.4'ünde epileptik nöbet gözlemlendi. Hastaların laboratuvar bulgularında hiçbirinde hipoglisemi, hiponatremi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testi bozukluğu saptanmadı. Sekiz hastada (%66.6) hipofosfatemi, 6 (%50)'sında hipopotasemi, 4 (%33.3)'ünde hipomagnezemi ve 2 (%16.6)'sında hipokalsemi gözlemlendi. Hastaların median toplam ilaç sayısı 8 ± 2.1 (6-14) 'dir. Nöbet eşiğini düşüren median ilaç sayısı ise 5.5 ± 1.4 (4-8)'dir. Epileptik eşiği düşüren ilaçlardan Flukonazol 9 (%75), Meropenem 7 (%58.3), Metronidazol 6 (%60), İzoniazid 4 (%33.3) ve Siklosporin 3 (%25) hastada kullanılmasıyla dikkat çekti. 9 (%75) hastanın beslenme durumu total parental nutrisyon ile sağlanmaktaydı. bir (%8.3) hastamız exitus oldu.

Tartışma ve sonuç: Epileptik nöbet gelişim sebebinin, HKHN sonrası komplike klinik durumda aynı anda var olan ve birbirleriyle etkileşime giren çoklu faktörlerle korele olduğu düşünülmektedir. HKHN sırasında epileptik nöbet geçiren hastalarımızda hipofosfatemi, hipopotasemi gibi elektrolit bozukluklarının sık olduğu ve polifarmasinin özellikle de nöbet eşiğini düşüren ilaç kullanımının fazla olduğu gözlemlendi. Bu nedenle bu iki faktörün yakın takip edilmesi epileptik nöbet gelişimini önlemede en önemli yaklaşım olarak gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epileptik nöbetler, hematopoetik kök hücre nakli, hipofosfatemi, hipokalemi, polifarmasi

Giriş

Hematopoetik Kök Hücre Nakli(HKHN), hematolojik maligniteler, bazı solid tümörler ve immün yetmezlik hastalıkları için en etkili tedavi yöntemlerinden biridir (1). Ancak HKHN için kullanılan hazırlık rejimleri, sitokinler, hasar ilişkili moleküler patenler, hücrel ve humoral immün yetmezlik nedeniyle HKHN komplikasyonları oldukça yüksektir (2). Akciğer komplikasyonları, kardiyovasküler komplikasyonlar, karaciğerin venookluziv hastalığı, Graft versus Host Hastalığı (GVHH), enfeksiyonlar ve santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları en sık gözlenen komplikasyonlardır (2-5). SSS komplikasyonları, HKHN sonrası %8 ile 42 arasında değişen sıklıkta gözlenmektedir (6-9).

SSS komplikasyonlarını en sık epileptik nöbetler oluşturmaktadır (7). Beyindeki anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteden kaynaklanan geçici semptomlardır (10). Beyne hasar verebilmekte ve hatta ölümle dahi sonuçlanabilen ciddi durumlar oluşturmaktadır (11). Bazı çalışmalarda HKHN sonrası insidansının %15'lere kadar arttığı gözlenmiştir (9, 12). HKHN sonrası gelişen epileptik nöbetleri değerlendiren

çalışma sayısı oldukça az olup genellikle GVHH, nakil tipi, hazırlık rejimi, metabolik komplikasyonlar, ilaçların yan etkileri ve enfeksiyon durumu gibi birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir (6, 11, 13).

Çalışmamızda HKHN sürecinde epileptik nöbet geçiren hastalarımızı geriye dönük olarak değerlendirdik. Öncelikli amacımız, nakil sırasında gelişen epileptik nöbetlerin sebeplerini ve risk faktörlerini saptamak böylece nöbet gelişimini engelleyerek hali-hazırda komplikasyon oranı yüksek olan HKHN'in prognozunu olumlu yönde etkilemektir.

Yöntem ve Gereçler

Ekim 2018 ile Ekim 2019 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Ünitesinde nakil amacıyla yatırılırken nöbet geçiren 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastane bilgi sistem verileri ve her hasta için tanısından itibaren hazırlanan hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, primer tanı, ek hastalıklar, nakil türü, epileptik nöbetin gerçekleştiği nakil günü, engraftman durumu, eşlik eden enfeksiyon varlığı, beslenme durumu, laboratuvar ve vital bulguları değerlendirildi.

Epileptik nöbet geçiren her hasta nöroloji birimine konsulte edildi, nöroloji hekimi tarafından tanısı doğrulanıp uygun anti-epileptik tedavi başlandı. Her hastaya epileptik nöbet etyolojisine yönelik kraniyal Bilgisayarlı Tomografi(BT) ve Magnetik Rezonans(MR) görüntülemesi yapıldı. Nöroloji önerisiyle her hastaya elektroensefalografi (EEG) tetkiki uygulandı. Subakut sklerozan panensefalit tanısı konulan ve daha önceden epilepsi tanısı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların kullanmış oldukları ilaçları, hazırlık rejimleri klinik eczacılık birimi ile birlikte değerlendirildi. İlaçlar içerisinde nöbet eşiğini düşürenler ve etkileşime girenler incelendi. Hazırlık rejimi içerisinde busulfan bulunan hastalara rutin olarak antiepileptik tedavi verildi. Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 2020/154 numara ile onay alındı. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 25.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular

Merkezimizde Ekim 2018 ile Ekim 2019 yılları arasında 164 HKHN yapıldı. Bunlardan 109'u (%66.5) Otolog HKHN (OKİT), 55'i (%33.5) Allogeneik HKHN (AKİT)'tir. Hastaların 55'i (%33.5) kadın, 109'u (%66.5) erkektir. Çalışmamıza HKHN sırasında epileptik nöbet geçiren 12 hasta dahil edildi. 9 hastaya (%75) OKİT, 3 hastaya (%25) ise AKİT yapıldı. OKİT'lerin %8.2'sinde, AKİT'lerin %5.4'ünde epileptik nöbet gözlemlendi. AKİT yapılanlardan 1'i haplo-identik, 1'i tam uyumlu 1'i de akraba dışı vericiden yapıldı. Hastaların median yaşı 38.5 (19-65)'tir. 55 kadın hastanın 5'i (%9), 109 erkek hastanın ise 7'sinde (%6.4)'ü epileptik nöbet gözlemlendi. Hastalardan sadece 1'inde nakil öncesi (-7.gün), 1'inde nakil günü ve 10'unda nakil sonrası (+4. - +37. günler) nöbet gelişimi gözlemlendi (Tablo-1).

Primer tanılarından 4 hastada (%33.3) Multiple Myelom, 3 hastada (%25) Hodgkin 3 hastada (%25) Non Hodgkin Lenfoma, 1 hastada (%8.3) Akut Miyeloid Lösemi ve 1 hastada (%8.3) da Orak hücreli anemi mevcuttur. Ek hastalıklardan ise 3 hastada (%25) hipotiroidi, 2 hastada (%16.6) hiper-

tansiyon ve 1 hastada (%8.3) diyabetes mellitus mevcuttur.

Kraniyal görüntülemelerden hiçbir hastanın BT'sinde patolojik bulgu saptanmadı. Ancak MR'da 4 hastada (%33.3) anormal sinyal değişikliği gözlenirken 8 hastada (%66.6) anormal bulgu gözlenmedi. Altı hastanın (%50) EEG tetkikinde derin yavaş dalga aktivitesi saptandı (Tablo-1).

Hastaların beslenme durumu 2'sinde (%16.6) rejim 3 normal diyet, 1'inde (%8.3) enteral, 9'unda (%75) ise total parental nutrisyon (TPN) ile olmakta idi. 10 hastada (%83.3) epileptik nöbet geçirme dönemi öncesinde hali hazırda enfeksiyon tablosu bulunmakta ve antibiyoterapi almaktadır ancak nöbet günü hiçbir hastada hipertermi gözlenmedi (Tablo-1). İki hastada (%16.6) ise evre 1 HT gözlemlendi. Epilepsi tiplerinden 2 hastada (%16.6) basit parsiyel nöbet, 5 hastada (%41.6) kompleks parsiyel nöbet ve 5 hastada (%41.6) da jeneralize nöbet gözlemlendi (Tablo-2).

Hastaların laboratuvar verileri incelendi. Hiçbir hastada hipoglisemi, hiponatremi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testi bozukluğu saptanmadı. Sekiz hastada (%66.6) hipofosfatemi (<2.5 mg/dL), 6 (%50)'sında hipopotasemi (<3.5 mmol/L), 4 (%33.3)'ünde hipomagnezemi (<0.66 mmol/L) ve 2 (%16.6)'sinde hipokalsemi (<8.6 mg/dL) gözlemlendi (Tablo-2).

Hastaların median toplam ilaç sayısı 8 ± 2.1 (6-14) 'dir. Nöbet eşiğini düşüren median ilaç sayısı ise 5.5 ± 1.4 (4-8)'dir. Hazırlık rejimleri içerisinde 4 (%33.3) hastaya Melfelan, 4 (%33.3) hastaya Karmustin + Etoposid + Sitarabin + Melfelan, 1 hastaya Rituksimab + Karmustin + Tiyotepa, 1 hastaya Busulfan + Fludarabin + Metotreksat + antitimosit globülin (ATG), 1 hastaya Busulfan + Siklofosfamid + ATG ve 1 hastaya da Fludarabin + tüm vücut ışınlaması (TBI) + Siklofosfamid uygulandı. Hazırlık rejimi içerisinde Busulfan bulunan hastalarımıza Levatirasetam, Busulfan'dan 12 saat önce 2×1000 mg dozunda oral uygulanmaya başlanıp Busulfan'ın son dozunun bitiminden 24 saat sonraya kadar devam edildi. Ancak bu hastalarımız nakilin 19. ve 37. günlerinde

Tablo. 1- HKHN sürecinde Nöbet Geçiren Hastaların Demografik Verileri

Vaka	Yaş	Cinsiyet	Primer Tanı	Ek Hastalık	Nakil Türü	Nöbet Günü	Kraniyal BT	Kraniyal MR	EEG	ENGRAFMAN	ENFEKSİYON	BESLENME	SON DURUM
1	19	K	HL	-	OKİT	OKİT+7	N	N	DYD	Yok	Mevcut	TPN	Yaşıyor
2	22	E	DBBHL	-	OKİT	OKİT+11	N	N	N	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
3	26	K	HL	Hipotiroidi	OKİT	OKİT+9	N	N	N	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
4	42	E	MANTLE HC. LENF.	Hipotiroidi	OKİT	OKİT+12	N	N	N	Yok	Mevcut	TPN	Yaşıyor
5	49	E	HL	DM	OKİT	OKİT-7	N	N	N	Yok	Yok	NORMAL	Yaşıyor
6	51	E	MM	-	OKİT	OKİT+14	N	N	N	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
7	54	E	MM	-	OKİT	OKİT+0	N	N	N	Yok	Yok	ENTERAL	Yaşıyor
8	56	K	MM	Hipotiroidi	OKİT	OKİT+11	N	ASD	DYD	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
9	65	E	MM	HT	OKİT	AKİT+12	N	ASD	DYD	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
10	20	K	OHA	-	AKİT	AKİT+37	N	ASD	DYD	Yok	Mevcut	NORMAL	Yaşıyor
11	25	E	AML	-	AKİT	AKİT+19	N	N	DYD	Yok	Mevcut	TPN	Yaşıyor
12	35	K	T HC. LENF.	-	AKİT	AKİT+4	N	ASD	DYD	Yok	Mevcut	TPN	EXİTUS

AKİT: Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli, ASD: Anormal sinyal değişikliği, BT: Bilgisayarlı Tomografi, DBBHL: Diffüz Büyük B hücreli lenfoma, DM: diyabetes mellitus, DYD: derin yavaş dalga aktivitesi, E: erkek, K: kadın, HL: Hodgkin lenfoma, HT: hipertansiyon, Mantle HC. LENF.: Mantle hücreli lenfoma, MM: Multiple myelom, MR: magnetik rezonans, N: normal, OHA: orak hücreli anemi, OKİT: Otolog hematopoetik kök hücre nakli, T HC. LENF.: T hücreli lenfoma, TPN: total parenteral nutrisyon,

Tablo. 2- Nakil Sürecinde Nöbet Geçiren Hastaların Laboratuvar Bulguları ve Epilepsi Tipleri

Vaka	Sodyum (136-145) mmol/L	Potasyum (3.5-5.1) mmol/L	Kalsiyum (8.6-10.2)mg/dL	Fosfor (2.5-4.5) mg/dL	Magnezyum (0.66-1.07) mmol/L	Epilepsi tipi
1	145	3,2	8,8	1,8	0,67	Basit parsiyel
2	141	3	8,7	0,29	0,74	Jeneralize
3	144	3,2	8,6	1,39	0,85	Kompleks parsiyel
4	145	5	8,7	1,82	0,72	Kompleks parsiyel
5	136	5	9	4	0,82	Jeneralize
6	142	3,3	8	2,5	0,74	Kompleks parsiyel
7	139	4,5	9,1	4,1	0,85	Basit parsiyel
8	140	3,97	7,6	1	0,5	Kompleks parsiyel
9	145	3	8,7	1,92	0,55	Jeneralize
10	140	3,87	8,8	2,98	0,56	Kompleks parsiyel
11	139	4	9,5	1,43	0,63	Jeneralize
12	136	3,2	9	1,32	0,72	Jeneralize

Tablo. 3- HKHN sürecinde Nöbet Geçiren Hastaların Kullandıkları İlaçlar

Vaka	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Hazırlık rejimi	Karmustin+ Etoposid+ Sitarabin+ Melfalan	Ritüksimab + Karmustin+ Tiyotepa	Karmustin+ Etoposid+ Sitarabin+ Melfalan	Karmustin+ Etoposid+ Sitarabin+ Melfalan	Karmustin+ Etoposid+ Sitarabin+ Melfalan	Melfalan	Melfalan	Melfalan	Melfalan	ATG+ Busulfan*+ Fludarabin+ Metotreksat	ATG+ Busulfan*+ Siklofosfamid	Fludarabin+ TBI+ Siklofosfamid
Toplam ilaç sayısı**	8	6	8	8	6	8	10	14	7	10	9	9
Nöbet eşliğini düşüren ilaç sayısı**	4	5	7	4	5	4	7	8	4	6	6	7
Flukonazol	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+
PPI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Metronidazol	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+
Antiviral	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-
Trimetoprim+ Sulfametoksazol	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Piperasilin+ Tazobaktam	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vorikonazol	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
İzoniyazid	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-
Feniramin	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Melfalan	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Tramadol	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Siklosporin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Meropenem	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	-
Kolistin	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amisülprid	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desloratadin	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Siprofloksasin	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Posakonazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Levofloksasin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Metoklopramid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Mikofenolat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Transdermal Fentanil	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Karmustin	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

* Hazırlık rejimi içerisinde Busulfan bulunan hastalarımıza Levatirasetam, Busulfan'dan 12 saat önce 2x1000 mg dozunda oral uygulanmaya başlanıp Busulfan'ın son dozunun bitiminden 24 saat sonraya kadar devam edildi. Ancak bu hastalarımız nakilin 19. ve 37. günlerinde nöbet geçirdiğinden, nöbet esnasında Levatirasetam profilaksisi altında değildi.

** Epileptik nöbet geliştiği gün kullanılan ilaçlar listelenmiştir.

nöbet geçirdiğinden, nöbet esnasında Levatirasetam profilaksisi altında değildi (Tablo-3).

Epileptik eşiği düşüren ilaçlardan proton pompa inhibitörleri 12 (%100), Flukonazol 9 (%75), Meropenem 7 (%58.3), Metronidazol 6 (%60), İzoniazid 4 (%33.3) ve Siklosporin (CSA) 3 (%25) hastada kullanılmasıyla dikkat çekti (Tablo-3). 12 hastamızın biri (%8.3) exitus oldu ancak 11'i halen remisyonda izlenmektedir.

Tartışma

HKHN, hematolojik hastalıklarda hayat kurtarıcı bir tedavidir ancak bazı komplikasyonlara sahiptir. SSS komplikasyonları da HKHN sonrası %11-44 arasında gözlenmekte olup prognozu kötü etkilemektedir (7). Epileptik nöbetler, tekrarlayan anormal nöronal deşarjlar ile oluşan geçici SSS disfonksiyonunun neden olduğu bir grup klinik sendrom olup HKHN sonrası en sık gözlenen SSS komplikasyonudur (7, 11). İnsidansı %1.6 ile %15.4 arasında değişmektedir (8, 9, 14, 15). Zang ve arkadaşlarının 1461 AKİT hastasını içeren çalışmasında epileptik nöbet oranını %7.1 olarak bildirmiştir (11), Antonini ve arkadaşlarının da 115 HKHN hastasını içeren çalışmasında bu oranı %7 olarak gözlenmiştir (16). Bizim hastalarımızda ise HKHN sonrası epileptik nöbet gelişimi %7.3 ile benzer oranda saptanmıştır. HKHN sonrası epileptik nöbetler her zaman gözlenebilmektedir ancak ilk 100 gün içerisinde daha sık olup erken dönem komplikasyonlar olarak adlandırılmaktadır. Zang ve arkadaşlarının çalışmasında AKİT sonrası ilk 100 günde gelişen epileptik nöbet oranı %65.8'tir (11), farklı bir çalışmada ise 13.-85. günler arasında daha sık olduğu bildirilmiştir (8). Bizim hastalarımızda ise HKHN sonrası epileptik nöbetler, 4.-37. günler arasında gelişmiştir.

HKHN sonrası epileptik nöbet gelişimi risk faktörleri ve patogenezi halen net olarak aydınlatılamamıştır. Epileptik nöbet gelişim sebebinin, HKHN sonrası komplike klinik durumda aynı anda var olan ve birbirleriyle etkileşime giren çoklu faktörlerle korele

olduğu düşünülmektedir. Önceki çalışmalarda GVHH, hazırlık rejimleri, metabolik ve septik komplikasyonlar, ilaçlar, hasta yaşı ve nakil türünün risk faktörü olduğu bildirilmiştir (6, 11, 13). Bir çalışmada akraba dışı nakillerde daha sık nöbet gelişimi olduğu söylenece de farklı bir çalışmada haploidentik nakillerde daha sık gözlendiği bildirilmiştir (11, 17). Çalışmamızda ise farklı olarak OKİT'lerde epilepsi oranı daha yüksek gözlenmiştir. OKİT'te dimetil sulfoksit (DMSO), dondurulmuş kök hücrelerin depolanmasında kullanılan bir kriyoprotektif ajandır (18). DMSO'nun en sık gözlenen yan etkisi bulantı, kusma ve karın ağrısı iken çok nadiren geçici lökoensefalopati, inme ve epileptik nöbet gibi SSS yan etkileri de gözlenebilmektedir (19-21). Farklı bir çalışmada ise 1657 HKHN hastasında DMSO kullanılmış ve %0.3 oranında DMSO'ya bağlı SSS komplikasyonları bildirilmiştir (22). Bazı vaka raporlarında da DMSO'ya bağlı epileptik nöbet bildirilmiş, epileptik nöbetler kök hücre infüzyonunun yapıldığı aynı günde gerçekleştiği gözlenmiş yine bu hastaların MR görüntülemelerinde kortikal lokalizasyonlu multifokal lezyonlar dikkat çekmiştir (19, 23). Teive ve arkadaşları, 1000 HKHN hastasını içerdiği çalışmasında en önemli faktörün SSS kanaması olduğunu göstermiştir (24). Bizim hastalarımızda ise hiçbirinde hemoraji saptanmamıştır. Siegal ve arkadaşları, kadın cinsiyetinin epileptik nöbetin gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmiştir (14). Hastalarımızda tüm nakil yapılanlar içerisinde epilepsi gelişme oranı kadınlarda %9 iken erkeklerde %6.4 olarak gözlenmiştir. Metabolik bozukluklar özellikle elektrolit imbalansı, HKHN sonrası nöbet gelişiminde oldukça önemli bir faktördür (6). Bir çalışmada en sık hiponatreminin neden olduğu bildirilmiş (25) yine farklı bir çalışmada hiponatremi bağımsız risk faktörü olarak gözlenmiştir (11). Hastalarımızda ise hiçbirinde hiponatremi mevcut değildi. En sık gözlenen elektrolit imbalansı %66.6 hipofosfatemi iken sırasıyla %50 hipopotasemi, %33.3 hipomagnezemi ve %16.6 hipokalsemi olarak gözlendi.

HKHN sonrası nöbet gelişiminde en önemli faktörlerden bir diğeri ise ilaçlardır. Zang ve arkadaşlarının çalışmasında en sık sebep %41.8 ile ilaçlar olarak gözlenmiştir (11). Yine bu çalışmada nöbet ile ilişkili en sık gözlenen ilaçlar takrolimus, foskarnet, imipenem silastatin ve CSA olarak bildirilmiştir. Ancak hastalarının hiçbirinin kan CSA seviyesinin yüksekliği saptanmamıştır. Siegal ve arkadaşları da GVHH profilaksisi için CSA ve metotreksat kullanan ve hazırlık rejiminde yüksek doz TBI alan hastalarda daha sık nakil sonrası nöbet gelişimi olduğunu belirtmiştir (14).

Polifarmasi çoklu ilaç kullanımını temsil etmektedir. Normal popülasyon içinde yaşlı hastalarda daha sık gözlenirken genç maligniteli hastaların da karşılaştığı bir durumdur. Malignitesi olan hastalarda özellikle komorbidite ve ileri evre mevcutsa polifarmasiyle daha sık karşılaşılmaktadır. Advers ilaç olayları, ilaç-ilac etkileşimleri, hasta uyum problemleri çoklu ilaç kullanımı sonucunda görülebilmektedir (26, 27). Bu nedenle polifarmasi de nöbet gelişiminde önemli bir faktördür, hastalarımızın median toplam ilaç sayısı 8 ± 2.1 (6-14)'dir.

İlaçların beyindeki nöral yollardaki spesifik eksitator veya inhibitör transmitterleri etkilenmesi yolu ile nöbet gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (28). Nöbet eşiği de bireye özgü, ilaç veya kimyasal maddeler tarafından etkilenen; nöbet meydana gelmesi için gereken minimum uyarım miktarını temsil eden bir terimdir. Bazı ilaçların nöbet eşiğini düşürücü etkisi olduğu bilinmektedir. Hastalarımızda nöbet eşiğini düşüren median ilaç sayısı ise 5.5 ± 1.4 (4-8)'dir. En sık ilaçlar sırasıyla Flukonazol 9 (%75), Meropenem 7 (%58.3), Metronidazol 6 (%60), İzoniazid 4 (%33.3) ve CSA 3 (%25)'dir.

Flukonazol, HKHN protokollerinde yaygın olarak yer alan bir azol grubu antifungaldır. Tolerabilitesi iyi bir ilaç olmasına karşın yan etki olarak epileptik nöbet yapabildiği bildirilmiştir (29, 30). Metronidazol'e bağlı nörolojik semptomların gelişebileceği de bilinmektedir. Epileptik nöbet, serebellar disfonksiyon ve hatta ensefalopati vakaları bildirilmiştir (31). Karbapenemlerin ise

SSS'ye geçişi iyi olduğundan nöbet gelişim riski bulunmaktadır. Karbapenemler içinde imipenem genel olarak yüksek nöbet riski olan bir ilaç olarak bilinmektedir ancak imipenem ve meropenem arasında nöbet yönünden bir fark gözlenmemiştir (32). Karbapenemlerin valproik asit ile etkileşimi de dikkat çekicidir (33) bu nedenle tedavide tercih edilmemelidir. İzoniazid ise pridoksin fosfokinaz enzimini inhibe ederek GABA'nın inhibitör etkisinin azalmasına ve doz bağımlı nöbet yatkınlığına neden olmaktadır. Mental değişiklikler, metabolik asidoz ve refrakter nöbetlerle karakterize olup tedavisinde anti-epileptiklerin yanında pridoksin de gerekmektedir (34).

Proton pompa inhibitör(PPİ)'leri, HKHN hastalarında polifarmasi, stres ve trombositopeni nedeniyle meydana gelebilecek gastrik kanamaların önüne geçmek amacıyla oldukça yaygın kullanılmaktadır. Bu amaçla hastalarımızın hepsine PPİ tedavisi verildi. PPİ'ler doğrudan nöbet eşiğini düşüren ilaçlar olmamasına karşın hipomagnezemi etkisiyle nöbete sebep olduğu gözlenmiştir (35, 36). Yine CSA'nın da bu etkiyle de nöbet gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (37).

HKHN hastalarında beslenme oldukça önemlidir. İdeal beslenme şekli normal rejim ile beslenmedir ancak çeşitli sebeplerle oral alımı bozulmuş hastalarda parenteral beslenme önemli bir seçenektir. Hastalarımızın %75'inde (n=9) nöbet gelişimi sırasında beslenme TPN ile olmaktadır. TPN ile beslenmenin hızı, içeriği, aynı damar yolundan başka mayilerin uygulanıp uygulanmadığı önemlidir. Hastalarda elektrolit imbalansı gözlenebilir ayrıca geçimsiz bir ilaçla aynı yoldan uygulandığında renk değişimleri, çökelti gibi hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir. Bu nedenle TPN diğer uygulamalardan ayrı bir damar yolundan ve mümkünse santral yoldan uygulanmalıdır. Ayrıca hipermanganezemi yoluyla nöbet gelişiminin olduğu bildirilmiştir bu sebeple uzun süreli TPN kullanılacaksa manganez seviyesinin izlemi oldukça önemlidir (38).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Retrospektif olması, hasta sayısının az olması ve tek merkez deneyimi olması bu

kısıtlılıkların başlıcalarıdır. Çalışmamızdaki veriler umut verici olsa da bu konuyla ilgili çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

HKHN, hematolojik malignitelerde hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemidir ancak bazı komplikasyonlara sahiptir. Epileptik nöbetler, HKHN sırasında gelişebilmekte ve prognozu oldukça olumsuz etkilemektedir. Epileptik nöbet gelişim sebebinin, HKHN sonrası komplike klinik durumda aynı anda var olan

ve birbirleriyle etkileşime giren çoklu faktörlerle korele olduğu düşünülmektedir. HKHN sırasında epileptik nöbet geçiren hastalarımızda hipofosfatemi, hipopotasemi gibi elektrolit bozukluklarının sık olduğu ve polifarmasinin özellikle de nöbet eşiğini düşüren ilaç kullanımının fazla olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle bu iki faktörün yakın takip edilmesi epileptik nöbet gelişimini önlemede en önemli yaklaşım olarak gözlenmektedir

Referanslar:

1. Krouwer HG, Wijdicks EF. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurologic clinics*. 2003;21(1):319-52.
2. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Archives of internal medicine*. 2002; 162(14): 1558-66.
3. Rovó A, Tichelli A, editors. Cardiovascular complications in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Seminars in hematology*; 2012: Elsevier.
4. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(1):22-48.
5. Kambham N, Higgins JP, Sundram U, Troxell ML. Hematopoietic stem cell transplantation: graft versus host disease and pathology of gastrointestinal tract, liver, and lung. *Advances in anatomic pathology*. 2014;21(5):301-20.
6. Uckan D, Cetin M, Yigitkanli I, Tezcan I, Tuncer M, Karasimav D, et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. *Bone marrow transplantation*. 2005; 35(1): 71-6.
7. Sostak P, Padovan C, Yousry T, Ledderose G, Kolb H-J, Straube A. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology*. 2003; 60(5): 842-8.
8. Kishi Y, Miyakoshi S, Kami M, Ikeda M, Katayama Y, Murashige N, et al. Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2004; 10(8): 561-8.
9. Graus F, Saiz A, Sierra J, Arbaiza D, Rovira M, Carreras E, et al. Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study. *Neurology*. 1996; 46(4): 1004-9.
10. Bambal G. Epilepsi oluşum mekanizmaları. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2011; 3(3): 42-5.
11. Zhang Xh, Xu Lp, Liu Dh, Chen H, Han W, Chen Yh, et al. Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates. *Clinical transplantation*. 2013; 27(1):80-9.
12. De Brabander C, Cornelissen J, Smitt PS, Vecht CJ, Van Den Bent M. Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000; 68(1): 36-40.
13. Faraci M, Lanino E, Dini G, Fondelli M, Morreale G, Dallorso S, et al. Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Neurology*. 2002; 59(12): 1895-904.

14. Siegal D, Keller A, Xu W, Bhuta S, Kim DH, Kuruvilla J, et al. Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, manifestations, and clinical significance. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007; 13(11): 1369-79.
15. Narimatsu H, Miyamura K, Iida H, Hamaguchi M, Uchida T, Morishita Y. Early central nervous complications after umbilical cord blood transplantation for adults. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009; 15(1): 92-100.
16. Antonini G, Ceschin V, Morino S, Fiorelli M, Gragnani F, Mengarelli A, et al. Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia: a prospective study. *Neurology*. 1998; 50(5):1441-5.
17. Zhong Z-d, Li L, Wu Y-h, You Y, Li W-m, Zou P. Analysis of seizure risk factors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a 8 case report and literature review. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2013; 33(5): 656-60.
18. Rowley SD. Hematopoietic stem cell processing and cryopreservation. *Journal of clinical apheresis*. 1992; 7(3):132-4.
19. Higman M, Port JD, Beauchamp N, Chen AR. Reversible leukoencephalopathy associated with re-infusion of DMSO preserved stem cells. *Bone marrow transplantation*. 2000; 26(7):797-800.
20. Abdelkefi A, Lakhal A, Moojat N, Hamed LB, Fekih J, Ladeb S, et al. Severe neurotoxicity associated with dimethyl sulphoxide following PBSCT. *Bone marrow transplantation*. 2009; 44(5): 323-4.
21. Marcacci G, Corazzelli G, Becchimanzi C, Arcamone M, Capobianco G, Russo F, et al. DMSO-associated encephalopathy during autologous peripheral stem cell infusion: a predisposing role of preconditioning exposure to CNS-penetrating agents? *Bone marrow transplantation*. 2009; 44(2):133-5.
22. Morris C, De Wreede L, Scholten M, Brand R, Van Biezen A, Sureda A, et al. Should the standard dimethyl sulfoxide concentration be reduced? Results of a European Group for Blood and Marrow Transplantation prospective noninterventional study on usage and side effects of dimethyl sulfoxide. *Transfusion*. 2014; 54(10): 2514-22.
23. Ataseven E, Tüfekçi Ö, Yılmaz S, Güleriyüz H, Ören H. Neurotoxicity associated with dimethyl sulfoxide used in allogeneic stem cell transplantation. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2017; 39(5):e297-e9.
24. Teive HA, Funke V, Bitencourt MA, Oliveira MMd, Bonfim C, Zanis-Neto J, et al. Neurological complications of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a retrospective study in a HSCT center in Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2008; 66(3B):685-90.
25. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MdC, López-Chozas JM, Fernández-Bolaños R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia*. 2006; 47(12):1990-8.
26. LeBlanc TW, McNeil MJ, Kamal AH, Currow DC, Abernethy AP. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(7):e333-e41.
27. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clinical interventions in aging*. 2008; 3(2):383.
28. Chen HY, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *British journal of clinical pharmacology*. 2016; 81(3):412-9.
29. Govindarajan A, Aboeed A. Fluconazole. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2019.
30. Davis MR, Nguyen M-VH, Donnelley MA, Thompson III GR. Tolerability of long-term fluconazole therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 74(3):768-71.
31. Takada K, Yoshinori M, Kinosada M, Ishibashi R, Masaki C, Yamagata S. Metronidazole induced encephalopathy mimicking an acute ischemic stroke event. *Neurologia medico-chirurgica*. 2018; 58(9): 400.
32. Hitchings AW. Drugs that lower the seizure threshold. *Adverse drug reaction bulletin*. 2016; 298(1): 1151-4.

33. Lee Y-C, Huang Y-J, Hung M-C, Hung S-C, Hsiao C-Y, Cho H-L, et al. Risk factors associated with the development of seizures among adult patients treated with ertapenem: A matched case-control study. *PloS one*. 2017; 12(7).
34. Bredemann JA, Krechel SW, Eggers G. Treatment of refractory seizures in massive isoniazid overdose. *Anesthesia & Analgesia*. 1990; 71(5): 554-7.
35. Deroux A, Khouri C, Chabre O, Bouillet L, Casez O. Severe acute neurological symptoms related to proton pump inhibitors induced hypomagnesemia responsible for profound hypoparathyroidism with hypocalcemia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(5):e103-e5.
36. Furlanetto TW, Faulhaber GAM. Hypomagnesemia and proton pump inhibitors: below the tip of the iceberg. *Archives of internal medicine*. 2011; 171(15):1391-2.
37. Thompson C, Sullivan K, June C, Thomas ED. Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesaemia. *The Lancet*. 1984; 324(8412): 1116-20.
38. Hsieh C-T, Liang J-S, Peng SS-F, Lee W-T. Seizure associated with total parenteral nutrition-related hypermanganesemia. *Pediatric neurology*. 2007;36(3):181-3.

Corresponding author e-mail: serhatcelikmd@gmail.com

Orcid ID

Serhat Çelik 0000-0002-1052-9800

Zeynep Tuğba Güven 0000-0003-1600-9731

Nimet Kübra Özsoy 0000-0003-2576-3613

Ayşe Günay 0000-0002-4411-3459

Muzaffer Keklik 0000-0002-6426-5249

Leylagül Kaynar 0000-0002-2035-9462

Bülent Eser 0000-0002-4513-3486

Mustafa Çetin 0000-0003-4512-1124

Ali Ünal 0000-0001-7011-3412

Doi: 10.5505/aot.2021.57805

Özgün Çalışma

Is Pathological Upgrade Predictable Prior to Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy?

Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi Öncesinde Patolojik Derece Artışı Öngörülebilir mi?

Yalçın Kızılkın, Ali Yasin Özercan, Melih Balcı, Mehmet Yıldızhan, Erem Asil, Özer Güzel, Cüneyt Özden, Altuğ Tuncel
Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji, Ankara

ABSTRACT

Introduction: Prostate Cancer(PCa) is the most common cancer disease among men. The pathologic grade of tumor has an important place in patient's treatment plan. In our study, we aimed to predict the increase in the tumor grade of prostatectomy specimens than biopsy degree in the patients who underwent Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy(RALRP) due to PCa diagnosis.

Methods: The data of 109 patients who were diagnosed with PCa and underwent RALRP between August 2019 and May 2020 were analyzed retrospectively in our clinic. Surgical operations were carried out by Da Vinci Xi surgical robot system (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA). The patients whose ISUP rating in post RALRP examination increased compared to the prostate biopsy were classified as group-1; patients remained same or decreased were classified as group-2. The patient's age, prostate-specific antigen(PSA), prostate volume, rectal examination by palpation (DRE) findings, Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR), Platelet/ Lymphocyte ratio(PLR) and AST/ALT (De Ritis) values were compared in these two groups.

Results: The average age of patients included in this study was 64.32 ± 6.20 (46-77) years, the PSA value was 9.46 ± 10.84 (0.5-86) ng/mL and prostate volume was 49.19 ± 25.72 (18-145) mL. Increase in tumor grade after RYLRP was detected in 33 (36,7%) patients, while the grade remained in 48 (53,3%) patients, 9 (10%) patients had a decrease. Although, age, PSA, pathological result ratio in DRE, NLR and De Ritis ratio were found higher in group-1 than group-2, this highness was not statistically significant ($p>0.05$). PLR was significantly higher in group 1 than group 2 ($p=0.026$).

Discussion and conclusion: In our study, although only the increase in PLR was found to be statistically significant, all other parameters except for prostate volume were found to be high in the group with an increase in tumor grade.

Keywords: Cancer, prostate cancer, Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy(RALRP).

ÖZET

Giriş ve amaç: Prostat Kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Hastaların tedavi planında tümörün patolojik derecesinin önemli yeri bulunmaktadır. Çalışmamızda PK tanısı nedeniyle Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi (RYLRP) yapılan hastalarda prostatektomi spesmenindeki tümör dereceleri, biyopsi derecelerinden yüksek çıkanlarda, bu artışı öngörmeyi amaçladık.

Yöntem ve gereçler: Kliniğimizde Ağustos 2019–Mayıs 2020 tarihleri arasında PK tanısı almış ve RYLRP yapılan 109 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi. Cerrahi işlemler Da Vinci Xi robot sistemi (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) ile gerçekleştirildi. RYLRP sonrası incelemedeki ISUP derecesi, prostat biyopsi derecesine göre artmış olan hastalar grup-1; aynı kalan ya da azalan hastalar ise grup-2 olarak sınıflandırıldı. Bu iki gruptaki hastaların yaş, Prostat Sepsifik Antijen (PSA), prostat hacmi, parmakla rektal muayene (PRM) bulgusu, Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Trombosit/Lenfosit oranı (TLO) ve AST/ALT (De Ritis) değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $64,32 \pm 6,20$ (46-77) yıl, PSA değeri $9,46 \pm 10,84$ (0,5-86) ng/mL ve prostat hacmi $49,19 \pm 25,72$ (18-145) mL idi. RYLRP sonrası tümör derecesinde artış 33 (%36,7) hastada tespit edildi, 48 (%53,3) hastada derece aynı kalırken 9 (%10) hastada düşüş mevcuttu. Yaş, PSA, prostat hacmi, PRM'de patolojik bulgu oranı, NLO ve De Ritis oranı grup 1'de, grup-2'ye göre yüksek bulunsu da bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). TLO ise Grup-1'de, Grup-2'ye göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,026$).

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda her ne kadar sadece TLO'daki artış istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunsu da prostat hacmi hariç diğer tüm parametreler tümör derecesinde artış saptanan grupta yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Prostat Kanseri, Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi.

Giriş:

Prostat Kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen ve ikinci sıklıkla ölüme sebep olan kanser türüdür (1). PK tanısı; serumda Prostat Spesifik Antijen (PSA) yüksekliği olan ve/veya parmakla rektal muayenede (PRM) şüpheli bulgu saptanan hastalarda transrektal ya da transperineal yolla yapılan prostat biyopsisi ile konulmaktadır (2). Biyopsi sonrası yapılan histopatolojik inceleme sonucu PK tespit edilen hastaların tümör derecelendirmesi Gleason skorlarına (GS) göre yapılmakta ve tedavi planında GS'nin önemli bir yeri bulunmaktadır (3) ve hastaların aktif izlem, radikal prostatektomi, veya radyoterapi gibi tedavi seçeneklerine yönlendirilmesinde önemli role sahiptir (4). Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği (ISUP) 2014 yılında GS sistemini birincil ve ikincil sonuçlarına göre tekrar gruplamış ve bu sonuçlar Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasında da yerini almıştır (5, 6).

Gleason skoru ile ilgili ana problem, biyopsi GS'nin hastalığın gerçek GS'sini tam olarak yansıtmamasıdır. Literatürde prostat biyopsisi GS'si ile ameliyat sonrası patolojik incelemedeki GS arasında uyum oranı %30-60 aralığında bildirilmektedir (2) ve uyumsuzluk genel olarak skor artışı yönünde olmaktadır. Bu uyumsuzluk nedeniyle tedavi ihtiyacı olan bazı hastalar aktif izleme yönlendirilmektedir. Bu artışı öngörebilmek için çeşitli parametreler kullanılmakta ve preoperatif bakılan hematolojik parametrelerin de öngöründe yardımcı olabileceği düşünülmektedir (7, 8, 9).

Biz bu çalışmada kliniğimizde PK tanısı nedeniyle Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi (RYLRP)

yapılan hastalarda prostatektomi spesmeni GS'si biyopsi skorundan yüksek çıkanlarda, bu artışı öngörmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem:

Kliniğimizde Ağustos 2019–Mayıs 2020 tarihleri arasında PK tanısı ile RYLRP yapılan 109 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların bilgileri retrospektif olarak incelendi. Patolojik inceleme sonuçlanmayan veya hastane enformasyon sisteminden bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dışlama kriterleri sonrası 90 hastanın çalışmaya alınmasının uygun olduğu tespit edildi. Hastaların hepsine periprostatik lokal anestezi enjeksiyonunu takiben 12 kor sistematik transrektal prostat biyopsi işlemi uygulandı. Tüm radikal prostatektomi vakaları Da Vinci Xi robot sistemi (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) ile gerçekleştirildi. Hastaların prostat biyopsi sonuçları ile RYLRP sonrası prostat spesmeninin tümör dereceleri karşılaştırıldı. Buna göre RLYRP sonrası incelemedeki ISUP derecesi prostat biyopsi derecesine göre artmış olan hastalar grup-1; aynı kalan ya da azalan hastalar ise grup-2 olarak sınıflandırıldı. Bu iki gruptaki hastaların yaş, PSA, prostat hacmi, PRM bulgusu, Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Trombosit/Lenfosit oranı (TLO) ve AST/ALT (De Ritis) değerleri karşılaştırıldı.

Karşılaştırılan nicel parametreler, parametrik test varsayımlarını karşılamadığı için istatistiksel analiz olarak Mann Whitney U Testi kullanıldı. PRM bulgusu sonuçları karşılaştırılırken Ki-Kare testi ile analiz yapılarak sonuçlar değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak

Tablo 1: Gruplar arasındaki değişkenlerin karşılaştırma sonuçları

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	p değeri
Yaş (yıl)	64,36±5,13 (52-72)	64,30±6,78 (46-77)	0,782*
PSA (ng/ml)	10,5±9,5 (4-44,9)	8,9±11,6 (0,5-86)	0,063*
Prostat hacmi (mL)	44,09±14,09 (20-96)	52,15±28,54 (18-145)	0,274*
PRM	-: 22 (%66,6)	-: 41 (%71,9)	0,600**
(Patolojik Bulgu: -/+)	+: 11 (%33,4)	+: 16 (%29,1)	
NLO	2,61±0,99 (1,28-5,70)	2,40±1,08 (0,91-6,97)	0,191*
TLO	148,10±45,28 (87,9-250)	129,26±54,99 (55,8-394,7)	0,026*
De Ritis Oranı	0,95±0,30 (0,38-1,50)	0,86±0,36 (0,23-2,42)	0,068*

Grup 1: Tümör derecesinde artış saptanan hastalar Grup 2: Tümör derecesinde artış saptanmayan hastalar, PSA: Prostat Spesifik Antijen PRM: Parmakla rektal muayene, NLO: Nötrofil /Lenfosit, TLO: Trombosit/Lenfosit *Mann-Whitney U testi **Ki-Kare testi

kabul edildi (SPSS v22. Inc., Chicago, IL, USA). Çalışmamız 16.09.2020 tarihinde Ankara Şehir Hastanesi Etik kurul tarafından onaylanmıştır (Sayı: E1-20-1074).

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın ortalama yaşı 64,32±6,20 (46-77) yıl, PSA değeri 9,46±10,84 (0,5-86) ng/mL, prostat hacmi 49,19±25,72 (18-145) mL idi. RYLRP sonrası tümör derecesinde artış saptanan 33 (%36,7) hasta, tümör derecesi aynı kalan 48 (%53,3) hasta ve azalan 9 (%10) hasta tespit edildi. Gruplar arasındaki değişkenlerin karşılaştırma sonuçları tablo-1’de özetlenmiştir. Buna göre yaş, PSA, PRM’de patolojik bulgu oranı, NLO ve De Ritis oranı grup 1’de, grup-2’ye göre yüksek bulunsada bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Prostat hacmi grup 2’de, grup 1’e göre daha yüksek bulunsada bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı

(p=0,274). TLO ise Grup 1’de, Grup 2’ye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti (p=0,026). Nihai patolojik değerlendirmeye göre hastaların 83’ünün (%73,3) patolojik evresi pT2, 20’sinin (%22,2) pT3a ve 4’ünün (%4,4) ise pT3b idi. Hastalardan 22’sinde (%24,4) cerrahi sınır pozitifliği saptandı. Lenf nodu diseksiyonu yapılan 23 hastanın sadece 3’ünde (%13) patolojik lenf nodu tutulumu tespit edildi.

Tartışma

Prostat biyopsisi sonrası incelenen GS’ler PK hastalarının tedavi yönetiminde hayati öneme sahiptir. Bu skorlama sistemine göre hastalara aktif izlemden radikal prostatektomiye ve multimodal tedavilere kadar değişebilen çeşitli seçenekler uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda PK ön tanısı ile prostat biyopsisi yapılan ve PK tanısı alan hastaların ancak %30-60’ında biyopsi ve radikal prostatektomi sonrası GS’lerde uyum-

luluk söz konusudur. Bu uyumsuzluk sonucu kimi zaman aktif izlemdeki hasta eksik tedavi almakta iken, kimi zaman da hastalara fazladan tedavi verilmekte bu da morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (2). Bizim çalışmamızda da RYLRP sonrası toplam 33 hastada (%36,7) prostat biyopsisine göre tümör derecesinde artış saptanmıştır. Bu artışı öngörebilmek için çeşitli parametreler kullanılmaktadır ve en önemlilerinden biri PSA'dır. Sim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör derecesinde artış saptanan gruptaki PSA düzeyi, artış olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla 11,24 ve 6,27 ng/mL). PSA değerinde kestirim değerinin 7,63 ng/mL olarak kabul edilmesinin, bu değerin üstündeki hastalarda tümör derece artışının anlamlı olarak arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmada PSA dansitesinin, PSA'dan daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu belirtilmiştir (10). Birçok çalışmada da PSA değerinin tümör derecesinde artış olan grupta, daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11, 12, 13). Bizim çalışmamızda da PSA değeri tümör derecesi artış saptanan grupta yüksekti; ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 10,5 ve 8,8 ng/mL).

Prostat kanserinin ileri yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (14). Amerika Birleşik Devletleri SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) data havuzundan 1 yıllık toplanan verilere göre yapılan çalışmada 5581 hastaya prostat biyopsisi sonucunda düşük risk grubu (T1c, T2a; PSA<10 ng/mL; GS=3+3) PK tanısı konmuş ve bu hastaların %44'ünde radikal prostatektomi sonrası tümörde derece artışı, %9'unda ise evre artışı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 60 yaşın üzerinde derece artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda derece artışı ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır.

Prostat kanseri tanısı için gerekli olan prostat biyopsisi endikasyonlarından biri de PSA değerinden bağımsız olarak PRM'de şüpheli bulgu olmasıdır. PK tanısı nedeniyle retropubik radikal prostatektomi ya da RYLRP yapılan 300 hastanın patolojik derece artışının incelendiği çalışmada PRM'de

hastaların %20,3'ünde patolojik bulgu saptanmış ve PRM ile patolojik derece artışı arasında ilişki saptanmamıştır (2). Bizim çalışmamızda derece artışı olanlarda PRM'de patolojik bulgu oranı %33,4 iken, olmayanlarda %29,1 idi ve derece artışı ile arasında anlamlı ilişki saptamadık ($p>0,600$).

Prostat hacmi ile PK arası ilişkiyi inceleyen bir çalışmada radikal prostatektomi yapılan hastalar 2 gruba ayrılmış. 40 mL'den az hastalar grup 1, 40-80 mL prostat hacmine sahip hastalar ise grup 2 olarak belirlenmiş. Prostat hacmi 40 mL'den az olan hastalarda yüksek dereceli PK, lokal ileri hastalık, cerrahi sınır pozitifliği ve prostat biyopsi derecesine göre artış saptanma oranları grup 2'ye göre yüksek bulunmuştur (16). Biz çalışmamızda derece artışı ile prostat hacmi arasında bir ilişki saptamadık.

Patolojik derece artışını öngörmede operasyon öncesi bakılan birçok hematolojik parametre kullanılmaktadır. Bunlar NLO, TLO, Monosit/Lenfosit ve Eozinofil/Lenfosit oranlarıdır. Ferro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO, TLO ve Eozinofil/Lenfosit oranları derece artışı olan hastalarda anlamlı olarak artmıştır (17). Bunun tersini rapor eden çalışmalar da mevcuttur. Hematolojik parametrelerin birçok kanser türünde sıklıkla kullanıldığından yola çıkılarak yapılan çalışmada NLO ve TLO'nun PK'deki derece yükselmesinde prediktör parametreler olmadıkları bildirilmiştir (18). De Ritis oranı PK'nın primer ve tekrarlayan biyopsilerdeki tanısını, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrensleri, seminal vezikül invazyonunu, lenfovasküler invazyonu, prostat dışı yayılımı ve cerrahi sınır pozitifliğini öngörmede kullanılabilir (19). Çalışmamızda kullanılan hematolojik parametrelerden NLO, TLO ve De Ritis oranlarının hepsi patolojik derece artışı olan grupta yüksek saptanmıştır; ancak bu artış sadece TLO'da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızın dizaynının retrospektif olması, prostat biyopsileri sonrası ve RYLRP sonrası yapılan patolojik incelemelerin aynı patolog tarafından yapılmamış olması ve örneklem sayısının az olması çalışmamızın eksik yanları olarak sayılabilir.

Sonuç

Çalışmamız sonuçlarına göre TLO tümör derecesinde artışı öngörmede kullanılabilecek bir parametre olarak görünmektedir.

Tümör derecesinde artış olabileceğini önceden öngörülebilmek hastaların tedavi planına karar vermek için önemlidir bu nedenle bu konu ile ilgili yapılacak prospektif geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:7-30.
2. D'Elia C, Cerruto MA, Cioffi A, Novella G, Cavalleri S, Artibani W. Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy. *Mol Clin Oncol.* 2014; 2(6): 1145-1149.
3. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad L. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29: 1228-42
4. Demirtas A, Sonmez G, Tombul ST, Demirtas T, Akgun H. Comparison of the Upgrading Rates of International Society of Urological Pathology Grades and Tumor Laterality in Patients Undergoing Standard 12-Core Prostate Biopsy versus Fusion Prostate Biopsy for Prostate Cancer. *Urol Int.* 2019; 103: 256-61.
5. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016;40: 244-52.
6. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VR. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: WHO Press, 2016.
7. Ferro M, Musi G, Serino A, et al. Neutrophil, Platelets, and Eosinophil to Lymphocyte Ratios Predict Gleason Score Upgrading in Low-Risk Prostate Cancer Patients. *Urol Int.* 2019; 102: 43-50.
8. Jang WS, Cho KS, Kim MS, et al: The prognostic significance of postoperative neutrophil- to-lymphocyte ratio after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 11778-11787.
9. Gokce MI, Hamidi N, Suer E, Tangal S, Huseynov A, Ibis A: Evaluation of neutrophil to-lymphocyte ratio prior to prostate biopsy to predict biopsy histology: results of 1836 patients. *Can Urol Assoc J* 2015; 9: e761-e765.
10. Sim KC, Sung DJ, Kang KW, et al. Magnetic Resonance Imaging-Based Prostate-Specific Antigen Density for Prediction of Gleason Score Upgrade in Patients with Low-Risk Prostate Cancer on Initial Biopsy. *J Comput Assist Tomogr.* 2017; 41: 731-6.
11. Güner E, Şimşek A. Preoperative and Postoperative Gleason Score Correlation of Patients Who Underwent Radical Prostatectomy. *Bull Urooncol* 2019; 18:35-37.
12. Dinh KT, Mahal BA, Ziehr DR, et al. Incidence and Predictors of Upgrading and Up Staging among 10,000 Contemporary Patients with Low Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2015; 194: 343-349.
13. Park HJ, Ha YS, Park SY, et al. Incidence of upgrading and upstaging in patients with low-volume Gleason score 3+4 prostate cancers at biopsy: finding a new group eligible for active surveillance. *Urol Int* 2013; 90:301-305.
14. Daniyal M., Siddiqui ZA., Akram M., Asif HM., Sultana S., Khan A. Epidemiology, Etiology, Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(22):9575-8.
15. Dinh TK. Incidence and Predictors of Upgrading and Up Staging Among 10,000 Contemporary Patients with Low Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2015;194(2):343-9.
16. Caliskan S. et al. Does Small Prostate Predict High Grade Prostate Cancer? *J Coll Physicians Surg Pak* 2017;27(2):97-100.
17. Ferro M, Musi G, Serino A, et al. Neutrophil, Platelets, and Eosinophil to Lymphocyte Ratios Predict Gleason Score Upgrading in Low-Risk Prostate Cancer Patients. *Urol Int.* 2019; 102(1): 43-50.

18. Shelton TM, Greenberg JW, Silberstein JL, Krane LS. Hematologic parameters are not predictors of upgrading or treatment in a racially diverse prospective study of men with prostate cancer on active surveillance [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. Aging Male. 2020;1-9.
19. Wang H, Fang K, Zhang J, et al. The significance of De Ritis (aspartate transaminase / alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. Int Urol Nephrol 2017; 49:1391-8.

Corresponding author e-mail: yalcinkizilkan@yahoo.com

Orcid ID:

Yalçın Kızılkın 0000-0002-4729-0100

Ali Yasin Özerkan 0000-0001-8378-0409

Melih Balcı 0000-0002-1506-941X

Mehmet Yıldızhan 0000-0001-8592-0874

Erem Asil 0000-0001-6966-5076

Özer Güzel 0000-0003-4647-4706

Cüneyt Özden 0000-0003-4647-4706

Altuğ Tuncel 0000-0003-2482-797X

Doi: 10.5505/aot.2021.13471

Original Article

Which Antibiotic Prophylaxis is Better to Prevent Infections After Transrectal Prostate Biopsy: Single or Combination?

Transrektal Prostat Biyopsisi Sonrası Enfeksiyonları Önlemek İçin Hangi Antibiyotik Profilaksisi Daha İyidir: Tek veya Kombinasyon?

Cem Şah¹, Deniz Abat², Adem Altunkol³, Mehmet Salih Boğa⁴¹Private Medline Hospital, Urology Clinic, Adana, Turkey²Ministry of Health, İskenderun State Hospital, Urology Clinic, Hatay, Turkey³University of Health Sciences, Adana City Teaching and Research Hospital, Urology Clinic, Adana, Turkey⁴University of Health Sciences, Antalya Teaching and Research Hospital, Urology Clinic, Antalya, Turkey

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to compare the effectiveness of three different prophylaxis methods after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy.**Methods:** Patients who underwent a transrectal prostate biopsy were added to the study. Three different prophylactic antibiotic procedures were applied. In the first group, 62 patients received 500 mg ciprofloxacin orally, 87 patients in the second group received 500 mg ciprofloxacin orally plus one dose of 500 mg amikacin intramuscularly, and 91 patients in the third group received 500 mg ciprofloxacin orally plus one dose of 500 mg amikacin plus 500 mg metronidazole intravenously. Additionally, rectal cleansing with povidone-iodine was performed immediately before biopsy for patients in the third group. Demographic data, antibiotic use within the previous 6 months, comorbidite diseases, and presence of a urinary catheter were compared between the groups according to post-biopsy infection rates.**Results:** There were 62 patients in the first group, 87 patients in the second group and 91 patients in the third group. Post-biopsy infection was detected in 5 (8.1%) patients in the first group, 2 (2.3%) patients in the second group and 1 (1.1%) patient in the third group. There were statistically significant differences between the groups according to infection rates ($p= 0.049$). There were no significant differences between the groups according to the presence of diabetes, urethral catheterization and antibiotic use within the previous 6 months, which are risk factors for infection.**Discussion and conclusion:** Combination therapy is a more effective approach to prevent biopsy-related infectious complications than single agent therapy.**Keywords:** Prophylaxis, Antibiotic, Prostate biopsy

ÖZET

Giriş ve amaç: Bu çalışmanın amacı ultrason eşliğinde yapılan transrektal prostat biyopsisinde kullanılan üç farklı antibiyotik profilaksisinin etkinliğini karşılaştırmaktır**Yöntem ve gereçler:** Ultrason eşliğinde transrektal prostat biyopsisi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Üç farklı antibiyotik profilaksisi uygulandı. Birinci gruptaki hastalar ağızdan 500 mg siprofloksasin aldı. İkinci gruptaki hastalar ağızdan 500 mg siprofloksasin ile birlikte tek doz 500 mg amikasin ve 500 mg metronidazolü damar içi uygulama şeklinde aldılar. Üçüncü gruptaki hastalar ağızdan 500 mg siprofloksasin, tek doz 500 mg amikasin ve 500 mg metronidazolü damar içi uygulama yoluyla aldı. Ek olarak 3. gruptaki hastalara biyopsi işleminden hemen önce povidon-iyot ile rektal temizlik yapıldı. Biyopsi sonrası enfeksiyon görülme oranları, grupların demografik özelliklerine, son 6 ay içinde antibiyotik kullanımına, ek hastalıkların varlığına ve sonda kullanımına göre karşılaştırıldı.**Bulgular:** Birinci grupta 62, ikinci grupta 87 ve üçüncü grupta 91 hasta vardı. Biyopsi sonrası enfeksiyon 1. grupta 5 (%8,1) hastada, ikinci grupta 2 (%2,3) hastada ve 3. grupta 1 (%1,1) hastada

görüldü. Enfeksiyon oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p: 0,049). Enfeksiyon için risk faktörleri olabilecek diyabet varlığı, sonda kullanımı ve son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı açısından gruplar arası farklılık saptanmadı.

Tartışma ve sonuç: Transrektal prostat biyopsisiyle ilişkili enfeksiyonları önlemede kombine antibiyotik profilaksisi tek ajan antibiyotik profilaksisine göre daha etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Profilaksi, Antibiyotik, Prostat Biyopsisi

Introduction

Transrectal ultrasound guided prostate biopsy (TRUS-PB) is the most commonly used procedure to obtain tissue for the histological diagnosis of prostate cancer. Although TRUS-PB is a common and increasingly performed procedure in daily practice, this procedure causes infectious complications (6%). These complications are sometimes severe, and even life-threatening sepsis can be observed (1%) (1). Thus, antibiotic prophylaxis to prevent infections is generally accepted as a modality. However, the administration schedule of prophylaxis is still controversial. In the past, single agent prophylaxis, especially fluoroquinolones, was recommended. However, recent studies revealed that infection complications after biopsy procedures have been increasing (2). New strategies are needed to prevent infective complications. Because of this, the duration of prophylaxis, using single or multiple agents, adding rectal cleansing with povidone-iodine, and performing rectal swab culture before prostate biopsy have been studies. Additionally, using a transperineal route and/or MR-guided biopsy and decreasing the number of cores are additional controversial issues. In the present study, we tried to compare the effectiveness of three different prophylaxis approaches after trans rectal prostate biopsy. Ciprofloxacin-based prophylaxis compared with ciprofloxacin plus amikacin prophylaxis and ciprofloxacin plus amikacin plus metronidazole with rectal cleansing prevents to infectious complications after biopsy.

Methods

We performed a retrospective study of patients who underwent a TRUS-PB in two different centers by three urologists between October 2016 and December 2018. All

patients received prophylactic antibiotics and applied prebiopsy rectal enema. Three urologists performed three different prophylactic antibiotic procedures according to their own daily practices. Patients were divided into three groups according to prophylactic antibiotic procedures. In the first group, ciprofloxacin (500 mg, orally twice daily) was started 2 days before the biopsy and continued for 5 days after the biopsy. In the second group, patients received ciprofloxacin prophylaxis in the same manner as group 1, and one dose of 500 mg amikacin was administered intramuscularly 30 minutes before the procedure. In the third group, patients received ciprofloxacin prophylaxis in the same manner as groups 1 and 2 and received one dose of 500 mg amikacin plus 500 mg metronidazole intravenously 30 minutes before the procedure. Additionally, rectal cleansing with povidone-iodine was performed immediately before biopsy for patients in the third group.

Patients were excluded from the study if they had taken another antibiotic treatment during the biopsy procedure. Urinalysis and, if necessary, urine culture was performed for all patients before TRUS-PB. A standard 12-core biopsy using an 18-gauge punch needle was performed under local anesthesia with lidocaine for all patients. A disposable single-use biopsy set was used for all patients.

Readmission to the hospital within two weeks after the biopsy procedure with fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) alone or with lower urinary tract symptoms (dysuria, frequency, urgency) or sepsis was defined as infection-related complications.

Demographic data, antibiotic use within the previous 6 months, comorbidite diseases such as diabetes, hypertension, and atherosclerotic cardiac disease, and the presence of a urinary

catheter were collected by electronic medical records.

This study has been approved by the Antalya Teaching and Research Hospital local ethics committee. The date 27/08/2020 and Decision no:13/9.

Statistical Analysis

Categorical variables were expressed as numbers and percentages, whereas continuous variables were summarized as the mean and standard deviation and as the median and minimum-maximum where appropriate. A chi-square test was used to compare categorical variables between the groups. The normality of distribution for continuous variables was confirmed with the Shapiro Wilk test. To compare continuous variables between groups, Oneway ANOVA or Kruskal Wallis test was used depending on whether the statistical hypotheses were fulfilled. To evaluate the correlations between measurements, the Spearman rank correlation coefficient was used. All analyses were performed using the IBM SPSS Statistics Version 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY) statistical software package. The statistical level of significance for all tests was considered to be 0.05.

Results

In all, 240 patients were assessed. There were 62 patients in the first group, 87 patients in the second group and 91 patients in the third group. The mean age was 64.1 ± 6.81 years in the first group, 63.67 ± 8.39 years in the second group and 64.96 ± 8.93 years in the third group. The age distribution of the patients in the groups was similar ($p=0.570$). The mean serum PSA level was 49.67 ± 178.87 ng/mL in the first group, 12.65 ± 21.35 ng/mL in the second group and 11.06 ± 16.75 ng/mL in the third group. The PSA level was higher in the first group than in the other groups, and this difference was significant ($p=0.001$). In addition, prostate cancer was detected in 19 (30.6%) patients in the first group, 22 (25%) patients in the second group and 31 (34.1%) patients in the third group. There was no significant difference between the groups

according to histopathologic results ($p=0.414$). Post-biopsy infection was detected in 5 (8.1%) patients in the first group, 2 (2.3%) patients in the second group and 1 (1.1%) patient in the third group. There were statistically significant differences between the groups according to infection rates ($p=0.049$) (Table 1). Infection occurred in five patients in the first group. ESBL-producing *Escherichia coli* (*E. coli*) was isolated from urine culture of one patient, non-ESBL producing *E. coli* was isolated from two patients, ESBL-producing *Proteus mirabilis* was isolated from one patient and *Enterobacter cloacae* was isolated from one patient in the first group. The one patient, from which non-ESBL producing *E. coli* was isolated, was treated with seftriakson and the other patients were treated with carbapenems. In the second group, infection occurred in two patients. ESBL-producing *E. coli* was isolated from one patient, and no bacteria were isolated from the other patient. One patient was hospitalized and treated with carbapenem, and the other patient was treated with seftriakson as an outpatient. In the third group, infection occurred in one patient, and no bacteria were isolated from urine culture. The patient was treated with carbapenem in the hospital. Of the eight (3.3%) patients who experienced infection, seven patients were hospitalized. Sepsis was not observed in any patient. Of the 34 (14.2%) patients who had diabetes, one patient in the second group had infection. Of the 13 (5.4%) patients who had a urethral catheter, three patients had infection. The two patients were in the first group, and one patient was in the third group. Of the 12 (5%) patients who used ciprofloxacin within the previous 6 months, one patient who was in the first group had infection. There were no significant differences between the groups according to the presence of diabetes, urethral catheterization and antibiotic use within the previous 6 months, which are risk factors for infection (Table 1).

Discussion

Infections such as urinary tract infection, acute bacterial prostatitis, orchitis, epididymitis

Table 1. Comparing the parameters that may affected the infection rates between the profilaxy groups

		Profilaxy						p value
		C		C + A		C + A + M		
	Level	N	%	N	%	N	%	
Diabetes Mellitus	No	55	88.7	74	84.1	78	85.7	0.725
	Yes	7	11.3	14	15.9	13	14.3	
Catheter	No	58	93.5	82	93.2	88	96.7	0.530
	Yes	4	6.5	6	6.8	3	3.3	
Ciprofloxacin*	No	60	96.8	81	92.0	88	96.7	0.273
	Yes	2	3.2	7	8.0	3	3.3	
Infection	No	57	91.9	86	97.7	90	98.9	0.049
	Yes	5	8.1	2	2.3	1	1.1	

* Ciprofloxacin use within the previous 6 months

and sepsis can occur after biopsies. Therefore, antibiotic prophylaxis is strongly recommended. The rates of hospitalization have increased over time because of infectious complications (3).

Fluoroquinolones have a broad effect against rectal flora and a higher penetration rate to the prostate (1). Therefore, fluoroquinolones, specifically ciprofloxacin, are most commonly used for prophylaxis as a single agent. Over time, infection-related complications after prostate biopsy have been rising due to fluoroquinolone resistance (4). In recent years, some prevention strategies have been investigated, such as adding new drugs and/or rectal cleansing, rectal swab culture-directed prophylaxis or decreasing the number of core biopsies via an MR-guided approach. In the present study, we compared single agent ciprofloxacin-based prophylaxis with combination antibiotic prophylaxis. We also assessed the effect of rectal cleansing on the infection rate. We concluded that combination antibiotic prophylaxis with rectal cleansing is associated with a significantly lower infection rate than a single agent ciprofloxacin prophylaxis regimen. The result is compatible with the literature. Marino et al. suggested that the use of any single agent prophylaxis is related to significantly higher infection rates than any combination prophylaxis (5). Similarly, Batura et al. concluded that adding

amikacin to single agent ciprofloxacin-based prophylaxis is related to decreased infection rates after biopsy (6). In another study, the authors reported that a high infection-related hospitalization rate under single agent ciprofloxacin prophylaxis was significantly decreased after adding gentamicin intramuscularly. However, over time, increasing bacterial resistance patterns caused a high infection rate (7). We combined rectal cleansing with multiple antibiotic prophylaxis and found better results. That issue has been studied previously, and some studies have reported that the use of povidone-iodine as a rectal disinfectant agent is a safe and effective method to decrease the risk of biopsy-related infections (8).

Targeted prophylaxis according to rectal swab culture may be an alternative method to combination therapy. However, this subject is still controversial. In a study, the authors performed three different prebiopsy prophylaxis regimens: oral ciprofloxacin was performed in the first group, ciprofloxacin plus one dose of intramuscular gentamicin was given in the second group and antibiotic was given according to rectal swab culture in the third group. They concluded that post-biopsy infectious complications occurred less frequently in the ciprofloxacin plus gentamicin performing prophylaxis group than in the other groups (9). According to a recent

study, performing multidrug prophylaxis or culture-directed prophylaxis decreased hospitalization rates after biopsy due to preventing infectious complications (10). The rate of fluoroquinolone-resistant organisms is 10-30% according to rectal swab culture in patients who underwent prostate biopsy. However, the rates of infections are 1-17.5% after biopsy (3). Patients living in some regions in the world have high antibiotic resistance of rectal flora. Targeted or extended antibiotic prophylaxis should be considered for those patients if they underwent transrectal ultrasound-guided prostate biopsy because of high infection risk (11). Performing rectal swab culture is difficult due to lack of consensus in the studies about culture collection timing, to select antibiotics and different agars (12). In addition, some authors have suggested that performing rectal swab culture and offering targeted prophylaxis for high-risk patients significantly decreases infectious complications (7).

The other strategy is to decrease the number of core biopsies using MRI-assisted biopsy. There are also limited studies in the literature, and very low infection rates after MRI-targeted prostate biopsy were reported in the current studies. This may be related to the

limited number of cores taken (3). Four basic questions are awaiting answers (12). First, if augmented prophylaxis is necessary which agents should be used? Second, should rectal swab culture be used routinely? If yes, is it truly cost effective? When and what agar should be used? Third, should we changed the route of the transrectal approach to transperineal and MRI-targeted biopsy? Fourth, will molecular methods help us select appropriate antibiotics in the future?

Finally, we concluded that the use of combination antibiotic prophylaxis with rectal cleansing is related to a decreased post prostate biopsy infection rate compared with single agent therapy. However, the risk of increasing antimicrobial resistance over time should be considered. In addition, the standardization difficulty of rectal swab culture, technical difficulty and financial burden of MR-guided biopsy are drawbacks of these techniques.

Conclusion

Combination therapy is a more effective approach to prevent biopsy-related infectious complications than single agent therapy. Additionally, adding rectal cleansing with povidone-iodine to combination therapy leads to better results.

REFERENCES

1. Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, Holmes M, Grummet J, Naber K et al. Prostate biopsy-related infection: A systematic review of risk factors, prevention strategies, and management approaches. *Urology* 2017; 104: 11-21.
2. Adibi M, Pearle MS, Lotan Y. Cost-effectiveness of standard vs intensive antibiotic regimens for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy prophylaxis. *BJU* 2011; 110: 86 -91.
3. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *European Urology* 2017; 71: 353-65.
4. Noreikaite J, Jones P, Fitzpatrick J, Amitharaj R, Pietropaolo A, Vasdev N et al. Fosfomycin vs. Quinolone-based antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound – guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21: 153-60.
5. Marino K, Parlee A, Orlando R, Lerner L, Strymish J, Gupta K. Comparative effectiveness of single versus combination antibiotic prophylaxis for infections after transrectal prostate biopsy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 7273-5.
6. Batura D, Rao GG, Bo Nielsen P, Charlett A. Adding amikacin to fluoroquinolone-based antimicrobial prophylaxis reduces prostate biopsy infection rates. *BJU Int* 2010; 107:760-4.
7. Woldu SL, Hutchinson RC, Singla N, Hornberger B, Roehrborn CG, Lotan Y. Prospective monitoring and adapting strategies for prevention of infection following transrectal prostate procedures. *Urol Pract* 2018; 5: 124-31.
8. Grummet J, Pepdjonovic L, Huang S, Anderson E, Hadaschik B. Transperineal vs. transrectal biopsy in MRI targeting. *Transl Androl Urol* 2017; 6: 368-75.

9. Elshal AM, Atwa AM, El-Nahas AR, El-Ghar MA, Gaber A, Elsayy E et al. Chemoprophylaxis during transrectal prostate needle biopsy: critical analysis through randomized clinical trial. *World J Urol* 2018; 36: 1845-52.
10. Womble PR, Linsell SM, Gao Y, Ye Z, Montie JE, Gandhi TN et al. A statewide intervention to reduce hospitalizations after prostate biopsy. *J Urol* 2015; 194: 403-9.
11. Chung HS, Hwang EC, Yu HS, Jung SI, Lee SJ, Lim DH et al. Prevalence of fluoroquinolone-resistant rectal flora in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: A prospective multicenter study. *Int J Urol* 2018 ;25: 278-83.
12. Chamberland RR. Cutting to the core at the issue: Emerging strategies to reduce prostate biopsy related infections. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2431-5.

Corresponding author e-mail: ademaltunkol@hotmail.com

Orcid ID:

Cem Şah 0000-0001-5598-4666

Deniz Abat 0000-0001-5801-2061

Adem Altunkol 0000-0002-9300-3694

Mehmet Salih Boğa 0000-0001-7979-8075

Doi: 10.5505/aot.2021.59489

Özgün Çalışma

A Comparison of Laparoscopic and Open Technique in Patients with Low Anterior Resection Due to Rectal Cancer

Rektum Kanseri Nedeniyle Aşağı Anterior Rezeksiyon Yapılan Hastalarda Laparoskopik ve Açık Tekniğin Karşılaştırılması

Yavuz Selim Kahraman¹, Onur Can Güler², Bülent Aksel³, Lütfi Doğan³, Cihangir Özasan³¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Sakarya²S.B.Ü. Dr. A. Yurtaslan Ankara Onkoloji E.A.H., Genel Cerrahi Kliniği, Ankara³S.B.Ü. Dr. A. Yurtaslan Ankara Onkoloji E.A.H., Cerrahi Onkoloji Kliniği, Ankara

ABSTRACT

Introduction: Laparoscopic approach in rectal cancer surgery has been become the standard technic. In present study, it was aimed to compare the patients characteristics, postoperative complications and pathological data of the group that underwent laparoscopic low anterior resection (LAR) and underwent LAR by laparotomy (open) due to rectum cancer.

Methods: In present study, between January 2012 and December 2015, laparoscopic or open LAR was performed by the same surgical team to 201 consecutive patients who diagnosed as rectal cancer. These patients' gender, age, tumor location, early period complications and pathological datas were evaluated retrospectively.

Results: A total of 201 patients who underwent LAR with 93 (46.6%) laparoscopic and 108 (53.4%). Open surgical techniques were included in the study. There was no mortality in the early postoperative period in either group. Postoperative morbidity (infection, ileus-subileus, anastomotic leakage, stoma complications) was detected in 12 (12.9%) patients in the laparoscopy group and 21 (19.4%) in the open surgery group ($p > 0.05$). The mean number of dissected lymph nodes in both groups was similar (13.04 ± 7.29 and 13.24 ± 6.58) ($p = 0.525$). When the distal resection margin (DRM) was compared, the laparoscopic surgery group was found to have a statistically significant farther DRM distance (3.81 ± 1.82 cm vs 3.04 ± 1.81 cm), ($p < 0.001$). The circumferential resection margin (CRM), was more distant in the laparoscopic surgery group (1.89 ± 1.01 cm and 1.45 ± 0.79 cm, $p < 0.001$). DRM and CRM positivity was not detected in anycase in either group.

Discussion and conclusion: When laparoscopic rectum cancer surgery is performed in high-volume institutions and by experienced surgeons, it is seen that it provides an advantage in terms of early clinical results and oncological data compared to open rectal surgery, especially in terms of DRM and CRM width.

Keywords: rectum cancer, laparoscopy, low anterior resection.

ÖZET

Giriş ve amaç: Rektum kanseri cerrahisinde laparoskopik yaklaşım standart olmaya başlamıştır. Bu çalışmada rektum kanseri nedeniyle laparoskopik aşağı anterior rezeksiyon yapılan grup ile laparotomi ile aşağı anterior rezeksiyon (AAR) yapılan grubun erken dönem hasta özellikleri, postoperatif komplikasyonlar ve patolojik verilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem ve gereçler: Çalışmamızda Ocak 2012 ile Aralık 2015 tarihleri arasında rektum kanseri tanısı ile aynı cerrahi ekip tarafından laparoskopik veya açık AAR uygulanan ardışık 201 hastanın; cinsiyet, yaş, tümör yerleşimi, erken dönem komplikasyonları ve patolojik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 93 (%46,6) laparoskopik, 108(%53,4) açık cerrahi teknik ile AAR uygulanan toplam 201 hasta dahil edilmiştir. Her iki grupta da ameliyat sonrası erken dönemde mortalite görülmemiştir. Post operatif morbidite (enfeksiyon, ileus-subileus, anastomoz kaçağı, stoma

komplikeasyonları) laparoskopik grubunda 12 (%12,9) hastada, açık cerrahi grubunda 21 (%19,4) saptanmıştır($p>0,05$). Her iki grupta diseke edilen ortalama lenf nodu sayısı benzer bulunmuştur (13.04 ± 7.29 ve 13.24 ± 6.58) ($p=0,525$). Distal cerrahi sınır (DCS) karşılaştırıldığında laparoskopik cerrahi grubunun daha uzak DCS mesafesi olduğu bulunmuştur (3.81 ± 1.82 cm ve 3.04 ± 1.81 cm, $p<0,001$). Radyal cerrahi sınır (RCS) laparoskopik cerrahi grubunda daha uzak bulunmuştur (1.89 ± 1.01 cm ve 1.45 ± 0.79 cm, $p<0,001$). DCS ve RCS pozitifliği laparoskopik ve açık cerrahi grubunda hiçbir olguda saptanmamıştır.

Tartışma ve sonuç: Laparoskopik rektum kanseri cerrahisi yüksek hacimli kurumlarda ve deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirildiğinde erken dönem klinik sonuçlar ve onkolojik veriler açısından açık rektum cerrahisine göre özellikle DCS ve RCS 'ın genişliği olarak avantaj sağladığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: rektum kanseri, laparoskopik, low anterior rezeksiyon.

Giriş

Rektum kanserinde tedavinin (cerrahi, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi) doğru planlanması lokal nüksü azaltmak ve sağ kalımı artırmak için gereklidir. Lokal nüks oranı literatürde %3-32 arasında bildirilmiş olup (1), büyük bir kısmında sebep lenfatik invazyon ve radyal cerrahi sınırdaki (RCS) tümör pozitifliğidir (2, 3).

Laparoskopinin kolorektal cerrahide başlamasından sonra geçen 25 yılda yapılan çok merkezli randomize çalışmalar, geniş seriler ve daha küçük hacimli diğer çalışmaların sonucunda (11-16) erken dönemde açık cerrahiye göre daha iyi ağrı kontrolü, erken beslenme, hastanede kalış süresinin kısalması gibi avantajlar gözlenmiştir.

Günümüzde halen laparoskopik rektum cerrahisinin onkolojik güvenilirliği sorgulanmaktadır ve daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda da rektum cerrahisinin açık cerrahiye göre onkolojik ve klinik sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Yöntem

Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2012 ile Aralık 2015 tarihleri arasında histopatolojik olarak primer rektum tümörü tanısı kanıtlanmış ve Aşağı Anterior Rezeksiyon (AAR) uygulanmış toplamda 201 hasta retrospektif olarak incelendi. Acil cerrahi inoperabl (yaygın sistemik hastalık ve

irrezektable tümör) ve nüks olgular çalışma dışı bırakıldı. Daha önceden abdomen cerrahisi mevcut olan, laparoskopik cerrahi yöntemi kabul etmeyen, bu yöntemeye uygun olmayan (akciğer problemleri vs.), preoperatif görüntülemelerde lokal ileri olduğu düşünülen ve NKT' ye iyi yanıt göstermemiş 108 hastaya açık cerrahi uygulandı. Tüm hastaların ameliyatları kolorektal ve laparoskopik cerrahide deneyimli yılda en az 15 rektum cerrahisi uygulayan ekip tarafından gerçekleştirildi.

Hastaların demografik verileri, postoperatif patoloji raporundan tümöre ait patolojik veriler, ameliyatın türü (laparoskopik veya açık) ve takipteki poliklinik başvuruları hastane bilgisayar sisteminden incelendi. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar kanama, enfeksiyon, ileus-subileus veya anastomoz kaçağı olarak değerlendirildi. Postoperatif komplikasyonlar ve yeniden yatış verileri hasta dosyalarından incelendi. DCS>1mm olan hastalar negatif CS olarak kabul edildi.

Hastaların demografik verileri, tümöre ait patolojik veriler, ameliyatın türü, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları ile postoperatif dönemdeki servis kayıtları, poliklinik başvuruları, yeniden hastaneye yatışları incelendi.

Ameliyat Öncesi Değerlendirme

Tüm hastalara cerrahi ekip olarak endoskopik değerlendirme yapılmış ve tümör seviyesi belirlenmiştir. Tümör yerleşim yerine göre distal 3-5 cm, orta 6-10 cm proksimal>10 cm olarak belirlenmiştir.

Tüm karın tomografisi, akciğer tomografisi, pelvik MR ile evreleme yapılmıştır. Endosonografi kurumumuzda olmadığından yapı-

lamamıştır. Görüntüleme yöntemleri ile klinik olarak T3 ve T4 tümörler, patolojik lenf nodu pozitifliği düşünülen durumlarda hasta NKT'ye yönlendirilmiştir. NKT tedavisi alan hastalarda cerrahi, NKT tedavinin bitiminden sonraki 6- 8. haftalarda uygulandı.

Preoperatif hazırlık (tromboz profilaksisi, barsak temizliği, antibiyotik profilaksisi) her iki grupta benzer şekilde yapıldı.

Cerrahi Teknik

Laparoskopik cerrahi teknikte standart olarak boyutları 5-15 mm arasında değişen 4 trokar kullanıldı. Ameliyat sırasında temel diseksiyon, Forcetriadelektroter sistemine bağlı hook veya bipolar damar kapatma cihazı ile yapıldı. Tüm hastalara total mezorektal eksizyon uygulandı. Saptırıcı ostomi seviyesi 3-4 cm altı olan tüm hastalara açılmıştır. Ayrıca neoadjuvan alan ileri yaş hastalara, hastanın komorbiditeleri ve ameliyat esnasındaki durumu (anastomozda kısmi gerginlik ve perfüzyon sorunu olması ve hastanın komorbid olması gibi) göz önüne alınarak uygulandı. Anatomik total mezorektal eksizyon standart olarak uygulandı. Ameliyat süresi; ilk cilt kesisinden ameliyatın son aşaması olan yara pansumanına kadar olan süre olarak hesaplandı. Ameliyat sırasında gelişen komplikasyonlar işlem sırasında kaydedildi.

Komplikasyonlar günlük vizitler sırasında değerlendirildi. Solunum, kardiyovasküler, üriner, yara yeri enfeksiyonu, ileus-subileus, anastomoz kaçağı ve stoma komplikasyonları ameliyat sonrası komplikasyonlar olarak değerlendirildi.

Ameliyat sonrası erken dönem mortalite ve morbidite ilk ameliyattan sonraki 30 gün içerisinde oluşan herhangi bir nedene bağlı olarak gelişebilecek durumlardır. Rektum cerrahisine bağlı morbiditeler postoperatif ilk otuz günde gerçekleşen yüzeysel veya derin cerrahi alan enfeksiyonu, postoperatif oral başlanmasına engel olacak klinik ve radyolojik olarak ileus-subileus durumu, anastomoz kaçağı ve erken dönem ilk otuz günde stoma komplikasyonları olarak tanımlanmıştır. Stoma komplikasyonları olarak kanama,

nekroz ve retraksiyon erken dönem komplikasyonlar olarak tanımlandı.

Veriler retrospektif olarak kayıt sisteminden elde edildi. Histopatolojik inceleme post-operatif patoloji raporu değerlendirilerek yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi IBM SPSS 20 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler ise kullanılan hipotez testine göre ortalama ve standart sapmalar veya medyan ve en küçük en büyük değerler kullanılarak tablolarda gösterilmiştir. Sayısal değişkenler için hipotez testlerine karar verme sürecinde verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uyan gruplardaki karşılaştırmalar parametrik testler ile diğer durumlarda ise parametrik olmayan testler ile yapılmıştır. Kategorik değerler Pearson ki-kare, sayısal değerler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Karşılaştırma yapılacak olan grup sayısına göre uygun hipotez testleri kullanıldı. Risk faktörü oluşturabilecek etkenler Lojistik Regresyon analizi ile saptanmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, istatistiksel anlamlılık düzeyi ise %5 olarak alındı ($p = 0.05$).

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 93'üne (%46,6) laparoskopik, 108'ine (%53,4) açık cerrahi teknik ile AAR uygulanmıştır. Çalışmadaki toplam 201 hastanın demografik ve klinikopatolojik verileri değerlendirilmiştir. Tüm seride ortalama yaş 61.8 yıl olup laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırasıyla 62.8 ve 61 olarak bulunmuştur. Tüm seride hastaların 126'sı erkek (%62,7), 75'i kadın (%37,2) olarak saptanmış olup laparoskopik ve açık grupta sırası ile %69.9 - %30.1 ve %56.5 - %43.5'dir. Yaş ve cinsiyet arasında gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Gruplara göre değerlendirildiğinde laparoskopik cerrahi grubunda 7 hastanın distal (%7,5), 34 hastanın orta (%36,6) ve 52 hastanın (%55,9) ve açık cerrahi grubunda 4 hastanın distal (%3,7),

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

		Toplam(n=201)		Laparoskopik (n=93)		Açık (n=108)	
Yaş		61.84±12.22 (24-88)		62.83±11.30 (29-82)		61.00±12.95 (24-88)	
		n	%	N	%	n	%
Cinsiyet	E	126	62,7	65	69,9	61	56,5
	K	75	37,3	28	30,1	47	43,5
ASA		2,45(1-4)		2,34(1-3)		2,55(1-4)	
	1	9	4,5	5	5,4	4	3,7
	2	94	46,8	51	54,8	43	39,8
	3	95	47,3	37	39,8	58	53,7
	4	3	1,5	0	0	3	2,8
DM		38	18,9	13	14,0	25	23,1
KOAHA		24	11,9	5	5,4	19	17,6
Sigara		73	36,3	36	38,7	37	34,3
Tümör yeri							
Proksimal rektum		100	49,8	52	55,9	48	44,4
Orta.rektum		90	44,8	34	36,6	56	51,9
Distal.rektum		11	5,5	7	7,5	4	3,7
Neoadjuvan kemoradyoterapi		44	21,9	11	11,8	33	30,6
Diversiyon		89	44,3	44	47,3	45	41,7
Cerrah deneyimi							
Deneyimsiz				33	35,5		
Deneyimli				60	64,5		
İntraoperatif komplikasyon		3	1,5	1	1,1	2	1,9
Kanama		3	1,5	1	1,1	2	1,9
Morbidite		33	16,4	12	12,9	21	19,4
Evre							
1-2		114	56,7	52	55,9	62	57,4
3-4		87	43,3	41	44,1	46	42,6

56 hastanın orta (%51,9) ve 48 hastanın proksimal (%44,4) yerleşimli olduğu saptanmıştır. Tümör yerleşimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(p=0.072). Tüm seride uzun dönem NKT alan hasta sayısı 44 (%21,9) olup laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırası ile 11 (%11,8) ve 33 (%30,6) olarak saptanmıştır. NKT alan hasta sayısının açık cerrahi grupta istatistiksel anlamlı olarak daha sık

olduğu gözlenmiştir (p=0,001). Çalışmaya dâhil edilen T4 tümürlü hasta sayısı laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırasıyla üç ve sekiz hastadır. Laparoskopi grubundaki üç T4 hastasına da NKT verilmiştir. Açık gruptaki dört T4 hastaya NKT verilmiştir. 1 hasta acil opere edilmiş, 2 hastaya yaş nedeniyle NKT verilmemiştir. Hastalara ait demografik ve klinikopatoloji verileri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların, ameliyat türüne göre erken dönem klinik verileri

	Laparoskopik (n=93)	Açık (n=108)	Toplam(n=201)	p
	Ort±Ss (min-max)	Ort±Ss (min-max)	Ort±Ss (min-max)	
Oral başlama	3.13±1.05 (2-5)	3.86±0.91 (2-6)	3.52±1.04 (2-6)	<0,001
Hastanede kalış	7.50±4.06 (5-32)	9.83±5.61 (6-45)	8.76±5.08 (5-45)	<0,001
Operasyon süre	104.19±41.46 (45-250)	145.65±33.55 (70-270)	126.47±42.69 (45-270)	<0,001

Tablo 3. Hastaların, ameliyat türüne göre patolojik verileri

	Laparoskopik(n=93)	Açık (n=108)	Toplam(n=201)	p
Proksimal cs*	10.85±3.44 (2-21)	11.03± 4.88 (2-34)	10.95±4.27 (2-34)	0,752
Distal cs	3.81±1.82 (0.6-9)	3.04±1.81 (0.4-9)	3.9±1.85 (0.4-9)	0,001
Radyal cs	1.89±1.01 (0.2-5)	1.45±0.79 (0.1-4.3)	1.65±0.91(0.1-5)	0,001
Lenf nodu	13.04±7.29 (2-52)	13.24±6.58 (0-38)	13.15±6.90 (0-52)	0,525
Metastatik lenf nodu	1.39±3.08 (0-19)	1.45±2.96 (0-17)	1.42±3.00 (0-19)	0,946

*CS: Cerrahi sınır

Hastalara oral başlama zamanı laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırası ile 3,13 ve 3,86 olarak saptandı. Hastanede kalış süreleri laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırası ile 7.5 ve 9.8 gün olarak saptandı. Ameliyat süresi tüm gruplarda ortalama 126 dk olarak saptanmış olup laparoskopik ve açık cerrahi gruplarında sırası ile 104.2 ve 145.7'dir. Açık cerrahi grubunda hastaların hastanede kalış, oral başlama ve operasyon sürelerinin daha uzun olduğu görülmektedir ($p<0.001$). Çalışmadaki hastaların erken dönem diğer klinik verilerinin ameliyat türüne göre dağılımı Tablo 2 de verilmiştir.

DCS ve RCS laparoskopik ve açık grupta sırasıyla 3,81-1,89 ve 3,04-1,45 olarak saptanmış olup laparoskopik grubunda grupta hastaların DCS ve RCS uzaklıklarında açık gruba göre istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Diseke edilen lenf nodu ve metastatik lenf nodu sayıları laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırası ile 13-2 ve 13-2 olarak saptanmış olup gruplar toplam ve metastatik lenf nodu sayısında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı iki grupta da 13 olarak bulunmuştur. Bu sayı onkolojik uygunluk açısından yeterli olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların ameliyat türüne göre patolojik verileri Tablo 3'te verilmiştir.

Patolojik T değeri incelendiğinde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı olup ($p=0,001$) her iki grupta da tümörlerin çoğunluğu T3-4'tür. T4 tümörler toplamda 11 hastadır ve laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırasıyla 3 (%0,3) ve 8 (%0,8) hastadır. Açık cerrahi grupta daha yüksek oranda T evresi ileri hasta olduğu görülmüştür. İleri evrenin teknik olarak laparoskopik cerrahiyi güçleştirdiğinden bu grup hastada açık cerrahi tercih edildiği yönünde yorumlanmıştır ancak çalışmayı da kısıtlayan bir durum olduğu göz önünde bulundurulmuştur. Postoperatif patolojik evrenin TNM sınıflandırmasına göre değerlendirilmesinde açık ve laparoskopik grup tablo 4'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4. Tümör derinliği ve Evre'nin Ameliyat Türlerine Göre Dağılımı

		Laparoskopik AAR		Açık (AAR)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Tümör derinliği (T)	T1-2	37	39,8	20	18,5	0,001
	T3-4	56	60,2	88	81,5	
Evre	Evre1-2	52	55,9	62	57,4	0,832
	Evre 3-4	41	44,1	46	42,6	

Pearson ki-kare

Tablo 5. Morbidite üzerinde risk oluşturan faktörler

Risk Faktörleri*	p**
Kategorik	DM
	0,908
	KOAH
	0,534
	Sigara
Sayısal	0,697
	Tümör Yeri
	0,795
	Ameliyat
	0,212
	Hastanede kalış süresi
	< 0,001
	Oral başlama
	0,142
	Proksimal cerrahi sınır
	0,055
	Distal cerrahi sınır
	0,254
	Radyal cerrahi sınır
	0,416
	Lenf nodu
	0,284
	Metastatik lenf nodu
	0,015
	Ameliyat süresi
	0,653
	ASA
	0,356

* Kategorik: Pearson Ki-Kare

Sayısal: Mann-Whitney U testi

** p değeri 0.25'in altında olanlar risk etkeni olarak analize dâhil edilmiştir

İki ameliyat arasında morbidite arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,287). Laparoskopik grubunda toplamda 12 (%12,9) hastada morbidite gelişmiş olup, dokuz hastada (%9,7) yara enfeksiyonu, bir hastada (%1,1) anastomoz kaçağı, bir hastada subileus (%1,1) ve bir hastada (%1,1) ileus olarak saptanmıştır. Açık cerrahi grubunda toplamda 21 hastada (%19,4) morbidite saptanmış olup, 19 hastada (%17,6) yara enfeksiyonu, bir hastada (%0,9) ileus, bir hastada (%0,9) ise anastomoz kaçağı izlenmiştir. Morbidite sebebi olabilecek risk faktörlerinin analizinde (tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.) sadece komorbiditesi mevcut olan hastalarda yatış

süresinin arttığı görülmüştür ki bu durum da morbiditeden dolayı yatış süresinin artması olarak yorumlanmıştır.

Laparoskopik grubunda 1 (%1,1) hastada ve açık cerrahi grubunda 2 (%1,9) hastada toplamda 3 hastada (%1,5) intraoperatif komplikasyon kanama olarak gerçekleşmiştir. Laparoskopik cerrahi grubundaki hastada sol internal iliak ven kanaması olmuş, laparoskopik olarak suture edilerek durdurulmuştur. Açık cerrahi grubundaki her iki hastada presakral venöz pleksustan kanama olmuş ve tamponize edilerek durdurulmuştur. Laparoskopik grubunda hiçbir hastada açık cerrahiye dönülmemiştir.

Tablo 6. Morbidite üzerinde etkili olan risk faktörlerine ait lojistik regresyon analizi sonuçları

Risk Faktörü	p	Odds Oranı	%95 G.A. (Odds Oranı)	
			Alt Limit	Üst Limit
Ameliyat (AAR)	0,287	0,435	0,094	2,013
Hastane kalış süresi	< 0,001	1,900	1,507	2,395
Oral başlama	0,699	1,234	0,425	3,587
Metastatik lenf nodu	0,180	0,855	0,681	1,075
Proksimal CS	0,900	1,008	0,892	1,139

* Bağımlı değişken: Morbidite: {1: Var, 0: Yok}

Tüm hastaların 44'ü (%21,9) neoadjuvan tedavi almıştır. Laparoskopik cerrahi grubunda hastaların 11'ine (%11,8) neoadjuvan (KT+RT), açık cerrahi grubunda hastaların 33'üne (%30,6) neoadjuvan tedavi uygulanmıştır (p=0,001).

Tartışma

Çok merkezli olarak başlatılan Barcelona (17) çalışması, ACOSOG Z6051(11) çalışması, ALACART (14) çalışması, CLASICC (12, 18), COLOR 1-2 (19, 20) çalışması, JCOG 0404(21) çalışması ve COREAN (22) çalışması, laparoskopinin kolorektal cerrahide kullanımını değerlendiren araştırmalardır. İlk sonuçlar 2000' li yılların başından itibaren alınmaya başlanmış ve onkolojik sonuçların laparoskopide de güvenilebilir olabileceğini göstermiştir. Sonuçlara bakıldığında, CLASICC (12, 18) çalışmalarında erken dönemde istatistiksel anlamlı olmasa da açığa geçiş oranlarının yüksek olması ve pozitif RCS, laparoskopik cerrahinin onkolojik güvenilirliğini sorgulamış, rutin kullanım için erken olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmanın 5 yıllık sonuçları açıklandığında laparoskopik kolorektal kanser cerrahisinde onkolojik sonuçların güvenilirliği onaylanmıştır. Çok merkezli randomize prospektif çalışmalardan ACOSOG Z 6051 (11) ve ALaCaRT (14) gibi çalışmalar laparoskopik cerrahi tekniği eleştirmişler ve rutin kullanımını; DCS, RCS ve mezorektum bütünlüğünün laparoskopik grupta açık tekniğe göre aynı veya daha iyi olmaması nedeniyle önermemişlerdir. Buna

karşın COLOR 2 (20), COREAN (22), JCOG0404 (21) gibi çok merkezli randomize prospektif çalışmalar laparoskopik cerrahi lehine bildirimde bulunmuşlardır. Literatürdeki en geniş serilerden biri olan Lujan ve ark.(15) yapmış olduğu prospektif multi-sentrik randomize olmayan 4092 hastalık çalışmada 5 yıllık sağ kalım sonuçlarıyla beraber laparoskopik cerrahi yaklaşımın, açık cerrahi tekniğe göre daha iyi lokal nüks, hastalısız sağ kalım ve uzak metastaz gibi onkolojik sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. ACOSOG Z6051 çalışmasının 2019 yılında yayınlanan son raporlarında da hastalısız sağ kalım ve lokal nüks için açık ve laparoskopik cerrahi arasında fark gösterilememiştir (16). JCOG0404 çalışması (21) her ne kadar kolorektal rezeksiyonlar üzerine kurgulanmış olsa da, 2017 yılında 5 yıllık sağkalım sonuçları (13) ile laparoskopik rezeksiyonun özellikle evre 2 ve 3 kolorektal kanserde uygulanabilirliğini savunmuşlardır ve 5 yıllık sağ kalım verileri ile laparoskopinin güvenilirliğini tespit etmiştir.

Leung ve ark.'nın çalışmalarında (23) 403 hasta değerlendirilmiş ve rektosigmoid tümörler için açık ve laparoskopik teknikler karşılaştırılmıştır. Laparoskopide erken dönemde klinik avantajlar elde edilmiştir. Cerrahi sınır (CS), çıkarılan lenf düğümü, lokal nüks, morbidite ve sağkalım parametreleri açısından iki teknik arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Güncel NCCN rehberine (4) göre, rektum kanseri cerrahisinde diseke edilmesi gereken lenf nod sayısı ile distal, radyal cerrahi sınır mesafeleri

belirlidir. Doğru postoperatif patolojik evrelendirme için genel bir konsensüs olmamakla birlikte kolorektal kanserlerde en az 12 lenf nodu çıkarılması gerekmektedir. Neoadjuvan kemoradyoterapi (NKT) alanlarda ise bu sayının biraz daha düşebileceği bildirilmiştir (5, 6). Lokorejyonel nüks açısından özellikle radyal cerrahi sınır (RCS) önemi vurgulanmış ve invaziv tümörün en derin kısmı ile rezeke edilen rektum çevresi doku arasındaki mesafe olarak belirtilmiştir. RCS rektum kanserinde genel sağkalım ve bölgesel nüksü tek başına etkileyen bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (7-9). Klasik bilgi 1 mm yakınlığı pozitif cerrahi sınır olarak kabul ederken, ESGAR ≤ 2 mm mesafeyi pozitif kabul etmektedir (10) ve birçok çalışmada RCS < 1 mm sınır pozitif olarak kabul edilmiştir.

Rektum kanseri cerrahisinin laparoskopi yoluyla yapılması hem kolorektal cerrahide, hem de laparoskopik cerrahide yüksek deneyim gerektirir. Açığa geçme oranı yüksek hacimli merkez ve deneyimin önemini ortaya koymaktadır. Buna göre JCOG 0404 çalışmasında %5.4(21), CLASSIC çalışmasında %29(12, 18), ALaCaRT çalışmasında %8 (14), COLOR2 çalışmasında %17 (20), ACOSOG Z6051de ise %11 olarak saptanmıştır (16) ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Sonuçlar, bütün çalışmalarda merkez hacmi ve deneyimli cerrahi ekiple ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda, hiçbir laparoskopik vakada açığa geçiş olmaması tümörlerin çoğunluğunun proksimal ve orta rektum yerleşimli olması ve cerrahi deneyim ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca açık cerrahi grubunda ileri evre hasta sayısının daha fazla olması bu grup hastalarda cerrahi ekibin açık cerrahi tekniği seçmesinde yönlendiren bir durum olarak yorumlanmıştır. Bu sebeple çalışmayı kısıtlayan bir durum olduğu göz önünde bulundurulmuştur.

İncelenen 2 büyük çalışmada laparoskopik ve açık cerrahi için komplikasyon oranları benzer olup %20-22 oranı mevcuttur (13, 20). Yalnızca Dural ve ark. (24) yapmış olduğu seride bu oranlar laparoskopik ve açık cerrahi gruplarda sırasıyla %33 ve %42'dir ve

istatistiksel anlamlı olarak laparoskopik cerrahi grubunda daha az komplikasyon izlenmiştir. Tüm serilerde komplikasyonları ağırlıklı olarak cerrahi alan enfeksiyonu oluşturmaktadır. Çalışmamızda görülen cerrahi komplikasyon oranları literatür ile uyumludur.

Anastomoz kaçağı özelinde, literatürdeki büyük serilerde her 2 grupta kaçak oranlarında istatistiksel fark saptanmamış olup oranlar %2-4 arasındadır (14, 16, 24). Çalışmamızda anastomoz kaçağı toplamda iki (%1) hasta tespit edilmiş olup laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırasıyla birer hastadır. Her iki hastaya da cerrahi olarak drenaj ile saptırıcı ostomi uygulanmıştır.

Çalışmamızda, Lujan ve ark. (15) çalışmasındakine benzer şekilde laparoskopik grupta DCS mesafesi, RCS pozitifliği laparoskopi lehine anlamlı bulunmuştur. Ortalama çıkan lenf nod sayısı sayısal olarak literatür ile uyumludur ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,525$). Ancak tümörün T değeri arttıkça laparoskopik grupta daha fazla lenf nodu çıkarıldığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda DCS > 1 mm olan hastalar negatif CS kabul edilmiş pozitif CS hiçbir hastada tespit edilmemiştir. Buna göre laparoskopik ve açık cerrahi grubunda ortalama DCS sırasıyla 3,5 ve 2,5 cm ($p=0,001$) olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır DCS ortalaması olarak literatür ile uyumlu olmasına rağmen sonuçlarımızın laparoskopik cerrahi lehine çıkmasında tümörlerin çoğunluğunun proksimal ve orta rektum yerleşimli olması ve randomizasyonun olmaması etkili olmuş olabilir. Çalışmalar arası RCS kıyaslamasına yalnızca Lujan ve ark. (15) yapmış oldukları geniş seride, RCS için 1 mm'lik sınır kabul edilmiş olup laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırasıyla 132 (%9,5) ve 492 (%16,3) hastada CS pozitifliği bildirmişlerdir ve istatistiksel olarak laparoskopik cerrahi grubu lehine anlamlı olduğunu bildirmişlerdir ($p<0,05$). Çalışmamızda ise RCS için 1 mm lik sınır güvenli kabul edilmiş olup < 1 mm

Tablo 7. Literatürdeki bazı serilerin ve çalışmamızın hasta sayıları ve patolojik verileri

Çalışmalar	Yıl	Hasta sayısı: lap. ve açık	Lenf nodu sayısı: lap.ve açık	DCS/ DCSpozitifliği: lap. ve açık	RCS /RCS/pozitifliği: Lap. ve açık
ACOSOG Z5061	2015	242 239	17,9 16,5 P=0,22	3,2cm 3,1cm P=0,82	%12,1(29) %7,7(17) P=0,11
COLOR2	2013	699 345	13 14 P=0,085	3cm 3cm 0,676	%10(56) %10(30) P=0,85
ALaCaRT	2015	238 235	-	%1(2) %1(1) P=0,67	%7(16) %3(8) P=0,06
JCOG 0404	2014	533 524	22 22 P=0,405	%0 %0,2(1) P=0,405	%0,2(1) %0,8(4) P=0,36
COREAN	2014	170 170	18 17 P=0,085	2cm 2cm P=0,54	%4,1(7) %2,9(5) P=0,77
Lujan ve ark.	2013	1387 3018	14,53 14,75 -	%0,5(7) %1,2(36) P<0,05	%9,5(132) %16,3(492) P<0,05
Dural ve ark.	2015	266 313	21,3 18,9 P=0,03	%0 %0 -	%5(15) %5(17) P=0,91
Baik ve ark.	2010	54 108	10,7 11,2 P=0,53	3,2cm 3,1cm P=0,76	%1,9(1) %6,9(13) P=0,264
ÇALIŞMAMIZ	-	93 108	12 13 P=0,525	3,5cm 2,5cm P=0,001	2cm 1cm P=0,001

RCS: radial cerrahi sınır DCS: distal cerrahi sınır

olan hastalar pozitif RCS olarak saptanmıştır. Laparoskopik ve açık cerrahi gruplarında ortalama RCS sırasıyla 2 (0,2-5) ve 1 (0,1-4,3) cm ölçülmüş olup ameliyat türüne göre bakıldığında ise laparoskopik cerrahi lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Hastalardan açık cerrahi grubunda sadece birinde 1mm'lik RCS ölçülmüştür. Ameliyat türüne göre değerlendirildiğinde RCS laparoskopik cerrahi grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. İncelenen çalışmalar ile çalışmamızın bu patolojik verilerinin karşılaştırması Tablo 7' de verilmiştir.

ACOSOG Z6051(16) ve COREAN(22) çalışmalarında bütün hastalara neoadjuvan tedavi verilmiştir. COLOR 2(20), ALaCaRT (14) ve Lujan ve ark.(15) çalışma-

larında ise %50 -%60 arasında değişen oranlarda neoadjuvan tedavi verilmiştir. Çalışmamızda literatüre kıyasla neoadjuvan tedavi alan hasta sayısının az oluşu; tümörlerin çoğunluğunun proksimal rektum yerleşimli olmasına bağlı olabilir.

Sonuç

Laparoskopik rektum kanseri cerrahisi yüksek hacimli kurumlarda ve deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirildiği takdirde erken dönem klinik sonuçlar ve onkolojik veriler açısından açık rektum cerrahisine göre daha avantajlı gibi görünse de; açık cerrahi grubunda ileri evre T değerine sahip olan hastalardan oluşan serimizde lenfadenektomi ve cerrahi sınırlarda laparoskopinin daha üstün saptanması hasta seçimi ve neoadjuvan protokollerinde gruplar arasında heterojen

hasta seçimine bağlı olarak değerlendirilmiştir. Bu açıdan çalışma kısıtlı olmakla birlikte onkolojik parametrelerin güvenilirliği açısından laparoskopik cerrahiyi tümör lokasyonundan bağımsız olarak T1-2-ve 3 tümörlerde desteklemekteyiz. Her ne kadar literatürde çok merkezli randomize çalışmalar olan ACOSOG Z 6051 (16) ve ALaCaRT (14) gibi çok merkezli randomize çalışmalar lokal ileri tümörlerde laparoskopik cerrahiyi desteklemese de, aksine görüş bildiren bununla beraber, COLOR 2(20), COREAN(22), JCOG 0404 (21) gibi çalışmalar da mevcuttur. Lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan tedavi sonrası tümör-

rün evresine göre laparoskopik cerrahinin güvenilirliği gruplar arasındaki farklılıklardan dolayı bu çalışmada net olarak ortaya konulamamıştır. En güncel kanser bilgi ağı NCCN(4) kılavuzlarında ise laparoskopik yaklaşım, T3-4 tümörlerde klinik çalışma esasına dayandırılmıştır. Bu nedenle laparoskopik yöntemin rektum kanseri cerrahisinde altın standart olma yönünde ilerleyebilmesi tartışmalıdır. Rektum tümörlerinde laparoskopik teknik kullanımının rutin güncel pratiğe geçilebilme kararı için daha fazla çok merkezli, randomize, prospektif kontrollü çalışmalara ve meta analizlere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sagar P, Pemberton J. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg.* 1996; 83(3): 293-304.
2. Adam I, Martin I, Finan P, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *The Lancet.* 1994; 344(8924): 707-711.
3. de Haas-Kock D, Baeten C, Jager J, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg.* 1996;83(6): 781-785.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Rectal Cancer (Version 6.2020) [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
5. Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *Jama.* 2007; 298(18): 2149-2154
6. Han J, Noh GT, Yeo SA, et al. The number of retrieved lymph nodes needed for accurate staging differs based on the presence of preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Medicine.* 2016; 95(38): e4891
7. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26(2): 303-312.
8. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130(3): 318-324.
9. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet (London, England).* 1994; 344(8924): 707-711
10. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2018; 28(4): 1465-1475
11. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *Jama.* 2015; 314(13): 1346-1355.
12. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *The lancet.* 2005; 365(9472): 1718-1726.
13. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2017; 2(4): 261-268.
14. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs

open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial. *Jama*. 2015; 314(13): 1356-1363.

15. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J of Surg*. 2009; 96(9): 982-989.

16. Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, et al. Disease-free Survival and Local Recurrence for Laparoscopic Resection Compared With Open Resection of Stage II to III Rectal Cancer: Follow-up Results of the ACOSOG Z6051 Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019; 269(4): 589-595.

17. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *The Lancet*. 2002; 359(9325): 2224-2229.

18. Green B, Marshall H, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2013; 100(1): 75-82.

19. Group COoSTS. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *New Eng J Med*. 2004; 350(20): 2050-2059.

20. Veldkamp R. COlon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR): Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2005; 6: 477-484.

21. Yamamoto S, Inomata M, Katayama H, et al. Short-term surgical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open D3 dissection for stage II/III colon cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Ann Surg*. 2014; 260(1): 23-30.

22. Jeong S-Y, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(7): 767-774.

23. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *The Lancet*. 2004; 363(9416): 1187-1192.

24. Dural AC, Keskin M, Balik E, et al. The role of the laparoscopy on circumferential resection margin positivity in patients with rectal cancer: long-term outcomes at a single high-volume institution. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2015;25(2): 129-137.

Corresponding author e-mail: dryavuzselim06@gmail.com

Orcid ID

Yavuz Selim Kahraman 0000-0001-6639-9593

Onur Can Güler 0000-0002-1096-276X

Bülent Aksel 0000-0002-2498-664X

Lütfi Doğan 0000-0002-3834-0911

Cihangir Özasan 0000-0002-2611-4837

Doi: 10.5505/aot.2021.54871

Özgün Çalışma

Steroide Dirençli İmmün Trombositopeni Tedavisinde Eltrombopag Etkinliği:
Retrospektif Tek Merkez DeneyimiEfficacy of Eltrombopag in the Treatment of Steroid Resistant Immune
Thrombocytopenia: A Retrospective Single Center Experience

Jale Yıldız, Merve Aksu Söyler, Tuğçe Nur Yiğenoğlu, Bahar Uncu Ulu, Mehmet Bakırtaş,
Derya Şahin, Hikmetullah Batgi, Alparslan Merdin, Dicle İskender, Merih Kızıl Çakar,
Mehmet Sinan Dal, Fevzi Altuntaş

University of Health Sciences, Dr.A.Y.Ankara Oncology Research and Education Hospital,
Department of Hematology, Ankara/Turkey

ABSTRACT

Introduction: Immune thrombocytopenia (ITP), which is also used as idiopathic thrombocytopenic purpura, is a clinical condition that can progress with severe thrombocytopenia and life-threatening bleeding. Thrombopoetin receptor analogues such as romiplostim and eltrombopag, which have been used in the last 10 years, are new agents with proven efficacy. Our aim in this study is to evaluate the efficacy and toxicity of eltrombopag in steroid resistant ITP patients with real life data.

Methods: This study was conducted with a retrospective evaluation of patients treated with a diagnosis of ITP between January 2012 and September 2020. Patients under 18 years of age and using eltrombopag for non-ITP indications were excluded from the study.

Results: The median age of 31 patients included in our study was 60 (25-87). Eighteen (58.0%) of these patients were women. The number of patients with at least one comorbidity was 19 (61.2%). All of the patients had received glucocorticosteroid treatment in the first line for ITP treatment. Splenectomy was applied as a second line treatment to 16 (51.6%) of these patients who were resistant to steroid treatment. Before eltrombopag, the median platelet value was $11 \times 10^9/L$ ($1 \times 10^9/L$ - $46 \times 10^9/L$), while 24 (77.4%) patients responded to the treatment. In patients with a response, the median day 17 (day 3-57) thrombocyte count increased over $50 \times 10^9/L$. Sixteen of these patients (51.6%) had a response of 50 mg/day, seven (22.5%) 25 mg/day, and one (3.2%) patient 75 mg/day eltrombopag treatment. Two (6.4%) patients had an increase in grade 1 liver function tests. There was no patient who could not continue or interrupted the treatment due to side effects.

Discussion and conclusion: It has been observed that eltrombopag treatment is an effective and safe option even in the group of patients who have previously received multiple-line therapy in ITP treatment.

Keywords: ITP, eltrombopag, thrombopoetin receptor analogues, splenectomy

ÖZET

Giriş ve amaç: İdiopatik trombositopenik purpura olarak da adlandırılan immün trombositopeni (ITP), derin trombositopeni ve hayatı tehdit edici kanamalarla seyredabilen bir klinik tablodur. Birinci basamakta kullanılan tedavilere yanıtız hastalarda son 10 yıldır kullanılmaya başlanan trombopoetin reseptör analogları romiplostim ve eltrombopag etkinliği kanıtlanmış yeni ajanlardır. Bu çalışmadaki amacımız steroide dirençli ITP hastalarında eltrombopag etkinliğini ve yan etkilerini gerçek yaşam verileriyle değerlendirmektir.

Yöntem ve gereçler: Bu çalışma Ocak 2012 – Eylül 2020 tarihleri arasında ITP tanısı ile tedavi edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yapılmıştır. 18 yaş altı ve ITP dışı endikasyonla eltrombopag kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 31 hastanın ortanca yaşı 60'dı (25-87). Bu hastaların 18'i (%58.0) kadındı. En az bir komorbiditesi olan hasta sayısı 19'du (%61.2). Hastaların tamamı ITP tedavisi için birinci sırada glukokortikosteroid tedavisi almıştı. Steorid tedavisine dirençli olan bu hastaların 16'sına

(%51.6) ikinci sıra tedavi olarak splenektomi uygulanmıştı. Eltrombopag öncesinde ortalama trombosit değeri $11 \times 10^9/L$ ($1 \times 10^9/L$ - $46 \times 10^9/L$) iken 24 (%77.4) hastada tedaviye yanıt görülmüştü. Yanıt elde edilen hastalarda ortalama 17.günde (3-57.gün) trombosit sayısı 50×10^9 üzerine çıkmıştı. Bu hastaların 16'sında (%51.6) 50 mg/gün, yedisinde (%22.5) 25 mg/gün, ve bir (%3.2) hastada ise 75 mg/gün eltrombopag tedavisi ile yanıt elde edilmişti. İki (%6.4) hastada grade 1 karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülmüştü. Yan etki nedeniyle tedaviye devam edemeyen ya da tedaviye ara veren hastamız ise yoktu.

Tartışma ve Sonuç: Eltrombopagin ITP tedavisi için daha önce çoklu basamak tedavi almış olan hasta grubunda bile etkin ve güvenli bir seçenek olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: ITP, eltrombopag, trombopoetin reseptör analogları, splenektomi

Giriş

İdiopatik trombositopenik purpura olarak da adlandırılan immün trombositopeni (ITP), megakaryositlere karşı B-lenfosit ve T-lenfositlerin oto-antikor aracılı reaksiyonu ile ortaya çıkan, derin trombositopeni ve hayatı tehdit edici kanamalarla seyredabilen bir klinik tablodur (1,2). ITP tedavisindeki temel amaç, mümkün olan en az tedavi ilişkili yan etkiyle trombosit sayısını güvenli aralığa yükselterek kanamayı engellemektir (3-5).

Tedaviye ihtiyaç duyan, ancak trombosit transfüzyonu gerektiren ciddi kanaması olmayan ITP'li hastalar için birinci basamak tedavi olarak kortikosteroidler önerilmektedir. Kısa süreli glukokortikoid tedavisi genellikle güvenli ve iyi tolere edilebilir bir seçenekken; yüksek doz glukokortikosteroid (pulse) ise biraz daha fazla yan etki profiline sahiptir. İntravenöz immünglobulin (IVIG) de birinci basamakta bir tedavi seçeneği olmakla birlikte steroid toksisitelerini tolere edemeyen veya daha hızlı trombosit sayısı artışına ihtiyaç duyulan, aktif kanaması olan ya da kanama riski yüksek hastalarda kullanılmaktadır (6-8). ITP tedavisinde kullanılan ajanlardan biri olan Anti-D immün globulin (RhoGAM), Rh kan grubu sisteminin D antijenine yönelik bir immün globulindir. Makrofajların Fc reseptörlerini anti-D kaplı eritrositler ile doyurarak trombosit sayısını artırdığı düşünülmektedir (9).

Birinci basamakta kullanılan bu tedavilere yanıtız hastalarda ise splenektomi, rituksimab, immünsupresif tedaviler yanında son 10 yıldır kullanılmaya başlanan trombopoetin reseptör analogları da tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (10-12). Romiplostim ve eltrombopag bu grupta yer alan etkinliği

kanıtlanmış yeni ajanlardır. Altı aydan uzun süredir tedavi görmekte olan ITP hastalarının %80'inde trombosit sayısını 50×10^9 seviyesinin üzerine çıkarabildiği faz çalışmalarında gösterilmiştir (13-17).

Bu çalışmadaki amacımız steroid dirençli ITP hastalarında eltrombopag etkinliğini ve yan etkilerini gerçek yaşam verileriyle değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif kohort çalışması Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2012 – Eylül 2020 tarihleri arasında ITP tanısı ile tedavi edilen hastaların dosya verilerinin değerlendirilmesi ile yapılmıştır. Çalışma öncesinde lokal etik kurul onayı alınmıştır.

ITP tanısı ile tedavi edilen, 18 yaş üstü, eltrombopag tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmişken, 18 yaş altı, ITP dışı endikasyonla eltrombopag kullanan ve tıbbi bilgileri eksik olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Primer ITP, Uluslararası Konsensus Raporu'nda kabul edilen şekliyle; trombositopeni nedeni olabilecek herhangi bir hastalık olmaksızın görülen izole trombositopeni ($<100 \times 10^9/L$) olarak tanımlanmıştır (18).

Çalışmaya uygun olan hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı gibi demografik özellikleri ile eltrombopag öncesi ITP için uygulanan tedaviler, eltrombopag başlangıç tarihi, tedavi başlangıcındaki trombosit değeri, eltrombopag kullanım dozu, eltrombopag tedavisine yanıt durumu, tedavi yanıt zamanı ve eltrombopag ilişkili yan etkiler kayıt altına alınmıştır.

Tablo 1: Hasta özellikleri

	N:31	%
Yaş	60 (25-87)	
Ortanca(en az-en çok)		
Cinsiyet		
Kadın	18	58.0
Erkek	13	41.9
Komorbid hastalık		
Var		
Yok	19	61.2
	12	38.7
Tedavi öncesi		
trombosit sayısı	11x10 ⁹ /L (1 -	
Ortanca (en az-en çok)	46x10 ⁹ /L)	
Eltrombopag öncesi		
tedavi basamakları		
1	2	6.4
2	11	35.4
3	14	45.1
4	3	9.6
5	1	3.2
Splenektomi		
Var	16	51.6
yok	15	48.3

Çalışmanın birincil sonlanım noktası eltrombopag ile elde edilen yanıt oranını belirlemektir. Eltrobopag tedavisi sonrasında trombosit sayısının 50x10⁹ ve üzerine yükselmesi tedavi yanıtı olarak tanımlandı. Çalışmamızın ikincil sonlanım noktaları ise eltrombopag tedavisine yanıt zamanı ve tedavi ilişkili yan etkileri araştırmaktır.

Yan etki derecelendirmesinde Common Terminology Criteria for Adverse Events sistemi kullanılmıştır (19).

Hasta ile demografik ve tedavi ilişkili bilgiler manuel hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemindeki elektronik hasta kayıtları incelenerek elde edildi. Elde edilen veriler SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı aracılığıyla analiz edildi. Verilerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal verilerin dağılımı ortalama ± standart sapma (SS) olarak rapor edildi, normal olmayan dağılıma sahip ve parametrik olmayan veriler veriler medyan (ortanca) olarak rapor edildi.

Bulgular

Merkezimizde eltrombopag tedavisi verilmiş olan 57 hastadan 26'sı ITP dışı endikasyonla

eltrombopag almış olduğu ya da pediatrik grupta olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza dahil edilen 31 hastanın ortanca yaşı 60'dı (25-87). Bu hastaların 18'i (%58.0) kadındı. En az bir komorbiditesi olan hasta sayısı 19'du (%61.2). En sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (n:10, %32.2) ve Diabetes Mellitus (n:8, %25.8) iken, iki (%6.4) hastanın eşlik eden malignitesi mevcuttu. Hasta özellikleri Tablo-1'de görülmektedir.

Hastaların tamamı ITP tedavisi için birinci sırada glukokortikosteroid tedavisi almıştı. Steroid tedavisine dirençli olan bu hastaların 16'sına (%51.6) ikinci sıra tedavi olarak splenektomi uygulanmıştı. İleri yaş, eşlik eden hastalık, cerrahi mortalite riskinin yüksek olması ve hastanın kabul etmemesi gibi nedenlerle 15 (%48.3) hastaya splenektomi yapılmamıştı. Steroid ve/veya splenektomiye dirençli olan bu hastalarda eltrombopag öncesinde kullanılan diğer tedaviler; sekiz (%25.8) hastada vinkristin, üç (%9.6) hastada azatiopurin ve iki (%6.4) hastada ise rituksimab'dı. Yirmi üç (%74.1) hastanın klinik seyrinde cerrahi öncesinde trombosit sayısını yükseltmek ya da kanama kontrolü gibi nedenlerle IVIG tedavisi verildiği görüldü.

Eltrombopag öncesinde ortanca trombosit değeri 11x10⁹/L (1x10⁹/L - 46x10⁹/L) iken 24 (%77.4) hastada tedaviye yanıt görülmüştü. Yanıt elde edilen hastalarda ortanca 17.günde (3-57.gün) trombosit sayısı 50x10⁹ üzerine çıkmıştı. Bu hastaların 16'sında (%51.6) 50 mg/gün, yedisinde (%22.5) 25 mg/gün, ve bir (%3.2) hastada ise 75 mg/gün eltrombopag tedavisi ile yanıt elde edilmişti.

Eltrombopag tedavisi alan hastaların hiçbirinde kanama nedeniyle ölüm gerçekleşmemişti. Yan etkilere bakıldığında iki (%6.4) hastada grade 1 karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme yaşanmıştı. Yan etki nedeniyle tedaviye devam edemeyen ya da tedaviye ara veren hastamız ise yoktu.

Tartışma

Bu çalışmamızda ITP'li hastalarda eltrombopag kullanımının etkililiğini ve güvenliğini gerçek yaşam verileriyle

retrospektif olarak değerlendirdik. Steroid, IVIG, splenektomi, immunsupresif ajanlar ve rituksimab gibi yoğun tedavilere yanıt alınamayan ITP'li hasta grubumuzda eltrombopag ile %77 oranında yanıt elde edildiği görülmüş olup doz kısıtlayıcı ya da tedavi sonlandırılmasına neden olabilecek yan etki gözlenmemiştir.

ITP tedavisinde eltrombopag tedavisinin kanama riski ve trombosit sayısı üzerine olan etkisini araştıran ilk faz 3 randomize çalışma 2009 yılında yayınlanmıştır. Toplam 23 farklı ülkeden 110 hastanın dahil edildiği bu çalışmada eltrombopag kolunda plasebo koluna göre anlamlı olarak daha fazla hastada yanıt elde edildiği görülmüştür ($p<0.0001$). Grad 3-4 yan etki sıklığı ise plasebo ve eltrombopag kollarında benzer bulunmuştur (20). 2011 yılında yayınlanan, benzer dizayna sahip pivotal RAISE çalışmasında ise eltrombopag grubundaki 135 hastanın %79'unda yanıt elde edilmişken bu oran plasebo grubunda %28'di (17). Yan etki olarak da hastaların %7'sinde aminotransferaz düzeylerinde orta derecede yükselme gözlenmiştir. Bu çalışmada bildirilen gerek yanıt oranı, gerekse ilaç ilişkili karaciğer toksisitesi çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla çok benzerdir.

ITP tedavisinde uzun dönemde eltrombopag etkinliğini ve yan etkilerini değerlendiren en kapsamlı çalışmalardan biri yaklaşık 300 kronik ITP hastasını içeren EXTEND çalışmasıdır (14). Bu çalışmada eltrombopag tedavisi ile splenektomize hastalarda %80, splenektomi yapılmayanlarda ise %88 oranında hastada en az bir kez trombosit

sayısının $50 \times 10^9/L$ üzerine çıktığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın güvenlik sonuçlarındaysa hastaların %13'ünde en az bir yan etki görüldüğü, %4'ünde trombo-embolik olay, %2'sinde ise karaciğer testlerinde yükselme görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen yanıt oranları EXTEND çalışmasındakine oldukça benzer-ken tedavi ilişkili yan etki sıklığı çalışmamızda daha düşük bulunmuştur. Hasta grubumuzdaki yan etkilerin kayıt altına alınmamış olması ve etnik farklılıkların yan etki sıklığındaki bu farkın nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizde, Ege Bölgesi'nde sekiz farklı merkeze ait 40 hastalık eltrombopag deneyiminde toplam yanıt oranı %87 olarak bildirilmiştir (21). Ciddi yan etki olarak ise bir hastada venöz sinüs trombozu, diğer bir hastada ise kesin olarak tedavi ilişkili olmayan akut myokard enfarktüsü sonrasında ölüm geliştiği raporlanmıştır. Yanıt oranı çalışmamızdakine göre biraz daha iyi görünmekle birlikte bu çalışmada da eltrombopag ilişkili yan etki sıklığı çalışmamızdakine benzerdir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif ve hasta sayısının az olmasıydı. Özellikle ilaç ilişkili yan etkilerin kayıt altına alınmasındaki yetersizlik tüm retrospektif çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da önemli olumsuz özelliklerden biriydi. Hasta sayısının az olması da eltrombopag yanıtı ile ilişkili olabilecek faktörlerin araştırılmasını engellemiştir.

Sonuç olarak ITP tedavisinde daha önce çoklu basamak tedavi almış hasta grubunda bile eltrombopag tedavisinin etkin ve güvenli bir seçenek olduğu görülmüştür.

REFERANSLAR

1. Cooper N, Bussell J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol.* 2006; 133(4): 364-374.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009; 113(11): 2386-2393.
3. Arnold DM, Kelton JG. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007; 44: 12–23.

4. Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, Vreugdenhil G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *Neth J Med* 2006; 64: 356–63.
5. Cines DB, Bussell JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106: 2244–51.
6. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3829-3866.
7. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force.

Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003; 120(4): 574-596.

8. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-3817.

9. Ware RE, Zimmerman SA. Anti-D: mechanisms of action. *Semin Hematol.* 1998; 35(1 Suppl 1): 14-22.

10. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia [published correction appears in *Br J Haematol.* 2017 May;177(4):661]. *Br J Haematol.* 2017;177(1):39-54.

11. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol.* 2020;188(3):450-459.

12. González-López TJ, Fernández-Fuertes F, Hernández-Rivas JA, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol.* 2017; 106(4): 508-516.

13. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1889-99.

14. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood.* 2013;121:537-45.

15. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood.* 2011; 118:4338-45.

16. Gonzalez-Lopez TJ, Alvarez-Roman MT, Pascual C, et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol.* 2016;97:297-302.

17. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study [published correction appears in *Lancet.* 2011 Jan 29; 377(9763): 382]. *Lancet.* 2011; 377(9763): 393-402.

18. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.

19. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed on March 09, 2018).

20. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 373(9664):641-648.

21. Özdemirkiran F, Payzın B, Kiper HD, et al. Eltrombopag for the Treatment of Immune Thrombocytopenia: The Aegean Region of Turkey Experience. *Turk J Haematol.* 2015;32(4):323-328.

Corresponding author e-mail: dr.jalevardi@hotmail.com

Orcid ID:

Jale Yıldız 0000-0002-8235-1570

Merve Aksu Söyler 0000-0002-9342-144X

Tuğçe Nur Yiğenoğlu 0000-0001-9962-8882

Bahar Uncu Ulu 0000-0002-6230-9519

Mehmet Bakırtaş 0000-0003-3216-482X

Derya Şahin 0000-0002-0945-8398n

Hikmetullah Batgi 0000-0002-5993-1403

Alparslan Merdin 0000-0003-1689-630X

Dicle İskender 0000-0002-6062-6422

Merih Kızıl Çakar 0000-0003-0978-0923

Mehmet Sinan Dal 0000-0002-5994-2735

Fevzi Altuntaş 0000-0001-6872-3780

Doi: 10.5505/aot.2021.50103

Original Article

Sonographic Features of Thyroid Nodules with Non-diagnostic Pathological Result

Patolojik Sonucu Non-diagnostik Olan Tiroid Nodüllerinin Sonografik Özellikleri

Ömer Faruk Ateş, Onur Taydas

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü

ABSTRACT

Aim: FNAB is the most commonly used method in the pathological diagnosis of thyroid nodules, and it is an easy-to-apply, high diagnostic efficiency and low cost application. Sometimes not enough cells can be obtained as a result of thyroid fine needle aspiration biopsy and it may be insufficient for pathological evaluation. In our study, the ultrasonographic appearance of thyroid nodules that were obtained “non-diagnostic/inadequate” material for pathological evaluation with fine needle aspiration biopsy was investigated.

Materials and Methods: 186 patients were included in this retrospective study. Fine needle aspiration biopsy were performed under ultrasound guidance, using a 22 G needle and freehand technique. Pathological evaluations were made in accordance with the Bethesda classification. TIRADS score, size, composition of nodules, internal structure, echogenicity, shape, margin, echogenic foci, rim were evaluated by ultrasonography.

Results: From 186 nodules, 70 were solid, while 2 of them were completely or almost completely cystic. While 17 nodules were anechoic, 55 were hypoechoic, 102 were isoechoic, 12 nodules were detected as hyperechoic. There were 174 well-circumscribed, 12 lobulated contoured nodules. 156 had no echogenic focus, 15 had macrocalcification and 12 had microcalcifications. The TI-RADS score of 166 nodules were 2-4, while 5 of 4 nodules, 6 of 12 nodules, and 7 of 4 nodules.

Conclusion: Ultrasonographic features of thyroid nodules with inadequate pathology results were evaluated. In our study, it has been shown that although inadequate material results in features such as cystic dominance or macrocalcification increase, there is a possibility in all types of nodules.

Keywords: Thyroid nodules, thyroid ultrasonography, thyroid biopsy, bethesda, thyroid

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin patolojik tanısında en sık kullanılan yöntem olup, uygulaması kolay, tanısal etkinliği yüksek ve düşük maliyetli bir uygulamadır. Bazen tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucunda yeterli hücre elde edilemeyebilir ve patolojik değerlendirme için yetersiz kalabilir. Çalışmamızda, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile patolojik değerlendirme için “tanısal olmayan / yetersiz” materyal elde edilen tiroid nodüllerinin ultrasonografik görünümü araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 186 hasta dahil edildi. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, 22 G iğne ve serbest el tekniği kullanılarak ultrason rehberliğinde yapıldı. Bethesda sınıflandırmasına göre patolojik değerlendirmeler yapıldı. TIRADS skoru, boyutu, nodüllerin bileşimi, iç yapı, ekojenite, şekil, sınır, ekojenik odaklar, kenar ultrasonografi ile değerlendirildi.

Bulgular: 186 nodülden 70'i solid, 2'si tamamen veya neredeyse tamamen kistikti. 17 nodül anekoik, 55 tanesi hipoeikoik, 102 tanesi izoeikoik, 12 nodül hipereikoik olarak tespit edildi. 174 iyi sınırlı, 12 lobüle konturlu nodül vardı. 156'sının ekojenik odağı yoktu, 15'inde makrokalsifikasyon ve 12'sinde mikrokalsifikasyon vardı. 166 nodülün TI-RADS skoru 2-4 iken, 4 nodülün 5, 12 nodülün 6 ve 4 nodülün 7 idi.

Sonuç: Bu çalışmada patoloji sonuçları yetersiz olan tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri değerlendirildi. Yetersiz materyal sonucu olan nodüllerde kistik baskınlık veya makrokalsifikasyon gibi özellikler daha sık görülmekle birlikte, her tür nodülde bu olasılığın olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülleri, tiroid ultrasonografi, tiroid biyopsisi, bethesda, tiroid patolojisi, tanısal olmayan ince iğne aspirasyon biyopsisi

Introduction

Thyroid nodules are common lesions, and increasing use of imaging methods, especially ultrasonography, are increasingly encountered. While superficial and large nodules can be detected by inspection and palpation at the time of diagnosis, the use of ultrasound is very valuable in small sized and deeply located nodules. In addition, it is very difficult to differentiate between malign and benign nodules detected by palpation, and the use of ultrasound reduces unnecessary attempts.

Biopsy has an important place in the management of detected thyroid nodules. Malign-benign distinction can be made with high success rates with ultrasound findings, but histopathological examination is required for a definitive diagnosis. The methods commonly used in histopathological evaluation are fine needle aspiration biopsy (FNAB) and thick needle biopsies(1, 2).

FNAB is the most commonly used method in the pathological diagnosis of thyroid nodules, and it is an easy-to-apply, high diagnostic efficiency and low cost application(1, 3). Complication rates are low and complications observed are often mild. If done with ultrasound, the success rate increases and the complication rates decrease(4). However, sometimes not enough cells can be obtained as a result of thyroid FNAB and it may be insufficient for pathological evaluation. In this case, methods such as biopsy repetitions, new biopsy in different techniques, follow-up or operation are followed, and the cost increases and patient satisfaction decreases in this process.

In our study, the ultrasonographic appearance of thyroid nodules that were obtained “non-diagnostic/inadequate” material for

pathological evaluation with FNAB was investigated.

Materials and methods

Study Design and Patients

Our study is a retrospective study and approved by our hospital's ethics committee. Informed consent is obtained after the biopsy purpose and procedure are discussed with the patient.

Out of 1162 patients aged 18 years and over who underwent thyroid biopsy in the Interventional Radiology Clinic of our hospital between January 2019 and July 2020, 216 patients whose thyroid biopsy results were “non-diagnostic/inadequate” were included in the study. 30 of these patients were excluded from the study due to the lack of ultrasound information included in our study in the ultrasound reports in the data system of our hospital. The remaining 186 patients were included in the study.

Biopsy Procedure

Patients are referred to our clinic from internal medicine, endocrinology, otolaryngology and general surgery clinics for biopsy, and the nodules found in the patients are primarily evaluated by ultrasonography. If there is a single nodule in the patient's thyroid, biopsy is performed from this nodule, from the one with more suspicion of malignancy if there is more than one nodule, and from the largest one if the nodules have a similar malignancy risk. Malignancy risk of nodules is assessed by TIRADS scoring (5). Thyroid aspiration biopsies were performed by an interventional radiologist with 8 years (board certified, OFA) thyroid biopsy experience. All procedures were performed under ultrasound (Affiniti, Philips Healthcare, Bothell, Washington) 5-12 Mhz linear array



Figure 1. Sonographic evaluation at the beginning of the procedure

transducers with a sterile cover placed over its head. While the patient was lying in the supine position and the patient's neck was in the light extension position, the target lesion was detected and the area where the biopsy would be taken was cleaned with 10% povidone-iodine solution (Figure 1). Local anesthetic was not used before the procedure. Biopsy procedures, after the area where the needle will be inserted was sterilized, the transducer was placed on the lesion and possible vascular structures were evaluated with color Doppler mapping. It was stated to the patient that she/he should not swallow during the procedure. Biopsy was performed using a disposable 10 ml injector with 22 G needle and freehand technique with the needle in parallel or perpendicular position to the transducer. Aspiration was attempted from all parts of the nodule and the needle was imaged simultaneously with each movement of the needle (Figure 2).

The aspiration process has been carried out at least twice. Samples taken after the procedure were injected into a tube with formaldehyde



Figure 2. Ultrasound imaging during biopsy

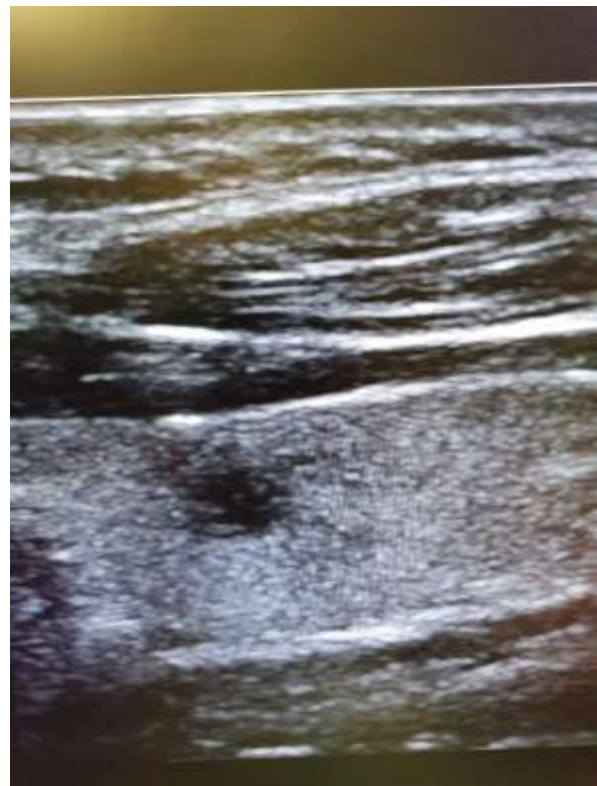


Figure 3. Pre-procedure sonographic evaluation. 8 mm hypoechoic nodule with microcalcification, no rim

Table 1. TI-RADS scores of nodules

TI-RADS Score	
2	66
3	52
4	48
5	4
6	12
7	4

and sent for pathological examination. Pathological evaluations were made in accordance with the Bethesda classification with appropriate fixation and staining methods. Aspirates without 6 follicle cell groups containing at least 10 cells were considered inadequate samples (Bethesda 1)(6).

Ultrasonographic Evaluation

Patients who undergo biopsy are evaluated by us before the procedure in our clinic, and we evaluate the presence of nodules, the character of the nodules, and which nodule or nodules to be biopsy in the presence of multiple nodules. Size, composition of nodules (cystic, mixed, solid), internal structure (heterogeneous, homogeneous), echogenicity (anechoic, hypoechoic, isoechoic, hyperechoic), shape (taller than wider, wider than taller), margin (well-circumscribed, lobule contoured, extrathyroidal extension), echogenic foci (absent, macrocalcification, peripheral calcification, microcalcification), rim (thin rim or no rim, thick rim) were evaluated by ultrasonography. TIRADS scoring was made according to these features (Figure 3).

Results

In our study, the average age of the patients was 52.5 +/- 13. The age distribution was between 18 and 76. 36 of our patients were men and 150 were women.

The average size of the nodules resulting from inadequate material was 24.5 mm, and the size range was 4-81 mm. 92 of the nodules were mixed, 70 were solid, while 2 of them were completely or almost completely cystic. While the internal structure of 104 nodules was heterogeneous, 82 of them were homogeneous. While 17 nodules were

anechoic, 55 were hypoechoic, 102 were isoechoic, 12 nodules were detected as hyperechoic. The anteroposterior length of all nodules included in our study was shorter than the transvers length.

In our study, there were 174 well-circumscribed, 12 lobulated contoured nodules. There is no nodule with extrathyroidal extension.

When nodules were evaluated in terms of echogenic focus, 156 had no echogenic focus, 15 had macrocalcification and 12 had microcalcifications. Peripheral calcification was detected in 3 nodules.

The rim was evaluated as thin or absent in 174 nodules, and thick rim was observed in 12 of them.

TI-RADS scores of the nodules are shown in table 1.

In our study, 29 of 49 patients whose results were inadequate material were found to be dominant in the cystic area. 19 were hypoechoic, 17 were isoechoic and 3 were hyperechoic. Three of the nodules with Bethesda 1 results were spongiform. While the internal structure of 22 nodules was homogeneous, 37 nodules were found to be heterogeneous.

Discussion

Thyroid FNABs performed under ultrasound guidance are among the most common procedures performed in interventional radiology clinics. It is important because of the high diagnosis rates, low complication rates and low cost (1). Those diagnosed as malignant as a result of FNAB are treated surgically, while those diagnosed with benign diagnosis can be followed up; It can be treated with radiofrequency or surgical methods (7, 8). Apart from these, inadequate material' found in different rates in the literature can come as a pathological result. With this result, patients are faced with repetitive biopsy procedures, naturally the cost increases. In addition, patient satisfaction rates are decreasing. In this patient group, we think that talking about the possible outcome of personal inadequacy according to the characteristics of the nodule will increase patient satisfaction

and strengthen the patient-physician relationship after ultrasonographic evaluation.

Thyroid nodules are common and mostly benign lesions. It is difficult to evaluate and manage only with clinical findings (9). Ultrasonography has an important place in the diagnosis as well as in the detection of the characteristics of the diagnosed nodule in the differentiation of malignant and benign (10). Ultrasound findings are valuable in the follow-up of the nodule and in making the biopsy decision. Different scoring systems have been developed in international platforms for the evaluation of nodules with ultrasonographic findings. American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting & Data System (TI-RADS) and American Thyroid Association (ATA) scoring systems are the most commonly used scoring systems. These scoring systems are based on the ultrasound properties of the nodules. These features are taken into account by the composition, echogenicity, shape, borders and presence of echogenic foci of the nodule (11, 12).

In our study, ultrasonographic features of thyroid nodules with inadequate pathology results were evaluated. Different factors have been identified in the literature that affect biopsy results. These are cystic area dominance, macrocalcification, necrosis, and sclerosis (13-15). In addition, there are publications stating that the use of ultrasound, the experience of the specialist performing the biopsy, the number of insertions and the diameter of the needle used are related to the Bethesda 1 pathology result (16-18).

It was determined that 24 of 186 patients who had inadequate material were cystic, 92 were mixed and 70 were solid, in our study, Cystic areas were present in most of the nodules defined in a mixed structure. The ratio of almost complete cystic nodules to all biopsied nodules is low due to the low expectation of malignancy. On the other hand, the rate of nodules resulting from Bethesda 1 was found to be 12.9%. This rate is similar to the rates in the literature (15, 19). Two of the cystic nodules evaluated here have a pure cystic structure. In the study, it is possible that the

inadequate material increases with the increase in the number of pure cystic nodules. The number of examinable cells in the extracellular fluid content can be expected to be lower than in solid nodules.

When the nodules were evaluated in terms of TI-RADS scores, it was found that 166 were scored between 2-4. The score of 4 nodules was 5, 12 nodules was 6, while the TI-RADS score of only 4 nodules was 7. In the light of these data, it can be thought that nodules resulting from inadequate material have a low probability of malignancy. Management of patients with Bethesda 1 biopsy results has long been a difficult issue for physicians, and malignancy rates in nodules with inadequate results have been investigated (20). Malignancy rates in nodules resulting from inadequate material were found to be 2-7% in the literature. In the light of these rates, the result of Bethesda 1 should not be considered as benign.

While the boundaries of 12 of 186 nodules were irregular, 174 of them were reported as regular borders. Irregular border is a sonographic finding closely related to malignancy. Irregularly bordered nodules may be associated with cellular structures invading the surrounding tissues. In FNABs taken from these regions, dense cellular material is obtained and it is thought that the rate of inadequate material result decreases. There are not enough studies on Bethesda 1 pathology result in irregularly bordered nodules, and more studies are needed for a clear conclusion.

When nodules are examined in terms of echogenic focus, 156 of them have no echogenic focus, 15 of them have macrocalcification, 3 have peripheral calcification, and 12 have microcalcification. In the literature, non diagnostic cytology rates were found to be high in nodules containing macrocalcification (14). In nodules with macrocalcifications, the number of intact cells to be aspirated is relatively low. It can be difficult to apply the FNAB technique correctly in peripheral and internal dense calcified nodules. Calcified structures limit the needle movements and sometimes prevent

the needle tip from reaching the targeted areas. Increasing the number of macrocalcified nodules in biopsied nodules may increase the rate of inadequate results.

Halo sign-hypoechoic rim is a capsule-pseudocapsule structure consisting of imprinted thyroid tissue around the nodule. Inflammatory processes other than pressure cause this appearance. Thin and regular rim is frequently seen in benign nodules but is not specific enough in terms of benignity. Thin hypoechoic rim is frequently seen in follicular neoplasms. The absence of the halo sign has a low specificity of malignancy (21, 22). In our study, halo-peripheral hypoechoic rim properties of the nodules were evaluated. The result of 12 nodules with thick rim was Bethesda 1. Due to the low number of biopsied nodules with thick rim, the available data did not show a clear relationship between rim feature and inadequate material result. A study to be carried out with a higher number of nodules can provide more clear information on this issue, but the number of reports containing this information is low because rim features are an invaluable feature in the distinction between malignant and benign and have no place in scoring systems.

When the nodules in our study were examined in terms of size, it was found that the largest 81 mm, the smallest 4 mm, and the average 24.5 mm. It was considered depending on the necrosis areas observed in almost all of these nodules. Aspiration should not be made from necrotic tissues seen as cystic structures, and areas with solid appearance should be targeted whenever possible. Although it depends on the experience of the specialist performing the biopsy, it is not possible to understand exactly where the nodule has living tissue sonographically. In addition, in large nodules, the ideal number of needle passes of 3-5 times specified in the Bethesda Conference is insufficient and the number of needle entries may increase. In this case, the possibility of mixing blood and necrotic tissues increases. However, the size of the nodule alone was not sufficient and meaningful to evaluate the possibility of inadequate material result before biopsy.

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) is the reporting system that sets the basic standards in the pathological evaluation of thyroid FNABs. Every material sent to pathology for examination by the clinician is first evaluated in terms of competence. In order for the examined sample to be evaluated as sufficient, there must be 6 follicular cell groups with at least 10 cells each. Although samples with abundant colloid material do not have enough cells to meet the criteria, it is recommended to report as benign, while samples containing pure cyst content and macrophages are recommended to be reported as non-diagnostic-inadequate. In cystic lesions with no suspicion of malignancy sonographically, it was recommended that the result of insufficient material be evaluated as benign by the clinician (6).

The technical competence of the specialist performing the biopsy, the experience of the pathologist who examined the material and sample used, and the experience of the pathologist in this field, play a role in the insufficient thyroid FNAB results. Apart from these, the characteristics of the biopsy nodule are important. Large areas of necrosis can be found in thyroid nodules. Finding an examinable cell block in aspiration biopsies made from these parts can be difficult for the pathologist. In addition, a small number of cell blocks in the fluid content aspirated from pure cystic nodules is expected. In the literature, the rate of insufficient results of FNABs taken from nodules containing macrocalcifications has been found to be high. In our study, the results are similar to the literature.

Our study has some important limitations. The study was conducted as a single center and retrospective. The biopsies included in the study were evaluated by different pathologists, and these pathologists may have experience differences. Relatively few patients were included in the study and only one type of syringe and needle tip was used. Apart from this, a comparison was not made on the number of needle passes recommended in the Bethesda Conference for 3-5 times, and

it was performed as a standard practice in all biopsies except for very large nodules.

CONCLUSION

The pathological result of Bethesda 1 in thyroid biopsies is an issue that should be reduced as much as possible. In our study, it has been shown that although inadequate material results in features such as cystic dominance or macrocalcification increase,

there is a possibility in all types of nodules. Especially in biopsies taken from cystic dominant nodules, it may be beneficial to talk with the patient about the possible result beforehand. Even if the biopsy is taken by the most experienced hands, with the ideal technique and conditions, inadequate material results may be encountered. This information should be shared with the patient during the pre-procedure information.

REFERENCES

1. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *The Endocrinologist*. 1991; 1(3):194-202.
2. Screatton NJ, Berman LH, Grant JW. US-guided core-needle biopsy of the thyroid gland. *Radiology*. 2003; 226(3):827-32.
3. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Annals of internal medicine*. 1993; 118(4):282-9.
4. Silverman JF, West RL, Larkin EW, et al. The role of fine-needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer*. 1986; 57(6):1164-70.
5. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M. The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid. *Journal de radiologie*. 2011; 92(7-8):701-13.
6. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017; 27(11):1341-6.
7. Chung SR, Suh CH, Baek JH, Park HS, Choi YJ, Lee JH. Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis. *International journal of hyperthermia*. 2017; 33(8):920-30.
8. Kim Y-S, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience. *Thyroid*. 2006; 16(4):361-7.
9. Bruneton J-N, Balu-Maestro C, Marcy P-Y, Melia P, Mourou M-Y. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1994; 13(2):87-90.
10. Kim SJ, Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Yoo HS. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in nonpalpable thyroid nodules: is it useful in infracentimetric nodules? *Yonsei medical journal*. 2003; 44(4):635-40.
11. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *Journal of the American college of radiology*. 2017; 14(5):587-95.
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1):1-133.
13. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, et al. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Thyroid*. 2004; 14(1):43-7.
14. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2001; 30(2):361-400.
15. Choi SH, Han KH, Yoon JH, et al. Factors affecting inadequate sampling of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Clinical endocrinology*. 2011; 74(6):776-82.
16. Gursoy A, Ertugrul DT, Sahin M, Tutuncu NB, Demirer AN, Demirag NG. Needle-free delivery of lidocaine for reducing the pain associated with the fine-needle aspiration biopsy

of thyroid nodules: time-saving and efficacious procedure. *Thyroid*. 2007; 17(4):317-21.

17. Carpi A, Sagripanti A, Nicolini A, et al. Large needle aspiration biopsy for reducing the rate of inadequate cytology on fine needle aspiration specimens from palpable thyroid nodules. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 1998; 52(7-8):303-7.

18. Ghofrani M, Beckman D, Rimm DL. The value of onsite adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations is a function of operator experience. *Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006; 108(2):110-3.

19. McHenry CR, Slusarczyk SJ, Khiyami A. Recommendations for management of cystic thyroid disease. *Surgery*. 1999; 126(6):1167-72.

20. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid*. 2001; 11(12):1147-51.

21. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99(4):1253-63.

22. Remonti LR, Kramer CK, Leitao CB, Pinto LCF, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015; 25(5):538-50.

Corresponding author e-mail: omfarat@hotmail.com

Orcid ID:

Ömer Faruk Ateş 0000-0002-0281-1128

Onur Taydaş 0000-0002-9881-7240

Doi: 10.5505/aot.2021.22438

Original Article

Retrospective Analysis of Our Thyroidectomy Cases

Tiroidektomi Olgularımızın Retrospektif Analizi

Semih Ak¹, Mehmet Erkan Kaplama²

¹Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa M.Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği

ABSTRACT

Introduction: Thyroid diseases are common diseases in the community. There are different surgical options for benign or malignant lesions. The aim of this study is to retrospectively examine patients who have undergone thyroidectomy, and to evaluate age, gender, nodule size, fine needle aspiration biopsy results, complication development, postoperative pathology results, and types of malignancy.

Methods: In this study, 59 patients who underwent thyroidectomy at the Department of Otorhinolaryngology (ENT) in Şanlıurfa M.Akif İnan Training and Research Hospital between September 2018 and June 2020 were evaluated retrospectively.

Results: 40 of the patients were female (67.7%) and 19 were male (22.3%). The mean age of the patients was 47.6 years and the age range was 32-74. The nodule size determined in the thyroid USG was between 8x7mm and 68 x 40mm (average 30.2 x 21.7mm).. Biopsy results; It was benign in 24 patients, atypia in 8 patients, nondiagnostics in 7 patients, papillary cell carcinoma in 10 patients, suspicion of malignancy in 8 patients, and follicular neoplasia in 2 patients. 25 patients underwent bilateral total thyroidectomy and 34 patients underwent unilateral total lobectomy. Postoperative pathology results; In 42 (71.1%) patients, benign (nodular hyperplasia, benign colloid nodule, lymphocytic thyroiditis, hachymato thyriditis) were reported as malignant in 17 (29.9%) patients. 15 of the malignancies were papillary carcinoma and 2 were follicular carcinoma.

Discussion and conclusion: In this study, the distribution of patients undergoing thyroidectomy and histopathological diagnoses in malignant patients are similar to those in the literature. However, the rate of malignancy after thyroidectomy is higher than the literature. This situation can be explained by repeating the biopsy when every patient needs to perform a fine needle biopsy before the surgery, showing sensitivity in patient selection, and avoiding unnecessary indications.

Keywords: Thyroidectomy, Fine-needle aspiration biopsy, Thyroid cancers, Lobectomy, Goiter

ÖZET

Giriş ve amaç: Tiroid hastalıkları toplumda oldukça sık görülen hastalıklardır. Benign ya da malign lezyonlar için farklı cerrahi seçenekler mevcuttur. Bu çalışmanın amacı daha önce tiroidektomi ameliyatı geçirmiş olan hastaların geriye dönük olarak incelenerek yaş, cinsiyet, nodül boyutları ince iğne biyopsi sonuçları, komplikasyon gelişimi, ameliyat sonrası patoloji sonuçları, malignite türlerinin değerlendirilmesidir.

Yöntem ve gereçler: Bu çalışmada Eylül 2018-Haziran 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa M.Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları(KBB) Kliniğinde tiroidektomi yapılan 59 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 40'ı kadın (%67.7), 19'u erkekti (%22.3). Hastaların ortalama yaşı 47.6, yaş aralığı 32-74 idi. Tiroid USG'de belirlenen nodul boyutu 8x7mm ile 68x40 mm ile arasındaydı(ortalama 30,2 x 21,7 mm).. Biyopsi sonuçları; 24 hastada benign, 8 hastada önemi belirsiz atipi, 7 hastada nondiagnostik, 10 hastada papiller hücreli karsinom, 8 hastada malignite şüphesi ve 2 hastada foliküler neoplazi şeklinde idi. Hastaların 25'ine bilateral total tiroidektomi, 34'ine ise unilateral total lobektomi operasyonu yapılmıştı. Postoperatif patoloji sonuçları; 42 (%71.1) hastada benign (nodüler hiperplazi,

benign koloidal nodül, lenfositik tiroidit, haşımato tiroiditi), 17 (%29.9) hastada malign olarak raporlandı. Malignlerin 15'i papiller karsinom ve 2'si foliküler karsinomdu.

Tartışma ve sonuç: Bu çalışmada tiroidektomi uygulanan hastaların dağılımı ve malign hastalarda histopatolojik tanıları literatür ile benzer özelliktedir. Ancak tiroidektomi sonrası malignite oranı literatürden yüksektir. Bu durum her hastaya ameliyat öncesi mutlaka ince iğne biyopsisi yapılması gerektiğinde biyopsinin tekrarlanması, hasta seçiminde hassasiyet gösterilmesi, gereksiz endikasyondan kaçınılması ile açıklanabilir.

Anahtar Kelimeler: tiroidektomi, ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid kanserleri, lobektomi, guatr

Introduction

Thyroidectomy is one of the common operations performed in otorhinolaryngology clinics due to nodular, tumoral, functional or treatment-resistant diseases of the thyroid gland (1). The enlargement of the thyroid gland is called goiter. Besides nodular or diffuse type growth being seen, nodular goiter might also occur as solitary (single nodule) or multinodular (multiple nodules). The incidence of the disease in a community is around 4-5%, and it is more common among women (2). Malignancy suspicion, treatment-resistant hyperthyroidism, compression findings and aesthetic concerns constitute the surgical indication (3). Although relatively easy-to-control complications such as wound infection and hematoma are seen after thyroidectomy, the most important complications that matter to surgeon and are accepted as success criteria are permanent recurrent nerve damage and permanent hypoparathyroidism (4). The way to minimize complications is surgical experience and good anatomy knowledge. In this study, we aimed to share the results of the otolaryngology clinic of a training and research hospital where thyroidectomy surgery is performed frequently.

Material-method

In this study, 59 patients having underwent thyroidectomy in the Otorhinolaryngology (ENT) Clinic of Health Sciences University Şanlıurfa M. Akif İnan Training and Research Hospital between September 2018 and June 2020 were included. The approval of the Harran University Ethics Committee was obtained for the study. The data about the patients were scanned down retrospectively

from the hospital system. Cases with parathyroidectomy with thyroidectomy and recurrent cases were not included in the study. Preoperative routine blood tests, neck ultrasonography (USG), thyroid function tests (TFT) and fine needle aspiration biopsy (FNAB) were performed in all patients. Verbal and written informed consent was obtained from all cases before surgery.

Results

Thyroidectomy was performed on 59 patients in our clinic. 40 of the patients were female (67.7%), 19 of them were male (22.3%). The mean age of the patients was 47.6, the age range was 32 to 74. The size of the nodule determined on thyroid USG was between 8x7mm and 68 x 40 mm (average 30.2 x 21.7 mm). Preoperative FNAB was performed in all patients. Those were the biopsy results: benign in 24 patients, atypia of indeterminate significance in 8 patients, nondiagnostic in 7 patients, papillary cell carcinoma in 10 patients, suspected malignancy in 8 patients, and follicular neoplasia in 2 patients. In patients with a thyroid nodule smaller than 10 mm, if the fine needle biopsy result was interpreted as malignant or malignancy, these patients were operated. Table 1 shows our preoperative FNAB results. Bilateral total thyroidectomy was performed in 25 patients and unilateral total lobectomy operation was performed in 34 patients. In addition to bilateral total thyroidectomy, unilateral neck dissection was performed in 4 patients whose biopsy result was malignant, and central neck dissection was performed in 5 patients. Central neck dissection was performed in patients with radiologically or clinically suspicious lymph node involvement in the

Table 1. Distribution of preoperative FNAB results

	Number	Percent
benign	24	40.6
Atypia of indeterminate significance	8	13.5
Nondiagnostic	7	11.8
Suspected malignancy	8	13.5
Papillary carcinoma	10	16.9
Follicular carcinoma	2	3.7

central region, and lateral neck dissection was performed in one patient, since there was a metastatic lymph node in the lateral region. In postoperative pathology results benign was reported (nodular hyperplasia, benign colloid nodule, lymphocytic thyroiditis, hashimoto thyroiditis) in 42 (71.1%) patients, and malignant in 17 (29.9%) patients. 15 of the malignancies were papillary carcinoma and 2 were follicular carcinoma. The postoperative pathology diagnosis of two patients with suspected malignancy on fine needle aspiration biopsy and one patient with a pre-diagnosis of follicular neoplasia was not malignant. Our postoperative pathology results are shown in Table 2, and our postoperative benign/malignant rates are given in Figure 1. Radioactive iodine therapy was applied in patients diagnosed with papillary thyroid cancer in the presence of metastatic lymph nodes, in patients with soft tissue involvement, for ablation of residual tissue and to facilitate follow-up. Considering the complications, transient hypocalcemia was seen in 8 (13.5%) of the patients. Postoperative unilateral vocal cord paralysis was seen in 4 patients (6.7%) and all but one came along in 6-month follow-up.

Discussion

Currently, the standard treatment method for malignant or benign thyroid pathologies is surgery (5). Thyroidectomy is the most common surgical procedure in the world today, and the first successful thyroidectomy was performed by Emil Theodor Kocher (6,7). Thyroid nodules are seen at a rate of 4 to 5% among the population and are more common among women (2). In this study, 40 of the patients were female (67.7%) and 19 were

Table 2. Postoperative pathological distribution

	Number	Percent
benign	42	71.1
malignant	17	29.9
Papillary carcinoma	15	25.4
Follicular carcinoma	2	4.5

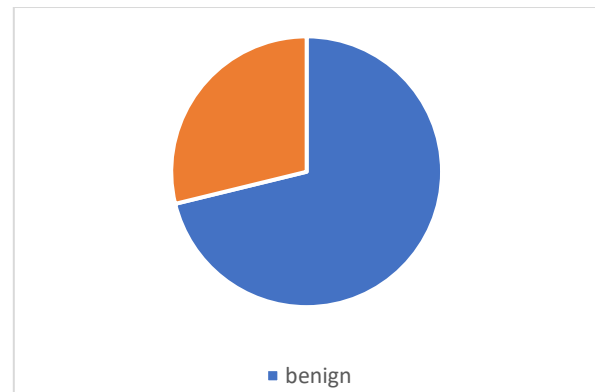


Figure 1. Malignant / benign distribution after thyroidectomy

male (22.3%). In today's practice, total thyroidectomy is more frequently applied in benign thyroid diseases, but methods such as subtotal thyroidectomy, lobectomy, near-total thyroidectomy, total thyroidectomy and contralateral subtotal thyroidectomy (dunhill procedure) are alternative procedures (3). Which of these methods will be used in patients with indication is discussed by the relevant surgeons. It has been reported that the recurrence rate is higher after methods such as subtotal thyroidectomy and lobectomy, and the rate of complications increases in necessary repetitive operations and it is more appropriate to perform total thyroidectomy due to the presence of incidental malignancy (2). One of the studies supporting this idea is the study of Delbridge et al. (8) with 3089 patients. Accordingly, although there was no significant difference between surgical techniques in terms of postoperative permanent nerve damage and permanent hypoparathyroidism, 23% recurrence was observed after subtotal thyroidectomy. In another study with similar results, Çolak et al. (9) similarly reported that there was no difference in terms of nerve damage and

hypoparathyroidism in their study of 200 patients.

Matsuzu et al. (10) followed the patients for averagely 17.6 years in their study involving 1088 patients who underwent lobectomy for papillary thyroid cancer between 1986-1995 and reported that lobectomy is a definite alternative to total thyroidectomy in patients under the age of 45 with a tumor size of less than 40 mm. Kuba et al. (11) performed total thyroidectomy in 53 of 173 patients with papillary thyroid cancer and lobectomy in 120 of them. Accordingly, transient hypocalcemia and recurrent nerve damage were less common in patients who underwent lobectomy. Bilateral total thyroidectomy was performed on 25 of the patients in our study, and unilateral total lobectomy operation was performed on 34 of them. There was no suspicion of malignancy or malignancy in preoperative FNAB in any of the patients who underwent lobectomy. Although none of these patients had temporary or permanent hypocalcemia, one patient had temporary recurrent nerve paralysis. In addition, when the postoperative pathology result was reported as papillary carcinoma in one of our patients, supplementary thyroidectomy was recommended. Although the patient accepted to undergo surgery, he came to our clinic for a follow-up in the first year following and no pathological findings were found in the USG performed, and the patient was recommended to have a complementary thyroidectomy, and the patient did not come for another control again.

In addition to lateral cervical neck dissection recommended for patients with metastatic lymph nodes in the neck, prophylactic central neck dissection is also recommended. Therapeutic central neck dissection is recommended for patients who do not have neck metastatic lymph nodes, but who have metastatic lymph nodes in the central region (12). In our study, unilateral cervical neck dissection was applied on 4 patients with malignant FNAB results in addition to bilateral total thyroidectomy, and central neck dissection in 5 patients. Transient hypocalcemia was observed in 4 of these patients.

Permanent recurrent nerve damage and permanent hypoparathyroidism are the most important complications for thyroidectomy surgery that worry the surgeon and are accepted as success criteria (4). In the literature, it has been reported that recurrent nerve damage is 0-4% and hypocalcemia is 0.4-8.8% (13,14). In our study, transient hypocalcemia was seen in 8 (13.5%) of the patients. Postoperative unilateral vocal cord paralysis was seen in 4 patients (6.7%) and all but one resolved at 6 months follow-up. The reason why our complication rate seems to be high is that these complications are transient, and recurrent unilateral nerve damage was observed in one patient permanently. Intraoperative nerve monitoring was performed in all patients. All patients were followed up by postoperative videolaryngoscopy.

Patients with thyroid nodules are at risk of malignancy. Occult cancer incidence is between 7-10% (8). While Akkoca et al. (15) reported the malignancy rate as 7.95% in patients who underwent thyroidectomy, Yıldırım et al. (16) reported it as 7.06%. In our study, postoperative pathology results were reported as benign (nodular hyperplasia, benign colloidal nodule, lymphocytic thyroiditis, hashimoto thyroiditis) in 42 (71.1%) patients, and malignant in 17 (29.9%) patients. Of our malignant patients, 15 were papillary carcinoma and 2 were follicular carcinoma. The high rate of malignancy has been associated with the close follow-up of the patients with USG, preoperative diagnosis with recurrent FNAB in required patients, sensitivity in our patient selection and not performing thyroidectomy with unnecessary indication.

Thyroidectomy is an important surgical approach that we frequently do and will continue to do in our clinical practice. It is possible to get successful results with sufficient surgical experience, correct anatomy knowledge and meticulous study. However, it should be kept in mind that complications such as nerve damage and

permanent hypocalcemia might be seen even in experienced hands.

In conclusion, we recommend performing total lobectomy in patients without a diagnosis of malignancy due to the low complication

rate in limited surgeries and the lack of difference in survival rates, but we believe that bilateral total thyroidectomy should be performed only for appropriate indications..

REFERENCES

1. Kafadar MT. Endemik bir bölgede 940 tiroidektomi olgusunun değerlendirilmesi: Tek merkez, tek cerrah deneyimi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2016; 13: 207-14.
2. Ünal Y. Bir eğitim araştırma hastanesi genel cerrahi kliniğindeki tiroidektomi olgularının retrospektif analizi. Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. 2018; 52: 74-78
3. Polat Y., Sarıık B., Berçin S. ve arkadaşları. Tiroidektomi Olgularımızın Retrospektif Analizi. Bozok Tıp Derg 2015; 5: 33-6
4. Caulley L, Johnson-Obaseki S, Luo L, Javidnia H. Risk factors for postoperative complications in total thyroidectomy: A retrospective, risk-adjusted analysis from the National Surgical Quality Improvement Program. Medicine (Baltimore). 2017; 96(5): e5752.
5. Revelli L, Damiani G, Bianchi CB, et al. Complications in thyroid surgery Harmonic scalpel, Harmonic Focus versus Conventional Hemostasis: A meta-analysis. Int J Surg. 2016; 28: 22-32.
6. Sözen S, Emir S, Alici A. et al. Complications after thyroidectomy and the affecting factors related with the surgeon. Ulusal Cerrahi Dergisi 2010; 26(1): 13-17.
7. Smith RB, Coughlin A. Thyroidectomy Hemostasis. Otolaryngol Clin North Am. 2016; 49: 727-48.
8. Delbridge L, Guinea AI, Reeve TS. Total thyroidectomy for bilateral benign multinodular goiter: effect of changing practice. Arch Surg. 1999; 134: 1389-93.
9. Colak T, Akca T, Kanık A, Yapici D, Aydın S. Total versus subtotal thyroidectomy for the management of benign multinodular goiter in an endemic region. ANZ J Surg. 2004; 74: 974-8.
10. Matsuzu, K., Sugino, K., Masudo, K. et al. Thyroid Lobectomy for Papillary Thyroid Cancer: Long-term Follow-up Study of 1,088 Cases. World J Surg 38, 68–79 (2014).
11. Kuba S, Yamanouchi K, Hayashida N, et al. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Comparative analysis after propensity score matching: A multicenter study. Int J Surg. 2017; 38: 143-8.
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016; 26: 1-133.
13. Filho JG, Kawalski LP. Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. Am J Otolaryngol. 2004; 25: 225-30.
14. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: Analysis of a multicentric study on 14934 patients operated on in Italy over 5 years. World J Surg. 2004; 28: 271-6.
15. Akkoca M, Buluş H, Yavuz A et al. Total Thyroidectomy: Our Clinical Experience. Orta Doğu Tıp dergisi 4 (1): 15-18 2012
16. Yıldırım K, Nuraydın Ö. Tiroidektomi uygulanan hastaların retrospektif analizi. Ahi Evran Medical Journal. 2018; 2: 35-38.

Corresponding author e-mail: dr.semih.ak@hotmail.com

Orcid ID:

Semih Ak 0000-0001-6919-9423

Mehmet Erkan Kaplama 0000-0003-4662-409X

Doi: 10.5505/aot.2021.93823

Özgün Çalışma

The Relationship Between Acute Myeloid Leukemia and Obesity

Akut Myeloid Lösemi ve Obezite Arasındaki İlişki

Semih Başcı¹, Samet Yaman¹, Esra Durmuşoğlu², Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, Bahar Uncu Ulu¹,
Mehmet Bakırtaş¹, Derya Şahin¹, Tahir Darçın¹, Hikmetullah Batgi¹, Mehmet Sinan Dal¹,
Merih Kızıl Çakar¹, Fevzi Altuntaş¹

¹Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Merkezi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²İç Hastalıkları Kliniği, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

ABSTRACT

Introduction: Leukemia is a cancer caused by immature myeloid cells. Acute myeloid leukemia (AML) is the most common acute leukemia in adults. Although AML has been known for decades, its etiology has not been largely elucidated. Obesity is a risk factor for various cancers, including leukemia. The relationship between AML and obesity has been investigated for a long time. There is strong evidence for the relationship between acute promyelocytic leukemia (APL) and obesity. In this study, we aimed to evaluate the frequency of obesity and its effect on survival in AML and APL.

Methods: The study included 119 AML patients who were diagnosed in our center between January 2012 and June 2020, who had follow-ups and whose body mass index (BMI) information was available before treatment.

Results: The median age was 44 (19-87) in all patients. While body mass index was 23 kg/m² (16.5-48.9 kg/m²) in APL patients, 24.4 kg/m² (15.6-37.8 kg/m²) was observed in non-APL patients, the two groups were similar (p = 0.9). Median survival was monitored for 63 months (95% CI, 0-141.7) in non-APL patients, median survival was not affected by BMI groups (p = 0.8). In the APL group, the median survival could not be reached, and the median survival did not differ between the BMI groups (p = 0.8). When demographic data as the predictors of obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) were evaluated by age, gender and disease type (APL-non-APL), univariate regression analysis was the only factor that had an effect on obesity (p = 0.001).

Discussion and conclusion: In our study, the effect of obesity was not observed in AML and APL, and only the relationship between age and obesity was observed. More research is needed to confirm these findings and to understand the biological causes behind them.

Keywords: Acute myeloid leukemia, acute promyelocytic leukemia, obesity, body mass index

ÖZET

Giriş ve amaç: Lösemi, olgunlaşmamış myeloid hücrelerden kaynaklanan bir kanserdir. Akut myeloid lösemi (AML), yetişkinlerde en sık görülen akut lösemidir. AML onlarca yıldır bilinmesine rağmen, etiyolojisi büyük ölçüde aydınlatılamamıştır. Obezite, lösemi dâhil çeşitli kanserler için bir risk faktörüdür. AML ile obezite ilişkisi uzun zamandır araştırılmaktadır. Akut promiyelositik lösemi (APL) ile obezite ilişkisine dair güçlü kanıtlar vardır. Biz bu çalışmamızda AML ve APL de obezitenin sıklığını ve sağkalım üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve gereçler: Çalışmaya Ocak 2012 ile Haziran 2020 arasında merkezimizde tanı konan, takipleri olan ve tedavi öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) bilgisine ulaşılabilen 119 AML hastası dahil edildi.

Bulgular: Tüm hastalarda medyan yaş 44 (19-87) idi. Vücut kitle indeksi APL hastalarında 23 kg/m² (16,5-48,9 kg/m²) iken APL dışı hastalarda 24,4 kg/m² (15,6-37,8 kg/m²) izlendi, iki grup benzerdi (p=0,9). Medyan sağkalım APL dışı hastalarda 63 ay (%95 CI, 0-141,7) izlendi, medyan sağkalım VKİ gruplarından etkilenmedi (p=0,8). APL grubunda ise ortalama sağkalıma ulaşamadı, ortalama sağkalım

VKİ grupları arasında farklılık göstermedi ($p=0,8$). Obeziteyi ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) predikte eden faktörler olarak demografik veriler yaş, cinsiyet ve hastalık tipi (APL-non-APL) olarak univariate regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, yaş obezite üzerinde etkisi olan tek faktördü ($p=0,001$).

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda AML ve APL de obezitenin etkisi izlenememiş olup sadece yaş ile obezite ilişkisi izlenmiştir. Bu bulguları doğrulamak ve arkasındaki biyolojik nedenleri anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi, akut promiyelositik lösemi, obezite, vücut kitle indeksi

Giriş

Lösemi, olgunlaşmamış myeloid hücrelerden kaynaklanan bir kanserdir. Akut myeloid lösemi (AML), yetişkinlerde en sık görülen akut lösemidir (1). AML onlarca yıldır bilinmesine rağmen, etiyojisi büyük ölçüde aydınlatılamamıştır; aslında, bazı etiyojik faktörler kemoterapötikler, radyasyon veya myelodisplastik sendrom gibi predispozan hastalıklara maruz kalma gibi ilişkisi saptanmıştır, ancak bu faktörler AML etiyojisinin çok az bir kısmını kapsamaktadır.

Obezite, lösemi dâhil çeşitli kanserler için iyi bilinen bir risk faktörüdür (2-5). Öte yandan, bazı çalışmalar obezitenin AML riski üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bildirmiştir, hatta Wong ve arkadaşları aslında obezitenin AML'ye karşı koruyucu olduğunu bulmuştur (6). Aşırı kilo, AML oluşumunu belirli bir şekilde etkileyebilir, ancak bu ilişkiyi ortaya koymak kolay değildir (7-9).

Akut promiyelositik lösemi (APL), kromozom 17 üzerindeki alfa reseptörünü kromozom 15 üzerindeki PML genine bağlayan PML-RAR α füzyon proteinini ifade eden, kromozom translokasyonu t(15;17) ile ayırt edilen benzersiz bir AML türüdür (10-12). APL'nin hücre biyolojisinin daha iyi anlaşılması, terapötik müdahale için bir temel oluşturmuştur. Retinoik asit reseptörleri (RAR), hücre büyümesini ve hayatta kalmasını düzenlemek için retinoid X reseptörleri (RXR) ile heterodimerler olarak işlev gören ligand kontrollü transkripsiyon faktörleridir. APL'de, füzyon proteini RXR ile heterodimerize olur ve transkripsiyonu baskılayarak retinoik asit tepki elemanlarına güçlü bir şekilde bağlanır; yüksek doz all-trans retinoik asit (ATRA) bu anormal kompleksi çözebilir (13). RAR'lar ayrıca obezite ve tip 2 diyabet dâhil metabolik sendromun patofizyolojisine

katılmaktadırlar (14). APL, daha önce ölümcül bir hastalık olarak kabul edilirken, tek başına veya kemoterapi ile birlikte all-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) kullanımı yaklaşık yüzde 85'lik bir iyileşme oranıyla sonuçlanmıştır (15-17).

Özellikle, bazı araştırmalar, farklı bir AML alt grubu olan akut promiyelositik lösemili (APL) obez hastaların oranının, APL olmayan AML hastalarında görüldenden daha yüksek olduğunu göstermiştir (18-20). Ve hatta ATRA/Idarubisin'den sonra nüks olasılığının aşırı kilolu/obez APL olan hastalarda önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (21). Biz bu çalışmamızda, VKİ 'nin AML'nin sağkalım üzerinde etkisini ve APL ve AML'nin arasındaki dağılım farkını incelemeyi amaçladık.

Metod

Çalışmaya Ocak 2012 ile Haziran 2020 arasında merkezimizde tanı konan, takipleri olan ve tedavi öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) bilgisine ulaşılabilen 119 AML hastası dahil edildi. Çalışma Helsinki deklarasyonu ile belirlenen kriterler ile uyumluydu. Etik kurul onayı alındı. Toplamda 119 hasta çalışmaya alındı, bu hastaların 17 (%14,3) APL idi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, en son takip tarihi, tedavi öncesi boy ve kilo bilgilerine kayıtlardan ulaşıldı. VKİ, kilogram birimindeki ağırlığın, metre birimindeki boyun karesine bölünmesiyle (ağırlık [kg]/yükseklik [m^2]) hesaplandı. VKİ, Dünya Sağlık Örgütü yönergelerine göre zayıf ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), fit ($18,5-25 \text{ kg/m}^2$), fazla kilolu ($25-29,9 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) olarak sınıflandırılmıştır. Genel sağkalım (OS), bir nedenden dolayı tanıdan ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Parametreler	Tüm Hastalar (n=119)	APL (n=17)	Non-APL (n=102)	P value
Yaş	44 (19-87)	38 (19-70)	46 (19-87)	0,1
Cinsiyet (E/K)	77/42	11/6	66/36	1
Boy (mt)	170 (149-190)	170 (150-181)	170 (149-190)	0,6
Kilo (kg)	73 (40-135)	73 (45-110)	73 (40-135)	1
VKİ (kg/m ²)	24,4 (15,6-48,9)	23 (16,5-48,9)	24,4 (15,6-37,8)	0,9
Medyan Sağkalım(ay)	Ulaşılamadı	Ulaşılamadı	63	0,1
Medyan takip süresi	9 (0-75)	25 (0-73)	8 (0-75)	0,04*

*<0,05 istatistiksel olarak anlamlı ; VKİ: vücut-kitle indeksi, APL: akut promyelositik lösemi

Tablo 2. Obezite yaş ilişkisi

Yaş	Tüm Hastalar (n=119)	APL (n=17)	Non-APL (n=102)	p-value
18-39 (n, obezite %)	0	0	0	0,001*
40-59 (n, obezite %)	14 (%64,7)	3 (%100)	11 (%61,1)	
≥60 (n, obezite %)	7 (%33,3)	0	7 (%38,9)	

(Obezite, vücut kitle indeksi >30kg/m² olarak alındı)

Tablo 3. Obeziteyi predikte edenler

Parametreler	OR (%95 CI)	P value
Yaş	1,058 (1,023 -1,094)	0,001*
Cinsiyet (kadın tabanlı)	0,421 (0,162-1,095)	0,08
AML (APL tabanlı)	1 (0,260-3,845)	1

(Obezite, vücut kitle indeksi >30kg/m² olarak alındı)

*<0,05 istatistiksel olarak anlamlı; Nagelkerke r²= 0,165; lojistik regresyon

İstatistiksel Analiz

Veri analizi Windows için SPSS 26 (SPSS Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanılarak yapıldı. Hastaların demografik özellikleri ve genel bilgilerini sunmak için oranlar, ortalamalar, standart sapmalar, yüzde 95 güven aralıkları, medyanlar ve aralıklar gibi özet istatistikler kullanıldı. AML gruplar arası kilo, yaş, VKİ farkı Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. Ki-kare testi ile yaş grupları ile obezite arasındaki ilişki incelendi. Obeziteyi (VKİ>30 kg/m²) predikte eden faktörler açısından yaş, cinsiyet ve AML tipleri lojistik regresyon ile değerlendirildi. Sağkalımı değerlendirmek için Kaplan-Meier

sağkalım analizi, sağkalımı etkileyebilecek faktörler APL, cinsiyet, VKİ değerlendirilirken log-rank testi kullanıldı.

Bulgular

Tüm hastalarda medyan yaş 44 (19-87), iken APL hastalarında 38(19-70), APL dışı hastalarda 46 (19-87) idi. Erkek oranı APL hastalarında ve APL dışı grupta %64,7 olup benzerdi. Medyan takip süresi APL hastalarında 25 ay (0-73 ay) iken, APL dışı hastaların için 8 ay (0-75 ay) idi. Vücut kitle indeksi APL hastalarında 23 kg/m² (16,5-48,9 kg/m²) iken APL dışı hastalarda 24,4 kg/m² (15,6-37,8 kg/m²) izlendi, iki grup benzerdi

($p=0,9$). Vücut kitle indeksi APL ve non-APL hastaları arasında cinsiyet alt gruplarına göre değerlendirildiğinde erkekler ve kadınlar arasında farklılık izlenmedi ($p=0,98$, $p=0,96$ sırasıyla) (Tablo 1).

Non-APL grubunda 81 (%79,4) hasta intensif tedavi aldı. Medyan sağkalım non-APL hastalarında 63 ay (%95 CI, 0-141,7) izlendi, medyan sağkalım VKİ gruplarından etkilenmedi ($p=0,8$). APL grubunda ise tedavi olarak fit hastalar ATRA+idarubisin (AIDA) tabanlı rejim ve frajil ve komorbiditesi olan hastalar ATRA+ATO tabanlı rejim aldılar. APL grubunda ise ortanca sağkalıma ulaşamadı, ortanca sağkalım VKİ grupları arasında farklılık göstermedi ($p=0,8$). Hastalar 18-39, 40-59 ve 60 yaş ve üstü olarak gruplara ayrıldığında obezite sıklığı %0, %66,7 ve %33,7 olarak izlenmiştir ($p=0,001$) (tablo 2).

Obeziteyi ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) predikte eden faktörler olarak demografik veriler yaş, cinsiyet ve hastalık tipi (APL-non-APL) olarak univariate regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, yaş obezite üzerinde etkisi olan tek faktördü ($p=0,001$) (tablo3).

Tartışma

Çalışmamızda vücut kitle indeksinin diğer AML ve APL grupları arasında farklı olduğu diğer çalışmaların aksine izlenmedi. AML ve APL nin sağkalımları arasında fark izlenmedi. Kilo, boy, vücut kitle indeksi iki grup arasında benzerdi. Obeziteyi predikte eden faktörler incelendiğinde etkili olan tek faktör yaş olarak izlendi. Çalışmamızda hastalar 18-39, 40-59 ve 60 yaş ve üstü olarak gruplara ayrıldığında obezite sıklığı %0, %66,7 ve %33,7 olarak izlenmiştir.

Obezite, pro-enflamatuar sitokinlerin (örneğin IL-6) ve adipositokinlerin (örn. Adiponektin, leptin), hiperinsülinemi, insülin direnci ve yüksek insülin benzeri büyüme faktörlerinin üretimi ile karakterize kronik bir inflammatuar durumdur (22,23). Tüm bu faktörler klinik olarak hematopoietik hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozdaki anormalliklerle ilişkilendirilmiştir (24,25). Ayrıca, yağ dokusu adipositleri, kemik iliği mikroçevresi içinde lokal bir enflamatuar durumu teşvik ederek T hücrelerini ve makrofajları aktive

ederek inflamasyonda rol oynar (23,26). Hematolojik malignitelerin başlatılmasında ve sürdürülmesinde kemik iliği mikroçevresinin (yani adipositler, endotel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar) oynadığı önemli rolü gösteren kanıtlar vardır (27).

AML nin insidansı ve klinik sonuçları üzerinde obezitenin etkisi olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (4,5,28,29). Bazı çalışmaların sonucunda obezite lösemi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. APL, AML alt tipleri altında en iyi tanımlanmış alt gruptur. APL ile VKİ arasındaki ilişkinin patofizyolojisine yönelik araştırmalarda, Tabe ve ark. leptin reseptörünün APL hücreleri üzerinde yüksek oranda eksprese edildiğini göstermiştir ve mezenkimal kök hücreden elde edilen adipositler ile APL hücreleri ile birlikte kültür yapıldığında APL hücrelerinin ATRA ve doksorubisine bağlı apoptoza duyarlılığında önemli ölçüde azalma izlenmiştir (30). Mazzerelli ve ark ise APL'de pro-inflamatuar ω -6 çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA, linoleik ve araşidonik) metabolizmasında rol oynayan birkaç genin upregülasyonunu saptamıştır (31).

VKİ nin bazı dezavantajları vardır. Çok uzun boylu veya ileri yaşlarda bireylerde yağlanmayı değerlendirmek için uygun değildir. Ayrıca, bazı çalışmalarda hastalar tarafından bildirilen boy ve kilo yanlış olabilir ve bu nedenle doğru olarak sınıflandırma yapılamaz. Obez bireylerde visseral ve subkutan yağ dağılımlarında farklılık gösterebilir, bu nedenle aynı VKİ ye sahip iki birey arasında yağ dağılımındaki farklılıklara bağlı olarak risk faktörlerine ya da ilaçlara daha farklı yanıtlar izlenebilir (32).

APL hastaların literatürde daha obez izlenmesine rağmen çalışmamızda obezite açısından APL ile APL dışı grupları benzerdi, bunun nedeni merkezimizdeki tüm APL ve AML hastalarının kayıtlarına ulaşamaması nedeniyle çalışmaya alınamaması olabilir. Aynı şekilde başka bir çalışmada APL hastaları AML hastaları göre daha kilolu olarak izlenirken, çalışmamızda her iki grupta medyan kilo benzerdi (19,20,21).

Obezitenin AML hastalarında genel sağkalıma (OS) etkisi olmadığını bulmamız

çoğu literatür ile farklıydı ancak AML hastaları VKİ ilişkisini inceleyen Shufen Li ve ark. tarafından yapılan meta analizde de obezitenin AML hastalarında OS üzerine etkisi izlenmedi (32,33). Shufen Li ve ark. çalışmasında APL hastalarında obezitenin OS üzerine olumsuz etkisi izlenirken, çalışmamızda bu etki izlenmedi, bunun nedeni APL hasta grubumuzda az hasta olması ve mortalitenin düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda hastalar 18-39, 40-59 ve 60 yaş ve üstü olarak gruplara ayrıldığında obezite sıklığı 0%, 66,7%, ve 33,7 olarak izlenmiştir (p=0,001). AML hastalarında yaş ve VKİ arasında doğrudan bir ilişki izledik,

bulgularımız daha önceki çalışmalarla uyumluydu (18,19,34).

Çalışmamızın sınırlılıkları içerisinde, çalışmada kliniğimizde tedavi olan tüm AML hastalarının tedavi öncesi vücut kitle indeksi kayıtlarına ulaşmamış olmak, APL ve APL dışı hastaların sitogenetik olarak risk durumunun ve remisyon durumunun değerlendirilmemesi, hastaların komorbiditelerine yer verilmemesi sayılabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda AML ve APL de obezitenin etkisi izlenememiş olup sadece yaş ile obezite ilişkisi izlenmiştir. Bu bulguları doğrulamak ve arkasındaki biyolojik nedenleri anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006; 368(9550):1894-907.
2. Hefetz-Sela S, Scherer PE. Adipocytes: impact on tumor growth and potential sites for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther*. 2013; 138(2):197-210.
3. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5-24 million UK adults. *Lancet*. 2014; 384(9945):755-65.
4. Poynter JN, Richardson M, Blair CK, et al. Obesity over the life course and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Cancer Epidemiol*. 2016; 40:134-40.
5. Castillo JJ, Reagan JL, Ingham RR et al. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Leuk Res*. 2012; 36(7):868-75.
6. Wong O, Harris F, Yiyang W, Hua F. A hospital-based case-control study of acute myeloid leukemia in Shanghai: analysis of personal characteristics, lifestyle and environmental risk factors by subtypes of the WHO classification. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009; 55(3): 340-52.
7. Murphy F, Kroll ME, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Body size in relation to incidence of subtypes of haematological malignancy in the prospective Million Women Study. *Br J Cancer*. 2013;108(11):2390-8.
8. Söderberg KC, Kaprio J, Verkasalo PK, et al. Overweight, obesity and risk of haematological malignancies: a cohort study of Swedish and Finnish twins. *Eur J Cancer*. 2009;45(7):1232-38.
9. Strom SS, Oum R, Elhor Gbitto KY, Garcia-Manero G, Yamamura Y. De novo acute myeloid leukemia risk factors: a Texas case-control study. *Cancer*. 2012; 118(18):4589-96.
10. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009; 113(9):1875-91.
11. Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia as a paradigm for targeted therapy. *Semin Hematol*. 2004;41(2 Suppl 4):27-32.
12. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2009; 114(25):5126-35.
13. Grignani F, De Matteis S, Nervi C, et al. Fusion proteins of the retinoic acid receptor- α recruit histone deacetylase in promyelocytic leukaemia. *Nature*. 1998 ;391(6669): 815-8.
14. Altucci L, Leibowitz MD, Ogilvie KM, de Lera AR, Gronemeyer H. RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6(10): 793-810.
15. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019; 133(15); 1630-43.
16. Lo-Coco F, Orlando SM, Platzbecker U. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 369(15):1472.
17. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood*. 2002;99(3):759-67.
18. Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis

from four CALGB (alliance) clinical trials. *Am J Hematol*. 2016; 91(2):199-204.

19. Estey E, Thall P, Kantarjian H, Pierce S, Kornblau S, Keating M. Association between increased body mass index and a diagnosis of acute promyelocytic leukemia in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1997; 11(10):1661-4.

20. Tedesco J, Qualtieri J, Head D, Savani BN, Reddy N. High Prevalence of Obesity in Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Implications for Differentiating Agents in APL and Metabolic Syndrome. *Ther Adv Hematol*. 2011; 2(3):141-5.

21. Breccia M, Mazzarella L, Bagnardi V, et al. Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols. *Blood*. 2012; 119(1):49-54.

22. Harvey AE, Lashinger LM, Hursting SD. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1229:45-52.

23. Meijer K, de Vries M, Al-Lahham S, et al. Human primary adipocytes exhibit immune cell function: adipocytes prime inflammation independent of macrophages. *PLoS One*. 2011 Mar 23;6(3):e17154.

24. Donohoe CL, Doyle SL, Reynolds JV. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetol Metab Syndr*. 2011; 22; 3:12.

25. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93(25):14564-8.

26. Caers J, Deleu S, Belaid Z, et al. Neighboring adipocytes participate in the bone marrow

microenvironment of multiple myeloma cells. *Leukemia*. 2007; 21(7): 1580-4.

27. Askmyr M, Quach J, Purton LE. Effects of the bone marrow microenvironment on hematopoietic malignancy. *Bone*. 2011;48(1):115-20.

28. Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma. *Oncologist*. 2010; 15(10):1083-101.

29. Ross JA, Parker E, Blair CK, Cerhan JR, Folsom AR. Body mass index and risk of leukemia in older women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13(11 Pt 1): 1810-3.

30. Tabe Y, Konopleva M, Munsell MF, et al. PML-RAR alpha is associated with leptin-receptor induction: the role of mesenchymal stem cell-derived adipocytes in APL cell survival. *Blood*. 2004;103(5):1815-22.

31. Mazzarella L, Botteri E, Matthews A, et al. Obesity is a risk factor for acute promyelocytic leukemia: evidence from population and cross-sectional studies and correlation with FLT3 mutations and polyunsaturated fatty acid metabolism. *Haematologica*. 2020;105(6):1559-66.

32. Li S, Chen L, Jin W, et al. Influence of body mass index on incidence and prognosis of acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):17998.

33. Orgel E, Genkinger JM, Aggarwal D, Sung L, Nieder M, Ladas EJ. Association of body mass index and survival in pediatric leukemia: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):808-17.

34. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012; 307(5):491-7.

Yazışma adresi: semih1736@hotmail.com

Orcid ID:

Semih Başçı 0000-0003-4304-9245

Samet Yaman 0000-0003-4081-1070

Esra Durmuşoğlu 0000-0003-2396-3945

Tuğçe Nur Yiğenoğlu 0000-0001-9962-8882

Bahar Uncu Ulu 0000-0002-6230-9519

Mehmet Bakırtaş 0000-0003-3216-482X

Derya Şahin 0000-0002-0945-8398n

Tahir Darçın 0000-0001-5073-1790

Hikmetullah Batgi 0000-0002-5993-1403

Mehmet Sinan Dal 0000-0002-5994-2735

Merih Kızıl Çakar 0000-0003-0978-0923

Fevzi Altuntaş 0000-0001-6872-3780

Doi: 10.5505/aot.2021.19970

Özgün Çalışma

Demographic Features of Metastatic Bone Tumors

Metastatik Kemik Tümörlerinin Demografik Özellikleri

Coskun Ulucakoy¹, Aliekber Yapar¹, Mustafa Cem Şeyhoğlu¹, Mehmet Ali Tokgöz²,
İsmail Burak Atalay¹, Bedii Şafak Güngör¹

¹S.B.Ü. Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

²Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi Ankara

ABSTRACT

Introduction: Bone is one of the most common metastasis sites for cancers. Metastasis of cancer to the bone rarely results in complete recovery. Bone metastasis; It is associated with various morbidities such as pain, fracture risk and hypercalcemia. As an oncology center, we aimed to present the demographic characteristics of the patients we operated for bone metastasis.

Methods: We retrospectively scanned the archives of patients who were operated for bone metastasis between January 2010 and December 2018 in our clinic. The origin of the metastases, demographic information of the patients, metastasis locations and the surgical procedure performed were recorded.

Results: A total of 477 patients with a diagnosis of metastatic bone tumors, 56% male, mean age 56.7 ± 13.6 (11-85) years and 68.1% under 65 years were included in this study. 183 (38.4%) of the patients were pathologic fractured and 13.4% were diagnosed incidentally. 70.4% of tumor metastases involve the lower extremity, and the lower extremity is mostly located in the femur (50.1%). The first three places where metastases originate are lung (27.5%), breast (24.1%) and prostate (14.5%), respectively. Wide resection and megaprosthesis was applied to the treated patients the most (50%).

Discussion and conclusion: As a result, the most common cancers that metastasize to the bone are lung, breast and prostate cancer, which are also the most common cancers. Although metastatic bone tumors are preterminal findings, we recommend surgical treatment for these tumors to improve the patient's quality of life, relieve pain and relieve dependency on bed.

Keywords: Bone, Metastasis, Lung, Breast, Prostate

ÖZET

Giriş ve amaç: Kemik, kanserler için en yaygın metastaz bölgelerindendir. Kanser kemik metastazı nadiren tam iyileşme ile sonuçlanır. Kemik metastazı; ağrı, kırık riski ve hiperkalsemi gibi çeşitli morbiditelerle ilişkilidir. Onkoloji merkezi olarak kemik metastazı nedeniyle opere ettiğimiz hastaların demografik özelliklerini sunmayı amaçladık.

Yöntem ve gereçler: Kliniğimizde ocak 2010 ve aralık 2018 yılları arasında kemik metastazı nedeniyle opere edilen hastaların bilgilerini arşivlerden retrospektif olarak taradık. Metastazların neresi kaynaklı olduğu, hastaların demografik bilgileri, metastaz yerleri ve yapılan cerrahi işlem kaydedildi.

Bulgular: Bu çalışmaya %56'sı erkek yaş ortalaması 56.7±13.6 (11-85) yıl ve %68,1'i 65 yaş altında olan toplam 477 metastatik kemik tümörü tanısı almış hasta dahil edilmiştir. Hastaların 183'ü (%38.4) patolojik kırık ile %13.4'ü ise insidental olarak tanı almıştır. Tümör metastazlarının %70.4'ü alt ekstremitayı tutmuştur ve alt ekstremitede ise en fazla femur yerleşimlidir (%50.1). Metastazların kaynaklandığı ilk üç yer sırası ile akciğer (%27.5), meme (%24.1) ve prostat (%14.5). Tedavi olarak hastalara en fazla geniş rezeksiyon ve megaprotez (%50) uygulanmıştır.

Tartışma ve sonuç: Sonuç olarak kemik en sık metastaz yapan kanserler, aynı zamanda en sık görülen kanserler olan akciğer, meme ve prostat kanseridir. Metastatik kemik tümörleri preterminal bulgu olmasına rağmen, bu tümörlere hastanın yaşam kalitesini artırmak, ağrısını gidermek ve yatağa bağımlılıktan kurtarmak amacı ile cerrahi tedavi uygulamasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kemik, Metastaz, Akciğer, Meme, Prostat

Giriş

Metastaz; hücreler arası kohezyon kaybı, hücre göçü, anjiyogenez, sistemik dolaşıma erişim, dolaşımda hayatta kalma, lokal bağışıklık tepkilerinin kaçması ve uzak organlarda büyümeyi içeren bir süreçtir.[1] Kemik metastazı, normal kemik yeniden modellemesine birincil müdahale mekanizmasına göre osteolitik, osteoplastik veya mixt olarak sınıflandırılır ve en sık osteolitik metastaz görülür.[2]

Kemik, akciğer ve karaciğerin ardından en sık görülen üçüncü metastaz bölgesidir.[3] Meme ve prostat kanserli hastaların çoğu (yaklaşık %70) ve akciğer kanserli hastaların önemli bir kısmında (%30-40) sonunda kemik metastazları gelişir.[4] Kemik metastazları kendiliğinden kanser ölümlerinden nadiren sorumlu olsalar da, hiperkalsemi, patolojik kırıklar, spinal kompresyon ve kemik ağrısı gibi iskeletle ilişkili olaylara neden olarak önemli morbiditeyle ilişkilendirilirler.[5] Bu nedenle, kemik metastazının kontrolü, kanser tedavisinde kritik bir bileşendir. Bununla birlikte, kemik metastazının mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır.

Nadir görülen birincil kemik tümörlerinin yanı sıra, kemik metastazlarının tedavisi artık ortopedik onkoloji iş yükünün büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu çalışmada onkoloji merkezi olarak kemik metastazı nedeniyle opere ettiğimiz hastaların demografik özelliklerini sunmayı amaçladık.

Yöntem

Kliniğimizde ocak 2010 ve aralık 2018 yılları arasında kemik metastazı nedeniyle opere edilen hastaların bilgilerini arşivlerden Retrospektif olarak taradık. Metastazların neresi kaynaklı olduğu, hastaların demografik bilgileri, metastaz yerleri ve yapılan cerrahi işlem kaydedildi. Patolojik olarak kemik metastazı tanısı doğrulanmış ve bu nedenle kliniğimizde opere olmuş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ameliyat edilmemiş hastalar, palyatif radyoterapiye yönlendirilen hastalar ve arşivlerden kayıtlarına ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma protokolü, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Kurumsal İnceleme Kurulu tarafından

onaylandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanılan verilerin analizinde SPSS 22.0 (Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizi sonucu sürekli değişkenlerin normal dağılmadığı tespit edilmiştir. Gruplar arasında normal dağılıma uymayan verilerde yapılan karşılaştırma analizlerinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için; gruplar arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırmıştır. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmaya %56'sı erkek yaş ortalaması 56.7 ± 13.6 (11-85) yıl ve %68,1'i 65 yaş altında olan toplam 477 metastatik kemik tümörü tanısı almış hasta dahil edilmiştir (Tablo 1). Metastazların kaynaklandığı ilk üç yer sırası ile akciğer (%27.5), meme (%24.1) ve prostattır (%14.5) (Şekil 1). Hastaların 183'ü (%38.4) kırık ile %13.4'ü ise insidental olarak tanı almıştır. Tümör metastazlarının %70.4'ü alt ekstremitayı tutmuştur ve alt ekstremitede ise en fazla femur yerleşimlidir (%50.1) (Şekil 2). Femur yerleşimli 239 metastazın %68.7'si (164 hasta) femur proksimaline, %16.7'si (40 hasta) femur shaftına ve %14.6'sı (35 hasta) femur distaline yerleşmiştir. Ekstremitte tutulumu yapan 461 kemik metastazının %56'sı sağ taraf yerleşimlidir. Tedavi olarak hastalara en fazla (%50) megaprotez uygulanmıştır (tablo 1). Tablo 2'de metastaz yerleşimine göre hasta grupları karşılaştırılmıştır. Yerleşim yerine göre medyan yaşlar benzer bulunmuştur ($p=0.381$). Vertebra, üst ekstremitte ve alt

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Karakteristik	Total N=477
Yaş, yıl	
Ort ± ss	56.7±13.6
Medyan (min-max)	57 (11-85)
Yaşgrup, n(%)	
<65 yıl	325 (68.1)
≥65 yıl	152 (31.9)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	210 (44)
Erkek	267 (56)
Metastazın kaynaklandığı yer, n (%)	
Akciğer	131 (27.5)
Meme	115 (24.1)
Prostat	69 (14.5)
Böbrek	47 (9.9)
Mesane	25 (5.2)
Hematolojik Maligniteler	20 (4.2)
GİS Tümörleri	29 (6.1)
Diğer**	41 (8.6)
Tanı, n(%)	
Takip muayenesi	230 (48.2)
Patolojik kırık	183 (38.4)
İnsidental	64 (13.4)
Yerleşim yeri, n (%)	
Vertebra	16 (3.4)
Üst ekstremité	125 (26.2)
Alt ekstremité	336 (70.4)
Taraf (n=461), n (%)	
Sağ	258 (56)
Sol	203 (44)
Tedavi, n (%)	
Arif	96 (20.1)
Parsiyel Protez	115 (24.1)
Megaprotez	238 (49.9)
Amputasyon	28 (5.9)

** Diğer: Tiroid, serviks, over, sarkom, nöroendokrin tümörler

ekstremité yerleşimli metastazların cinsiyet dağılımları benzerdir ($p=0.071$). Vertebra yerleşimli olanların %50'si, üst ekstremité yerleşimlilerin %37.6'sı ve alt ekstremité yerleşimlilerin %38.1'i kırık ile tanı almıştır. Gruplar arasında metastaz tanısı alma şekli benzer bulunmuştur ($p=0.671$). Gruplar arasında metastazın kaynaklandığı organlara göre dağılım incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Alt ekstremitéye en fazla metastaz yapan 3 tümör akciğer (%27.7), meme (%23.8) ve prostat (%17). Üst ekstremitéde ise akciğer (%29.6), meme (%24.8) ve böbrektir (%13.6).

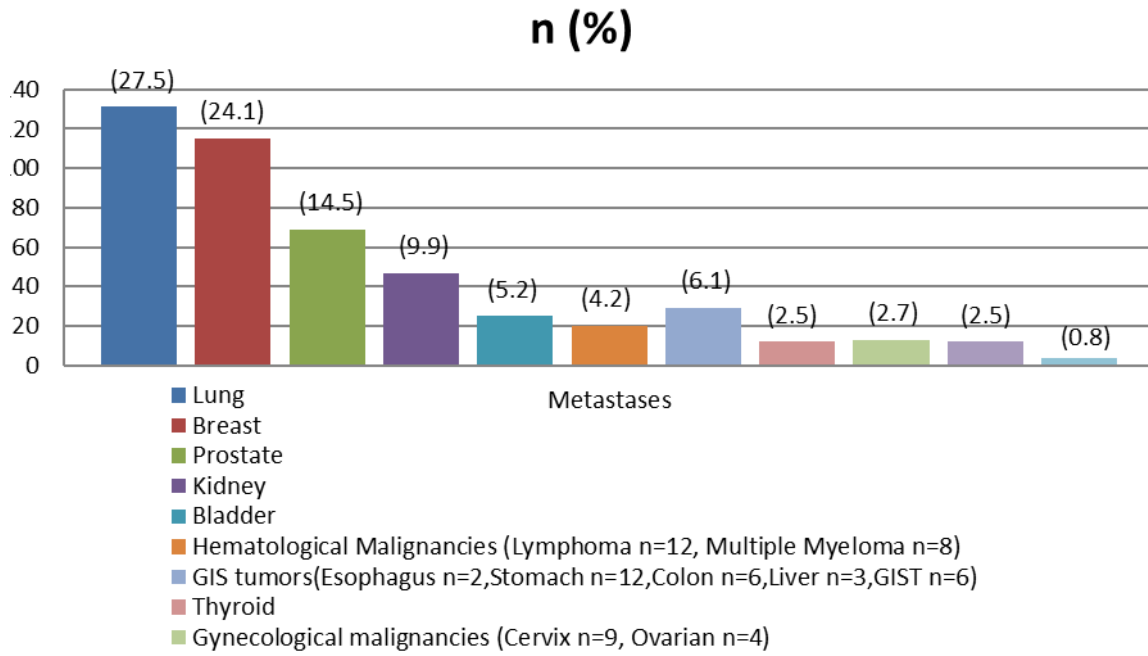
Tartışma

Kemik metastazları, kemiğin en sık görülen malignitesidir. Bir kanser hücresinin en ölümcül özelliği, metastaz yapabilmesidir. Bu çalışmanın ana bulgusu kemiğe en sık metastaz yapan kanserler aynı zamanda da en sık görülen kanserler olan akciğer, meme ve prostat kanseridir.

Kemik metastazı daha önceden terminal bulgu sayılırken günümüzde gelişen kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi teknikler sayesinde, kemik metastazları daha iyi yönetilmektedir. Ortopedik cerrahi tedavinin amacı ağrının giderilmesi ve ağrısız fonksiyon sağlanarak yaşam kalitesini arttırmaktır.[6] İskelet sisteminde en sık metastaz femura (%61) olmaktadır ve femurun ise en sık (%80) pertrokanterik bölgesi tutulmaktadır.[6, 7] Benzer şekilde bu çalışmada da en sık metastaz femura (%50.1) gerçekleşmiştir ve femur yerleşimli metastazlarında %68.7'si (164 hasta) femur proksimaline yerleşmiştir.

Önceki çalışmalar, ortaya çıkan patolojik kırıklar için profilaktik fiksasyon alan hastaların, gerçekleşmiş patolojik kırıklar için tedavi edilenlere kıyasla, azalmış ağrı seviyelerine, daha hızlı postoperatif rehabilitasyona ve daha az hastane içi morbiditeye sahip olduğunu göstermektedir.[8] Blank ve arkadaşları [8] yaptıkları çalışmada %48 hastanın patolojik kırık ile başvurduğunu gösterdiler ancak bizim çalışmamızda bu oran %38,4'de kalmıştır. Bunun nedeninin onkoloji merkezi olmamız nedeniyle hastaların sık takibi ve Mirels [9] kriterlerine göre profilaktik olarak opere edilmesi olduğunu düşünüyoruz. Bu yüzden takip muayenesinde metastaz saptanan hasta sayımız oldukça yüksektir (%48,2).

Xu ve arkadaşları yayınladıkları 390 kemik metastazı hastasının ortalama yaşını 55,7 ve kemiğe en sık metastaz yapan kanserleri sırasıyla akciğer (% 21,8), meme (% 13,1) ve prostat kanseri (% 7,4) olarak raporladılar.[7] Benzer şekilde bu çalışmada da 477 metastatik kemik tümörü tanısı almış hastanın ortalama yaşı 56.7±13.6 ve kemiğe en sık metastaz yapan kanserler sırasıyla akciğer (%)



Şekil 1. Kemik metastazlarının kaynaklandığı yere göre dağılımı



Şekil 2. Yerleşim yerine göre dağılım

27,5), meme (% 24,1) ve prostat kanseri (% 14,5) idi.

Metastatik kemik tümörlerinin tedavisinde amaç hastanın ağrısını gidermek, yaşam kalitesini arttırmak ve lokal kontrolü sağlamaktır.[10] Manabe ve arkadaşları [10] kemik metastazlarının cerrahi tedavisinde hastalara en sık geniş rezeksiyon + megaprotez (%60) sonrasında sırasıyla geniş rezeksiyon + internal fiksasyon + sementasyon (%31,3) ve amputasyon (%8) uyguladılar. Benzer şekilde bu çalışmada da en sık uygulanan cerrahi yöntem geniş rezeksiyon + megaprotezdi (%49,9). En az ise amputasyon (% 5,9) uygulandı.

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Bunlar öncelikle hastaların takip sürelerinin ve sonuçlarının olmamasıdır. Ayrıca Retrospektif bir çalışma olması bir diğer sınırlamadır. Bu çalışmanın güçlü yanı ise literatürde bu kadar hasta sayısı ile yapılan çalışmanın bulunmamasıdır.

Sonuç olarak kemiğe en sık metastaz yapan kanserler, aynı zamanda en sık görülen kanserler olan akciğer, meme ve prostat kanseridir. Metastatik kemik tümörleri preterminal bulgu olmasına rağmen, bu tümörlere hastanın yaşam kalitesini artırmak, ağrısını gidermek ve yatağa bağımlılıktan kurtarmak amacı ile cerrahi tedavi uygulamasını öneriyoruz.

Kaynaklar

1. Chambers, A.F., et al., Critical steps in hematogenous metastasis: an overview. Surg Oncol Clin North Am, 2001. 10(2): p. 243-255.
2. Coleman, R.E. and J.J. Seaman. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. in Seminars in oncology. 2001. Elsevier.
3. Coleman, R., Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer treatment reviews, 2001. 27(3): p. 165-176.
4. Cecchini, M.G., et al., Molecular and biological mechanisms of bone metastasis. EAU Update Series, 2005. 3(4): p. 214-226.
5. Mundy, G.R., Mechanisms of bone metastasis. Cancer 1997. 80(S8): p. 1546-1556.
6. Freeman, A.K., V.P. Sumathi, and L. Jeys, Metastatic tumours of bone. Surgery (Oxford), 2018. 36(1): p. 35-40.

7. Xu, D.-L., et al., Clinical features of pathologically confirmed metastatic bone tumors--a report of 390 cases. Ai zheng= Aizheng= Chinese journal of cancer, 2005. 24(11): p. 1404-1407.
8. Blank, A.T., et al., Is prophylactic intervention more cost-effective than the treatment of pathologic fractures in metastatic bone disease? Clin Orth Rel Res, 2016. 474(7): 1563-1570.
9. Mirels, H., Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orth Rel Res, 1989(249): 256-264.
10. Manabe, J., et al., Surgical treatment of bone metastasis: indications and outcomes. Int J Clin Oncol, 2005; 10(2): 103-111.

Corresponding author e-mail: coskunulucakoy@gmail.com

Orcid ID:

Coşkun Ulucaköy 0000-0002-6991-5511

Aliyekber Yapar 0000-0003-2227-2173

Mustafa Cem Şeyhoğlu 0000-0001-6139-1138

Mehmet Ali Tokgöz 0000-0002-4056-3743

İsmail Burak Atalay 0000-0002-6210-4193

Bedii Şafak Güngör 0000-0002-1339-0840

Doi: 10.5505/aot.2021.99705

Original Article

Comparison of Hamstring Tendon Autograft and Tibialis Anterior Allograft Methods in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Surgery: A Retrospective Study

Ön Çapraz Bağ Rekonstrüktif Cerrahisinde Hamstring Tendonu Ototgrefti ve Tibialis Anterior Allogrefti Yöntemlerinin Karşılaştırılması: Retrospektif Bir Çalışma

Yaman Karakoç¹, Emre Özanelan²

¹Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

²Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare the effectiveness of tibialis anterior allografting and hamstring tendon autografting reconstruction surgery after anterior cruciate ligament (ACL) injury in adult patients.

Patients and Methods: This study was designed as a cross-sectional and retrospective study. Preoperative and postoperative functional parameters of patients who underwent ACL reconstruction surgery with hamstring autograft and tibialis anterior allograft methods due to ACL rupture were compared. Cross-pin and screw-staple were used for femur and tibia fixations, respectively. Lysholm knee scoring scale (LKSS) and Tegner activity level scale (TALS) were used for the outcome measures.

Results: A total of 121 patients (100 males, 21 females) with a mean age of 32.74±7.82 years (ranging from 19 to 52 years) were included. Pain and giving way phenomenon were the most common symptoms. There was a significant difference between the preoperative (32.7±7.8) and postoperative (64.08±7.8) LKSS values of all patients (p <0.001). A significant difference was found between the preoperative (2.37±1.2) and postoperative (5.52±1.4) TALS values of all patients (p<0.001). Compared with preoperative and postoperative LKSS and TALS scores, the increase in the allograft group was more prominent (LKSS: 30.27±4.8 vs. 24.43±2.8, TALS: 3.32±1.1 vs. 2.84±0.8). Complications were observed in 5 patients (4.1%), and all of them were successfully treated.

Conclusion: In the light of our study, both hamstring autograft method and allograft method seem to be effective in improving LKSS and TALS in patients who underwent ACL reconstruction surgery. However, the improvement in the allograft group is more prominent than that of in the autograft group.

Key words: Anterior cruciate ligament; tibialis anterior; hamstring

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada erişkin hastalarda ön çapraz bağ (ÖÇB) yaralanması sonrası rekonstrüksiyon cerrahisinde tibialis anterior allogreft ve hamstring tendon otogreft etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma kesitsel ve retrospektif olarak yürütüldü. ÖÇB yırtığı nedeniyle hamstring otogrefti veya tibialis anterior allogrefti yöntemleri ile rekonstrüksiyon yapılan hastaların cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 6. ay fonksiyonel parametreleri karşılaştırıldı. Femoral fiksasyon ve tibia fiksasyonu için sırasıyla cross-pin ve biyo bozunur vida-staple kullanıldı. Değerlendirmede Lysholm diz skorlama ölçeği (LDSÖ) ve Tegner aktivite düzeyi ölçeği (TADÖ) kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza yaşları ortalama 32.74±7.82 yıl olan (19 ile 52 arasında değişen) toplam 121 hasta (100 erkek, 21 kadın) dahil edildi. Ağrı ve dizde boşalma hissi en sık görülen semptomlardı. Tüm hastaların cerrahi öncesi (32.7±7.8) ve postoperatif 6. ayda (64.08±7.8) LDSÖ değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark saptandı (p<0.001). Tüm hastaların cerrahi öncesi (2.37±1.2) ve sonrası (5.52±1.4) TADÖ skorları karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark saptandı (p<0.001). Allogreft ve

otogreft yapılan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası LDSÖ ve TADÖ değerleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da cerrahi tedavi öncesine göre anlamlı artış saptanırken, artış miktarları gruplar arası karşılaştırıldığında allogreft grubunda artış daha belirgindi (LDSÖ 30.27 ± 4.8 vs 24.43 ± 2.8 ; TADÖ 3.32 ± 1.1 vs 2.84 ± 0.8). Toplam 5 hastada komplikasyon görülmüş olup komplikasyon görülme oranı %4.1 olarak saptandı ve hepsi başarılı bir şekilde tedavi edildi.

Sonuç: ÖÇB rekonstrüksiyonunda hem hamstring otogreft uygulaması hem de allogreft uygulaması ÖÇB rekonstrüksiyon cerrahisi geçiren hastalarda LDSÖ ve TADÖ skorlarının iyileşmesinde etkili bir yöntemdir. Ayrıca, allogreft grubundaki iyileşme otogreft grubundaki iyileşmeye göre daha belirgindir.

Anahtar sözlükler: Ön çapraz bağ; tibialis anterior; hamstring

Introduction

Anterior cruciate ligament (ACL) injuries still remain an important health problem affecting the activities of daily living (ADL) and mobility adversely despite their early detection and appropriate treatment methods (1,2). Surgical treatment is indicated in active young athletes or in case of combined ligament injuries, meniscal lesions, instability of knee joint or pain not responding to the conservative treatments (3-5). In this context, different surgical methods have been described. Although different techniques such as primary or supportive suture repair of the ligament were defined, the accepted and established approach is the anatomical reconstruction with grafting (6-9).

There are mainly three types of grafting methods described in the literature, including allograft, autograft, and synthetic grafts. Yet synthetic grafts are not used because of poor clinical and surgical outcomes (3,6-9). Concerning the autografts; patellar tendon, hamstring tendon, and quadriceps tendon autografts are used. While faster recovery, being less painful and swelling and providing earlier/better joint range of motion (ROM) are the advantages of hamstring tendon autograft compared to patellar bone-tendon-bone (PBTB) graft, poorer fixation is the disadvantage. On the other hand, allografts are prepared by a series of processes such as freezing, drying, and irradiating of donor's patellar tendon or tibialis anterior tendon. The major disadvantages are the risk of communicable disease, slower recovery and fixation and higher costs (3,10).

Both allografts and autografts are frequently used in ACL reconstruction surgery and along

with the increase in clinical use, the number of studies and the level of evidence in this field are also increasing (3,5,6,8,10,11). However, the issues of how the construction should be done, advantages and disadvantages of allograft and autograft methods are still controversial. Accordingly, the aim of this study was to compare the impacts of hamstring tendon autografting and tibialis anterior allografting methods in ACL reconstruction surgery.

Patients and Methods

Study Design

This study was designed as a cross-sectional and retrospective trial. Patients who underwent ACL reconstruction surgery either with hamstring autografting or tibialis anterior allografting methods in our center were enrolled. Preoperative and postoperative 6th month data of the two methods were compared.

Approval was obtained from the hospital ethics committee for this study with the number 2017/23.

Participants

The inclusion criteria were;

- Patient who underwent ACL reconstruction surgery between the January 2012 and September 2017 in the Department of Orthopedics and Traumatology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital.
- Patients underwent tibialis anterior allografting or hamstring tendon autografting for primary reconstruction surgery
- Patients who don't have missing data as regards the preoperative and postoperative follow-up periods.

Patients who met any of the following criteria were excluded; patients who underwent surgery before the January 2012 or after the September 2017, reoccurrence cases, receiving ACL treatment with a technique rather than tibialis anterior allografting or hamstring tendon autografting, and having missing data during the follow-up period.

Surgical Technique

Preparation before the surgery

All surgical procedures were performed by the same physician. The patient was suspended in a supine position and the knee was lowered gently down to allow a ROM of 0-120 degrees (Figure 1A). Arthroscopic examination was performed before the graft was removed in all cases, confirming the ACL rupture (Figure 1B). Detected meniscus lesions or chondral lesions were treated at this time or after graft removal.

Preparation of hamstring tendon graft

After tuberosity tibia and pesanserinus fascia were palpated, a slight oblique 4-5 cm incision was carried out from 2 cm medial and 1 cm superior of tibial tuberosity. Gracilis and semitendinosus tendons were palpated under the fascia and dissected from the fascia with blunt dissection (Figure 1C). The gracilis and semitendinosus grafts obtained were wetted with saline and the musculoskeletal parts were cleaned with the aid of bisturia. The grafts were placed on the graft preparation board (Figure 1D). After the proximal and distal parts of the gracilis and semitendinosus tendons intertwined in opposite directions (i.e. the proximal of the gracilis was positioned distally to the semitendinosus, and the proximal of the semitendinosus was positioned distally), both tendons were fixed by using 2/0 vicryl.

Tibialis anterior allografting

Lifeling Tissue Bank® brand tibialis anterior allograft, which was prepared as fresh frozen according to American Association of Tissue Banks standards and approved by Food and Drug Administration, was used. Allografts were transferred by cold chain method in allograft-treated patients. It was stored in sterile conditions at +5 °C prior to operation. Then, when sufficient softness was achieved

Table 1. Knee Bracing Settings

Day	Knee Bracing Settings
0	Operation day
2	15 degrees
5	30 degrees
8	45 degrees
11	60 degrees
14	75 degrees
17	90 degrees
20	105 degrees
23	120 degrees
26	6x5 min maximum flexion without knee bracing
29	6x5 min maximum flexion without knee bracing
32	6x5 min maximum flexion without knee bracing

in the physiological saline, the graft preparation procedures were applied in the same manner.

Opening tibial tunnel, placing the graft, and fixation

After opening the femoral and tibial tunnels, the grafts were placed into the tunnel with a guide of wire (Figure 1E). Femoral fixation was done with transfix screw. Tibial fixation was done with biodegradable screw and staple (Figure 1F). Elastic bandage was applied and knee brace was recommended after surgery.

Rehabilitation Protocol Used After ACL Surgery in Our Clinic

- Controlled weight loading
- Quadriceps strengthening exercises
- Angle of the knee brace is set according to the Table 1.
- Complete weight loading at the 32nd day
- Third month light sports such as walking and 6th month heavy sports such as football.

Outcome Measures

Lysholm knee scoring scale (LKSS) was designed to evaluate patients after knee ligament injuries in 1982 and it comprises mainly 8 items. The original version of the questionnaire was English and it was adapted to Turkish in 2013. The Turkish version of the LKSS is valid and reliable (12). Tegner activity level scale (TALS) is a scale that

provides a standardized method of grading work and sporting activities. The TALS is scored from 0 point to 10 points. Sick leave or disability pension because of knee problems refers to the level 0 while competitive sports-soccer, football activities refer to the level 10 (13).

Statistical Analysis

The data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Inc, Chicago IL, USA) program. Descriptive data are given as mean, standard deviation, count (n), percentage (%). Categorical variables were compared using Chi Square Test. After checking the normal distribution with Kolmogorov Smirnov Test, Paired t test or Wilcoxon signed rank test was used for comparing baseline and post-surgery data. Between-group comparisons were administered using Student's t test or Mann Whitney U test. The confidence value of 95% was selected and p value of 0.05 or less was considered significant.

Results

A total of 121 patients (100 males, 21 females) with a mean age of 32.74 ± 7.82 years (ranges 19 to 52) were included. Demographical features of the groups are summarized in Table 2. No significant difference was observed between the groups in terms of age, gender, symptoms, and physical examination findings ($p > 0.05$ for all). Concerning the concomitant disorders with the ACL injury, cartilage and meniscal lesions were detected in 10 and 39 patients, respectively. Eight of 10 patients with cartilage lesions underwent debridement and two of them underwent microfracture surgery. Meniscal repair and partial menisectomy were applied to 12 and 15 patients for the medial meniscus lesions, respectively. Lateral meniscus repair was administered in 10 patients and partial menisectomy for lateral meniscus were carried out in two patients. There was no significant difference between the groups in terms of the concomitant knee lesions ($p > 0.05$). LKSS and TALS did significantly improve after the surgery compared to the

baseline values in both groups. When the change levels (delta values) were compared between the groups ($p < 0.01$), the increase was more prominent in the allografting group than the autografting group ($p < 0.05$) (Table 3).

Complications were seen only in 5 patients (4,1 %). Superficial tissue infection was seen in four patients and they were successfully treated with antibiotic therapy. Deep tissue infection was seen in one patient and was treated with an early arthroscopic surgery. While 115 patients (95%) reached the aimed postoperative results with standard rehabilitation program, six of the 44 patients (13,65%) in the autografting group required aggressive and prolonged rehabilitation program upon consulting to the department of physical and rehabilitation medicine.

Discussion

In this study, we aimed to compare the effectiveness of hamstring autografting and tibialis tendon allografting methods in ACL reconstruction surgery. There are two main findings of this study. First, both methods were effective in improving the LKSS and TALS. Second, the improvement levels were more prominent in the allografting groups.

Studies comparing hamstring autograft with allograft methods have been reported previously in the literature. Yang et al. (14) compared these two methods for ACL reconstruction in cohort design studies involving 175 patients. Although the allograft group showed increased laxity and immunologic response in the early postoperative period, both groups gave similar results in the long-term (mean one year) follow-up. Kaeding et al. (15) reported an increased risk of recurrent rupture in allografting compared with autografting in young adults who were followed-up for an average of 2 years. They found that the use of allografts was preferred by surgeons in relatively advanced level of injury and less active patients, with a reduction in the risk of recurrent ACL ruptures. Kim et al. (16) have shown that hamstring autografts showed better maturation than tibialis anterior

Table 2: Clinical and demographical features of allograft and autograft methods

Variables	Allograft (N=77)	Autograft (N=44)	P value
Age (year)	33.03±7.5	32.25±8.2	0.602
Age Distribution (year)			0.982
- <30	32 (41.6)	19 (43.2)	
- 31-40	31 (40.3)	17 (38.6)	
- >40	14 (18.1)	8 (18.2)	
Gender	65 (84.4)	35 (79.6)	0.496
- Male	12 (15.6)	9 (20.4)	
- Female			
Involvement Side	37 (48.1)	24 (54.5)	0.492
- Right	40 (51.9)	20 (45.4)	
- Left			
Symptoms			
- Pain	55 (71.4)	34 (77.2)	0.483
- Feeling of Instability	59 (76.6)	36 (81.8)	0.503
- Locking	22 (28.6)	12 (27.2)	0.878
Physical Examination Findings			
- Lachman's Test	72 (93.5)	34 (77.2)	0.349
- Anterior drawer test	65 (84.4)	40 (90.9)	0.489
- Pivot Shift Test	38 (49.3)	27 (61.3)	0.202
- Mc Murray Test	30 (38.9)	19 (43.1)	0.649
Cartilage			
- Debridement	4 (5.1)	4 (9.1)	0.408
- Microfracture	2 (2.5)	0 (0)	
Medial Meniscus			0.136
- Medial meniscus repair	5 (6.4)	7 (15.9)	
- Partial menisectomy	8 (10.2)	7 (15.9)	
Lateral Meniscus			
- Lateral meniscus repair	5 (6.5)	4 (9.1)	0.111
- Partial menisectomy	2 (2.6)	1 (2.2)	

- Categorical and continuous variables were compared using Chi Square test and Student's t test, respectively.
- The data are shown as mean ± standard deviation or n, (%).

Table 3: Lysholm Knee Scoring Scale and Tegner Activity Level Scale of the Allograft and Autograft Groups

Variables	Baseline	Post-treatment	Change Values	P value
LKSS				
- Allograft	62.44±8.7*	92.71±6.4	30.27±4.8	<0.001
- Autograft	66.95± 5.0*	91.39±5.2	24.43±2.8	
TALS				
- Allograft	2.38±1.3**	5.70±1.4	3.32±1.1	0.010
- Autograft	2.36±1.0**	5.20±1.4	2.84±0.8	

LKSS: Lysholm knee scoring scale, TALS: Tegner activity level scale

- Between-group changes were compared using Student's t test.
- Bold p values denote significance.
- * There was a significant difference between the groups regarding the preoperative LKSS values (p=0.002).
- ** No significant difference was observed between the preoperative TALS values between the groups (p=0.956).



Figure 1: Preoperative and Perioperative Images, Positioning of the patient (A), Arthroscopic imaging (B), Preparation of the graft (C), Prepared autograft (D), Placing the autograft (E), Placing U staple for tibial fixation (

allografts in retrospective cohort studies. Grassi et al. (17) Studies comparing hamstring autograft with allograft methods have been reported previously in the literature. Yang et al. (14) compared these two methods for ACL reconstruction in cohort design studies involving 175 patients. Although the allograft group showed increased laxity and immunologic response in the early postoperative period, both groups gave similar results in the long-term (mean one year) follow-up. Kaeding et al. (15) reported an increased risk of recurrent rupture in allografting compared with autografting in young adults who were followed-up for an average of 2 years. They found that the use of allografts was preferred by surgeons in relatively advanced level of injury and less active patients, with a reduction in the risk of recurrent ACL ruptures. Kim et al. (16) have shown that hamstring autografts showed

better maturation than tibialis anterior allografts in retrospective cohort studies. Grassi et al. (17) compared the surgical outcomes of graft selection in revision ACL reconstruction in their meta-analysis published in 2017. Autografts yielded better results in revision surgery with lower laxity and complication rates than allografts. However, allografts and autografts yielded similar results except for the irradiated allografts. The study results reported in the data vary according to the study population. In general, allografting methods shorten the surgery duration and make the rehabilitation easier. Lack of donor site morbidity is another disadvantage of autografting. In our center, we commonly use hamstring tendon graft and tibialis anterior allograft. We use the Lifeling Tissue Bank® brand tibialis anterior allograft, fresh frozen in compliance with the American Association of Tissue Banks standards,

approved by the Food and Drug Administration. Therefore we have compared these two methods in our study. According to our results, a significant improvement in LKSS and TALS values was observed in both graft groups after surgery compared with baseline, but when the change levels between groups were compared, the improvement in the allograft group was significantly higher. While an increase of 30.27 was observed in the allograft group for LKSS, an increase of 24.43 was observed in the autograft group. There was a mean increase of 3.32 in the allograft group and an increase of 2.84 in the autograft group.

Although different methods were described for femoral fixation, commonly used methods are endobutton and cross-pin methods. Price et al. (18) performed a randomized controlled trial comparing the endobutton and cross-pin methods in hamstring autografting. These two methods showed similar results during the 2 years of follow-up. The need for scoping for the endobutton application is a significant disadvantage of radiation exposure. For tibia fixation, the screw is an effective fixation material. Since there was noscopy in the operating room in our center and the cross-pin application showed very good stabilization, we used cross-pin for femoral fixation and screw-staple for tibia fixation in our patients. Bansal et al. (19) published a meta-analysis in 2017 to determine the risk of infection according to graft method after ACL reconstruction. They included 21 studies to compare hamstring or bone-patellar tendon-bone autograft after literature review. Allograft patients were excluded. Overall the infection risk was low in their report besides the infection rate was higher in the hamstring

autografting group. When we look at the complication rate between allograft and autograft groups, it is seen that allograft has less complication rate. Hemoglobin, postoperative pain, and limitation of knee flexion may develop in the donor area of autograft treated patients. These complications can affect postoperative functionality and rehabilitation process (18). In our study, complications were observed in 5 patients and the complication rate was 4.1%. Four patients developed superficial infection and were treated with antibiotic therapy. In one patient, deep tissue infection developed and was treated arthroscopically with early intervention. Although no specific test was used to evaluate the outcome of rehabilitation in our study, 6 patients who had autograft had pain, ROM limitation, prolonged and challenging rehabilitation program.

Limitations

We have some important drawbacks to this study. First, lack of the etiologic factors for the ACL rupture and time between the injury and operation is a limitation. The retrospective design is a limitation as well.

Conclusion

In the light of our results, both hamstring autografting and allografting methods seem to be effective in improving LKSS and TALS in ACL reconstruction. However, the improvement in the allograft group is more prominent than that of in the autograft group. However, in the autograft method, postoperative pain, donor-site morbidity, limitation in ROM can be seen and make the rehabilitation process challenging. Further studies comparing these two methods in prospective cohort designs are awaited

REFERENCES

1. Burnham JM, Wright V. Update on Anterior Cruciate Ligament Rupture and Care in the Female Athlete. *Clin Sports Med* 2017; 36:703-15.
2. Davies GJ, McCarty E, Provencher M, Manske RC. ACL Return to Sport Guidelines and Criteria. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2017..

3. Vundelinckx B, Herman B, Getgood A, Litchfield R. Surgical Indications and Technique for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Combined with Lateral Extra-articular Tenodesis or Anterolateral Ligament Reconstruction. *Clin Sports Med*. 2017; 36:135-53.
4. Karakoç Y, Atalay İB. The role of magnetic resonance imaging and clinical assessments in

predicting meniscal tear surgery. Eklem Hastalik Cerrahisi 2019; 30(2):85-90.

5. Muller B, Hofbauer M, Wongcharoenwatana J, Fu FH. Indications and contraindications for double-bundle ACL reconstruction. Int Orthop. 2013; 37:239-46.

6. Ozturk R. Do we have sufficient evidence of return-to-sports timing after anterior cruciate ligament reconstruction? Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences 2019; 27(3): 65-66

7. Atik OS. Autografts or allografts for anterior cruciate ligament reconstruction? Eklem Hastalik Cerrahisi. 2013; 24: 125.

8. Demirağ B, Ermutlu C, Aydemir F, Durak K. A comparison of clinical outcome of augmentation and standard reconstruction techniques for partial anterior cruciate ligament tears. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2012; 23:140-4.

9. Pujol N, Colombet P, Cucurulo T et al. French Arthroscopy Society(SFA). Natural history of partial anterior cruciate ligament tears: a systematic literature review. Orthop Traumatol Surg Res. 2012; 98: S160-4.

10. Freedman KB, D'Amato MJ, Nedeff DD, Kaz A, Bach BR Jr. Arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a metaanalysis comparing patellar tendon and hamstring tendon autografts. Am J Sports Med. 2003; 31: 2-11.

11. Ulucaköy, C., Yapar, A., Vural, A., Özer, H. Is iliac autogenous graft augmentation in medial open wedge high tibial osteotomies superior to no augmentation in terms of bone healing? Joint Diseases and Related Surgery, 2020; 31(2), 360.

12. Çelik D, Coşkunsu D, Kiliçoğlu O. Translation and cultural adaptation of the Turkish Lysholm knee scale: ease of use, validity, and reliability. Clin Orthop Relat Res. 2013; 471:2602-10.

13. Briggs KK, Kocher MS, Rodkey WG, Steadman JR. Reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm knee score and Tegner activity scale for patients with meniscal injury of the knee. J Bone Joint Surg Am. 2006; 88: 698-705.

14. Yang R, Deng H, Hou J, et al. Comparison of Knee Stability and Synovial Fluid Alterations in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction With a Hamstring Autograft or an Allograft. Orthopedics. 2017; 40: e892-e897.

15. Kaeding CC, Pedroza AD, Reinke EK, Huston LJ, Hewett TE, Flanigan DC; MOON Knee Group, Spindler KP. Change in Anterior Cruciate Ligament Graft Choice and Outcomes Over Time. Arthroscopy. 2017; 33:2007-14.

16. Kim SG, Kim SH, Kim JG, Jang KM, Lim HC, Bae JH. Hamstring autograft maturation is superior to tibialis allograft following anatomic single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017

17. Grassi A, Nitri M, Moulton SG, et al. Does the type of graft affect the outcome of revision anterior cruciate ligament reconstruction? a meta-analysis of 32 studies. Bone Joint J. 2017; 99-B: 714-23

18. Price, J. S., Till, S. H., Bickerstaff, D. R., Bayliss, M. T., Hollander, A. P. Degradation of cartilage type II collagen precedes the onset of osteoarthritis following anterior cruciate ligament rupture. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1999; 42(11), 2390-2398.

19. Bansal A, Lamplot JD, VandenBerg J, Brophy RH. Meta-analysis of the Risk of Infections After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction by Graft Type. Am J Sports Med. 2017 .

Corresponding author e-mail: onkoorto@outlook.com

Orcid ID:

Yaman Karakoç 0000-0002-8804-0140

Emre Özkanlağan 0000-0003-4703-3734

Doi: 10.5505/aot.2021.46873

Olgu Sunumu

Brenner Tumor of the Ovary Presented with Massive Acid and Mixed with Peritonitis Carcinomatosis

Masif Asit ile Prezente Olan ve Peritonitis Karsinomatoza ile Karışan Overin Brenner Tümörü

Mehmet Furkan Sağdıç¹, Mete Can Ateş², Bülent Aksel³¹SBÜ Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Ana Bilim Dalı, Konya³SBÜ Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Brenner tümörleri genellikle küçük olup asemptomatiktir ve tesadüfi olarak bulunurlar. Büyük tümörler palpabl kitle ya da ağrı gibi pelvik kitlelerin klinik bulgularını gösterirler. Klinik olarak görüntüleme yöntemlerinde birçok patoloji ile karışabilir. Örneğin; fibroma-tekoma gibi over tümörleri veya diğer overyan tümörlerle, tip 7 myom (saplı subseröz myom), kist hidatik, gastrointestinal sistem (gis) mezenkimal tümörleri, diğer gis neoplazileri vb. Görüntüleme yöntemlerinden biri olan bilgisayarlı tomografilerde (BT) solid komponent ve kalsifikasyon (geniş ve şekilsiz olabilmekte) içermesi haricinde, genellikle spesifik bulgulara sahip değildir(10). Görüntüleme yöntemleri, tümör boyutuyla beraber tümörün lokalizasyonunu belirlememizde ve cerrahi yaklaşımımızda katkıda bulunurlar. Overin nadir tümörlerinden olan Brenner tümörünün preoperatif teşhisindeki zorluk karın içi diğer patolojilerle karışabilmesine sebep olmaktadır. Bu yüzden tanı için her zaman diagnostik yöntemler (laparoskopi, ultrason eşliğinde biyopsi vs.) ya da açık cerrahi prosedürler ile histopatolojik değerlendirme gereklidir. Vakamızın tomografi raporunda ayırıcı tanıda birden fazla patoloji ve yaygın asit görünümü belirtildiğinden ayırıcı tanıda diagnostik laparoskopi ön plana alındı. Vakamız geniş kistik alanlar içeriyordu bu sebeple masif asit ve over ca ile karıştı. Diagnostik laparoskopi ile ayırıcı tanıya varılabildi. Genç hastalarda bu tip patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, Brenner tümörü, Peritonitis karsinomatosa

ABSTRACT

Brenner tumors are usually small, asymptomatic, and found incidentally. Large tumors show clinical signs of pelvic masses such as palpable mass or pain. Clinically, it can be confused with many pathologies in radiological imaging such as fibroma, tecoma or other ovarian tumors, type 7 myoma (stalked subserous myoma), hydatid cyst, gastrointestinal (GI) mesenchymal tumors, and other GI neoplasms. In computed tomography scans (CTs), they usually do not have specific findings except that they contain solid components and calcification (which can be large and amorphous) (10). Imaging methods help us to determine the location of the tumor together with tumor size, and our surgical approach. The difficulty in pre-operative diagnosis of Brenner tumor, which is one of the rare tumors of the ovary, causes it to be confused with other intra-abdominal pathologies. Therefore, it is required to evaluate them histopathologically with diagnostic methods (laparoscopy, ultrasound-guided biopsy, etc.) or open surgical procedures. Since more than one possible pathologies and diffuse ascites appearance were stated in the CT report of our case, diagnostic laparoscopy was preferred for differential diagnosis. The mass in our case contained large cystic areas, so it was confused with massive acid and ovarian cancer. Diagnosis achieved through diagnostic laparoscopy. These pathologies must be considered in young patients.

Keywords: Over cancer, Brenner tumor, peritonitis carsinomatosis

Giriş

Transizyonel hücreli over tümörleri olarak da bilinen Brenner tümörleri, ovaryan epitelden köken alır ve benign ovaryan epitelyal tümörlerin yaklaşık %5'ini oluştururlar. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Brenner tümörlerini benign, borderline ve malign olmak üzere 3 sınıfa ayırmıştır(1). Bu tümörlerin büyük kısmı (%95) benign sınıfında yer alırken, %5'i borderline, %1'den azı maligndir(2). Brenner tümörlerinde ilk vaka MacNaughton-Jones tarafından 1898 yılında bildirilmiş ancak ilk defa 1907 de Fritz Brenner tarafından tanımlanmıştır(3). Bu tümörler genellikle küçük kistler içeren solid yapılar olup, bazen büyük kistik oluşumlarla karşımıza gelebilmektedir. Tipik olarak unilateral tümörler olup, bu hastaların önemli bir kısmı tesadüfi olarak saptanmaktadır (1). Büyük tümörlerde çoğu zaman malignite ya da müsinöz kistadenom gibi overin diğer tümörleri ile birlikteliği beklenmektedir. Brenner tümörleri hormonal olarak inaktif olmalarına rağmen literatürde steroid hormon üreten Brenner tümörleri bildirilmiştir. Yine kadınların %4-14'ünde endometrial hiperplazi ile eşlik etmektedir (4, 5). Bu tümörlerin klinik prezentasyonları gastrointestinal sistem tümörleri, myom ve diğer over tümörleri vs. ile karışabileceğinden preoperatif teşhisinde klinik muayenenin iyi yapılması ve görüntüleme yöntemlerinden yardım alınması önemlidir.

Olgu sunumu

24 yaşında kadın hasta asit etiyojisi araştırılması amacı ile hastanemize yönlendirildi. Ek hastalığı, ilaç kullanım hikayesi, geçirilmiş operasyonu ve doğum öyküsü yoktu. Dış merkezde yapılan USG'si batın içerisinde yaygın 15cm'ye ulaşan serbest sıvı olarak raporlanmıştı. Hastanın tümör belirtileri; CA-125:41,3; CA-19-9: 188,9 yüksek olarak görüldü. Çekilen ıv kontrastlı bilgisayarlı tomografisinde batın içerisinde en geniş yerinde 15cm'ye ulaşan serbest sıvı, sol over lojunda 42x43mm boyutunda, içerisinde milimetrik boyutta kalsifikasyonların ve yer yer nekroz alanlarının izlendiği santralinde kistik patern gösteren kitle lezyonu (sol over

seröz adenoca?), batın sağ üst kadranda 52x69mm boyutunda batın sağ alt kadranda 57x49mm boyutunda ve komşuluğunda 25x24mm boyutunda içerisinde yer yer septasyonların bulunduğu bir kısmının cidarında noduler kalsifikasyonlar izlenen kitle lezyonu (psödomiksoma peritonei?, kist hidatik?, mezenşimal tumor?) izlendi. Hastanemizde uygulanan üst gis endoskopisi normal olarak raporlanmıştı ve kolonoskopisinde sigmoid kolona dıştan bası mevcuttu diğer segmentler normal olarak izlendi. Hastanemizde alınan batın sitolojisi benign olarak raporlanması üzerine hastaya diyagnostik laparoskopi planlandı. Eksploasyonda asit izlenmedi. Tüm batını dolduran yaklaşık 15x20 cm sağ overde solid komponenti de bulunan kistik oluşum izlendi. Sol overde makroskopik olarak teratom ile uyumlu 4x3 cm kistik oluşum izlendi. Batın içi bulaş olmaması amacıyla operasyona açık olarak devam edilmesine karar verildi. Pfannenstiel insizyon ile batına girildi. Sağ over kaynaklı olduğu izlenen solid ve kistik komponentler içeren kitlesel lezyon batın dışına alındı. Etrafına kompresler serilerek kist içeriği aspire edildi. Ardından sağ infundibulopelvik ligament ve sağ ligamentum ovarii proprium tutuldu, bağlandı kesildi. Sağ salpingooferektomi yapıldı. Ardından sol overde mevcut kistik oluşum açılarak içerisinde mevcut kıl ve kist içeriği boşaltıldı. Kist duvarıyla beraber eksize edilerek kistektomi uygulandı. Asit sitolojisi alındı. Hastanın postoperatif patolojisi sağ over brenner tümörü ve sol overden eksize edilen kist patolojisi matür kistik teratom olarak raporlandı. Operasyona ait batın sitolojisi benign olarak raporlandı. Hastada post-op dönemde komplikasyon izlenmedi. Post-op 3.gününde taburcu edildi.

Tartışma

Over yüzey epitelyum tümörleri, overin en sık rastlanan tümörleridir. Kendi içinde benign, borderline ve malign olarak alt gruplara ayrılırlar. Bu epitelyal tümörler içinde en nadir görülenlerinden biri overin Brenner tümörleridir. Brenner tümörlerinin kökeni net



Resim 1. Kitlenin operasyon görüntüsü

olarak bilinmemektedir. Bu tümörler için en yaygın kabul edilen teori over yüzey epitelinin metaplazisi veya pelvik mezotelde transizyonel hücre metaplazisine bağlı olarak tümör hücrelerinin ortaya çıkması şeklinde olmuştur(6). Bu tümörler her yaşta görülebilmekle beraber çoğunluğu 3. ve 7. dekatlar arasında görülmekte olup en sık 5. dekatta görülmektedir (7). Overlerdeki birçok yüzey epitelyum neoplazisinin ortak bulgularından biri radyolojik çalışmalarda görülebilen kistik değişikliklerin olmasıdır. Brenner tümörleri mikrokistik olarak da tanımlanan genellikle küçük kistik yapılara sahiptir (8). Geniş kistik alanlar genellikle borderline veya malign Brenner tümörleri ile ilişkilidir ve benign Brenner tümöründe büyük, kabaca görülebilen kistik yapıyla karşılaşmak çok nadirdir. Benign Brenner tümörlerinde geniş kistik yapının en sık ortak sebebi müsinöz kistik bir tümör varlığıyla ilişkili olmasıdır(9). Overin yüzey epitelinin neoplazilerinde kalsifikasyonlar görülebilmektedir. Bu da radyolojik olarak saptanabilmektedir.

Brenner tümörleri genellikle küçük olup asemptomatiktir ve tesadüfi olarak bulunurlar. Büyük tümörler palpabl kitle ya da ağrı gibi pelvik kitlelerin klinik bulgularını gösterirler. Klinik olarak görüntüleme yöntemlerinde fibroma-tekoma gibi over tümörleri veya

diğer ovaryan tümörlerle, tip 7 myom (saplı subseröz myom), kist hidatik, gastrointestinal sistem (gis) mezenkimal tümörleri, diğer gis neoplazileri vb. ile karışabilir. Görüntüleme yöntemlerinden biri olan bilgisayarlı tomografilerde (BT) solid komponent ve kalsifikasyon (geniş ve şekilsiz olabilmekte) içermesi haricinde, genellikle spesifik bulgulara sahip değildir(10). Görüntüleme yöntemleri, tümör boyutu ve tümör miktarıyla beraber tümörün lokalizasyonunu belirlememizde ve cerrahi yaklaşımımızda katkıda bulunurlar.

Overin nadir tümörlerinden olan Brenner tümörünün preoperatif teşhisindeki zorluk karın içi diğer patolojilerle karışabilmesine sebep olmaktadır. Bu yüzden tanı için her zaman diagnostik yöntemler (laparoskopi, ultrason eşliğinde biyopsi vs.) ya da açık cerrahi prosedürler ile histopatolojik değerlendirme gereklidir. Vakamızın tomografi raporunda ayırıcı tanıda birden fazla patoloji ve yaygın asit görünümü belirtildiğinden ayırıcı tanıda diagnostik laparoskopi ön plana alındı. Vakamız geniş kistik alanlar içeriyordu bu sebeple masif asit ve over kanseri ile karıştı. Diagnostik laparoskopi ile ayırıcı tanıya varılabildi. Genç hastalarda bu tip patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Referanslar

1. Zheng R, Heller DS. Borderline Brenner tumor: a review of the literature. Archives of

pathology & laboratory medicine. 2019;143(10):1278-80.

2. Aslan F, Paksoy S, Altun E. Overin benign brenner tümörü: rastlantisal bir tani. Balıkesir Medical Journal. 2017;1(1):9-14.
3. Lakshmi Vemavarapu M, Houda Alatassi, MD1, and Mana Moghadamfalahi, MD1. Unusual Presentation of Benign Cystic Brenner Tumor With Exuberant Psammomatous Calcifications. International Journal of Surgical Pathology. 2011;19(1):120-2.
4. Yamamoto R, Fujita M, Kuwabara M, Sogame M, Ebina Y, Sakuragi N, et al. Malignant Brenner tumors of the ovary and tumor markers. Japanese journal of clinical oncology. 1999;29(6):308-13.
5. Gezginç K, Karatayli R, Yazici F, Acar A, Celik C, Çapar M, et al. Malignant Brenner tumor of the ovary: analysis of 13 cases. International journal of clinical oncology. 2012;17(4):324-9.
6. Tsikouras P, Galazios G, Romanidis K, Pinidis P, Liberis A, Giatromanolaki A, et al. Brenner tumour of the ovary--an incidental histological finding. European Journal of Gynaecological Oncology. 2016;37(2):267-9.
7. Eble JN, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs: IARC; 2003.
8. Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract: Springer Science & Business Media; 2013.
9. Baker PM, Young RH. Brenner tumor of the ovary with striking microcystic change. International journal of gynecological pathology. 2003;22(2):185-8.
10. Moon WJ, Koh BH, Kim SK, Kim YS, Rhim HC, Cho OK, et al. Brenner tumor of the ovary: CT and MR findings. Journal of computer assisted tomography. 2000;24(1):72-6.

Corresponding author e-mail: m.f.sagdic@gmail.com

Orcid ID:

Mehmet Furkan Sağdıç 0000-0002-3598-1625

Mete Can Ateş 0000-0002-7977-2526

Bülent Aksel 0000-0002-2498-664X

Doi: 10.5505/aot.2021.05657

Özgün Çalışma

Hodgkin Lymphoma Treatment; What Has Changed in the Last 30 Years

Hodgkin Lenfoma Tedavisi; Son 30 Yılda Neler Değişti

Mehmet Faik Çetindağ
Medipol Mega Üniversite Hastanesi İstanbul

ABSTRACT

Introduction: In this study, based on the Hodgkin lymphoma thesis made in 1990, current developments in Hodgkin lymphoma diagnosis, imaging and treatment are examined with case samples. Changes in treatment indication in the last 30 years, shrinkage in radiotherapy treatment areas and radiotherapy dose reductions are evaluated comparatively, taking into account historical processes.

Methods: The demographic and clinical characteristics of the patients whose treatment was completed in the radiotherapy clinic of Ankara Numune Hospital between 1985-1990 will be summarized and the current imaging methods and treatment approaches at that time are compared with current approaches.

Results: The data of 60 cases treated with the diagnosis of Hodgkin lymphoma in Ankara Numune Hospital between 1985-1990 are analyzed. The median age was 31. Histologic types and stages are distributed evenly between the groups. The initial involvement areas are such that; 34 cases start in the cervical-supraclavicular region (56%), eight in inguinofemoral (13%), seven in axillary (11%), five in mediastinal (8.2), three in the abdominal (5.3%), two in the tonsillar (3%), one in primary cerebral. Diseases that initiated under the diaphragm were 18% of the total. Mixcellular type constituted the most common group. In the 1980s, the standard treatment method for Stage IA and II A Hodgkin lymphoma was Sub Total Lymphoid Irradiation (Mantle, Inverted Y). In this period, the most advanced technique used in Hodgkin lymphoma imaging was Bi-Pedal Lymphangygraphy, while FDG PET-CT is the primary imaging method today. In this study, the number of recurrent patients is to be found 6 out of 58 who received radiotherapy. Four of them were outside the field, and two were within.

Discussion and conclusion: The excessive number of out of field recurrences, side effects such as growth and development retardation, cardiac problems, and increase in secondary cancers caused (especially in the childhood age group) by wide-field radiotherapy applications; led researchers to seek new treatment modalities. Nowadays, applications of radiotherapy with reduced size and decreased dose combined with better chemotherapy practices. While improvements in both chemotherapy and radiotherapy techniques have increased the 5-year life above 90%, morbid side effects have remained anecdotal in historical articles.

Keywords: Hodgkin lymphoma, radiotherapy, chemotherapy

ÖZET

Giriş ve amaç: Bu çalışmada 1990 yılında yapılmış Hodgkin lenfoma tezinden yola çıkılarak günümüzde HL tanı, görüntüleme ve tedaviindeki güncel gelişim vaka örneklemeleri ile incelenecektir. Son 30 yıldaki tedavi endikasyonu değişimleri, radyoterapi tedavi alanlarındaki küçülmeler ve radyoterapi doz düşümleri tarihsel süreçler dikkate alınarak karşılaştırmalı olarak değerlendirilecektir.

Yöntem ve gereçler: Yazarın 1985- 1990 yılları arasında Ankara Numune Hastanesi Radyoterapi Kliniğinde tedavisi tamamlanan hastaların demografik ve klinik, özellikleri özetlenecek ve o tarihteki güncel görüntüleme yöntemleri ve tedavi yaklaşımları, günümüzdeki yaklaşımlarla kıyaslanacaktır.

Bulgular: 1985-1990 yılları arasında Ankara Numune Hastanesinde Hodgkin lenfoma tanısı ile tedavi edilen 60 vakanın verileri incelenmiştir. Ortanca yaş 31 olarak bulundu. Evre ve histolojik tip grupları arasında eşit olarak dağılmıştı. Başlangıç tutulum alanları; servikal-supraklavikular bölge 34 vaka (% 56), inguinofemoral 8 vaka (%13), aksiller 7 vaka (%11), mediastinal 5 vaka (%8,2), abdominal 3 vaka

(% 5,3), tonsil 2 vaka (%3), primer beyin 1 vaka olarak görüldü. Diafram altı başlayan vakalar totalin % 18 lik bölümüydü. Miks sellüler tip en çok görülen gurubu oluşturdu. Bin dokuz yüz seksenli yıllarda Evre IA ve II A Hodgkin lenfoma da standart tedavi şekli Sub Total Lenfod Işınlama (Mantle, Inverted Y) idi. Bu dönemde Hodgkin lenfoma görüntülemesinde kullanılan en gelişmiş yöntem Bi-Pedal Lenfanjigrafi iken günümüzde FDG PET-CT primer görüntüleme yöntemidir. Bu çalışmada radyoterapi alan 58 hastanın 6 sında yinleme olmuştur. Yinelemelerin 4 ü alan dışı, 2 si alan içi olarak raporlanmıştı **Tartışma ve sonuç:** Alan dışı nükslerin fazlalığı ve geniş alan radyoterapi uygulamalarının özellikle çocukluk yaş grubunda oluşturduğu büyüme gelişme gerilikleri, kardiyak sorunlar, ikincil kanserlerin artışı gibi yan etkiler araştırmacıları yeni tedavi şekilleri aramaya yöneltmiştir. Günümüzde giderek boyut olarak küçülmüş ve dozu azaltılmış radyoterapi uygulamaları iyi kemoterapi uygulamaları ile eşleştirilmiştir. Hem kemoterapideki iyileşmeler hem de radyoterapi tekniğindeki gelişmeler 5 yıllık yaşamı %90 seviyelerinin üzerine çıkarırken morbid yan etkiler tarihsel makalelerde anekdot olarak kalmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, radyoterapi, kemoterapi

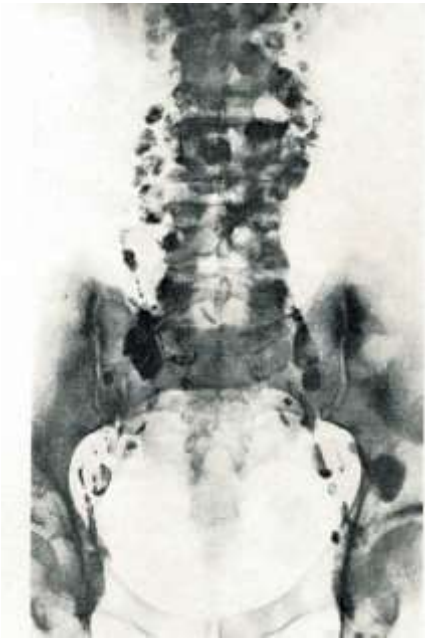
Giriş:

Bu çalışmada 1990 yılında yapılmış uzmanlık tezi temel alınarak, aynı yazarın tarihsel süreç içerisinde Hodgkin lenfoma (HL) radyoterapi (RT) uygulamalarındaki gelişimi irdelenecektir. HLRT uygulamaları geniş alanlardan; [Total Lymphoid Irradiation (TLI), Sub-Total Lymphoid Irradiation (STLI), (Extended Mantle, Mantle, Inverted Y, para-aortik+ dalak)], dar alanlara; (Involved Field (IFRT), Involved Site RT (ISRT), Involved Lymph Node RT (ILNRT)] evrim geçirmiştir. Immunofenotipik özelliklerin rutine girmesi ile 4 alt tipi olan klasik sınıflamaya; (Lenfosit fakir, lenfosit zengin, nodüler sklerozan, miksellüler), ek CD 30 – CD 45, CD 45 + CD 20 + CD 79a + özelliklere sahip ikinci bir grup; (nodüler lenfosit baskın HL) eklenmiştir. Klasik HL’da bugün için kabul edilen tedavi kemoterapi (KT) sonrasında ISRT ve INRT ile sınırlanmıştır. Nodüler lenfosit baskın HL sadece RT ile tedavi edilebilir. HL’nın önceden tahmin edilebilir bir şekilde sıralı lenf nodu bölgelerini tutacağı varsayımından hareketle, geçmişte evre IA ve IIA hastalar KT almadan sadece TLI veya STLI ile tedavi edilmişlerdir. Günümüzde HL %90’ların üzerinde kür şansına sahip olup yeni çalışmalar kür şansını artırmaktan çok yan etki ve toksisiteyi azaltmak üzerine bina edilmektedir (1-4). Çocukluk çağında radyoterapinin geri dönüşü olmayan hasarlara, büyüme gelişme geriliklerine ve ikincil kanserlere yol açacağı bilindiğinden düşük doz RT ile kemoterapi kombinasyonları

erişkin yaş grubuna göre çocukluk yaş grubunda çok daha erken yol almıştır.

Bulgular:

Yazarın 1990 yılında yaptığı bitirme tezinde 1985-1990 yılı arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tedavi edilen HL tanılı 60 hasta incelenecektir. Hastaların 23’ü kadın ve 37’si erkek idi. Erkek kadın oranı 1.6/1 olarak bulundu. Yaş dağılım grafiğindeki pik 20-30 yaş grubunda görüldü (vakaların %21) ve ortanca yaş 31 olarak bulundu. Dikkati çeken diğer bir grup 0-10 yaş grubu idi. Tüm vakaların %10’u bu grup içinde yer aldı. 30-40 yaş grubu %16 ve diğer dekatlarda 60 yaşına kadar %7-10 arasında dengeli bir şekilde dağılmıştı. Histopatolojik dağılım önemli bir özellik arz etmemektedir. Miksellüler tip %27, lenfosit zengin tip %21,6, nodüler sklerozan tip %21,6 ve lenfositten fakir tip %7 oranında yer almaktadır. Lenfosit fakir tip erkeklerde 6/1 oranında bariz şekilde fazla idi. Vakaların evrelere göre dağılımı Evre I %21, Evre II %30, Evre III %21,6, Evre IV %26,6 olarak bulundu. Vakaların 12’sinde B semptomları saptandı (%29). İleri evrelerde B semptomları daha sıklıkla görüldü. İleri evrede erkek kadın oranı 13/3 gibi dikkat çekici idi. Tutulum ve başlangıç bölgeleri incelendiğinde servikal-supraklavikular bölge 34 vaka (%56), inguinofemoral 8 vaka (%13), aksiller 7 vaka (%11), mediastinal 5 vaka (%8,2), abdominal 3 vaka (% 5,3), tonsil 2 vaka (%3), primer beyin bir vaka olarak görüldü. Diafram altı



Şekil 1 Bipedal lenfanjiografi ile Hodgkin lenfoma pelvik-paraaortik tutulumu

başlayan vakalar totalin % 18'lik bölümünü oluşturdu ve miksellüler tip baskın olarak bu grupta yer aldı. Noduler sklerozan tip vakaların %23'ünü oluşturdu ve primer mediastinal başlangıçlı olması dikkat çekici idi. Organ tutulumları irdelendiğinde dalak 11 vaka (%18,4), akciğer 7 vaka (%11,6) karaciğer 5 vaka (%8,4), kemik iliği 2 vaka (%3,3), kemik metastazı, tiroid invazyonu ve beyin tutulumu birer vakada izlenmiştir. 1985-1990 yılları arasında en değerli evreleme yöntemi olarak bipedal lenfanjiografi (Şekil 1), evreleme laparotomisi ve karaciğer dalak sintigrafileri kullanılmakta iken komputeze toraks ve abdominal tomografilere ulaşmak çok sınırlı vakalarda mümkün olmakta idi. Akciğer tutulumunda toraks tomografileri ve ön arka ve yan akciğer grafileri yararlı olmuştur. Dalak tutulumu 3 vakada evreleme laparotomisi ile histopatolojik olarak, 2 vakada karaciğer-dalak sintigrafisi yardımı ile konulmuştur. Karaciğer tutulumları da sintigrafi, ultrason, laparotomi ve tomografi bulgularıdır. Tiroit ve beyin tutulumları histopatolojik tanıdır. 60 hastanın 58'ine RT uygulanmıştır. 27 vaka sadece RT ile tedavi edilirken (%50), 23 vaka çeşitli KT kombinasyonları ile birlikte RT almıştır (%43). Radyoterapi dozu 13-40 Gy

Skor	Pet/CT sonucu
1	Tutulum yok (no uptake)
2	Tutulum ≤ mediasten
3	Tutulum > mediasten < karaciğer
4	Tutulum karaciğerden hafifçe fazla
5	Tutulum karaciğerden oldukça fazla ve/veya yeni lezyon varlığı

Tablo 1 PET/CT Deauville kriterleri

arasında değişmekte olup ortalanca 36 Gydir. Kalan 2 vaka sadece KT almıştır. TLI olarak kabul edilen vakaların büyük kısmı patchwork (yama işi) olarak bilinen küçük birçok alanın toplamı şeklinde uygulanmıştır. TLI yapılan vaka sayısı 9 dur. Tutulmuş alan ve dalak ışınlaması yapılan vaka sayısı 32'dir. 12 vakada mantle, 5 vakada ters Y tedavi şekli uygulanmıştır. Kemoterapi uygulanan hastalarımızda 3 MOOP, 17 COPP, 4 ABVD protokolü uygulanmıştır.

Erken yan etkiler 15 vakada ciddi nötropeni, 7 vakada II. derece radyodermatit, 3 vakada ciddi enfeksiyon, 2 vakada varisella zoster (zona) enfeksiyonu, bir vakada yaygın herpetik lezyonlar, bir vakada özafajit, olarak raporlanırken; geç yan etkiler bir vakada periferik sinir paralizi, bir vakada lösemik transformasyon, bir vakada testiste kronik lenf ödem, bir vakada malign lenfoma dönüşümü olarak kayda alındı. Lösemik dönüşüm olarak raporlanan hasta RT almamıştı ve ABVD KT'sinin 8. ayında bu dönüşüm gerçekleşti ve hasta kaybedildi. Transfüzyon gerektiren hasta sayısı 8 olup kombine tedaviler sırasında 3 hasta enfeksiyon sonucu kaybedilmiştir. Servikal, mediasten ve aksilla tutulumlu bir hastamız 20 haftalık gebe idi. Tüm batin kurşun koruması ile tutulmuş alan 13 Gy uygulandı. Yapılan hesaplamada fetüs dozunun 2 cGy altında olduğu belirtildi.

Hastalık yinelemesi görülen 6 hastanın 4 ünde nüks alan dışı ve 2 sinde alan içi idi. Nüks görülen hastaların 2'si akciğer komplikasyonlarından, 1'i ise yaygın HL tutulumu ve çoklu organ yetmezliğinden kaybedilmiştir. Diğer 3 vaka değişik tedavi modaliteleri ile tekrar remisyona girmiştir.

Risk faktörleri	GHSB	EORTC	NCCN
Yaş		> = 50	
Histoloji			
ESR ve B semptomları	>50 eğer A semptom var ise; >30 eğer B semptom var ise	>50 eğer A semptom var ise; >30 eğer B semptom var ise	>50 veya herhangi bir B semptom varlığı
Mediastinal kitle genişliği	MMR (mediastinal kitle oranı) >0,33	MTR (mediastinal torasik oran, genellikle en geniş yer T5-60) > 0,35	MMR > 0,33
Nodal tutulum sayısı	>2	>3	>3
Ekstra lenfatik tutulum	Herhangibiri nin varlığı		
Büyük hacimli tümör			>10 cm

Tablo 2 Klasik HL kötü prognoz risk faktörleri. GHSB, EORTC, NCCN çalışma grupları

Hasta izlemi ortalama 30 ay idi (en az 2 ay en fazla 72 ay). İzlem sırasında 10 hasta yaşamını yitirdi (%16,6). Halen tedavileri devam eden 3 vaka dışında 47(%78,3) hasta remisyondadır.

Tanı ve Görüntüleme:

HL tanısı eksizyonel biopsi (tercih edilir) veya kor biopsi ile konabilir. İnce iğne aspirasyon biopsisi yetersizdir(1-4). Tanı konulduktan sonra tüm ilgili branşların hastayı birlikte görüp değerlendirmeleri gerekir. Ulaşılabiliirse kontrastlı tomografilerin yanı sıra PET/CT ve özel durumlarda PET/MRG, mümkünse radyolojik kalite standartlarında kontrastlı BT ve MRG ile birlikte elde edilmelidirler. PET/CT için Deauville kriterleri Tablo 1 de verilmiştir (Tablo 1 PET/CT Deauville kriterleri). Bu kriterlere HL ile uğraşan hekimlerin aşına olması gerekmektedir. İlk görüntülerin radyoterapi planlama pozisyonlarında elde edilmesi kemoterapi sonrası tutulmuş alan ve lenf nodlarının planlama tomografisi ile yapılacak

füzyonlarında kolaylık ve tedavi alan doğruluğu sağlayacaktır. Bunun için klinikler arası iyi koordinasyon ve işbirliği içinde protokoller hazırlaması şarttır. İyi fizik muayene yapılmalı, B semptomları sorgulanmalı, KCFT, LDH, CBC rutin olarak istenmelidir. Özellikle doğurganlık çağı öncesi vakalarda fertilitiyi koruyucu aktif ve pasif önlemler alınmalı ve hasta ve hasta sahipleri konu hakkında açık ve detaylı olarak bilgilendirilmelidir (5).

Risk Faktörleri:

Erken evre (I ve II) HL risk faktörlerinin tanımı üzerine tam bir konsensus olmamasına karşın üç ana çalışma grubu, GHSB (German Hodgkin Study Group), EORT (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), NCCN (National Comprehensive Cancer network) ufak tefek ayrımlarla HL hastalarını daha kolay tedavi edilebilir (favorable) ve tedaviye daha dirençli grup (unfavorable) olarak ikiye ayırmışlardır. Tablo 2 de gösterilmiştir.

	Ann Arbor	EORTC	GHSB
Sağ servikal /supraklavikular alan			
Sağ infaklavikular / subpektoral alan			
Sağ aksilla			
Sol servikal /supraklavikular alan			
Sol infaklavikular / subpektoral alan			
Sol aksilla			
Mediasten			
Sağ hilus			
Sol hilus			
Toplam	9	5	5

Tablo 3 Lenf nodu bölgelerinin çeşitli çalışma gruplarına göre ayrışması

İleri evre hastalıkta kullanılan IPS (International Prognostic Score) skoru sisteminde her bir faktör 1 sayısı kabul edilerek hesaplanır (6);

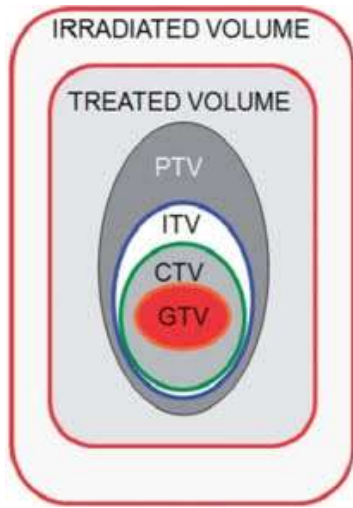
- Albümin < 4 g/dl,
- Hemoglobin <10.5 g/dl,
- Erkek cinsiyet,
- Yaş >= 45,
- evre 4 hastalık,
- lokosit sayısı > 15000,
- Lenfosit sayısı > 600 veya beyaz küre sayısının % 8 inden az olması

Lenf nodu bölge tanımlarında da Ann Arbor sınıflaması ve EORTC ve GHSB arasında farklılıklar vardır. EORTC infraklavikular ve subpektoral alanları aksillaya dahil ederken, GHSB bu alanları servikal bölgeye dahil ediyor. Hem EORTC hem de GHSB hiler lenf nodlarını ayrı alan olarak belirtmeyip tek mediasten bölgesi tanımlıyor(1-4) Tablo 3.

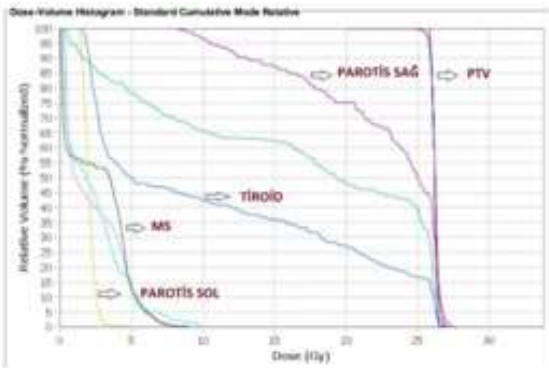
Tedavi şekilleri:

İki boyutlu RT:Üç boyutlu planlamalar öncesi konvansiyonel simülatör cihazları ile kemik referans noktaları üzerinden yapılan alan belirlemeleri ile uygulanan RT. Doz ölçümleri santral aks denilen tek merkez noktada yapılır ve tümörde oluşan doz değişimleri tahminen bilinirdi.

3-D Konformal: Radyoterapi: Konformal kelime anlamı saran sarmalayan demektir. Radyoterapi hedef hacimleri ICRU 62 de tanımlanmıştır. (Şekil 2) Tomografi cihazlarının RT planlama alanına girmesi ile tümör hacimleri daha iyi belirlenip çok alanlı tedavi planlamaları sayesinde target hacimler daha iyi kapsanır olmuşlardır. Bu planlamalarda 3-boyutlu olarak reçete edilen dozun hedef hacmi kapsayıp kapsamadığı Doz Volüm Histogramları (DVH) denilen bir eksen de hedef ve kritik organ hacmini diğer eksen de dozu gösteren iki boyutlu grafiklerde izlenebilirler. (Şekil 3) Konformal tedavi tekniği ile 1,8x12 frk da 21,6 Gy ışınlanan hastanın Doz Volum Histogramı. ISRT-Involved Site RT, YART: Yoğuluk Ayarlı RT IG-IMRT: Image Guided Intensity Modulated RT) Yoğuluk Ayarlı Radyoterapi (YART-IMRT): Çoklu alanların optimizasyonu sayesinde target volümler çok daha iyi kapsanırken kritik organ dozları da istenilen düşük seviyelerde tutulabilmektedir. Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (IGRT): Tedavi edilen bölgenin her tedavi seansı öncesi elde edilen üç boyutlu görüntüleri ile planlamadan gelen görüntüler karşılaştırılarak eşleştirme yapıp tedavinin doğru hedeflere

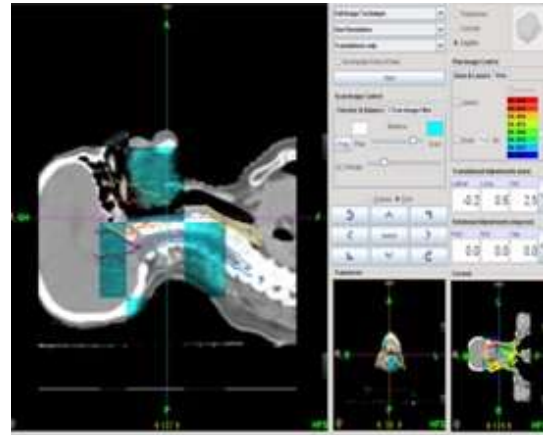


Şekil 2. ICRU 62 de tanımlanan hedef hacimler
GTV: Gros Tümör Volüm, CTV: Klinik Target
Volüm, ITV: İnternal Target Volüm, Planlanan
Target Volüm, TV: Tedavi Edilen Volüm, IR:
Işınlanan Volüm

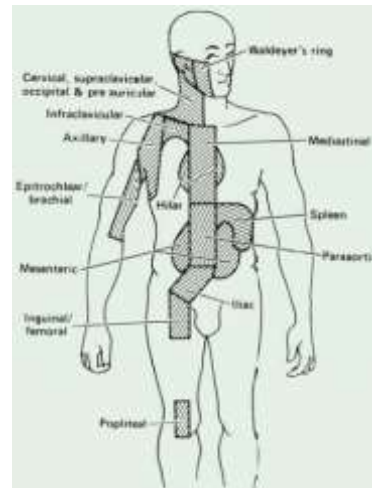


Şekil 3 Erken evre HL tutulmuş alan sağ boyun
YART (IG-IMRT)

yönlendirebilmesi işlemidir. (Şekil 4)
Radyoterapi planlamalarının doğru bir şekilde yapılabilmesi için tanı anında elde edilmiş olan PET/CT, kontrastlı boyun, torakal ve tüm batın tomografileri şarttır. Bu görüntüler steroid bile başlanmadan, mümkünse radyoterapi planlamalarına benzer pozisyon verilerek elde edilmelidir. Evreleme aşamasında PET/BT'nin tartışmasız üstünlüğü vardır (8-11). Tedavi eden ve görüntü sağlayan klinikler arasında PET/BT ve tomografi çekimleri için daha önceden yapılmış protokoller doğru füzyon yapmanın dolayısı ile tutulmuş alanların çok daha iyi belirlenmesi için anahtar rolündedir.



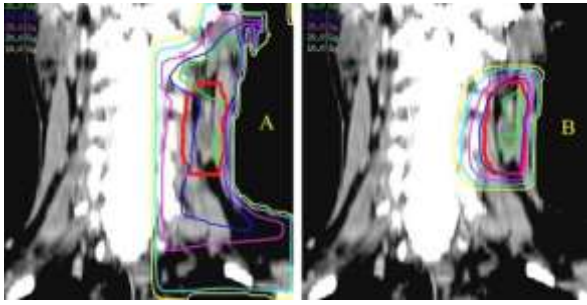
Şekil 4 Boyun tutulumlu hastada megavoltaj ct ile
yapılan eşleştirme



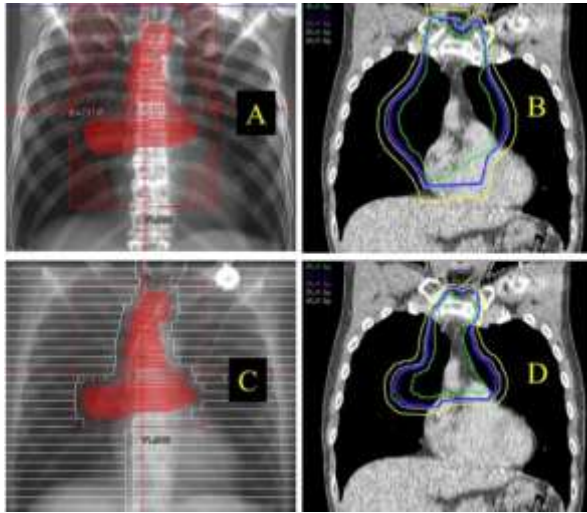
Şekil 5 Ann Arbor lenfatik bölgeleri

RT Planlamada Pozisyon

Eğer aksiller bölge ışınlanacaksa kollar akimbo pozisyonunda yana omuz 45 derece açık eller bel hizasında olmalıdır. Eğer aksiller bölge ışınlanmadan sadece mediasten ışınlanacaksa ve IMRT ve Rapid ARC gibi teknikler kullanılacaksa akciğer bordü kullanılarak ellerin baş üzerine alınması önerilir. Baş maskesi kullanılması durumunda ellerin yanda olması hasta konforu açısından önemlidir. Mediastinal tutulumlu vakalarda derin inspiyumda nefes tutulması akciğer hacmini artırıp, kalbi ve akciğer parankimini alan dışına çıkarılabilir. Batın ve akciğer bölgesi ışınlamalarında 4-D CT kullanılarak



Şekil 6 A IFRT, Şekil 6 B INRT



Şekil 7 A-B Mediasten tutulumlu HL IFRT ve Şekil 7 C-D ISRT

ITV hacimleri kesin doğrulukla saptanabilir. Planlama CT çekiminde kontrast kullanımı ile KT sonrası küçülmüş lenfatik grupları daha iyi tanınır KT öncesi imajlarla doğru bir şekilde eşleştirilebilir (1-4).

Total Nodal Işınlama (TNI- Total Nodal Irradiation):

Kemoterapi öncesi dönemlerde kullanılırdı. Tüm majör lenfatikler alan içerisine alınır. Geniş bir alan ışınlama olacağından genellikle 2 bölüm halinde önce mantle sonra ters Y ve dalak ışınlaması yapılır. Bazı lenfatik bölgeler alan dışında kalır (mezenterik lenf nodları gibi). Tarihsel önemi vardır.

Geniş Alan Işınlama (EFRT- Extended-Field-Radiotherapy):

Bu ışınlama alanında tutulmuş bölge yanı sıra komşu birinci ve ikinci bölge lenfatikler de alan içerisine alınır. Bu ışınlama HL'nin non Hodgkin lenfoma aksine lenfatik bölge sırası takip ettiği ve sıra atlayarak (skip) metastaz yapmayacağı varsayımına dayanmaktadır. Etkin KT protokolleri sayesinde bu alanların

kullanımı günümüzde çok azalmıştır. Tarihsel süreç içerisinde evre IA ve IIA diafram üstü tutulumlarda mantle + çöliak + dalak olarak uygulanmıştır. Diafram altı başlayan daha az vaka da ise ters-Y ve dalak ışınlaması şeklinde uygulanmıştır.

Tutulmuş alan ışın tedavisi (IFRT- Involved-Field-Radiotherapy):

Daha çok sınırlandırılmış hastalıkta kullanılan bir tekniktir. Çok yaygın kullanılmasına rağmen net bir tanımı yoktur. Kullanımı RT'nin iki boyutla yapıldığı dönemlerden kalmış olması nedeni ile alan konumlanmasında Ann-Arbor sınıflamasında belirtilen bölgeler kullanılır (Şekil 5). Gruplar arasında lenf bölgelerinin tanımı konusunda da tam bir fikir birliği yoktur. Bu yüzden her klinikçe farklı uygulamalar olabilmektedir. Hastalık hangi nodal bölgeyi tutuyorsa o bölge lenfatikleri alan içine alınır. Örneğin supra-klavikuler bir lenf nodu tutulumunda o taraf boynun tamamı veya mediasten tutulumunda mediastenin tamamı alan içerisine alınır. (Şekil 6 A-B) Ekstranodal tutulumlarda ise ekstranodal bölge ve birinci komşu lenfatikler alan içerisine alınır. KT etkinliği arttıkça ışınlanan RT hacimleri giderek küçülmüş ve tutulu olmayan lenfatik bölgelerdeki mikroskobik yayılımlar için RT etkinliği önemini yitirmiştir (7).

Tutulmuş Yer Radyoterapisi (ISRT-involved site radiotherapy): RT verilmeden sadece KT ile HL tedavisi çalışmalarından istenilen sonuçlar alınamamıştır (8,9). Günümüzde çocuk hastalar da dâhil olmak üzere RT ihtiyacı ortadan kalkmamıştır. Ancak yapılan çalışmalarla alanların küçülmesinin tedavi etkinliği üzerinde bir rol oynamadığı ortaya konmuştur. Özellikle düşük riskli gruplarda kullanılan KT protokol ve sayısı ile bağlantılı olarak alan daralmasının yanı sıra RT dozları da giderek azaltılmıştır. Böylece RT morbidite ve geç yan etkilerinin azaltılması amaçlanmıştır. International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) Lenfoma ve RT için ISRT rehber kitapçığını (guideline) yayınlamıştır. IFRT de Ann Arbor sınıflamasında tariflenen lenfatik bölgeler iki veya üç boyutlu olarak ışınlanırken, ISRT'de

o bölgenin tutulu kısmı mümkün olan en iyi konformal teknikle ışınlanmaktadır (Şekil 7 A B C D). ISRT görüntü rehberliğinde konformal RT tekniklerinin klinik uygulama alanına girmesi ile uygulanabilir olmuştur. IFRT uygulamaları sırasında ICRU; GTV, CTV, ITV, PTV tanımlamalarını henüz yapmamıştı. Bu nedenle IFRT Ann-Arbor lenfatik bölgeleri referans alınıp, konvansiyonel simülatörler üzerinden yapılan tedavi olarak tarihsel süreçte yerini almıştır. ISRT de ise tutulu lenf nodları kemoterapi öncesi CT, PET/CT de tanımlanıp planlama tomografisi ile yapılan füzyonlarda bu lenf nodlarındaki gerileme ve küçülmeler dikkate alınarak kemoterapi sonrası CTV'ler elde olunur. Klinik ve hastadan hastaya değişmekle birlikte oluşturulan CTV ler her yöne 1 cm genişletilerek elde olunan PTV lerle yapılan tedavidir (8-15).

Tutulmuş Lenf nodu RT: (INRT, involved node radiotherapy)

Grinsky ve Ark. ISRT den çok daha sıkı kriterler içeren ve tedavi öncesi planlama pozisyonunda PET/CT çekimini olmazsa olmaz şartı koydukları INRT kriterlerini bir makalede sunmuşlardır (12,16-19). Pratikte uygulama alanı bulması zor olan bir tedavi şekli olup branşlar arası sıkı koordinasyon gerekmektedir. Tutulu lenf nodu dışında herhangi bir riskli bölge ışınlanan volüme dâhil edilmez. ISRT ile planlama aşamaları benzerlik gösterir (16-18). Protonla yapılan tutulmuş lenf nodu tedavisinin (INPRT) düşük doz integral saçılmayı azaltacağı ve dolayısı ile ikincil kanser ve kardio-toksosite gibi radyoterapinin on yıllar sonrasında ortaya çıkacak yan etkilerini önemli ölçüde engelleyeceği bilinmektedir (20-23). Eğer ulaşılabilirse özellikle çocukluk çağı HL da proton tedavisi kullanmak gereklidir.

Tedavi:

HL Radyoterapi Endikasyonları:

Noduler sklerozan predominant HL; (NSPHL)

Erken Evre: Stage I-II

Erişkin noduler lenfosit predominant HL da B semptomları yoksa evre I ve II de sadece ISRT yapılabilir. Günlük doz 1,5-2 Gy arasında olmak üzere toplam 30-36 Gy verilir.

Genellikle klasik HL da kullanılan alanlardan daha geniş alanlar kullanılır. Tutulmamış komşu alanlar için günlük 1,5-2 Gy fraksiyonlarla 25-30 Gy yeterli dozdur (24-28).

Çocukluk çağında tekli lenf nodu varlığında eksizyonel cerrahi sonrası sıkı takip yeterli olabilir. Nüks halinde siklofosamid/ vinblastin/ prednizolon (CVP) veya VAMP veya AV-PC (adriamisin, vinkristin-prednizolon, siklofosamid) KT protokolleri ve/veya düşük doz ISRT ile tedavi edilebilirler (27-29).

İleri evre II-IV ve veya büyük hacimli hastalık ve/veya B semptomları varlığı;

Erişkin yaş grubunda ABVD + Rituximab + ISRT, CHOP + Rituximab + ISRT, sadece rituximab veya ISRT veya ISRT'li Rituximab tedavi seçenekleri arasındadır.

Çocukluk yaş grubunda erken evre kemoterapileri ve düşük doz ISRT kullanılabilir (29). Örnek 1, Örnek 2, Örnek 3, Örnek 4, Örnek 5, Örnek 6. Örnek 7

Örnek 1: ISRT: 12 Y, erkek hasta. 3 kür ABVD sonrası belirgin regresyon, tutulu alan 1,8 x 14 frk da toplam 25,20 Gy konformal (ISRT) radyoterapi uygulandı.

(Şekil 8: Örnek 1)

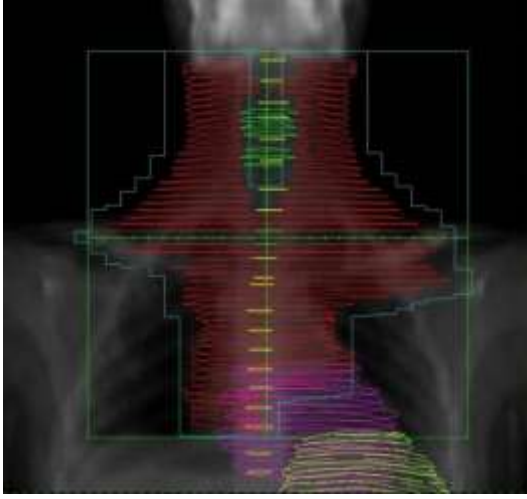
Örnek 2: IG-IMRT Para-aortik-dalak: 6 yaşında iken nazofarenks (ekstra nodal tutulum), boyun ve mediasten bölgesinde tutulumu olan Evre IIIS tanısı ile 4 kür ABVD sonrası nazofarenks boyun ve dalak bölgesine tutulmuş alan radyoterapisi alan hasta 1,5 yıl sonra para-aortik ve dalak izole nüksü ile II. Seri 6 kür ABVD sonrası dalak ve para-aortik YART tedavisi (ISRT). İlk 4 frk 180 cGy ve sonra hemotolojik toksisite nedeni ile doz 120 cGy düşülerek toplam doz 16.8 Gy tamamlandı. Hasta 6 senedir nüksüz izleniyor. Büyüme gelişme yaşlıları ile uyumlu olup takip edilmektedir.

(Şekil 9: Örnek 2)

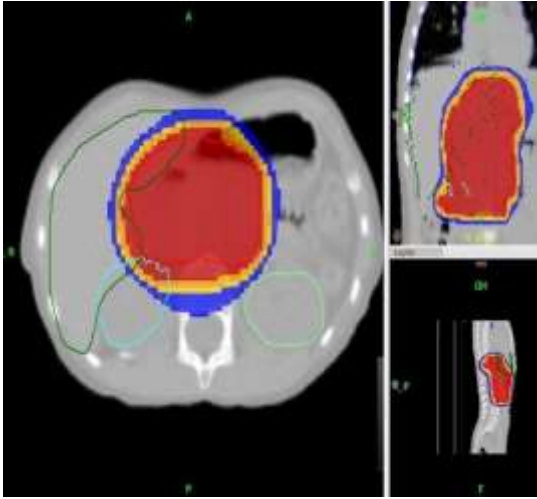
Örnek 3: Para-aortik ve dalak IFRT: Dalak ve para-aortik tutulumlu benzer bir hastanın konformal radyoterapi alanları (IFRT).

(Şekil 10: Örnek 3)

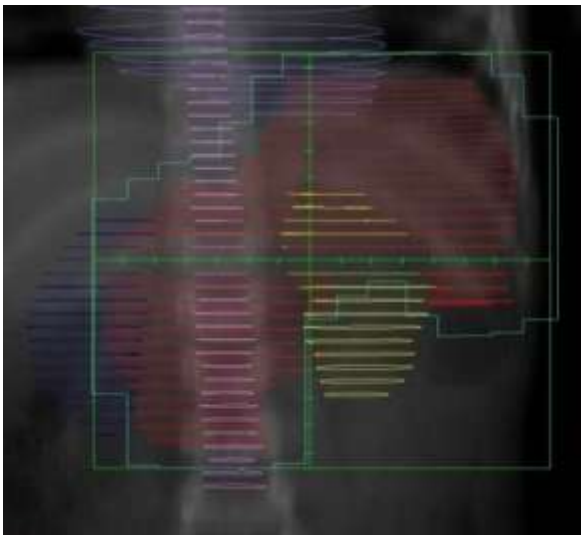
Örnek 4: Sol boyun mediasten ve dalak tutulumlu evre 3 HL. 4 kür ABVD)



Şekil 8: Örnek 1



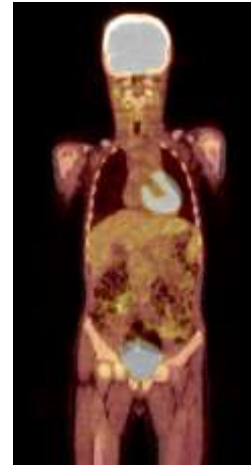
Şekil 9: Örnek 2



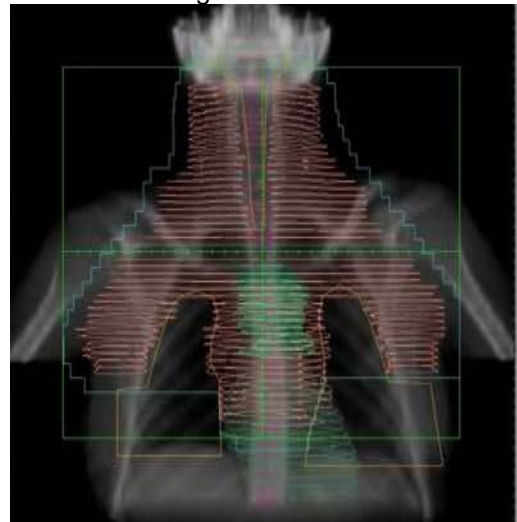
Şekil 10: Örnek 3



Şekil 11: Örnek 4 PET/CT 1 Tedavi öncesi



Şekil 12: Örnek 4 PET/CT 2 Tedavilere yanıt değerlendirilmesi



Şekil 13: Örnek 6 A 6 Mantle ışınlama

Örnek 5: 50 y bayan hasta 5 Kür ABVD sonrası bleomisin toksisitesi nedeni ile ileri derece akciğer toksisitesi gelişen ve PET/CT de parsiyel metabolik yanıtı olan hastaya tüm tutulum bölgelerine yönelik faz I: 1,8 Gy x 16 frk da toplam 30,6 Gy ve metabolik aktif alana yönelik faz II: 1,8x3 frk da 5,4 Gy toplam 36Gy mantle radyoterapi uygulaması.

Mantle= Bilateral servikal+ supraklavikuler+ aksiller+ mediastinal+ hiler RT

(Şekil 13: Örnek 5 Mantle ışınlama)

Klasik HL: (miksseluler, Lenfost zengin, Lenfosit fakir, Noduler sklerozan)

Erişkin çağı iyi prognoza sahip erken evre I A ve II A hastalıkta 2 kür ABVD KT sonrası elde edilen PET/CT Deauville kriterleri 1-4 arasında ise 20 Gy ISRT yeterli tedavidir. (GHSG HD 10 çalışması) (28).

Alternatif olarak evre IA-IIA düşük hacimli hastalık 3 kür ABVD sonrası PET/CT remisyon değerlemesi Deauville 1-2 arasında ise ya takip ya opsiyonel 4 küre tamamlanır. Deauville 3-4 arasında ise ABVD 4 siklusa tamamlanır ve 30 Gy ISRT uygulanır. Eğer 2 kür ABVD sonrası remisyon değerlendirilmesine alınıyorsa, Deauville 1-2 arasında 3. kür ABVD sonrası 30 Gy ISRT, Deauville 3-4 ise 2 kür BEACOPP sonrası 30 Gy ISRT uygulanıyor veya alternatif olarak ABVD 4 küre tamamlandıktan sonra 30 Gy ISRT uygulanıyor. Her iki halde de Deauville 5 halinde biopsi ile hastalık teyit edilirse tedaviye refraktör hastalık sınıfına alınıyor (29).

8 haftalık Stanford V tedavisi sonrası PET/CT Deauville 1-4 ise 30 Gy ISRT uygulanıyor. (RAPID, EORTC H10, Stanford G4 çalışmalarından NCCN tarafından modifiye edilmiştir)

Erişkin çağı kötü prognostik kriterlere sahip erken evre I -II hastalar 2 siklus ABVD KT sonrası remisyon değerlendirilmesi sonrası Deauville 1-2 ise ABVD 4 küre tamamlanırsa ISRT, 6 ya tamamlanırsa ISRT opsiyon olarak bırakılabilir. Deauville 3-4 arasında skorlanıyorsa yine 4 kür sonrası ISRT veya 2 kür BEACOPP sonrası 30 Gy ISRT öneriliyor.

Çocukluk çağında erken evre iyi prognoza sahip hastalarda cinsiyet göz önüne alınarak risk adaptif tedaviler öneriliyor. Alkilliyeci

ajan içermeyen 4 kür VAMP KT si sonrası 15-25 Gy ISRT yeterli oluyor. (30-31).

Diğer başarılı sonuçlar ABVD, DBVE, AVPC, ABVE-PC KT'lerine düşük doz (21 Gy) ISRT eklenerek elde edilebiliyor. Radyoterapiyi dışlayan çalışmalar nüks oranlarının yüksekliği nedeni ile günümüzde kabul edilmiyor (29). Ancak son NCCN direktiflerinde erken evre düşük risk HL da 2 kür OEPA veya 3 kür AVPC sonrası tam yanıt elde edilirse tutulmuş alan yapılmayabilir (28).

Çocukluk çağı kötü prognostik kriterlere sahip erken evre veya ileri evre hastalarda 6 kür ABVD ve ISRT ile %87 3 yıllık hastalıklı yaşam süreleri verilmiştir. Ancak bu serilerde akciğer toksisite oranları %9 olarak raporlanmıştır. BEAC COPP sonrası toksisiteyi azaltmak amaçlı cinsiyete göre KT sınıflandırılması erkeklerde (vinkristine-etoposid) OEPA/COPDAC, kadınlarda (prokarbazin) OPPA/COPP KT protokollerine ilave 20-30 Gy ISRT ile %97 lere ulaşan 5 yıllık yaşam sonuçları elde edilmiştir. Bu gruplarda ABVD benzeri kürler ve ISRT ile elde edilen erişkin 5 yıllık yaşam oranları %65-75 bandında kalmaktadır. Ayrıca COG AHOD0831 numaralı çalışmanın sonuçları yayınlanırsa ABVE-PC ile yüksek doz siklofosamid ile tedavi edilen ileri evre HL hastalarının sonuçları değerlendirmeye alınacaktır. Bu grupta ISRT 14 frk da 21 Gy olarak uygulandı. Uygulama kriterleri yüksek hacimli ilk tutulum bölgeleri, yaygın dalak tutulumu, KT ye yavaş cevap alınan bölgeler ve 2,5 cm üzerinde rezidü içeren bölgeler olarak belirlendi (32-37).

Radyoterapi bilindiği üzere lokal ve bölgesel bir tedavi yöntemidir Günümüzde HL radyoterapisi konformal 3-boyutlu veya YART teknikleri kullanılarak tutulu alan (IFRT), tutulu yer (ISRT), tutulu nod (INRT) şeklinde uygulanabilir.

NCCN RT doz önerilerini toparlayacak olursak kombine tedavinin parçası olarak radyoterapi uygulamasında (29,32);

Çocukluk yaş grubu düşük ve orta riskli gruplarda tüm tutulmuş alanlara günlük 1,5-2 Gy fraksiyonlarla 21Gy yeterlidir. Eğer cevap nispeten yavaş ise 9 Gy boost yapılabilir. Cevabın yeterli olmadığı vakalarda dozu 30-40 Gy seviyelerine çıkarmak gerekebilir.

Erişkin yaş grubunda ise Bulky olmayan evre IA-II A hastalarda ise ABVD sonrası 20-30 Gy (iyi risk grubunda 20 Gy, kötü risk grubunda 30 Gy), Stanford sonrası ise 30 Gy olarak önerilmektedir. IB, IIB bulky olmayan hastalarda tutulmuş alan 30 Gy yeterli dozdur. Bulky hastalıkta cevaba göre 30-36 Gy verilebilir. İyi cevap vermeyen hastalarda 36-45 Gy dozlara çıkmak gerekebilir.

NLPHL da kemoterapi verilmeden tutulu alanlara günlük 1,5-2 Gy fraksiyonlarla toplam 30-36 Gy, tutulu olmayan komşu bölgelere 20-25 Gy vermek yeterli olacaktır.

BEACOPP kemoterapisi sonrası için önerilen RT dozu ise 30-36 Gy'dir. NLPHL hastalarında sadece RT ile tedavi edilenlerde RT dozu 30-36 Gy'dir.

Palyasyon dozu 4-30 Gy arasında değişebilir. Tutulum olmadığı sürece tüm hastalarda yüksek servikal lenf nodları ve kadınlarda aksilla her zaman RT alanının dışında tutulmalıdır.

Tartışma:

İki boyutlu RT'den 3 boyutlu konformal (saran-sarmalayan) RT'ye geçiş sayesinde hedef doku ve kritik organların aldığı dozlar bilgisayarlar sayesinde kolayca hesaplanabilir olmuştur. Yazarın tezini yayınladığı tarihte Türkiye'de çoğu klinikte 2 boyutlu RT uygulamada idi. Tomografi tetkiklerine çoğu hastanın ulaşma imkânı yoktu. İki boyutlu grafiler, USG, klinik muayene ve tecrübe ile hastalığın yaygınlığı saptanmaya çalışılıyordu. Çoğu zaman HL'nin sıralı lenfatik yayılma yolları izlenerek tedavi alanları oluşturuluyordu. Tedavi genellikle karşılıklı paralel alanlardan Co 60 cihazı kullanılarak veriliyordu. HL evrelemesinde 'Staging-Laparotomi' olarak adlandırılan morbit cerrahi işlem kullanımda idi. Evreleme laparotomisi; paraaortik LN örnekleme KC biopsisi, splenektomi, overlerin alan dışına taşınması gibi cerrahi girişimler içeriyordu. Bu dönemde kullanımda olan ve tomografi ve MR görüntülemenin rutin kullanıma alınması ile unutulmuş değerli bir diğer tetkik Bipedal

lenfanjografi idi. Bu tetkik ile büyümüş lenf nodları iki boyutlu planlamada düz grafiler ve simülasyon filmlerinde yol gösterici oluyor ve hastaların takibi lenf nodlarındaki tutulum aylarca kaldığı için düz grafilerle yapılabiliyordu. Yoğunluk ayarlı RT ile bir sonraki aşamaya geçilmiş ve hedef dokularda doz yoğunlaştırılırken hassas dokuların dozları yan etki oluşturmayacak düzeylerin altına çekilmiştir. Yoğunluk ayarlı tedavi çoklu alanların tümörlü doku üzerinde çakıştırılması ve dozun belli bölgelerde yoğunlaştırılması sayesinde olmaktadır. Cihazlardaki teknolojik gelişmeler dozun yoğunlaştırılmasına imkân sağlarken güçlü bilgisayar yazılımları bu hassas doz hesaplamalarını dakikalar içinde yapabilmektedir. Son 30 yıllık tarihsel süreçte HL tedavisinde ışın tedavisi hedef hacimleri giderek küçülmüş dozlar azalmıştır. KT öncesi ve sonrası FDG-PET/BT değerlendirmeleri günlük rutine girmiştir. Pet/BT sayesinde evreleme çok daha kesin olarak yapılabilmekte ve tedaviye yanıt Deauville kriterleri ile standart bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Bu 30 yıllık süreç içinde endikasyonlarda değişmiştir. Evre I A ve IIA HL da 40 yıl önce standart tedavi olan geniş alan 'Mantle Ters Y' ışınlamaları yerini II-IV kür KT sonrası tutulmuş alan veya tutulmuş lenf nodu ışınlamalarına bırakmıştır. Böylece her iki modalite en az yan etki ile bağdaştırılmıştır. Yoğunluk ayarlı tedavilerin güncel tedaviye girmesi ve daha az yan etkili KT rejimlerinin kullanılması sayesinde kalbin ve akciğerlerin maruz kaldığı toksisite minimize edilip kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı ve ikincil kanserler gibi geç yan etkiler oldukça düşük seviyelere gerilemiştir. Sonuç: Tüm evreler dikkate alındığında HL 5 yıllık yaşam süresi 1990 larda %70'lerde iken günümüzde %90'lara çıkmıştır. Daha da önemlisi tedavi modalitelerindeki iyileşmeler ve teknolojik gelişmelerin de yardımı ile geç yan etkiler ve ikincil kanser oluşumlarında önemli ölçüde iyileştirmeler sağlanmıştır.

Referanslar

1. Richard T. Hoppe. Hodgkin Lymphoma. In: Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation

Oncology. (Lww.com). Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer. Philadelphia, 2013; 1531-47.

2. Monika L. Metzger, Hiroto Inaba, Stephanie Terezakis, and Louis S. Constine. Lymphomas in

- children. In: Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Lww.com). Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer. Philadelphia, 2019; 1695-1712.
3. Kenneth B. Roberts, Kara M. Kelly, and Louis S. Constine. Pediatric Hodgkin's Lymphoma. In: Guderson and Tepper, Clinical Radiation Oncology. (expert consult. inkling.com/ redeem). Elsevier, Philadelphia, 2016 ;1464-85.
 4. Andrea K. Ng, Lawrence M. Weiss, and Ann S. LaCasce. Hodgkin's Lymphoma. In: Guderson and Tepper, Clinical Radiation Oncology. (expert consult.inkling.com/redeem). Elsevier, Philadelphia, 2016;1506-23.
 5. Mauz-Korholz C, Hasenclever D, Dorff W, et al: Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: The GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(23):3680-3686.
 6. Group E-PHSL. Recommendations for the Diagnostics and Treatment of children and adolescents with a classical Hodgkin's Lymphoma during the Interim phase between the end of the EuroNet-PHL-C1 Study and the start of the EuroNet-PHL-C2 Study. 2013; [cited 2014 January 4, 2014].
 7. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3601-8.
 8. Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, et al: Association between radio-therapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA.* 2012; 307 (24): 2609-2616.
 9. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2012; 366(5): 399-408.
 10. Illidge T, Specht L, Yahalom J. Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma—Target Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *IJROBP.* 2014; 89 (1):49-58.
 11. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol.* 2006; 79: 270-277.
 12. Bradford S. Hoppe and Richard T. Hoppe. In Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. (www.springer.com). Switzerland, 2015; 451-64.
 13. Yahalom J, Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002; 13(Suppl 1):79-83.
 14. Dörffel W, Rühl U, Lüders H, et al: Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: Final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol.* 2013; 31(12): 1562-1568.
 15. Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, et al. POG 8625: A randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with Stages I, IIA, IIIA1 Hodgkin Disease: A report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28(6):362-368.
 16. Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, et al.: Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol.* 2007; 86:897-903.
 17. Erturk SM, Van den Abbeele AD: Role of PET/CT scanning in initial and post-treatment assessment of Hodgkin disease. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008; 6: 623-632.
 18. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al.: Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2006; 91: 482-489.
 19. Pelosi E, Pregno P, Penna D, et al.: Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med.* 2008; 113: 578-590.
 20. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z et al. (Consolidative involved- node proton therapy for Stage IA-IIIB mediastinal Hodgkin lymphoma: preliminary dosimetric outcomes from a Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83(1): 260-267.
 21. Tukenova M, Guibout C et al. Role of cancer treatment in long term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28:1308-15.
 22. Travis LB, Gospodarowicz M et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:182-92.
 23. Travis LB, Hill DA et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA.* 2003; 290:465-75.
 24. Specht L, Yahalom J, Illidge T et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 89(4): 854-62.

25. Thar TL, Million RR, Hausner RJ, et al: Hodgkin's disease, stages I and II: Relationship of recurrence to size of disease, radiation dose, and number of sites involved. *Cancer*. 1979; 43(3):1101–1105.
26. Keller FG, Castellino SM, Chen I, et al. Results of the AHOD0431 trial of response adapted therapy and salvage strategy for limited stage classical lymphoma: Report From Children Oncology Group. *Cancer* 2018; 124: 3210-3219.
27. Mauz-Köholz C, Hasenclever D, Dörffell W, et al. Procarbazine free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standart OPPA-COP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin lymphoma: the GH0H-hd-2002 study. *J Clin Oncol* 2010; 28(23):3680-3686.
28. Diehl V, Brillant C, Engert A, et al. HD10: Investigating reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma. Interim analysis of a randomized trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG) [Abstract]. *J Clin Oncol* 2005; 23: 16S–5561.
29. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Pediatric Hodgkin Lymphoma. NCCN.org. Version 2.2021-October 21,2020
30. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, et al: Localized childhood Hodgkin's disease: Response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol*. 2000; 18(7):1500–1507.
31. Donaldson SS, Hudson MM, Lamborn KR, et al: VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: Results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20(14): 3081–3087.
32. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Hodgkin Lymphoma. NCCN.org. Version 2.2 020 April.
33. Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998; 339(21): 1506–1514.
34. Hutchinson RJ, Fryer CJ, Davis PC, et al: MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 1998; 16(3):897–906.
35. Ferme C, Eghbali H, Hagenbeek A, et al. MOPP/ABV hybrid and irradiation in unfavorable supradiaphragmatic clinical stages III Hodgkin's disease. Comparison of three treatment modalities. Preliminary results of the EORTC-GELA H8U randomized trial in 995 patients. *Blood*. 000; 96: A576.
36. Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, et al: Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med*. 1994; 120(11): 903–912.
37. Poen JC, Hoppe RT, Horning SJ: High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's disease: The impact of involved field radiotherapy on patterns of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 36(1):3–12..

Corresponding author e-mail: faikcetindag@gmail.com

Orcid ID

Mehmet Faik Çetindağ 0000-0003-3404-8144

Doi: 10.5505/aot.2021.82473

Özgün Çalışma

News on the Internet Media About Mouth and Tongue Cancers and Their Effects on Society: A Google Trends Study From Turkey

Ağız ve Dil Kanserleri ile İlgili İnternet Medyasında Yer Alan Haberler ve Toplum Üzerindeki Etkileri: Türkiye’den Bir Google Trends Çalışması

Oğuzhan Demirel

Bolu Abant İzzet Baysal University, Vocational School of Health Services and Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology.

ABSTRACT

Introduction: In the study, it was aimed to evaluate the relationship between the number of the news on oral and tongue cancers on the internet news sites and Google search volumes of the terms "mouth cancer" and "tongue cancer"; also, it was aimed to determine the contents of the news.

Methods: Five most visited news websites in Turkey were identified; the news and the dates of the news about the mouth and tongue cancers were recorded. Using Google Trends application, search volume indexes were determined between the date ‘first news on the news websites were published’ and November 2019, for search terms ‘mouth cancer’ and ‘tongue cancer’. Relationship between average monthly - annual search volume indexes and number of the news were statistically evaluated. Also, contents of the news were recorded.

Results: A total of 92 news were identified about mouth cancers. No statistically significant correlation was determined between monthly - annual news count and average search volume indexes. Mouth cancer symptoms were the most frequently observed news content. Forty five news about tongue cancers were identified and the vast majority of the news were tongue cancer cases. Strong positive correlation was determined between annual news counts and annual average search volume indexes.

Discussion and Conclusion: There is a relationship between ‘tongue cancer’ search volume indexes and news counts. With the increasing number of news about oropharyngeal cancers in the media, the level of interest and knowledge of the society can be increased.

Keywords: Mouth cancer, Tongue cancer, Oropharyngeal Cancer

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmada ağız ve dil kanserleri ile ilgili, internet haber sitelerinde yer alan haber sayıları ile ‘ağız kanseri’ ve ‘dil kanseri’ terimlerinin google arama hacimleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi; ayrıca, haber içeriklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Türkiye’de en çok okunan 5 haber sitesi belirlenerek, bu haber sitelerinde yer alan ağız kanseri ve dil kanseri haberleri ile haberlerin tarihleri kaydedildi. Google Trends uygulaması kullanılarak, internet basınında yer alan ilk haber tarihi ile Kasım 2019 tarihleri arasında Türkiye’de ağız kanseri ve dil kanseri terimleri için arama hacim indeksleri belirlendi. Aylık-yıllık ortalama arama hacim indekslerinin, haber sayıları ile ilişkileri istatistiksel olarak değerlendirildi. Ayrıca haber içerikleri de kaydedildi.

Bulgular: Ağız kanserleri ile ilgili toplam 92 habere ulaşıldı. Aylık-yıllık haber sayıları ile ortalama arama hacim indeksleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Ağız kanseri belirtileri en sık gözlenen haber içeriğiydi. Dil kanserleri ile ilgili toplam 45 haber tanımlandı ve haberlerin büyük kısmı dil kanseri vakalarıydı. Yıllık ortalama arama hacim indeksleri ile yıllık haber sayıları arasında pozitif yönde güçlü korelasyon tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç: Dil kanseri arama hacim indeksi ile dil kanseri haber sayıları arasında ilişki mevcuttur. Medyada orofaringeal kanserler hakkında haber sayılarının artmasıyla, toplumun bu konudaki ilgi ve bilgi düzeyinde artış sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Ağız kanseri, Dil kanseri, Orofarengeal Kanser

Giriş

Ağız kanserleri, tüm dünyada sayısı hızla artan ve giderek önem arz eden kanser tiplerinden olup; oral ve farengeal kanserler birlikte değerlendirildiklerinde görülme sıklığı bakımından altıncı en sık gözlenen kanser çeşididir (1).

Türk hastalarda ağız kanseri bilinç düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, katılımcıların %82 gibi büyük bir kısmının ağız kanserini ilk defa duydukları verisine ulaşılmıştır. Ağız kanseri hakkında bilgi sahibi olan bireylerin büyük kısmının bu bilgilere televizyon ve internet aracılığıyla ulaştığı belirtilmiştir (2).

Epidemiyolojik çalışmalar için veri toplanması zaman, insan ve materyal kaynakları, lojistik gibi birçok alanda yükler getirmektedir. İnternetin bir bilgi kaynağı olarak yaygınlaşmasıyla, internetin hastalıkların doğası ve insan davranışları hakkında verilerin elde edilmesi için yardımcı bir kaynak olarak değerlendirilebileceği fikri ortaya çıkmıştır (3).

Google Trends uygulaması belirli bir konunun, belirlenen bir zaman aralığında, belirlenen bir bölgede arama yoğunluğunun değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Uygulama, arama teriminin aranma sıklığının diğer tüm aramalara olan oranına göre 0 ile 100 arasında değişen ve arama hacim indeksi adı verilen sayısal değerler sağlamaktadır. ‘Yüz’değeri arama teriminin en popüler olduğu zaman aralığını gösterirken, ‘0’ değeri en az popüler olduğu zaman aralığını göstermektedir (4).

Google Trends uygulaması, ulusal ya da uluslararası sağlık farkındalık kampanyalarının etkilerinin değerlendirilmesi (5), ilaç ve medikal ürünlerin kullanımında mevsimsel etkilerin belirlenmesi (6), bazı tıbbi durumların toplum tarafından tanınırlığının değerlendirilmesi (7,8) gibi sağlık araştırmalarında kullanılmaktadır.

Bir çalışmada; meme kanseri hariç, araştırmaya dahil edilen diğer kanser tipleri için internet arama yoğunluğunun kanser farkındalık kampanyalarına kıyasla medyatik olaylarla daha fazla artışa geçtiği verisine ulaşılmıştır (4).

Google Trends arama verilerinin epidemiyolojik ve halk sağlığı araştırmalarında güvenilir ve tamamlayıcı bir unsur olduğu belirtilmiştir (5).

Bu çalışmada internet basınında yer alan ağız kanseri ve dil kanseri ile ilgili haberler ile haber içeriklerinin; ‘ağız kanseri’ ve ‘dil kanseri’ terimlerinin internette aranma sayısına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada izlenen metot aşağıda listelenmiştir:

A) Araştırmaya Dahil Edilecek Haber Sitelerinin Belirlenmesi

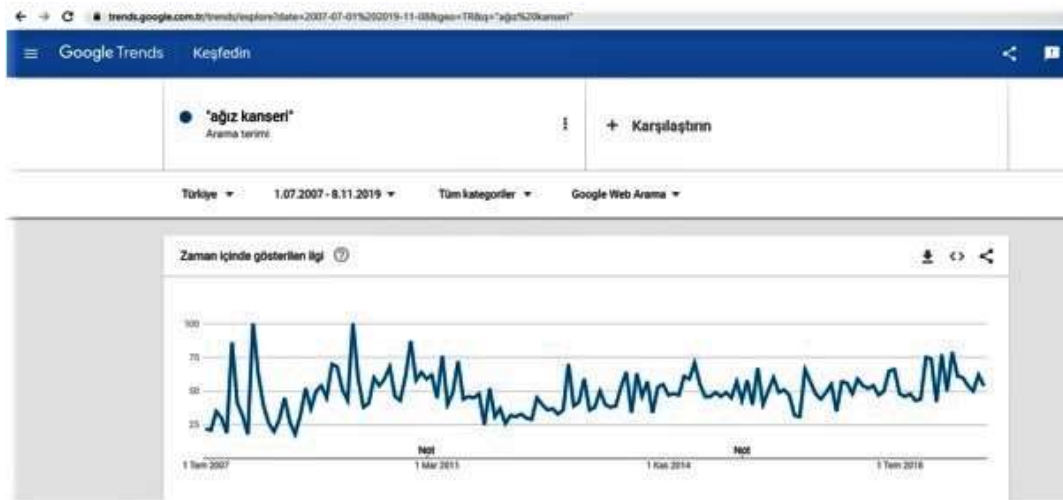
- ‘Similar web.com’ adresinde bulunan ‘News and Media’ kategorisinden, Eylül 2019 tarihi itibarıyla Türkiye’de en çok ziyaret edilen 5 haber sitesi belirlendi.

B) Haberlerin Belirlenmesi

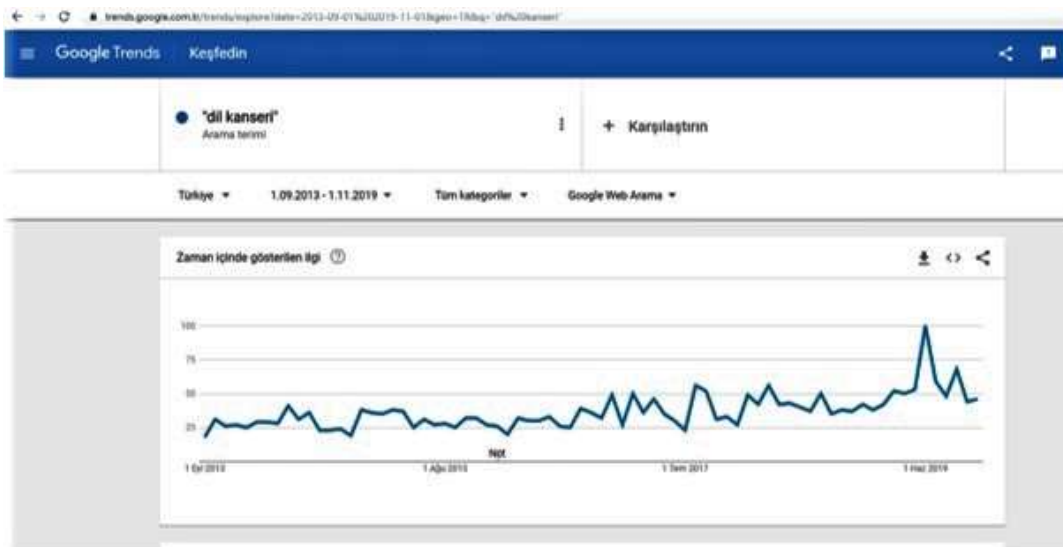
- Google’da ‘ağız kanseri + haber sitesi adı’ ve ‘dil kanseri + haber sitesi adı’ aramaları ayrı ayrı yapıldı. Bu yöntemle ‘ağız kanseri’ için 5 ve ‘dil kanseri’ için 5 olmak üzere toplamda 10 farklı arama yapıldı. Her bir aramada, ‘Haberler’ seçeneğinde incelenen haber sitesine ait tüm sonuçlar ziyaret edilerek, haber tarihleri ile haber içerikleri kaydedildi.

C) Arama Hacim İndekslerinin Belirlenmesi

- Google Trends® ([https:// www.google.com /trends](https://www.google.com/trends)) uygulamasında ‘ağız kanseri’ ve ‘dil kanseri’ terimleri için ayrı ayrı arama hacim indeksleri (AHİ) belirlendi



Resim 1: Ağız kanseri terimi için Temmuz 2007- Kasım 2019 Google Trends AHI
(<https://www.google.com/trends>)



Resim 2: Dil kanseri terimi için Eylül 2013 - Kasım 2019 Google Trends AHI
(<https://www.google.com/trends>)

Arama hacim indeksleri, ilk ağız kanseri haberinin yapıldığı tarihten Kasım 2019 tarihine kadar olacak şekilde filtrelendi. Aynı işlem dil kanseri terimi için de tekrarlandı. (Resim 1 ve 2)

- Son 5 yıldaki arama hacim indekslerinin değerlendirilmesi için zaman aralığı Ocak 2015 ile Kasım 2019 arasında olacak şekilde filtrelendi.

D) Verilerin analizi

- Aylar ve yıllar için toplam haber sayıları ile Google Trends aylık ve yıllık

arama hacim indeksleri ortalamaları arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi.

- Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılım gösterdiğinde, haber sayısı ve arama hacmi arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ile; veriler normal dağılım göstermediğinde Spearman's Rho Korelasyonu ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

Tablo 1: 'Ağız Kanseri' Yıllık Haber Sayıları ve AHİ Arasındaki İlişki

Haber Yılı	Haber Sayısı	AHİ	p	R
2007	1	39.0	0.22	0.36
2008	0	47.6		
2009	4	45.5		
2010	1	60.4		
2011	1	50.3		
2012	1	30.9		
2013	3	43.4		
2014	4	46.0		
2015	15	52.1		
2016	14	45.1		
2017	16	49.3		
2018	22	54.3		
2019	10	59.9		
Toplam/ Ortalama	92	48.1		

Sonuçlar

Similar web.com sitesine ait veriler incelendiğinde, Türkiye’ de Eylül 2019 tarihi itibarıyla en çok okunan internet haber siteleri sırasıyla; sabah.com.tr, hurriyet.com.tr, sozcu.com.tr, haberturk.com.tr, milliyet.com.tr olarak belirlendi.

‘Ağız kanseri’ arama terimi ve her bir internet sitesi için ayrı ayrı yapılan ‘Google’ aramasında ‘haberler’ seçeneğinde toplam 92 adet habere ulaşıldı. İlk haber tarihi 01.07.2007 olarak belirlendi.

Resim 1’de Temmuz 2007- Ekim 2019 tarihleri arasında google trends arama hacimlerinin aylara göre dağılımları gösterilmektedir. Temmuz 2007 ve Ekim 2019 arasında Google Trends yıllık ortalama arama hacim indeksleri ile yıllara göre haber sayıları dağılımları Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Yapılan istatistiksel inceleme sonucunda yıllık haber sayısı ile ‘ağız kanseri’ arama hacim indeksi arasında pozitif yönde zayıf ilişki tespit edildi ($R=0.36$); bununla birlikte aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$).

Tablo 2: 'Ağız Kanseri' 2015-2019 Yıllık Haber Sayıları ve AHİ Arasındaki İlişki

Yıl	Haber Sayısı	Yıllık AHİ	p	R
2015	15	39.8	0.364	-0.52
2016	14	38.1		
2017	16	40.6		
2018	22	40.1		
2019	10	45.1		
Toplam/ Ortalama	77	40.7		

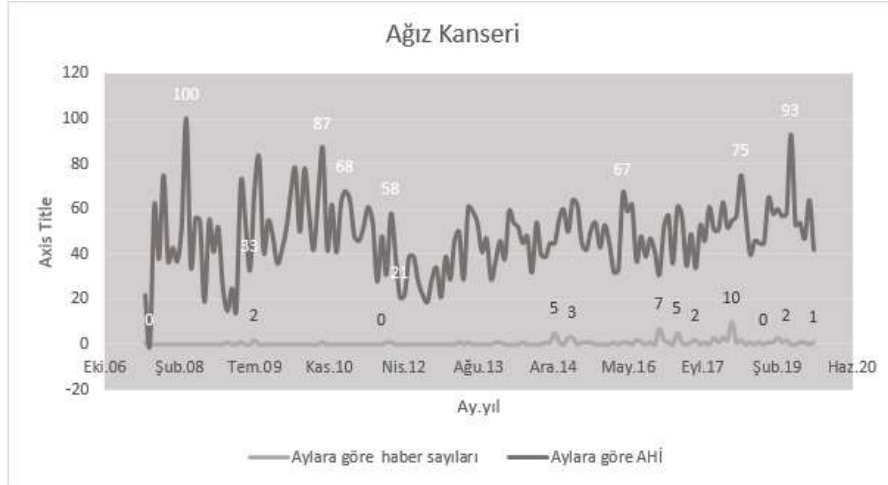
Aynı tarihler arasında haberlerin bulunduğu aylar ile Google Trends aylık AHİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi ($rs=0.15$, $p=0.058$ $p>0.05$). Aylık haber dağılımları ve Google Trends aylık AHİ arasındaki ilişki Grafik 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 2’ de 2015-2019 yılları arasında yıllık haber sayısı ve yıllık ortalama AHİ arasındaki ilişki gösterilmiştir.

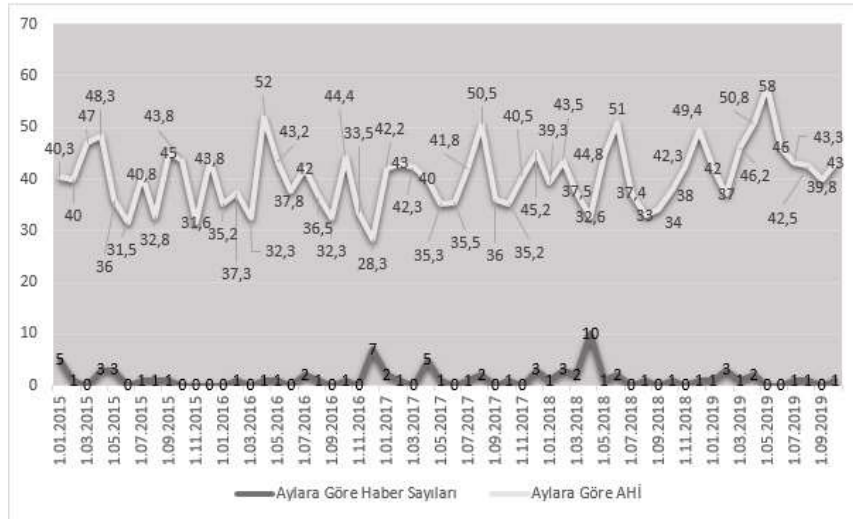
2015-2019 yılları arasında yıllık haber sayısı ile yıllık ortalama AHİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($R=-0.52$, $p=0.364$ $p>0.05$). Benzer şekilde, 2015-2019 tarihleri arasında aylık haber sayıları ve aylık ortalama AHİ arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($rs=0.16$, $p=0.23$ $p>0.05$). 2015-2019 yılları arasında aylık haber dağılımları ile Google Trends aylık AHİ arasındaki ilişki Grafik 2’ de gösterilmiştir.

Değerlendirmeye alınan 92 haberin içerikleri göz önünde bulundurulduğunda; en sık karşılaşılan içerik olan ‘ağız kanseri belirtileri’ 37 haberde yer almaktaydı. Grafik 3’ te haber içerikleri ve yayımlandıkları tarihte ortalama AHİ gösterilmiştir.

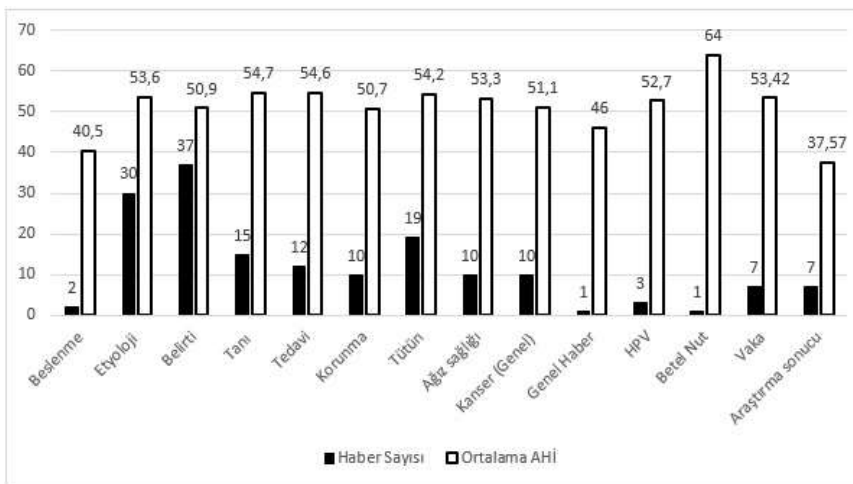
‘Dil kanseri’ arama terimi ile her bir internet haber sitesi için ayrı ayrı yapılan ‘Google’ aramasında ‘haberler’ seçeneğinde toplam 45 adet habere ulaşıldı. İlk haber tarihi 04.09.2013 olarak belirlendi. Resim 2’ de Eylül 2013 - Ekim 2019 tarihleri arasında ‘dil



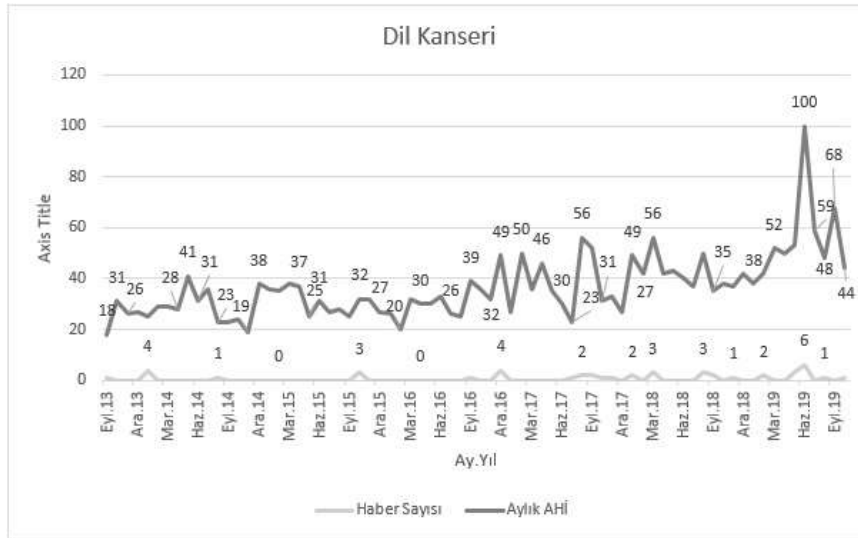
Grafik 1: 'Ağız Kanseri' Haber Sayıları ve Aylık AHİ Arasındaki İlişki



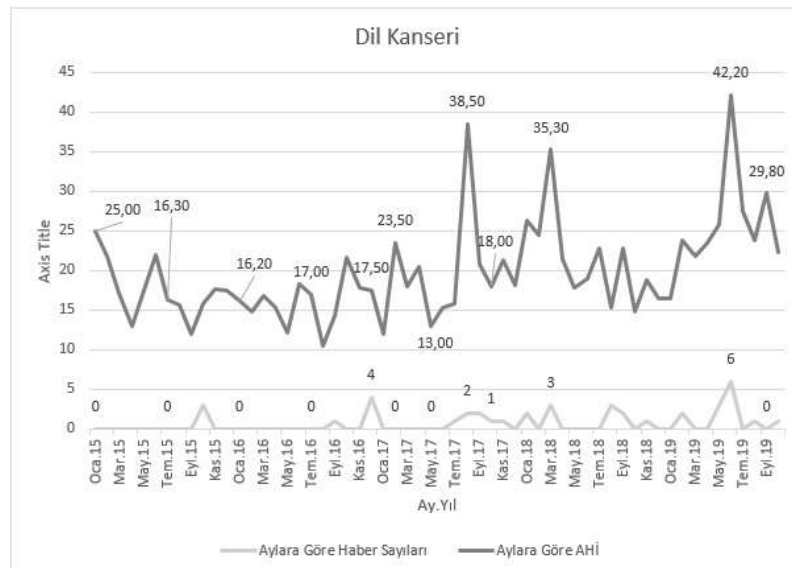
Grafik 2: 2015-2019 'Ağız Kanseri' Haber Sayıları ve Aylık AHİ Arasındaki İlişki



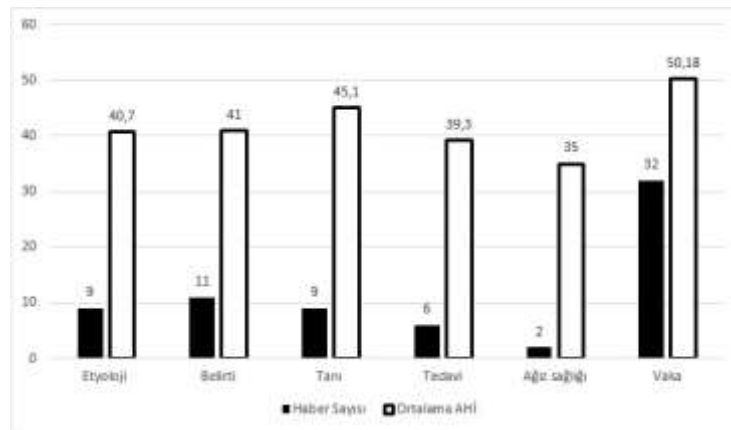
Grafik 3: 'Ağız Kanseri' Haber İçerikleri ve Ortalama AHİ Değerleri



Grafik 4: 'Dil Kanseri' Haber Sayıları ve Aylık AHİ Arasındaki İlişki



Grafik 5: 2015-2019 'Dil Kanseri' Haber Sayıları ve Aylık AHİ Arasındaki İlişki



Grafik 6: 'Dil Kanseri' Haber İçerikleri ve Ortalama AHİ Değerleri

Tablo 3: Dil Kanseri ile İlgili Yıllık Haber Sayıları ve AHİ Arasındaki İlişki

Haber Yılı	Haber Sayısı	AHİ	p	R
2013	1	22.2	0.0009*	0.9514*
2014	5	26		
2015	3	28.8		
2016	5	27.4		
2017	7	31.9		
2018	11	39.4		
2019	13	49.4		
Toplam/Ortalama	45	32.1		

kanseri' terimi için Google Trends arama hacimlerinin aylara göre dağılımları gösterilmektedir. Eylül 2013 ve Ekim 2019 arasında Google Trends yıllık ortalama arama hacim indeksleri ve yıllara göre haber sayıları dağılımları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Yapılan istatistiksel inceleme sonucunda haber sayısı ile AHİ arasında pozitif yönde güçlü ilişki tespit edildi ($R=0.9514$, $p=0.0009$ $p<0.05$).

Aynı tarihler arasında dil kanseri haberlerinin bulunduğu aylar ve google trends aylık AHİ arasında, pozitif yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($r_s=0.2924$, $p=0.01$ $p<0.05$). Aylık haber dağılımları ve google trends aylık AHİ arasındaki ilişki Grafik 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4'te 2015-2019 yılları arasında "dil kanseri" terimi için yıllık haber sayıları ve AHİ değerleri gösterilmiştir.

Yapılan istatistiksel inceleme sonucunda, 2015-2019 yılları arasında yıllık haber sayısı ile "dil kanseri" terimi AHİ arasında pozitif yönde güçlü ilişki tespit edildi ($R=0.9155$, $p=0.29$ $p<0.05$).

2015-2019 yılları arasında, aylara göre haber sayıları ile aylık AHİ ortalamaları arasında pozitif yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($r_s=0.3199$, $p=0.014$ $p<0.05$). Grafik 5'te 2015-2019 yılları arasında aylara göre haber sayıları ve aylık AHİ ortalamaları gösterilmiştir. "Dil kanseri" arama terimi için toplam 45 habere ulaşıldı. 'Dil kanseri vakaları' 32 haberle en

Tablo 4: 'Dil Kanseri' 2015-2019 Yıllık Haber Sayıları ve AHİ Arasındaki İlişki

Yıl	Haber Sayısı	Yıllık AHİ	p	R
2015	3	17.5	0.029*	0.9155*
2016	5	16.1		
2017	7	19.3		
2018	11	21.2		
2019	13	26		
Toplam/Ortalama	39	20		

sık karşılaşılan haber içeriği olarak belirlendi. Grafik 6' da haber içerikleri dağılımları ve haber içeriklerinin bulunduğu ayların ortalama AHİ değerleri gösterilmiştir.

Tartışma

Toplumlarda ağız kanseri bilinci ve bilinirliği ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde 2018 yılında 839 gönüllünün dahil edildiği bir anket çalışmasında; ağız kanserini daha önce duyduğunu belirten katılımcıların oranı %18.8 olarak belirlenmiştir, ayrıca bu katılımcı grubunun da yalnızca %1.2'sinin son bir yıl içinde ağız kanseri muayenesi oldukları bulgusuna ulaşılmıştır (2).

2007 yılında yapılan bir anket çalışmasına dahil edilen 500 kanser hastasının %63'ünün, interneti hastalıkları hakkında bilgi edinmek amacıyla kullandıkları ve büyük kısmının arama motorlarından faydalandıkları bildirilmiştir (9). Bir başka anket çalışmasında ise kanser hastalarının hastalıkları hakkında bilgi edinmek için en sık Google arama motorunu kullandıkları belirtilmiştir (10).

Google Trends uygulaması, belirli bir arama terimi için Google üzerinde yapılan aramaların belirli zaman aralığı ve belirli bölgelere göre filtrelenerek yoğunluğunun değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Bu çalışmada ağız kanseri ve dil kanseri terimleri için yapılan Google aramalarının yoğunluğunun, internet basınında yer alan haberlerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada elde edilen verilere göre; ağız kanseri ile ilgili internet basınında yer alan ilk haber 2007 yılındaydı ve 2007 yılından Kasım 2019 tarihine kadar toplam 92 haber bulundu; bununla birlikte bu haberlerin 77'sinin Ocak 2015- Kasım 2019 yılları arasında yapıldığı bulgusuna ulaşıldı. 'Ağız kanseri' arama terimi arama yoğunluğu ile internet basınında yer alan haber sayıları arasında ilişki tespit edilmedi. Ağız kanseri ile ilgili haber içerikleri arasında en sık karşılaşılan haber içeriği ağız kanseri belirtileri olarak belirlendi.

Dil kanserleri ile ilgili ilk internet haberinin Eylül 2013 tarihinde yapıldığı belirlendi. Bu tarihten Kasım 2019 tarihine kadar yapılan toplam 45 haberin 39 tanesinin 2015 yılından sonra yapıldığı tespit edildi. 2013-2019 yılları arasında ve 2015-2019 yılları arasında, yıllık haber sayıları ile dil kanseri yıllık ortalama arama hacim indeksi arasında pozitif yönde güçlü ilişki tespit edildi. Aynı tarihler için, aylara göre arama hacim indeksleri ve aylık haber sayıları arasında ise pozitif yönde zayıf ilişki izlendi. En sık karşılaşılan haber içeriği ise 'dil kanseri vakaları' olarak saptandı.

Dil kanseri aramasının en yüksek yoğunlukta olduğu tarihler sırasıyla Haziran 2019, Eylül 2019, Mart 2018, Temmuz 2019 ve Mayıs 2019'du. Haziran 2019 zaman diliminde bir tanesi devam haberi olmak üzere iki ayrı vakaya ait haberler mevcuttu. Vakalardan bir tanesi, daha önceki tarihlerde magazinsel bir şekilde anlatılmış vakanın, cerrahi rekonstrüksiyon sonrası durumunun anlatıldığı haberdirdi. Diğer haberde ise vakanın kırılan bir diş nedeniyle dil kanserine yakalandığı bilgisi verilmekteydi. Mart 2018 tarihinde ise, ağız kanserine yakalanmış bir oyuncunun vefatı haberi yayınlanmıştı. 2015-2019 döneminde arama hacim indeksi en yüksek olan dönem aynı oyuncunun dil kanserine yakalandığı haberinin bulunduğu haftaydı. Mayıs 2019 döneminde ise acı bir yiyecek sonrası dili yanan kişinin dil kanseri olduğu haberi yayınlanmıştı. Bu bilgilerden yola çıkarak, dil kanseri teriminin en çok ilgi çektiği dönemlerin, sansasyonel şekilde verilen vaka haberleri ile ünlülere ait vaka haberlerinin bulunduğu dönemler olduğu düşünülebilir.

Kaleem ve arkadaşlarının yaptığı Google Trends araştırmasında, bazı kanser tipleri hakkında düzenlenen farkındalık ayları ile toplum tarafından tanınmış kişilerle ilgili kanser haberlerinin medyada yer aldığı dönemler kıyaslanmıştır. Google Trends arama hacimlerinin, meme kanseri hariç, değerlendirilen diğer tüm kanser tipleri için farkındalık aylarında önemli bir değişiklik göstermediği; bununla birlikte bu kanserlerle ilgili medyatik olayların arama hacim değerlerini arttırdığı bulgusuna ulaşılmıştır (4).

Murray ve arkadaşlarının Google Trends uygulamasını kullanarak yaptıkları bir araştırmada; İrlanda'da ağız kanseri farkındalık gününün, 'ağız kanseri' teriminin aranma sayısına etkisi incelenmiştir. Çalışmada, İrlanda'da 'ağız kanseri' Google aramalarının farkındalık ayının içinde bulunduğu Eylül ayında en yüksek orana ulaştığı sonucuna ulaşılmıştır (11). Brezilya'da yapılan başka bir araştırmada, meme kanseri ve prostat kanseri farkındalık aylarının; toplumun bu hastalıklarla ilgili internet aramalarına etkileri araştırılmıştır. 'Pembe Ekim' ve 'Mavi Kasım' olarak organize edilen farkındalık aylarında meme kanseri ve prostat kanseri aramalarının en yüksek düzeylere ulaştığı bilgisine ulaşılmıştır (12). Farengial kanserlerin Google'da aranma miktarlarını araştıran bir çalışmada; ilgili arama teriminin tepe noktasına, ünlü bir oyuncunun kanser tanısı alması haberinin hemen ardından ulaştığı; ikinci en fazla arama hacmine ise oyuncunun, HPV'nin hastalığına sebep olduğunu açıklaması sonrasında ulaştığı sonucuna ulaşılmıştır (13).

Tijerina ve arkadaşlarının Google Trends uygulamasını kullanarak yaptıkları bir çalışmada, toplum tarafından tanınmış kişilerin plastik cerrahi ile ilgili yaptıkları açıklamalar sonrasında, ilgili plastik cerrahi işlemi ile ilgili Google aramalarının artışa geçtiği verisine ulaşılmıştır (14).

Malezya'da yapılan bir araştırmada ise meme kanseri farkındalık ayında, Google'da meme kanseri aranma miktarının artışa geçtiği belirtilmiştir (15).

Daha önce yapılmış araştırmalar ve bu çalışmanın sonuçları ele alındığında; medyatik olaylar ya da etkinliklerin toplumun kanser hakkında farkındalık düzeyinin artmasında etkisi olduğu sonucuna ulaşılabılır.

Google Trends uygulaması ayrıca, arama yapılan terimle ilgili sorgular hakkında da veri sağlamaktadır. Burada araştırılan terimi arayanların, aynı zamanda en sık hangi terimleri de aradığı bilgisine ulaşılabilmektedir. Yapılan değerlendirmede, 'ağız kanseri' terimini arayan kullanıcıların aynı zamanda en çok 'ağız kanseri belirtileri' sorgusunu; 'dil kanseri' terimini arayan kullanıcıların da 'dil kanseri belirtileri' sorgusunu yaptıkları sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biri, sadece internet basınında yer alan haberler ile ağız kanseri arama hacminin ilişkisinin değerlendirilmesiydi. Yazılı basın ve televizyon gibi kaynaklarda yer alan haberler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bununla

birlikte 'Youtube' gibi video içerikli internet sitelerinin de, hastalar tarafından bilgi edinme amaçlı kullanıldığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Yazılı ve görsel medya ile internet medyasının, toplumun hastalıklar hakkında ilgi ve bilgi düzeyleri üzerinde etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla ileri çalışmalar yapılabilir.

Sonuç olarak, 'dil kanseri' teriminin Google' da aranma sıklığı ile yapılan dil kanseri haber sayıları arasında pozitif yönlü ve güçlü bir ilişki vardır. Bu konuda yapılan ve internet haber sitelerinde yer alan haberler arttıkça, toplumun bu konuyla ilgili yaptığı Google arama yoğunlukları da artmaktadır. Orofarengeal kanserler ile ilgili toplumdaki bilgi düzeyini arttırmada, internet medyasında yer alan haberlerin sayısındaki artış yararlı olabilir.

Bu araştırma, 4-6 Mart 2020 tarihleri arasında Eskişehir' de düzenlenen Uluslararası Ağız Kanseri Kongresi' nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

- 1- Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol. 2009; 45:309-16.
- 2- Esen A, Gürses G, Güler Ay, Baştürk F. Ağız kanseri bilinç düzeyinin Türk hastalarda değerlendirilmesi. J Tradit Complem Med. 2018; 1:99-104.
- 3- Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Is Google Trends a reliable tool for digital epidemiology? Insights from different clinical settings. JEGH. 2017; 7:185-9.
- 4- Kaleem T, Malouff TD, Stross WC, et al. Google Search Trends in oncology and the impact of celebrity cancer awareness. Cureus. 2019; 11(8): e5360.
- 5- Ryan PM, Ryan CA. Mining Google Trends Data for Health Information: The case of the Irish "Cervical Check" screening programme revelations. Cureus. 2019; 11(8): e5513.
- 6- Mimura W, Akazawa M. The association between internet searches and moisturizer prescription in Japan: Retrospective obser-

vational study. JMIR Public Health Surveill. 2019; 5(4): e13212.

- 7- Aguirre PEA, Strieder AP, Lotto M, et al. Are the internet users concerned about molar incisor hypomineralization? An infoveillance study. Int J Paediatr Dent. 2019; doi: 10.1111/ipd.12579.
- 8- Wu GC, Cao F, Shen HH, Hu LQ, Hu Y, Sam NB. Global public interest in systemic lupus erythematosus: An investigation based on internet search data. Lupus. 2019; 28:1435-40.
- 9- Castleton K, Fong T, Wang-Gillam A, et al. A survey of internet utilization among patients with cancer. Support Care Cancer. 2011; 19:1183-90.
- 10- McLeod J, Yu I, Ingledew PA. Peering into the deep: Characterizing the internet search patterns of patients with gynecologic cancers. J Cancer Educ. 2017; 32:85-90.
- 11- Murray G, O'Rourke C, Hogana J, Fentona JE. Detecting internet search activity for mouthcancer in Ireland. Br J Oral Maxillofac Surg. 2016; 54:163-65.

- 12- Quintanilha LF, Souza LN, Sanches D, Demarco RS, Fukutani KF. The impact of cancer campaigns in Brazil: A Google Trends analysis. *Ecancermedicalscience*. 2019; 24;13:963.
- 13- Faoury M, Upile T, Patel N. Using Google Trends to understand information-seeking behaviour about throat cancer. *J Laryngol Otol*. 2019; 133(7):610-4.
- 14- Tijerina JD, Morrison SD, Nolan IT, Parham MJ, Richardson MT, Nazerali R. Celebrity influence affecting public interest in plastic surgery procedures: Google Trends analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2019; 43(6):1669-80.
- 15- Mohamad M, Kok HS. Using Google Trends data to study public interest in breast cancer screening in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(5):1427-32.

Corresponding author e-mail: dtoguzhandemirel@gmail.com

Orcid ID:

Oğuzhan Demirel 0000-0002-4756-6496

Doi: 10.5505/aot.2021.82474

Özgün Çalışma

Direkt ve indirekt ölçümlerle ölçülen diyastolik kan basınçları korele değil

There is no correlation between non invasive diastolic blood pressure and invasive diastolic blood pressure

İbrahim Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM
İç Hastalıkları

ABSTRACT

Introduction: There are several indirect and non-invasive techniques measuring blood pressure. The most popular non-invasive technique for routine examinations and monitoring is auscultation of Korotkoff sounds. We compared non-invasive and invasive systolic and diastolic blood pressure measurements in this study.

Methods: 46 adult patients to be operated on for any reason in Bulent Ecevit University Hospital were included in the study. The study patients' age, gender, height, weight and body mass index were recorded. Blood pressure was directly measured from radial arter and indirectly measured from brachial artery via a automated oscillometric device. Invasive and non-invasive blood pressure and pulse measurements were performed simultaneously. Median systolic and diastolic blood pressures obtained from all patients by both methods.

Results: Mean non-invasive systolic blood pressure was $114,6 \pm 18,72$ mmHg, mean invasive systolic blood pressure was $116,1 \pm 18,08$ mmHg, mean non-invasive diastolic blood pressure was $69,42 \pm 11,31$ mmHg, mean invasive diastolic blood pressure was $63,81 \pm 12,26$ mmHg in the study patients. The difference between mean invasive and non-invasive systolic blood pressure wasn't significant ($p=0,28$) but the difference between mean invasive and noninvasive diastolic blood pressure was statistically significant ($p<0,001$).

Discussion and conclusion: Although there was a significant correlation between invasive and noninvasive systolic pressure, there was no correlation between invasive and non-invasive diastolic pressure. Direct diastolic pressure measurement should be performed in patients with diastolic blood pressure abnormality.

Keywords: Hypertension, diastolic blood pressure, invasive blood pressure

ÖZET

Giriş ve amaç: Kan basıncını indirekt ve invaziv olmayan yöntemlerle ölçen çok sayıda teknik vardır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan ve invaziv olmayan kan basıncı ölçümü olan Korotkoff seslerinin oskültasyonudur. Bu çalışmada noninvaziv yöntemlerle elde edilen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin, intraarteryel ve direkt olarak ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması ve aralarındaki korelasyonun incelenmesi amaçlandı.

Yöntem ve gereçler: Çalışmaya Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp fakültesi hastanesinde herhangi bir nedenle opere edilen erişkin toplam 46 hasta alındı. Hastaların yaş, boy, kilo ve BMI değerleri belirlendi. Operasyon sırasında radyal arterden direkt olarak, diğer koldan brakial arterden osilometrik cihazla indirekt olarak kan basınçları ve nabızları eş zamanlı olarak ölçüldü. Tüm hastalarda belirli aralıklarla toplam 15 ölçüm yapıldı. Her hastanın direkt ve indirekt olarak bakılan sistolik ve diyastolik kan basınçları ortalamaları alınarak karşılaştırıldı. Arteryel ile direkt ve koldan manşonlu tansiyon aleti ile indirekt kan basıncı ölçüm farkları bağımlı gruplarda Wilcoxon sıralı test istatistiği ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların koldan manşonla ölçülen sistolik kan basıncı ortalaması $114,6 \pm 18,72$ mmHg, direkt yöntemle ölçülen ortalama sistolik kan basıncı $116,1 \pm 18,08$ mmHg iken, manşonla ölçülen diyastolik kan basıncı ortalaması $69,42 \pm 11,31$, direkt yöntemle ölçülen diyastolik kan basıncı ortalaması $63,81 \pm 12,26$ mmHg idi. İnvaziv ve noninvaziv yöntemlerle ölçülen sistolik basınç

ortalaması arasında anlamlı bir fark yokken ($p=0,28$), diyastolik basınç ortalaması arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,001$).

Tartışma ve sonuç: İnvaziv olmayan yöntemlerle ölçülen sistolik kan basınçları gerçek sistolik basınç değerlerini yansıtırken, indirekt yollardan ölçülen diyastolik kan basınçları gerçek diyastolik basınçları ile korele değildir. Diyastolik kan basıncı anormallikleri düşünülen hastalarda doğrudan diyastolik kan basıncının ölçülmesinde fayda vardır.

Anahtar Kelimeler: Diyastolik kan basıncı, hipertansiyon, invaziv kan basıncı

Giriş ve Amaç

Kan basıncı invaziv olmayan birçok yöntemle ölçülebilir. Sfigmomanometri yöntemleri, palpasyon yöntemi, osilometri, pletismografi, doppler yöntemleri bu yöntemler arasında sayılabilir. Arteriyel kan basıncının ölçümünde kullanılan en yaygın yöntem Korotkoff seslerinin oskültasyonudur. Bu yöntemde; bir distal arter üzerine yerleştirilen stetoskop ile kaf söndürülürken arteriyel kanın boş damar yatağı içine birden akarken oluşturduğu seslerin duyulduğu basınç değerleri ölçülerek sistolik ve diyastolik kan basınçları bulunur.

Erişkin ve çocuk hastalarda noninvaziv kan basıncı ölçüm yöntemlerini kendi aralarında karşılaştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Oskültometrik kan basıncı ölçümlerinden elde edilen sistolik kan basıncı değerleri gerçek sistolik basınçtan biraz düşüktür (1). Ancak invaziv ölçümlerle karşılaştırmalar çok enderdir. Bu çalışmaların bir tanesinde çocuklarda otomatik osilometrik basınç ölçümünü, direkt arteriyel ölçümlerle karşılaştırılmış, ölçümlerin %4-9'unda 10mmHg'dan daha büyük farklılıklar olduğunu saptanmıştır (1). Osilometrik cihazların yüksek kan basınçlarında daha düşük, düşük kan basınçlarında ise daha yüksek basınçlar okuduğu gösterilmiştir (1). Obezite, hipertansiyon, hipotermi ve şok durumlarında da iki yöntem arasında farklılıklar bulunduğu bildirilmiştir (1).

Hipertansiyonun sınıflaması ve evrelemesi, morbidite ve mortalite üzerine olan etkileri şimdiye kadar manşonlu tansiyon aletleri ile yapılan kan basıncı ölçümleri ile yapılmıştır. Son derece yaygın olarak kullanılan bu oskültometrik indirekt ölçümlerde sistolik kan basıncı, direkt ölçümlerle iyi korelasyon gösterse de bazı çalışmalarda diyastolik kan

basıncı değerlerinde bu iyi korelasyon gösterilememiştir (2). Ancak bu iddiayı dile getiren çalışma sayısı çok azdır. Yine, oskültometrik yöntemlerle saptanan diyastolik kan basınçlarının ileri yaşlarda güvenilirliğini yitirdiği bilinmektedir.

Direkt ve indirekt tekniklerle ölçülen diyastolik kan basınçlarının birbiri ile ne kadar korele olduğu hakkında günümüzde akıllarda bazı soru işaretleri bulunmaktadır. Bu konunun irdelenmesi ve bir netliğe kavuşması gerekmektedir. Bu çalışmada klasik manşonlu tansiyon aletleri kullanılarak elde edilen diyastolik kan basıncı değerlerinin, intraarteriyel basınç ölçerlerce elde edilen diyastolik kan basıncı değerleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İstatistik

Arteriyel ile direkt ve koldan manşonlu tansiyon aleti ile indirekt kan basıncı ölçüm farkları bağımlı gruplarda Wilcoxon sıralı test istatistiği ile ortancaları karşılaştırıldı. Kalp hızı, vücut kitle indeksi (BMI), yaş ile kan basınçları arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p=0.05$ 'den küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmanın etik kurul izni Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesinden alınmıştır.

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde opere edilen ve operasyon sırasında intraarteriyel kan basıncı izlemi yapılan 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya toplam 46 hasta dahil edildi. İntraarteriyel kan basıncı izlemi radyal artere yerleştirilen bir kanülle sağlandı. İntraarteriyel kan basınçları izlenmeye başlandığı andan itibaren karşı kolda manşonlu otomatik tansiyon aleti ile brakial arterden, her 5

Tablo 1: Hastalarının demografik bilgileri ve kan basıncı ortalamaları

	Ortalama ($\pm$ SS)	Min-Max
Yaş (yıl)	66,48 ($\pm$ 13,05)	26-86
Boy (cm)	161,92 ($\pm$ 17,22)	68-180
Kilo (kg)	73,97 ($\pm$ 21,52)	40-165
Nabız (atım/dak)	76,43 ($\pm$ 15,39)	51-126
Noninvaziv SKB	114,65 ($\pm$ 18,72)	87,53-170,80
Noninvaziv DKB	69,42 ($\pm$ 11,31)	44,87-90,07
İnvaziv SKB	116,12 ($\pm$ 18,08)	82,63-163,87
İnvaziv DKB	63,81 ($\pm$ 12,26)	40,9-106,73

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı. Kan basıncı birimi mmHg'dir. SS: Standart sapma.

dakikada bir ölçüm yapıldı. Direkt ve indirekt kan basınçları eş zamanlı olarak ölçülerek kaydedildi. İnvaziv sistolik ve diyastolik kan basınçları Datex Ohmeda S/5 anesthesia monitörü kullanılarak değerlendirildi. Her hastadan 30 ile 50 dakikalık bir süre aralığında ortalama 15 adet kan basıncı değeri alındı. Hasta verileri toplandıktan sonra indirekt ve intraarteriel kan basıncı değerleri kendi aralarında birbiriyle kıyaslandı.

Sonuçlar

Bu çalışmada hastaların operasyon sırasındaki kan basıncı değişkenlikleri iki farklı yöntemle aynı anda ölçülerek değerlendirildi. Bir yöntemde intraarteryel producer ile direkt ölçümler, diğer yöntemde ise karşı koldan rutinde kullanılan manşonla indirekt ölçümler kaydedildi. Hastaların yaş, boy, kilo, nabız hızı ve tansiyon ortalamaları Tablo 1'de verilmiştir.

Bütün hastaların kayıt sırasındaki her iki yöntemle ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı ortancaları şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

İntraarteryel sistolik kan basıncı ortalaması ile manşonla ölçülen sistolik kan basıncı ortancaları arasında anlamlı bir fark yoktu (110,47 mmHg'ye 113,53 mmHg, $p=0.107$).

İntraarteryel diyastolik kan basıncı ortancaları ile manşonla ölçülen diyastolik kan basıncı ortancaları arasında anlamlı bir fark tespit edildi (67,16 mmHg ile 61,09 $p<0,001$).

Korelasyon analizlerinde her iki yöntemle bakılan sistolik kan basınçları birbiri ile korele

iken ($r:0.876$, $p<0.001$) diyastolik kan basınçları korele değildi ($r:0.374$, $p=0.073$).

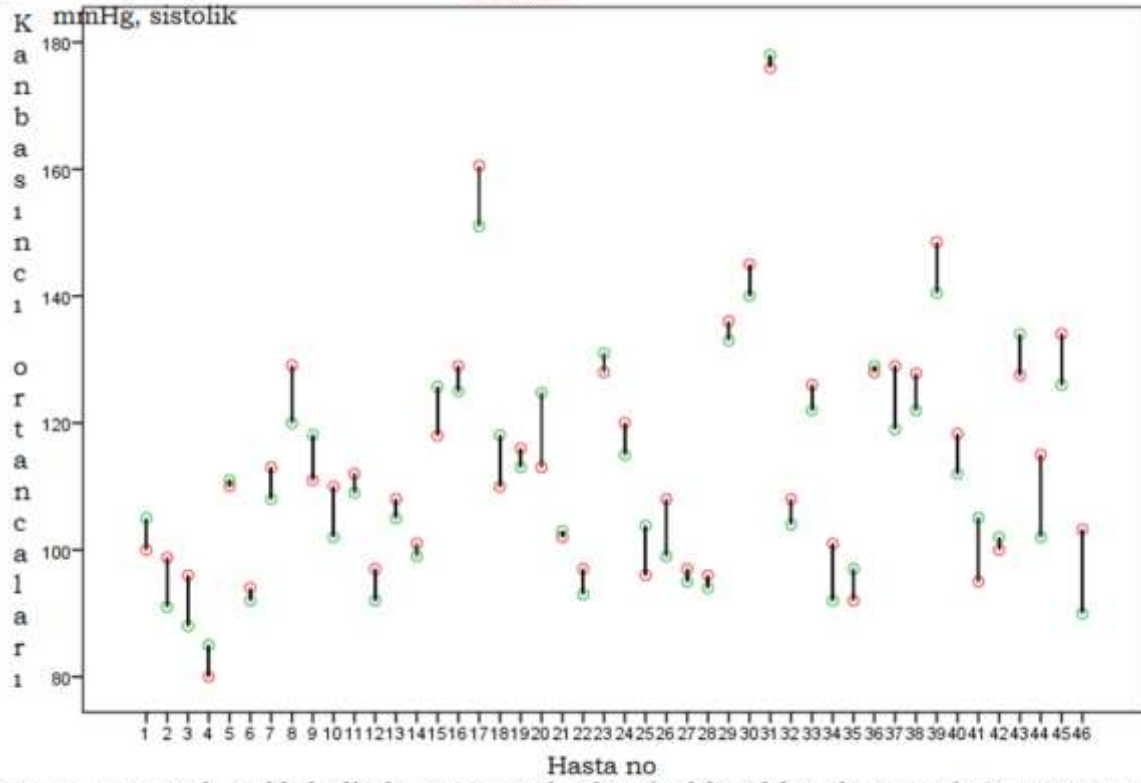
Klinikte ölçülen sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncı arasında kuvvetli ve pozitif yönlü bir korelasyonu vardı ($r:0,862$ $p=0.000$ $R: 0,743$).

Hastaların kısa süreli takiplerinde kaydedilen kan basıncı değerleri ile yaş, boy, kilo, BMI ve nabız sayıları arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

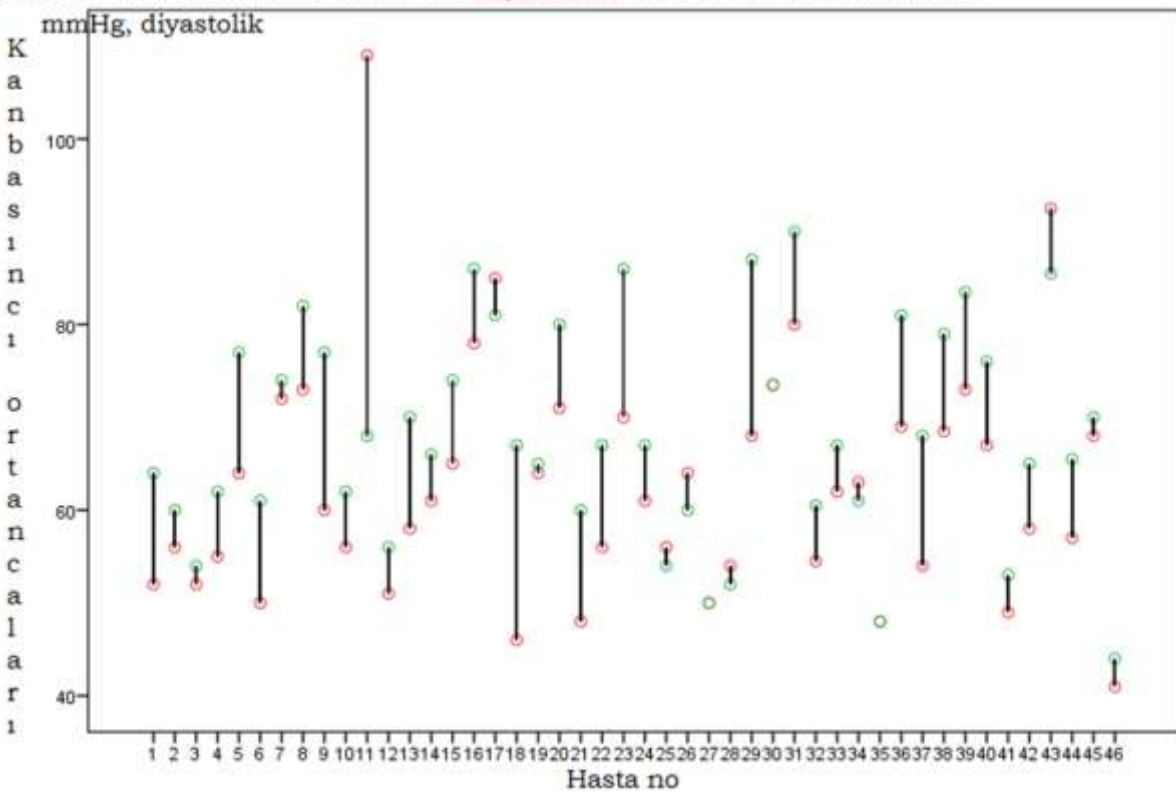
Tartışma

Noninvaziv kan basıncı ölçüm teknikleri; uygulanması kolay, kolaylıkla otomatize edilebilen, enfeksiyon riski ihmal edilebilir düzeyde olan yöntemlerdir. Yaygın kullanımlarına rağmen, indirekt kan basıncı ölçüm tekniklerin doğruluğu ve güvenilirliği konusunda tereddütler vardır (1). Bu konuda daha düzenli ve sistematik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündüğümüz için bağımlı örneklemelerden oluşan bu çalışmamızı planladık ve toplam 46 hasta ile çalışmamızı tamamladık.

İnvaziv kan basıncı ölçümleri ile noninvaziv yöntemleri karşılaştıran çalışmaların sayıları kısıtlıdır (2-4). İlk defa Köhler M ve ark.'ları invaziv olmayan doppler ultrason tekniği ile intraarteryel sistolik basıncı karşılaştırmış ve bu tekniklerini güvenilir bulmuşlardır (3). Ancak Köhler ve arkadaşları çalışmalarında diyastolik kan basıncını, tekniğin kendisinden kaynaklı olarak net ölçememiştir. Gravlee ve ark.'ları 4 farklı indirekt ölçüm yöntemi ile intraarteryel kan basıncı değerlerini karşılaştırmış ve diyastolik kan basıncı

Şekil 1: Çalışma hastalarındaki sistolik kan basıncı ortancaları

Kırmızı ve yeşil renkli halkalar eşzamanlı olarak elde edilen iki ayrı ölçüm yönteminin ortancalarını temsil etmektedir.

Şekil 2: Çalışma hastalarındaki diyastolik kan basıncı ortancaları

Kırmızı ve yeşil renkli halkalar eşzamanlı olarak elde edilen iki ayrı ölçüm yönteminin ortancalarını temsil etmektedir.

haricindeki diğer basınç parametrelerini birbirleri ile korele bulmuşlardır (2). 2000’li yılların başında Sagiv ve arkadaşları sağlıklı normal bireylerde izometrik egzersizlerde yaptıkları iki çalışmada diyastolik tansiyonun direkt ve indirekt tekniklerde ölçülenlerle iyi korele olmadığını bildirmişlerdir (4,5) fakat katılımcı sayılarının çok az olmasından dolayı bu çalışmaları fazla ses getirmemiştir. Daha sonra da ölçümler arasında ki diyastolik kan basıncı uyumsuzluğu konusu bilimsel camianın pek ilgisini çekmemiştir.

Giriş kısmında da belirttiğimiz gibi manşonla ölçülen sistolik kan basıncı ölçümü kaf söndürülürken arteriyel kanın boş damar yatağı içine birden akarken oluşturduğu seslerin duyulması ile elde edilmektedir. Manşon kafının söndürülmesinin bir safhasında arteriyel kanın akım seslerinin duyulduğu son değer diyastolik kan basıncını vermektedir. Bu yöntemle gerçek diyastolik basıncı ölçmek mümkün değildir. Aslında teorik olarak manşonla ölçümlerde hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı değerinde kalbin sistolik atım gücü ölçülmektedir. Bu ölçümler arasında değişen tek şey bizim ekstremitelerdeki artere, manşonun şişirilmesi vasıtasıyla dışardan uyguladığımız basınçtır. Bir noktada basınç o kadar yükselir ki arter kan akımı durur ve kalp atımlarının periferik yansımaları hissedilmez ve arter üzerine koyduğumuz stetoskoptan hiç ses duyulmaz. Diğer bir noktada ise dışardan arter üzerine verilen basınç azaltılırken kalbin sistolik output gücü ile arter içerisine kan akımı başlar ve biz stetoskop ile kalp atımlarının periferik yansımalarını duymaya başlarız. Dışardan azalan basınçla birlikte arter lümenindeki kan akımı rahat akmaya

başlar ve belirli bir noktadan sonra bu arteriyel sesler duyulmaz hale gelir. Yani özetle biz manşon kullanarak iki farklı basınç altında aynı sistolik basıncın ölçüldüğünü iddia ediyoruz.

Üzerinde durulması gereken ikinci bir husus da diyastolik ve sistolik basınçların birbirine bağımlı değişken olmalarıdır. Diyastolik kan basıncı, kalbin diyastolde iken damarlarda ve kalpte kalan kanın damar ve kalp duvarlarına yaptığı basıncın değeridir. Kardiyak output ne kadar fazla ise sistolik kan basıncı o kadar yüksek olur ve periferik o kadar fazla kan pompalanır. Periferik pompalanan kan ne kadar fazla ise kalbin diyastol safhasında ölçülecek kan basıncı da o kadar yüksek olur. Bu da sistolik ve diyastolik kan basınçlarının birbirine bağımlı değişkenler olduğu anlamına gelir. Bu bağımlıktan dolayı manşonla ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kısmen gerçeği yansıtmaktadır. Bundan dolayı yıllardır manşonla ölçülen ‘küçük tansiyon’ değerleri diyastolik kan basıncı olarak kabul edilmektedir.

Biz çalışmamızda manşonla ölçülen diyastolik kan basınç değerleri ile intra-arteriyel ölçülen diyastolik kan basıncı değerleri arasında bir korelasyon bulamadık. Fakat bir önceki paragrafta bahsettiğimiz tezimizi destekler nitelikte manşonla ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında kuvvetli pozitif bir ilişki tespit ettik.

Sonuç olarak diyastolik kan basıncı gerçek değerlerinin yeni bir teknik geliştirilinceye kadar yalnızca invaziv yöntemlerle ölçülebileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Murphy GS, Vender JS. Monitoring the Anesthetized Patient. In: Barash, Paul G.; Cullen, Bruce F.; Stoelting, Robert K. Eds. Clinical Anesthesia, 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2006:668-675
2. Gravlee GP, Brockschmidt JK. Accuracy of four indirect methods of blood pressure

measurement, with hemodynamic correlations. 1990 Oct;6(4):284-98.

3. Köhler M, Lösse B. Z Kardiol. Simultaneous measurement of indirect (Doppler-ultrasonic-technique) and direct arterial systolic blood pressure of the human radial artery. 1979 Aug;68(8):551-6.

4. Sagiv M, Ben-Ska D., Goldhammer E. Direct vs. Indirect Blood Pressure Measurement at Peak

Anaerobic Exercise. Int J Sports Med 1999; 20(5): 275-278
5. Sagiv M, Hanson P.G., Ben-Ska D., Nagle F. J.
Direct vs Indirect Blood Pressure at Rest and

During Isometric Exercise in Normal Subjects. Int J Sports Med 1995; 16(8): 514-518.

Corresponding author e-mail: ibrahim.yildirim@sbu.edu.tr

Orcid ID:

İbrahim Yıldırım 0000-0003-4064-1753

Doi: 10.5505/aot.2021.14880

Özgün Çalışma

The Determination of the Relationship Between Skin Toxicities and Vitamin D Level in EGFR Mutant Lung Cancer Treated with Erlotinib

Erlotinib ile Tedavi Edilen EGFR Mutant Akciğer Kanseri Vitamin D Düzeyi ile Cilt Toksisitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Şebnem Yücel, Burak Bilgin

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ABSTRACT

Introduction: Skin toxicities are the most common adverse events of the tyrosine kinase inhibitors that are used to EGFR mutant lung cancer. In our study, we aimed that investigated the relationship between skin toxicities and vitamin D levels in the patients with EGFR mutant and treated with erlotinib.

Methods: EGFR mutant patients that admitted to Medical Oncology department of Atatürk Chest and Chest Surgery Hospital between 2014 – 2018 are included in this study. The patient's data were collected retrospectively.

Results: Totally, 78 patients that have EGFR mutation and treated with erlotinib are included in this study. The median level of vitamin D at the diagnosis was 34.6 (5-88) ng/ml. The patients were stratified two group according to vitamin D level. The 42 of whom (53.8%) had vitamin D level < 20 ng/ml and 36 patients (46.2%) had vitamin D level ≥ 20 ng/ml. Grade 2 -3 skin toxicities were significantly higher in the patients had vitamin D level < 20 ng/ml (p: 0.038).

Discussion and conclusion: In our study, we found that the higher grade erlotinib related skin toxicities were more frequently in the patients that had low vitamin D level. Both of the erlotinib treatment and low vitamin D level may have contributed to the inhibition of keratinocyte proliferation, differentiation and cell cycles.

Keywords: EGFR mutation, Skin toxicities, Vitamin D

ÖZET

Giriş ve amaç: Epidermal büyüme faktörü reseptörü(EGFR) mutasyonu akciğer kanseri kanserinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin ek sık yan etkisi cilt toksisitesidir. Çalışmamızda hastanemizde EGFR mutasyonu pozitif saptanan ve erlotinib tedavisi alan hastalarda serum 25(OH) vitamin D3 düzeyi ile tedavi sırasında görülen cilt toksisitesi ilişkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Yöntem ve gereçler: Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi onkoloji polikliniğine 2014 – 2018 yılları arasında başvurmuş hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve verileri retrospektif olarak toplanmıştır.

Bulgular: Toplam 78 EGFR mutasyonu saptanan ve erlotinib tedavisi alan hasta çalışmaya dahil edildi. Tanı anında ortalama serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 34,6 (5-88) ng/ml olarak saptandı. Hastalar tanı anındaki serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ne göre 2 alt gruba ayrıldı. Toplam 42 (%53,8) hastanın serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml in altında 36 (%46,2) hastanın serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml in üstünde saptandı. Serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml in altında olan grupta grade 2–3 cilt toksisitesi daha fazla olarak saptandı (p: 0.038).

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda tanı anında vitamin D3 eksikliği saptanan hastalarda erlotinibe bağlı yüksek gradlı cilt toksisitesi gelişme sıklığı daha fazla saptanmıştır. Hem EGFR inhibisyonu hem vitamin d düzeyindeki azalma epidermiste direk olarak keratinosit proliferasyon –differentiasyon ve hücre yaşam döngüsünün inhibe olmasına bağlı cilt toksisitesinde artışa yol açmış olabilir.

Anahtar Kelimeler: EGFR mutasyonu, Cilt toksisitesi, Vitamin D3

Giriş

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türlerinden biridir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımının kadın ve erkeklerde artması sonucunda akciğer kanseri tüm kansere bağlı ölümler içinde belirgin artış göstermekte ve önemini korumaktadır (1). Ülkemiz 2015 kanser istatistiklerine göre akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü ve kadınlarda en sık görülen 4. kanser türü olarak saptanmıştır.

Akciğer kanseri etiyolojisinde pek çok faktörün rol oynadığı bir hastalık türüdür. Sigara akciğer kanseri gelişiminden sorumlu en önemli faktördür. Hava kirliliği, mesleki karsinogenler, diyet, viral enfeksiyonlar, geçirilmiş akciğer hastalıkları ve immunolojik faktörler etyolojide rol oynayan diğer etkenlerdir (2).

Akciğer kanseri başlangıcı ve gelişiminden sorumlu tutulan en önemli basamaklardan biri sürücü mutasyon olarak tanımlanan ve tümörün büyümesi, hücre içi sinyal yollarının hiperaktivasyonu, adezyonuna yardımcı olan mutasyonların ortaya çıkmasıdır (3). Akciğer kanserinde en sık saptanan sürücü mutasyonlar EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF ve HER2 mutasyonlarıdır. Bu spesifik gen mutasyonlarına karşı geliştirilen hedefe yönelik tedaviler klasik kemoterapi rejimlerinin kişiselleştirilmesine yol açmış ve hem etkinlik hem tolerabilite açısından standart kemoteraplere üstünlük göstermişlerdir (4).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR); hücrelerde proliferasyon ve apoptozisi düzenleyen sinyal ileti yollarını kontrol eden hücre yüzey reseptörüdür. EGFR mutasyonu akciğer kanseri olgularının yaklaşık %15-20'sinde tespit edilebilmektedir. Günümüzde en sık saptanan (yaklaşık %80 oranında) ve tedavi etkinliğinin gösterildiği mutasyonlar Ekzon 19 delesyonu ve Ekzon 21 L858R mutasyonlarıdır (5). Günümüzde erlotinib, afatinib, gefitinib ve osimertinib EGFR mutasyonu saptanan hastalarda tedavi onayı olan tirozin kinaz inhibitörleridir. EGFR inhibitörleri genellikle iyi tolere edilirler ve genelde sitotoksik ilaçların yol açtığı sistemik yan etkilere yol

açmazlar. EGFR inhibitörleri ile en sık görülen yan etkilerden biri de cilt toksisitesidir (6). Dermatolojik yan etkiler nedeni ile ilacın dozunun azaltılması hatta kesilmesi gerekebilmektedir. Bu nedenle yan etkilerin oluşumunun önlenmesi ve etkin biçimde tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda 25(OH) vitamin D3'ün stratum korneum bariyer oluşumunda, epitelizan proteinlerin sentezinde, keratinosit proliferasyonun regülasyonunda rol oynadığı ve akne gelişimde azalma sağladığı gösterilmiştir (7). Serum 25(OH) vitamin D3 düzeyi ile atopik dermatit prevalansı ve/veya şiddeti arasında negatif ilişki olduğu savunulmakta, vitamin D düşüklüğünün alerjik sensitizasyonu ve/veya şiddetli hastalığı olanlarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir (8).

Çalışmamızda hastanemizde EGFR mutasyonu pozitif saptanan ve erlotinib tedavisi alan hastalarda tedavi başlangıcındaki serum 25(OH) vitamin D3 düzeyi ile tedavi sırasında görülen cilt toksisitesi ilişkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Materyal ve metod

Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi onkoloji polikliniğine 2015-2018 yılları arasında başvuran, EGFR Ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 mutasyonu saptanmış, erlotinib tedavisi almış ve herhangi bir nedenden dolayı D vitamini düzeyi ölçülen hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastaların başlangıç serum 25(OH) vitamin D3 düzeyleri hastane elektronik kayıt sisteminde retrospektif olarak tarandı. Hasta klinik özellikleri ve tedavi yan etki izlemleri hasta dosya ve elektronik kayıt sisteminden tarandı.

Serum 25(OH)vitamin D3 düzeyi; Dünya Sağlık Örgütü önerileri doğrultusunda 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey olarak sınıflandırıldı (9). Erlotinib tedavisi alan hastaların cilt toksiteleri National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (AEs) version 4.0'a göre yapıldı (10).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

Parametre	N
Yaş (Ortanca, min–maks)	54(28-84)
Cinsiyet	
Kadın	44(%56,4)
Erkek	34(%43,6)
Sigara	
Hiç içmemiş	54(%69,2)
Bırakmış	18(%23)
İçiyor	6 (%7,8)
Sigara (ortanca, paket yıl)	24,8 paket/yıl
Hastalık evresi	
Evre 4	78(%100)
Histopatolojik alt tip	
Adenokanser	71(%91)
NOS	6(%7,8)
Adenoskuamoz	1(%1,2)
Metastaz Bölgesi	
Kemik metastazı	32(%41)
Beyin metastazı	22(28,2)
Karaciğer metastazı	10(%12,9)
Surrenal metastazı	14(%18)
Plevra metastazı	13(%16,6)

Tablo 2: D vitamini düzeyine göre hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

Parametre	Serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi <20 ng/ml	Serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ≥ 20ng/ml
Hasta sayısı	42 (%53,8)	36(%46,2)
Cinsiyet		
Kadın	28(%36)	20(%25,5)
Erkek	14 (%18)	16(%20,5)
Yaş (ortanca min-max)	60 (40-84)	42 (28-70)
Sigara		
Hiç içmemiş	28(%36)	26 (%33,4)
Bırakmış	8 (10,7)	10(%12,9)
İçiyor	6 (%7)	0
Metastaz Bölgesi		
Kemik metastazı	20(%25,5)	12 (%15,4)
Beyin metastazı	12(%15,4)	10 (%12,9)
Karaciğer metastazı	5 (%6)	5 (%6)
Surrenal metastazı	8 (%10,7)	6(%7,8)
Plevra metastazı	9 (%11,6)	4 (%5,2)

Tablo 3: D vitamini düzeyine göre cilt toksisitesi

Cilt Toksisitesi Düzeyi	Serum25 (OH) vitamin D3 düzeyi<20 ng/ml (n)	Serum25 (OH) vitamin D3 düzeyi>20 ng/ml (n)	p
Grade 1	22	27	
Grade 2	11	6	
Grade 3	10	2	0.038

Veriler, SPSS 23.0 yazılım paket program kullanılarak analiz edildi ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Ankara Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H tıbbi onkoloji polikliniğe 2015-2018 yılları arasında başvuran toplam 200 EGFR mutasyonu pozitif hasta tarandı ve herhangi bir nedenden dolayı D vitamini düzeyi ölçülen 78 EGFR mutasyonu pozitif ve erlotinib tedavisi alan hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların tedavi başlangıcındaki serum 25(OH) vitamin D3 düzeyleri hastane elektronik veri tabanından tarandı.

Hastaların ortalama yaşı 54 (28-84) olarak saptandı. Hastaların %56,4 ü kadın, %43,6 si erkekti. Hastaların hepsi metastatik (evre 4) evredeydi. Hastaların %69,2'si hiç sigara içmemiş, %23 ü daha önce sigara içmiş ancak bırakmış ve %7,8 si halen aktif sigara içen hastalardan oluşmaktaydı. Metastaz bölgesine göre 32 (%41) hastada kemik metastazı, 22 (%28,2) hastada beyin metastazı 10 (%12,9) hastada karaciğer metastazı, 14(%18) hastada surrenal metastazı ve 13 (%16,6) hastada plevra metastazı saptandı. 44 (%56,4) hastada birden fazla metastaz bölgesi mevcut idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri Tablo1'de verilmiştir.

Tanı anında ortalama serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 34,6 (5-88) ng/ml olarak saptandı. Hastalar tanı anındaki serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyine göre 2 alt gruba ayrıldı. Dünya Sağlık Örgütü tarafından vitamin D yetersizliği için kabul edilen değer (20 ng/mL), çalışmamızda eşik değer olarak kullanıldı. Toplam 42 (%53,8) hastanın serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml in altında 36 (%46,2) hastanın serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ≥20 ng/ml olarak saptandı.

Hastaların serum 25 (OH) vitamin D3 düzeylerine göre demografik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Erlotinib tedavisi alan hastaların cilt toksiteleri National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (AEs) version 4.0 a göre değerlendirildi (10). Tüm hastalarda cilt toksitesi saptandı. Hastaların 54’ünde (%69,2) grade1-2 toksite gözlemlendi. Hastaların 24 (%30,8)’ünde grade 3 toksite gözlemlendi. Hastaların 20’sinde (%25,5) tedaviye ara verildi ve medikal tedavi ile semptomlar geriledi. Dört hastada ilaç doz reduksiyonu gerekti.

Hastaların tanı anındaki serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ne göre cilt toksitesi görülme sıklığını karşılaştırıldığında grade 2-3 toksite görülme oranı 25(OH) vitamin D3 düzeyi <20 ng/mL olan grupta diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hastaların tanı anındaki serum 25 (OH) vitamin D3 düzeyi ne göre cilt toksitesi görülme sıklığını ve derecesi Tablo 3 te özetlenmiştir.

Tartışma

EGFR’ünü hedef alan ajanlar kolorektal kanser, baş-boyun kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri başta olmak üzere çeşitli kanserlerin tedavisinde yerini almış başarılı ilaçlardır. Çalışmalar KHDAK’de, EGFR sürücü mutasyonlarının varlığında, tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımının, standart kemoterapiye göre, hem ortanca genel sağ kalımda (mOS) hem de ortanca progresyonsuz sağ kalımda (mPFS) anlamlı bir artış sağladığını göstermiştir. Bu nedenle College of American Pathologists Guideline ileri evre adenokanserlere, mikst tip kanserlerde ve adenokarsinom komponentinin dışlanmadığı KHDAK’de EGFR mutasyonunun her hastada araştırılmasını önermektedir (11).

EGFR’lerin epidermis, kıl folikülü ve sebace bezlerde yoğun ekspres edilmesi nedeniyle, EGFR inhibitörleri ile tedavi edilen olgularda en sık gözlenen yan etki dermatolojik yan etkilere (Yaklaşık olguların %50-%80’i) (6). EGFR inhibitörlerinin neden olduğu deri belirtileri kısaca akneiform

erüpsiyonlar, deri kuruluğu, fissürler ve ekzematize lezyonlar, tırnak değişiklikleri, kılıklarda ve saçlarda değişiklikler, telenjiyektazi, hiperpigmentasyon ve mukozal değişiklikler olarak tanımlanabilir (6). EGFR inhibitörleri genellikle iyi tolere edilebilmekle birlikte oluşan kutanöz yan etkiler nedeniyle yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya, antitümöral ilaçların optimal dozlarında değişikliklere ve dolayısıyla antitümör etkinlikte azalmaya neden olabilir. Yapılan bazı retrospektif çalışmalarda ileri yaş (>70 yaş), erkek cinsiyet ve hassas cilt yapısı tedavi sırasında grade3-grade 4 cilt toksitesi gelişimi için risk faktörleri olarak saptanmıştır (12). Başka bir çalışmada KHDAK tanısı alan ve erlotinib tedavisi almakta olan ve tedavi süresinde sigara içmeye devam eden hastalarda cilt toksitesi daha az saptanmıştır (13). Sorumlu mekanizma olarak sigaranın sitokrom p450 sistemini indükleyerek erlotinib klirensini değiştirmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Cilt toksitesinin en sık görüldüğü bölge yüz ve “V” bölgesi olarak tanımlanan boyun ve üst göğüs bölgesidir. Yapılan prelinik çalışmalarda keratinosit proliferasyonunda EGFR’lerinin önemli medyatörlerden biri olduğu gösterilmiştir (14). EGFR inhibisyonu, epidermal homeostazi bozarak keratinosit proliferasyonu, diferansiasyonunu, migrasyonunu ve de hücre içi sinyal iletim yollarını negatif yönde etkilenmektedir. Ayrıca EGFR inhibitörlerinin IL-1 ve TNF –alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak süperfisyal perifolikülit ve süppüratif folikülit gelişimini artırabileceği gösterilmiştir (15).

D vitamininin epidermiste stratum korneum bariyer oluşumuna, filaggrin gibi proteinlerin sentezi, keratinosit proliferasyon ve differensiasyonunun regülasyonu üzerinde olumlu etkisinin olduğu düşünülmektedir. Vitamin D katelisinin başta olmak üzere antimikrobiyal peptit (AMP) sentezini uyarır ki tüm bu sitokinler ve antimikrobiyal peptidler cilt doğal bağışıklığında çok önemli rol oynamaktadır. Yine D vitamininin deride mikroorganizma kolonizasyonunu azalttığı düşünülmektedir (7). D vitamin bazı dermatolojik hastalıkların etiyolojisinde ve teda-

visinde immunmodulator olarak kullanılabilir. Ancak serum vitamin D düzeyine etki eden hasta yaşı, mevsim (güneş ışığı maruziyeti), cinsiyet gibi diğer faktörler çalışmamızda değerlendirilemedi. Daha çok hasta sayısı ile tüm etkenlerin prospektif değerlendirilmesi ile yapılacak çalışmalar vitamin D düzeyi ile erlotinib tedavisinin cilt toksisitesine etkilerini saptamaya faydalı olacaktır.

Bizim çalışmamızda tanı anında vitamin D eksikliği saptanan hastalarda erlotinibe bağlı cilt toksitesi gelişme sıklığı ve grade3 cilt toksitesi görülme sıklığı daha fazla saptanmıştır. Hem EGFR inhibisyonu hem vitamin D düzeyindeki azalma epidermiste direk olarak keratinosit proliferasyon-differansiyasyonu ve hücre yaşam döngüsünün inhibe olmasına bağlı cilt toksitesinde artışa

yol açmış olabilir. Ancak serum vitamin D düzeyine etki eden hasta yaşı, mevsim (güneş ışığı maruziyeti), cinsiyet gibi diğer faktörler çalışmamızda değerlendirilemedi. Daha çok hasta sayısı ile tüm etkenlerin prospektif değerlendirilmesi ile yapılacak çalışmalar vitamin D düzeyi ile erlotinib tedavisinin cilt toksisitesine etkilerini saptamaya faydalı olacaktır.

REFERANSLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
2. Schrupp DS, Giaccone G, Kelsey CR, et al. Chapter 37.2 Non-small cell lung cancer. in De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. Ed. Vincent T DeVita, Theodore S Lawrence, Steven A. 8th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
3. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science.* 2004; 305(5687):1163-7.
4. Barker AJ, Gibson KH, Grundy W et al. Studies leading to the identification of ZD1839 (IRESSA): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. *Bioorg Med Chem Lett.* 2001;11(14):1911-4.
5. Carey KD, Garton AJ, Romero MS et al. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res.* 2006; 66(16):8163-71.
6. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(16):3238-47.
7. Svendsen ML, Daneels G, Geysen J, Binderup L, Kragballe K. Proliferation and differentiation of cultured human keratinocytes is modulated by 1,25(OH)2D3 and synthetic vitamin D3 analogues in a cell density-, calcium- and

serum-dependent manner. *Pharmacol Toxicol.* 1997; 80(1):49-56.

8. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology.* 2002; 181-182:71-8.
9. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011; 31(1):48-54.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. May 28, U.S Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Cancer Institute. Available from URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14. (Date of Access:25 Dec, 2015).
11. Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(10): 958-67.
12. Jatoi A, Green EM, Rowland KM, Jr., Sargent DJ, Alberts SR. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147. *Oncology.* 2009; 77(2): 120-3.
13. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(7 Pt 1):2166-71.
14. Peus D, Vasa RA, Meves A, Beyerle A, Pittelkow MR. UVB-induced epidermal growth factor receptor phosphorylation is critical for downstream signaling and keratinocyte survival. *Photochem Photobiol.* 2000; 72(1):135-40.
15. Han SS, Lee M, Park GH et al. Investigation of papulopustular eruptions caused

by cetuximab treatment shows altered differentiation markers and increases in inflammatory cytokines. Br J Dermatol. 2010; 162(2): 371-9.

16. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. Dermatoendocrinol. 2013; 5(1): 222-34.

Corresponding author e-mail: drbbilgin@hotmail.com

Orcid ID:

Şebnem Yücel 0000-0001-6235-7927

Burak Bilgin 0000-0003-1717-8246

Doi: 10.5505/aot.2021.71224

Özgün Çalışma

Morbid Obezite Tedavisinde, Roux En-Y Tipi Gastrik By-Passın Uzun Dönem Sonuçları ve Eşlik Eden Hastalıklar Üzerine Olan Etkisi; Morbid Obezite Cerrahisinin Emekleme Dönemi

Roux En-Y Type Gastric Bypass Long-Term Results and Effects on Concomitant Diseases in the Treatment of Morbid Obesity; Infancy Period of Morbid Obesity Surgery

Ergün Yüksel¹, Mehmet Akif Üstüner², Mehmet Mihmanlı³

¹SBÜ. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eah Genel Cerrahi Kliniği

²SBÜ. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahi Kliniği

³SBÜ. Şişli Hamidiye Etfal EAH Genel Cerrahi Kliniği

ABSTRACT

Introduction: Morbid obesity is a multifactorial disease that is a major health problem all over the world. In this study, we presented the first two-year follow-up of patients who underwent conventional Roux En-Y Type Gastric Bypass (RYGB) performed in the years when obesity surgery has just begun in our country.

Methods: In our study, pre-and post-operative data of 15 patients who underwent RGYB due to morbid obesity.

Results: The data of 15 patients, 6 male (40%) and 9 female (60%), were evaluated in the study. The mean age of the patients was 38 ± 12.90 (24-63) years in all cases and 31.5 ± 8.16 (24-46) years in men and 42.33 ± 14.02 (26-63) years in women. In the preoperative evaluation of patients in terms of concomitant diseases, it was determined that 47% of the patients had HT (n = 7), 20% (n = 3) Type II DM, 6.67% (n = 1) hypermenorrhea, 6.67% (n = 1) venous ulcers in the lower extremity, 13.34% (n = 2) menstrual cycle irregularity, 6.67% (n = 1) UAS, 6.67% (n = 1) chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 20% (n = 3) Hepatosteatozis.

Discussion and conclusion: Conventional RYGB surgery is one of the first morbid obesity surgeries performed in our country. It is a safe method in the treatment of morbid obesity, which enables patients to lose weight and at the same time to recover from obesity induced by comorbid diseases, and causes a significant change in the quality of life of patients.

Keywords: Morbid obesity, conventional roux en-y gastric by-pass, obesity surgery, quality of life

ÖZET

Giriş ve amaç: Morbid obezite, tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olan multifaktoriyel bir hastalıktır. Bu çalışmada obezite cerrahisinin ülkemizde yeni başladığı yıllarda yapılan konvansiyonel Roux En-Y Tipi Gastrik By-Pass (RYGB) uygulanan hastaların ilk iki senelik takiplerini sunduk.

Yöntem ve gereçler: Çalışmamızda 2005-2007 yılları arasında morbid obezite nedeniyle RGYB uygulanan 15 hastaya ait operasyon öncesi ve sonrası veriler retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara ameliyat öncesi ve ameliyattan 1 yıl sonraki dönemde SF-36 Quality Life formu (sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçen form) ile yaşam kalitesi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada 6'sı (% 40) erkek, 9'u (% 60) kadın toplam 15 hastaya ait veriler değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması, tüm olgularda $38 \pm 12,90$ (24-63) yıl olup erkeklerde $31,5 \pm 8,16$ (24-46) yıl kadınlarda $42,33 \pm 14,02$ (26-63) yıl olarak saptandı. Hastaların eşlik eden hastalıklar açısından ameliyat öncesi değerlendirilmelerinde; % 47'sinde (n=7) HT, % 20'sinde (n=3) Tip II DM, % 6,67'sinde (n=1) hipermenore, % 6,67'sinde (n=1) alt ekstremitelerde venöz ülserler, % 13,34'ünde (n=2) menstrüel siklуста düzensizlik, % 6,67'sinde (n=1) UAS, % 6,67'sinde (n=1) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), % 20'sinde (n=3) hepatosteatoz mevcut olduğu belirlendi.

RYGB uygulanan hastalarda ortalama kilo kaybı ilk 12 ayda yaklaşık 48,2 kg ve ilk 24 aylık periyotta 52,07 kg kaybı tespit edildi. Hastaların postoperatif dönemde vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerinin ilk 12 aylık periyotta ortalama 32,16'ya ve ilk 24 aylık periyotta 30,95'e kadar gerilediği tespit edildi. Kilo kaybına paralel bir şekilde kronik hastalıkların zamanla düzeldiği gözlemlendi. Post operatif 1.yılda yaşam kalitesinin (SF-36 Quality Life formu ile değerlendirilen) belirgin şekilde arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$)

Tartışma ve sonuç: Konvansiyonel RYGB ameliyatı ülkemizde ilk yapılan morbid obezite cerrahilerindendir. Morbid obezite tedavisinde hastaların kilo vermesini ve aynı zamanda obeziteye bağlı gelişen yandaş hastalıkların iyileşmesini sağlayan güvenli bir yöntem olup hastaların yaşam kalitesi üzerinde de anlamlı değişikliğe neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Morbid obezite, konvansiyonel roux en-y gastrik by-pass, obezite cerrahisi, yaşam kalitesi

Giriş:

RYGB prosedürü morbid obezite cerrahisinde güvenle ve etkili bir şekilde uygulanan bir prosedürdür (1,2). Konvansiyonel, laparoskopik ya da robotik olarak yapılabilir. Konvansiyonel RYGB, tüm bariatrik operasyonlar içerisinde zamanla en çok test edilen ve etkinliği kanıtlanan operasyondur. Laparoskopik Roux En Y Gastrik Bypass (LRYGB) cerrahisinden tek farkı giriş rotasının farklı olmasıdır. LRYGB'yi tercih etmeyen cerrahlar konvansiyonel RYGB'ı çok iyi sonuçlarla gerçekleştirmişlerdir. ABD'de 1990'lı yılların en popüler operasyonuydu fakat zaman içerisinde hastaların laparaskopiye tercih etmelerinden dolayı ilgi azaldı. Aynı zamanda laparoskopik cerrahisi başarısız olmuş hastalar için konvansiyonel RYGB halen başarı ile yapılabilmektedir (3).

Bu çalışmada amaç, morbid obezite tedavisinde kullanılan cerrahi tedavi seçeneklerinden biri olan konvansiyonel RYGB yönteminin hastaların kilo kaybı üzerindeki etkilerini ve uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek, eşlik eden hastalıkların giderilmesine katkılarını göstermeye çalışmaktır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamızda Mart 2005 ile Şubat 2007 tarihleri arasında RYGB uygulanan 28-65 yaş arası 15 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalar cerrahi tedaviye American Society for Bariatric Surgery (ASBS) tarafından belirlenmiş ölçütlere göre seçildi. Çalışmaya herhangi bir kabul edilebilir operasyon riskleri olan, vücut kitle indeksi (VKİ) 40 kg/m²'nin üstünde veya

VKİ'si 30 ile 40 arasında olup aynı zamanda hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), uygu apne sendromu (UAS), diz eklemünde artritlik dejenerasyon gibi eşlik eden hastalıkları olan hastalar alındı. Hormonsal hastalığı olan, alkol ile ilaç bağımlılığı bulunan olgular çalışma dışında tutuldu.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ameliyat öncesi yaş, kilo, boy gibi demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları ilaçlar sorgulandı. Ayrıca tüm hastaların kan örnekleri alınarak serum toplam kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserit, B12 vitamini, folik asit, insülin, C peptit analizleri yapıldı. Operasyon öncesinde safra kesesinde herhangi bir patoloji olup olmadığını değerlendirmek amacıyla abdominal ultrasonografi ve üst gastro-intestinal sistemin durumunu belirlemeye yönelik özofagus, mide ve duodenum endoskopisi yapıldı. Hastalar hormonsal durum değerlendirilmesi açısından endokrinoloji, uyku-apne sendromu varlığının ve herhangi bir solunum fonksiyon bozukluğunun araştırılması için kulak burun boğaz ve göğüs hastalıkları, obezitenin psikolojik nedenli olup olmadığının tespiti amaçlı ruh ve sinir hastalıkları ve operasyona uygunluğun saptanması yönünden anesteziyoloji kliniklerine konsülte edildi.

Tüm hastalara ameliyat öncesi intramusküler enoksaparin sodyum 100 IU/kg (Clexane®, Aventis Pharma, Türkiye) uygulaması ve bilateral antiembolik basınçlı çorap giydirilmesiyle tromboemboli profilaksisi sağlandı. Tüm hastalara bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak tarif edilmiş şekilde RYGB

Tablo-1:Aylara göre FKK(%) yüzde değişim değerleri ve ortalamaları

Hasta Adı	pre-op	İdeal Ağırlık(kg)	1. ay	3. ay	6. ay	12. ay	18. ay	24. ay
1.Hasta	148	68.2	12,53	30,08	47,62	58,90	65,16	75,00
2.hasta	117	54.2	11,15	27,07	39,81	49,36	35,03	42,99
3.hasta	125	63.8	19,61	42,48	53,92	66,99	66,99	65,36
4.hasta	100	54.2	19,65	28,38	43,66	48,03	54,59	56,77
5.hasta	141	48.2	12,93	22,63	29,09	44,18	44,18	48,49
6.hasta	104	48.8	25,36	38,04	52,54	74,28	76,09	54,35
7.hasta	120	62.6	26,13	52,26	74,91	74,91	69,69	69,69
8.hasta	124	53	12,68	28,17	36,62	42,25	49,30	50,70
9.hasta	175	71	17,31	36,54	52,88	74,04	75,00	75,00
10.hasta	155	66.1	27,00	47,24	65,24	82,11	77,62	76,49
11.hasta	146	59.6	15,05	38,19	54,40	65,97	78,70	82,18
12.hasta	160	78	17,07	39,02	50,00	59,76	79,27	80,49
13.hasta	96	48.2	31,38	60,67	69,04	79,50	75,31	79,50
14.hasta	190	67.5	16,63	27,76	45,71	53,88	63,67	73,47
15.hasta	154	71	34,94	48,19	56,63	71,08	78,31	80,72
Ortalama	137,00	68,25	19,29	37,90	52,53	65,29	65,98	67,41

operasyonu uygulandı. Hastaların operasyon sonrasında tromboemboli profilaksilerine 2 hafta daha devam edildi. Tüm hastalara postoperatif dönemde sıklıkla eksikliğine rastlanan Fe, çinko, folik asit, vitamin B12 ve Ca içeren multivitamin preparatları destek amacıyla başlandı.

Operasyon süreleri ve hastaların hastanede kalış süreleri kaydedildi. Operasyon sonrası birinci, üçüncü, altıncı, on ikinci, on sekizinci ve yirmi dördüncü aylardaki vücut ağırlıkları, VKİ değişimleri ve fazla kilo kaybı yüzde (% FKK) değerleri irdelendi. Eşlik eden hastalıklarındaki değişimler değerlendirildi. Çalışmamızdan elde edilen veriler, NCSS 2000 programıyla istatistiksel olarak incelendi. Elde edilen veriler ki-kare, Mann-Whitney U, Fisher Exact ve Student-t testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkili değişkenler arasındaki bağıntıyı hesaplamak için Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Sayısal değerler, ortalama $\pm$ standart sapma (SS) şeklinde ifade edildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ameliyat Tekniği: Tüm hastalara genel anestezi altında supin pozisyonunda göbüküstü median insizyonla laparotomi yapıldı. Cilt altı yağlı dokunun fazla olması dolayısıyla ekspoşur sağlamak için cilt altı, geçici olarak invert edildi. Genel ekspolasyonu takiben ligamentum Treitz'den itibaren 50 cm'de jejunum 60 mm'lik lineer stapler ile transekte edildi. Transekte edilen distal jejunum ansında 150. cm'e Treitz den itibaren 50. cm'deki proksimal jejunum, ansı yan yana olacak şekilde, lineer stapler ile jejunojejunostomi tamamlandı. Omentum orta hattan transvers kolona kadar transekte edildi. Küçük omentum sağ gastrofrenik ligamana kadar tamamen disseke edildi. Sonrasında sağ gastroözofageal bileşkenin 2 cm inferiorundan 60 mm'lik lineer stapler ile mide, mideyi tam kat içersine alacak şekilde transvers olarak kesildi. Diğer lineer stapler, aksı sol gastrofrenik ligamana doğru olacak şekilde vertikal olarak, mide tam kat kesilerek yaklaşık 25-30 ml hacminde üst gastrik poş oluşturuldu. Distal jejunum ansı antekolik olarak proximal gastrik poş ile 25 mm'lik

Tablo-2: Hastalar göre postoperatif yandaş hastalık seyirleri ve takip tablosu

Cinsiyet	Yaş (yıl)	Yandaş Hast.	Post-op. Değişim	Takip
E	27	Bilateral alt ekstremite venöz ülser	Düzelme	14. ayda abdominoplasti yapıldı
K	63	HT	Düzelme (6. Ayda ilaçları kesildi)	12 ayda insizyonelherni gelişti, onlay mesh uygulandı ve abdominoplasti yapıldı
K	31	Yok	yok	
K	52	HT	Düzelme (3. ayda ilaçları kesildi)	
K	54	HT	Halen antihipertansif tedavi alıyor	İnsizyonel herni
K	44	İnsizyonel Herni+KOA	solunumsal semptomları postop 1 yılda geriledi	Nüks insizyonel herni
K	26	Yok	yok	
K	54	Vaginal kanama	Düzelme (6.ayda)	
E	46	HT+Tip2 DM+SleepApneSnd.	Düzelme (3. ayda DM, CPAP cihazını kullanmayibiraktı)	18.ayda abdominoplasti yapıldı.
E	36	Yok	yok	
K	28	HT+Tip2 DM+ menstrual düzensizlik(pcos)+ sık geçirilen enfeksiyon+ hipotroidi	Tip2 DM düzelme (3. ayda ilaçları kesildi), HT' da 6 ayda düzelme	19.ayda abdominoplasti uygulandı
E	29	HT	Düzelme (postop 4. ayda ilaçları kesildi)	18.ayda abdominoplasti yapıldı.
K	29	Tip2 DM+Hepatosteatoz+ infertilite	Düzelme (3. ayda ilaçları kesildi)	
E	24	Yok		
E	27	HT	antihipertansif tedavi postop 6. ayda stoplandı.	

Tablo -3: Obezite Tedavisinde Gastric Bypass Ameliyatı Geçirmiş Hastaların Ameliyat Öncesi ve Sonrasında Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi

SF 36 Quality Life	Preop Ort±SD	Postop 1.yıl Ort±SD	p
*Fiziksel Fonksiyon	37,08±23,88	90,83±9,49	0,001**
Fiziksel Rol Güçlüğü	12,66±20,29	85,41±29,11	0,003
*Ağrı	45,25±19,16	76,83±26,50	0,001**
*Genel Sağlık	32,58±21,44	72,50±19,60	0,001**
*Enerji	38,75±22,97	78,08±22,12	0,002**
*Sosyal Fonksiyon	44,79±29,89	67,71±36,33	0,096
Emosyonel Rol Güçlüğü	13,88±30,00	77,78±32,82	0,004
Mental Sağlık	49,33±26,27	71,00±16,89	0,050

sirküler stapler kullanılarak gastrojejunostomi tamamlandı. Gastrojejunostominin proksimaline kadar ilerletilen nazogastrik sondadan serum fizyolojik ile dilüe edilmiş metilen mavisi verilerek anastomoz hattı ve mide poşu kontrol edildi. İncebarsak mezosundaki açıklıklar absorbable sütür materyali ile sütüre edildi. Gastrojejunostomi komşuluğuna 1 adet Jackson pratt dren yerleştirildi. Genel ve kanama kontrolünü takiben batın usulüne uygun olarak kapatıldı. Cilt altına 1 adet hemovac dren yerleştirildi. Cilt stapler ile kapatılarak operasyon sonlandırıldı.

Sonuçlar:

Çalışmada 6'sı (% 40) erkek, 9'u (% 60) kadın toplam 15 hastaya ait veriler değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması, tüm olgularda $38 \pm 12,90$ (24-63) yıl olup erkeklerde $31,5 \pm 8,16$ (24-46) yıl kadınlarda $42,33 \pm 14,02$ (26-63) yıl olarak saptandı.

Hastaların eşlik eden hastalıklar açısından ameliyat öncesi değerlendirilmelerinde; % 47'sinde (n=7) HT, % 20'sinde (n=3) Tip II DM, % 6,67'sinde (n=1) hipermenore, % 6,67'sinde (n=1) alt ekstremitelerde venöz ülserler, % 13,34'ünde (n=2) menstrüel siklusta düzensizlik, % 6,67'sinde (n=1) UAS, % 6,67'sinde (n=1) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), % 20'sinde (n=3) hepatosteatoz mevcut olduğu belirlendi.

Hastalara uygulanan operasyonlara ait verilerin değerlendirilmesi yapıldığında ortalama ameliyat süresi $210 \pm 34,52$ (180-240) dakika olarak saptandı. Hastaların hastanede kalış süreleri ortalaması $8,27 \pm 2,51$ (7-17) gün olarak tespit edildi. Hastalarda operasyon sonrası erken ve geç dönemde mortalite tespit edilmedi. Hastalarda operasyon sırasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Uzun dönem komplikasyon olarak operasyon sonrasında hastaların 2'sinde (%13,34) yara yeri enfeksiyonu, birinde (%6,67) ikinci haftada pulmoner emboli gelişti. Pulmoner emboli gelişen hastaya 2 hafta medikal tedavi uygulandı. Pulmoner emboli gelişen hastada operasyondan sonraki birinci yılda hipokrom mikrositer anemi gelişti ve parantral demir tedavisi uygulanarak başarılı şekilde

tedaviedildi. Daha geç dönemli takiplerde bir hastada operasyondan iki hafta sonra diare tespit edildi. Konservatif yaklaşım ve uygun sıvı-elektrolit yerine koyma tedavisiyle iki haftalık bir sürede şikâyetleri geriledi.

Geç dönemde en sık görülen komplikasyonlardan olan insizyonel herni üç hastada görüldü. Bir hastada birinci yılda diğer ikisinde de ikinci yılda tespit edildi. Operasyonun başarısını değerlendirmek için hastaların kilo değişimleri incelendi. Hastaların operasyon öncesinde ve sonrasındaki birinci, üçüncü, altıncı, on ikinci, on sekizinci ve yirmi dördüncü aylardaki kiloları, VKİ' lerinin takibi yapılarak kilo kayıpları, VKİ' de ve %FKK' de meydana gelen değişimleri karşılaştırıldı. (tablo -1) RYGB uygulanan hastalarda ortalama olarak ilk 12 ayda yaklaşık 48,2 kg ve ilk 24 aylık periyotta 52,07 kg kaybı tespit edildi. Hastaların postoperatif dönemde VKİ değerlerinin ilk 12 aylık periyotta ortalama 32,16'ya ve ilk 24 aylık periyotta 30,95' e kadar gerilediği tespit edildi.

Ayrıca RYGB uygulanan hastalarda ilk 12 aylık dönemde hızlı bir VKİ kaybı gerçekleşmekte ve ivmesi azalmakla birlikte VKİ düşüşü 24. aya kadar da devam etmektedir. 12. aydan sonra %FKK değerinde artışta bir ivme azalması tespit edilmiştir. Serum B12 ve folat değerlerinde dalgalanma izlenmiş, bu da multivitamin replasmanına bağlanmıştır. Serum insulin ve C-peptid düzeylerinde düşüş izlenmiş olması kan şekeri regülasyonunda iyi yönde metabolik bir değişim olarak dikkati çekmiştir. Kan hemoglobin değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Obezitenin meydana getirdiği vücut imaj bozukluklarının giderilmesi amacıyla beş hastaya plastik cerrahi kliniğinde operasyondan ortalama 16,2 (12-18) ay sonra abdominoplasti operasyonu uygulandı. RYGB' nin eşlik eden hastalıklara etkisi değerlendirilmiştir. Hastaların operasyon sonrası takiplerinde hipertansiyon açısından ilaç tedavisi almakta olanlardan 6'sında medikal tedavi ortalama 4,6 (3-6) ayda sonlandırıldığı görülmüştür. Operasyon öncesi hipertansiyon açısından tedavi almakta

olan diğer hasta ise düşük doz ilaç tedavisine devam ettiği tespit edilmiştir. DM açısından medikal tedavi almakta olan hastaların 3'ünde ortalama 3 ayda (2-4 ay) medikal tedaviye gerek kalmamıştır. Operasyon öncesi dönemde UAS tanısıyla sürekli pozitif basınç uygulaması (CPAP-Continuous Positive Airway Pressure) tedavisi almakta olan hasta, operasyon sonrası 6. ayda CPAP kullanmayı bırakmıştır. Preoperatif dönemde bilateral alt ekstremitelerde venöz ülserleri bulunan hastanın venöz ülserleri postoperatif dönemde birinci yılda tamamen gerilediği saptanmıştır. İleri derecede KOAH tanısıyla medikal tedavi almakta olan aynı zamanda pulmoner emboli sebebiyle postoperatif dönemde takip ve tedavi edilen hastanın solunumsal sıkıntıları postoperatif birinci yıla kadar sürmüş olduğu izlenmiştir. Hipermenore şikâyetli hastanın postoperatif 6. ayda menstrüel siklusları düzene girmiştir.(tablo-2)

Tüm hastalara ameliyat öncesi ve ameliyattan 1 yıl sonraki dönemde SF-36 Quality Life formu (sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçen form) ile değerlendirildi. Bu form sekiz alt ölçekten oluşmuş olup hastaların fiziksel fonksiyon, mental sağlık, sosyal sağlık, fiziksel rol, emosyonel rol, zindelik, bedensel ağrı ve genel sağlık parametrelerini irdelemiştir. Elde edilen sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak değerlendirildi. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası SF-36 Quality Life değerlendirmesi Tablo-3 de görülmektedir.

Tartışma:

Çalışmamızda RYGB uygulanan tüm hastalarda gerek kilo kaybı gerek de VKİ' de ve % FKK' de istatistiksel olarak anlamlı düşüşler olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda operasyondan 1 yıl sonra yapılan SF-36 Quality ölçeğinde hastaların fiziksel fonksiyon, mental sağlık, fiziksel rol, emosyonel rol, zindelik, bedensel ağrı ve genel sağlık parametrelerinde belirgin düzelme gözlenmiştir($p<0.05$). Hastaların operasyon sonrasında başlayan kilo kayıpları uzun dönemde istikrarlı bir şekilde devam

etmiş olması operasyonun sadece geçici bir çözüm olmadığını ortaya koymaktadır.

Gastrik bypass ameliyatlarının ilki 1969 yılında Mason ve Ito tarafından tarif edilmiştir(4). Bu ameliyat daha sonraları pek çok cerrah tarafından modifiye edilerek uygulanmıştır(5,6). RYGB 1990'lı yıllardan beri özellikle ABD'de sık tercih edilen obezite ameliyatları arasındadır(7). Bu ameliyatta hastalarda 20-30 ml üst gastrik poş oluşturulmakta ve bu şekilde distal büyük mide, duodenum ve proksimal jejunum bypass edilmektedir. Bu sayede kilo kaybı kombine olarak restriksiyon ve malabsorbsiyon oluşturularak sağlanmaktadır. Bu anatomik değişiklikler hastalarda alınan gıdanın miktarının azaltılmasını sağlamakta aynı zamanda glukoz ve karbonhidrattan zengin gıdaların emilimini engelleyerek kilo kaybına neden olmaktadır(8). Çalışmamızda morbit obezite nedeniyle RYGB uygulanan tüm hastalarda yaklaşık 30 ml üst gastrik poş oluşturuldu ve uzun ans gastrik bypass uygulandı. Günümüzde obezite cerrahisi uygulanan hastalarda esas amaç; hem hastaların kilo vermesini sağlamak hem de hastanın yaşam kalitesini yükseltmektir. Obezite cerrahisi uygulanan ameliyatlar arasında RYGB % 65'lik bir oranla dünyada ilk sırada yer almaktadır(9). Hastaların kilo vermesinde ve yandaş hastalıkların azaltılmasında oldukça etkili olmaktadır (10,11). Yapılan birçok çalışmada RYGB sonrasında 2-5 yıllık takiplerinde % 65-75 oranında %FKK olduğu belirtilmektedir(10). Bizim çalışmamızda da 2 yıllık takiplerde % 67,41'lik %FKK değişimi saptanmıştır. Bu bulgu literatürde verilen oranlarla uyumludur. Yine benzer bir oran Diniz ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada gösterilmiştir. 170 hastalık bir seride postoperatif birinci yıl % FKK değerini % 67,4 ve 146 hastalık bir seride postoperatif 2. yılın sonunda % FKK değerini % 72,7 olarak belirtmişlerdir(12). Parikh ve arkadaşları 2007 yılında yayınlanan, 2001 ile 2004 yılları arasında 53 RYGB uygulanan hasta için postoperatif 1. yıl % FKK % 66, postoperatif 2. yıl için % FKK değeri % 68 olarak belirtmişlerdir(13). Çalışmamızda

ameliyat öncesi dönemde ortalama 49.30 kg/m² olarak ölçülen VKİ' nin ameliyat sonrası 24.ayda 30.95 kg/m² olduğu görülmüştür.

Obezite cerrahisi uygulanan hastaların takiplerinde yandaş hastalıkların başarılı bir şekilde tedavi edildiği görülmektedir(14). RYGB ciddi obeziteye bağlı olarak gelişen tip 2 diyabet tedavisinde % 85 oranında başarı sağlamaktadır(15-18). Bizim çalışmamızda da DM' si olan hastaların tamamının operasyon sonrası 2. yılda medikal tedaviyi bıraktıkları saptanmıştır. Aynı şekilde bu grup hastalarda tedavisi oldukça zor olan HT' nin iyileştirilmesi veya tamamen ortadan kaldırılması uygulanan ameliyat sonucunda mümkün olabilmektedir. Çalışmaya dahil edilen 7 hastanın 6'sı ortalama 4,6 ayda medikal tedaviyi bırakmış biri ise kullandığı ilaç dozunu azaltmıştır. Dislipidemi, özellikle hipertrigliseridemi ve yükselmiş kolesterol/LDL seviyeleri uygulanan birçok medikal tedaviye göre uzun dönemde daha başarılı ve güvenilir bir şekilde tedavi edilmektedir(11). Hastaların kolesterol değerleri ortalama olarak 191 den 150(kadınlarda 162,67 erkeklerde 132,17) ye, LDL düzeyleri ortalama olarak 115 ten 85(kadınlarda 91,47 erkeklerde 74,57)'e düşüş göstermiştir. Yan ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlanan bir çalışmalarında obezitenin sebep olduğu komorbiditelerde RYGB sonrası gerileme olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada 2 yıllık % FKK oranlarını % 58 olarak belirtmişlerdir(19). Zlabek ve arkadaşlarının 168 hastalık bir grup için preoperatif 1 yıl ve postoperatif 2 yıllık takiplerinde total kolesterol, LDL, TG değerlerinde anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Bu çalışmada HDL de anlamlı sayılabilecek bir artma tespit edilmiştir(20). Çalışmamızda ayrıca literatürde bildirilmeyen obeziteye bağlı olarak gelişen bilateral alt

ekstremitelerinin postoperatif dönemde kaybolduğu görüldü. Hastalardan birinde obeziteye bağlı olarak gelişen uyku apne sendromu dolayısıyla Continious Positive Airway Pressure (CPAP) cihazı kullanırken ameliyat sonrası dönemde solunumsal sorunlarının tedavi olduğu görüldü.

RYGB uygulanan hastaların % 10-15' inde kilo kaybı ve yandaş hastalıkların azalmasında yetersizlik olabilmektedir(21). Bunun nedeni yetersiz restriksiyon (dilate üst gastrik poş, gastrogastrik fistül), gıda alımına adapte olamama, psikososyal stres, preoperatif VKİ>50 kg/m² ve genetik predispozisyonudur(22). Çalışmamızda gastrik bypass uygulanan hastalarda yapılan takiplerde başarısız kilo kaybı görülmedi. Yaptığımız takiplerde literatürle benzer sonuçlara ulaşılmasının uygun hasta seçimine ve uyguladığımız ameliyat tekniğine (50/150 uzun urve RYGB) bağlı olduğu düşünüyoruz. Günümüzde konvansiyonel cerrahinin yerini laparoskopik ve robotik cerrahi almıştır. Aiolfi ve ark.yaptığı metaanalizde laparoskopik ve robotik RYGB konvansiyonel cerrahi ile kıyaslandığında 30 günlük mortalite, hayat boyu görülen komplikasyonlar,enfeksiyöz ve pulmoner komplikasyonlar açısından daha güvenlidir(23).

Limitasyonlar: Çalışmamız retrospektif olup hasta sayısı göreceli olarak azdır. Ancak ülkemizde morbid obezitesinin yapıldığı ilk yıllar göz önüne alındığında, "emekleme dönemi" için hatırı sayılır bir rakama ulaşılmıştır.

Sonuç: Konvansiyonel RYGB ameliyatını morbid obezite tedavisinde hastaların kilo vermesini ve aynı zamanda obeziteye bağlı gelişen eşlik eden hastalıkların iyileşmesini sağlayan güvenli bir yöntem olup hastaların yaşam kalitesi üzerinde de anlamlı değişikliğe neden olmaktadır

REFERENCES

1. Fernandez Jr AZ, DeMaria EJ, Tichansky DS, et al. Experience with over 3,000 open and laparoscopic bariatric procedures: multivariate analysis of factors

related to leak and resultant mortality. Surg Endosc 2004;18(2):193-7.

2. Morino M, Toppino M, Forestieri P, Angrisani L, Allaix ME, Scopinaro N. Mortality after bariatric surgery: analysis of 13,871 morbidly obese patients from a national registry. Ann Surg 2007;246(6):1002-7

3. Brunicki FC, Geeta L, Orlo H.C. Obezitenin Cerrahi Tedavisi. Schwartz Cerrahinin İlkeleri(10. Baskı). 2016;1118
4. Mason EE, And Ito, C.:Gastric bypass. Ann Surg, 1969;170:329
5. Griffen WO, Jr Young VL and Stevensen CC: A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. Ann Surg. 1977;186:500
6. Torres JC, Oca CF, Garrison RN. Gastric bypass: Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature. South Med J. 1983;76:1217-21.
7. Feng JJ, Gagner M, Pomp A, Korgaonkar NM, Jacob BP, Chu CA, Voellinger DC, Quinn T, Herron DM, Inabnet WB. Effect of standard vs extended Roux limb length on weight loss outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Surg Endosc. 2003;17:1055-60
8. Inabnet WB, Quinn T, Gagner M, Urban M, Pomp A. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in patients with BMI <50: a prospective randomized trial comparing short and long limb lengths. Obes Surg. 2005;15:51-7
9. Schauer P, Gastric bypass for severe obesity: Approaches and outcomes, Surg Obes Relat Dis 2005;1:297-300
10. Dhabuwala A, Canan RJ, Stubbs RS. Improvement in co- morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. Obes Surg. 2000;10:428-35
11. Tweddle EA, Woods S, Blamey S. Laparoscopic gastric banding: safe and modestly successful. ANZ J Surg 2004;74:191-194.
12. Diniz MD, Passos VM, Barreto SM, Linares DB, de Almeida SR, Rocha AL, Diniz MT. Different Criteria for Assessment of Roux-en-Y Gastric Bypass Success: Does Only Weight Matter? Obes Surg. 2008
13. Parikh M, Ayoung-Chee P, Romanos E, Lewis N, Pachter HL, Fielding G, Ren C. Comparison of rates of resolution of diabetes mellitus after gastric banding, gastric bypass, and biliopancreatic diversion. J Am Coll Surg. 2007;205:631-5.
14. Simard B, Turcotte H, Marceau P et al. Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery. Obes Surg. 2004;14:1381-8
15. Pories WJ, Swanson MS and MacDonald KG Jr et al, Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset of diabetes mellitus, Ann Surg. 1995; 222:339–352.
16. Sjostrom L, Lindroos AK and Peltonen M et al, Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors ten years after bariatric surgery, N Engl J Med. 2004;351:2683–2693.
17. Buchwald H, Avidor Y and Braunwald W et al., Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis, JAMA. 2004;292:1724–1737.
18. Schauer P.R., Burguera B. and Ikramuddin S. et al., Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type II diabetes mellitus, Ann Surg. 2003;238:467–485.
19. Yan E, Ko E, Luong V, Wang HJ, Romanova M, Li Z Long-term changes in weight loss and obesity-related comorbidities after Roux-en-Y gastric bypass: a primary care experience. Am J Surg. 2008;195:94-8
20. Zlabek JA, Grimm MS, Larson CJ, Mathiason MA, Lambert PJ, Kothari SN. The effect of laparoscopic gastric bypass surgery on dyslipidemia in severely obese patients. Surg Obes Relat Dis. 2005;1:537-42
21. Zoppini G, Verlato G, Leuzinger C, Zamboni C, Brun E, Bonora E, Muggeo M. Body mass index and the risk of mortality in type II diabetic patients from Verona. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27:281-5
22. Buchwald H, Buchwald JN. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. Obes Surg. 2002;12:705-17
23. Aiolfi A, Tornese S, Bonitta G, Rausa E, Micheletto G, Bona D. Roux-en-Y gastric bypass: Systematic review and Bayesian network meta-analysis comparing open, laparoscopic, and robotic approach. Surg Obes Relat. Dis. 2019;15:985-994..

Corresponding author e-mail: ergunyuksel2@gmail.com

Orcid ID:

Ergun Yüksel 0000-0001-8425-1365

Mehmet Akif Üstüner 0000-0003-4087-555X

Mehmet Mihmanlı 0000-0002-4829-4728

Doi: 10.5505/aot.2021.94834

Özgün Çalışma

Esansiyel Trombositozlu Hastaların Tedavi Yaklaşımları ve Klinik Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients With Essential Thrombocytosis in Terms of Treatment Approaches And Clinical Properties

Cenk Sunu¹, Gülten Korkmaz Akat², Yasin Kalpakçı¹, Ahmet Kürşad Güneş²,
Simten Dağdaş², Funda Ceran², Gülsüm Özet²

¹Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Sakarya

²Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

ABSTRACT

Introduction: Thrombocytosis, leukocytosis, and a small risk of disease progression into acute myeloid leukemia or myelofibrosis may be observed in essential thrombocythemia (ET). Aim of the study was to investigate sociodemographic and clinicopathologic characteristics of ET in Turkish sample.

Methods: In this study, 200 patients who were followed up with the diagnosis of ET between 2000-2013 were included.

Results: 121 (60.5%) of the patients were female, and 79 (39.5%) were male. The average age ($\pm$ SD) was 54.93 ($\pm$ 14.21) years. The WBC ($p < 0.001$), Hb ($p < 0.001$) and platelet ($p < 0.001$) values measured before the treatment were statistically significantly higher than the WBC, Hb and platelet values measured after the treatment. Hydroxyurea to 76 (38%), hydroxyurea+acetylsalicylic acid to 92 (46%), hydroxyurea+ anagrelide to 1 (0.5%), acetylsalicylic acid to 15 (7.5%), 3 (1.5%) interferon, 1 (0.5%) interferon+ acetylsalicylic acid, 2 (1%) interferon+ hydroxyurea, and 1 (0.5%) hydroxyurea+ warfarin sodium treatment was started. Additional treatment was started in 92 (46%) of the cases, and was not started in 108 (54%). In total, 54% of cases were treated with acetylsalicylic acid. There were 7 (3.5%) cases who had thrombopheresis, and 193 (96.5%) cases did not. Treatment of 67 of the cases (33.5%) due to insufficient treatment, and 25 of them (12.5%) due to side effects was changed. There were 7 (3.5%) cases with myelofibrosis/acute leukemia transformation, and 193 (96.5%) cases without. Only 4 (2%) of the cases had a history of seconder malignancy.

Discussion and conclusion: It was similar in terms of age and gender with previous studies. It was observed that the WBC values of the cases decreased significantly after the treatment. In previous studies, the decrease in Hb value achieved with treatment was similar in our study. It was determined that there was a significant decrease in platelet levels of ET cases with treatment. Cytoreductive treatment was preferred in high-risk cases and antiplatelet treatment was preferred in the low-risk group. Hydroxyurea treatment was discontinued or anagrelid treatment was initiated in those who did not respond with hydroxyurea treatment and/or were unable to tolerate this treatment or observed undesirable events.

Keywords: Essential thrombocythemia, white blood cell, platelet, treatment, seconder malignancy.

ÖZET

Giriş ve amaç: Esansiyel trombositomide (ET), trombositoz, lökositoz ve düşük riskli olmak üzere akut miyeloid lösemi veya miyelofibrozis gözlemlenebilir. Bu çalışmanın amacı; Türkiye'deki ET hastalarının yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri, verilen tedavi, ikincil malignite öyküsü, miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü gibi klinik/patolojik özelliklerini yansıtmaktır.

Yöntem ve gereçler: Bu çalışmada, 2000-2013 yılları arasında ET tanısıyla izlenen 200 hasta dahil edilmiştir.

Bulgular: Hastaların 121'i (%60.5) kadın ve 79'u (%39.5) erkekti. Örneklemimizin yaş ortalaması ($\pm$ SS) 54.93 ($\pm$ 14.21) yıldı. Olguların tedavi öncesi ölçülen WBC ($p < 0.001$), Hb ($p < 0.001$) ve trombosit

($p < 0.001$) değerleri, tedavi sonrası ölçülen WBC, Hb ve trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Olgulardan 76'sına (%38) hidroksiüre, 92'sine (%46) hidroksiüre+asetilsalisilik asit, 9'na (% 4.5) anagrelid, 1'ine (%0.5) hidroksiüre+anagrelid, 15'ine (%7.5) asetilsalisilik asit, 3'üne (%1.5) interferon, 1'ine (%0.5) interferon+asetilsalisilik asit, 2'sine (%1) interferon+hidroksiüre ve 1'ine (% 0.5) hidroksiüre+warfarin sodyum tedavisi başlandı. Olgulardan 92'sine (%46) ek tedavi başlandı, 108'ine (%54) ek tedavi başlanmadı. Toplamda, olguların % 54'üne asetilsalisilik asit tedavisi verilmiştir. Tromboferez uygulanan 7 (%3.5) olgu, uygulanmayan 193 (%96.5) olgu vardı. Olgulardan 67'sinin (%33.5) tedavi yetersizliği nedeni ile ve 25'nin (% 12.5) yan etki nedeni ile tedavisi değiştirildi. Miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü olan 7 (%3.5) olgu, olmayan 193 (%96.5) olgu vardı. Olguların sadece 4'ünde (%2) ikincil malignite öyküsü saptandı.

Tartışma ve sonuç: Örneklemimizin yaş, cinsiyet açısından önceki çalışmalarla benzer olduğunu gösterdi. Olguların WBC değerlerinin tedavi sonrasında belirgin biçimde azaldığı gözlemlendi. Önceki çalışmalarda Hb değerinde tedaviyle sağlanan azalma bizim çalışmamızda da benzer düzeyde gerçekleşmiştir. Ayrıca, tedaviyle ET olgularının trombosit düzeylerinde anlamlı azalma olduğu da saptandı. Yüksek riskli olgularda sitoredüktif tedavi ve düşük riskli grupta öncelikle antiplatelet tedavisi tercih edildi. Hidroksiüre tedavisi ile yanıt alınamayanlara ve/veya bu tedaviyi tolere edemeyen veya yan etki gözlenenlerde hidroksiüre tedavisi kesildi veya anagrelid tedavisi başlandı.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel trombositemi, beyaz küre, trombosit, tedavi, ikincil malignite.

Giriş

Esansiyel trombositemi (ET); izole trombo-sitoz ve trombo-hemorajik komplikasyonlar ile karakterize bir klonal kök hücre bozuk-luğudur (1, 2).

Çeşitli çalışmalar, ET olgularında cinsiyet dağılımı açısından kadın baskınlığı olduğunu göstermiştir (Kadın: Erkek oranı yaklaşık 2:1) (3, 4). Tanı sırasında ortalama yaş 60'dır ve hastaların yaklaşık %20'si 40 yaşın altındadır (4).

ET'de uygulanan sitoredüktif tedavi, bilinen risk faktörlerine göre hastaların sınıflandırılmasını takiben öncelikle trombotik komplikasyonların sıklığını azaltmayı hedeflemektedir. Günümüzde sitoredüktif tedavinin uygulanması, yaşı 60'ın üzerinde ve tromboz öyküsü olan hastalarda genellikle zorunludur. Trombositoz derecesi; trombotik veya hemorajik risk için güvenilir bir gösterge olmasa da, birçok klinisyen çok yüksek trombosit sayısı (örneğin, $>1500 \times 10^9/L$) olan hastalarda sitoredüktif tedaviyi uygulamaktadır. Lökositoz, mutasyon durumu ve kemik iliği fibrozis gibi diğer risk faktörlerinin tedavi sınıflandırılmasında kullanılmadan önce gözden geçirilmesi öngörülmektedir. PT-1 çalışmasında, orta riskli hastalar için hidroksiüre ve asetilsalisilik asit kombinasyonu ile tek başına asetilsalisilik asit tedavisi karşılaştırılmakta

ve düşük riskli hastaların tek başına asetilsalisilik asit ile tedavi sonuçları gözlenmektedir (5).

Hidroksiüre, sitoredüktif tedavi gereken hastalar için birinci sıra tedavi olarak kabul edilmektedir ve randomize kontrollü bir çalışmada trombotik olayları azalttığı kanıtlanmış sitoredüktif tek tedavidir (6). Hidroksiüre ile tedavi edilen hastalarda olası bir akut miyeloid lösemi (AML) dönüşümü riski olabileceği düşünülmektedir. Bunu değerlendirmek amacıyla yapılan klinik çalışmalar; çoklu tedavi kullanımı, uygun kontrol grubu yokluğu, retrospektif veri toplama, göreceli kısa izlem süresi ve AML'nin sitoredüktif tedavi yokluğunda da meydana gelebileceği gibi faktörler nedeniyle çelişkili sonuçlar vermiştir (7, 8).

Anagrelid, megakaryosit farklılaşmasını seçici olarak önleyerek trombosit sayısını azaltmaktadır. PT-1 çalışmasında, yüksek riskli ET hastalarında hidroksiüre/ asetilsalisilik asit kombinasyonunun anagrelid/ asetilsalisilik asit kombinasyonundan daha üstün olduğu gösterilmiştir (9). Anagrelid, trombozdan kısmi koruma sağlıyor olsa da, hidroksiürenin yetersiz olduğu veya iyi tolere edilemediği hastalarda ikinci sıra tedavi olarak akılda tutulmalıdır. Anagrelid tedavisi, progresif anemi ve kemik iliği fibrozisinde artış ile ilişkili bulunmuştur (5). Anagrelid ile

hidroksiüreyi karşılaştırılan ANAHYDRET çalışmasının sonuçları, ET tedavisinde anagrelidin hidroksiüre kadar başarılı olduğunu göstermiştir (10).

Konvansiyonel ve pegile rekombinant interferon- α 'nın, ET'deki trombozun önlenmesinde etkinliğini gösteren randomize çalışma sonuçlarına dayalı kanıtlar olmamasına karşın, trombosit sayısının kontrol edilmesinde etkili olduğu bilinmektedir. İnterferonun (INF) lökomojenik veya teratojenik etkileri olduğu düşünülmendiğinden, genellikle genç hastalarda ve gebelerde kullanılmaktadır (11).

Tromboferez, aşırı yüksek trombosit sayıları olan hastalarda kullanılan bir yöntemdir. Bu teknik akut, ciddi trombotik ya da hemorajik olaylarda kullanılmaktadır (12).

JAK2 mutasyonları, JAK2 inhibitörlerinin özellikle primer miyelofibrozis (PMF) veya akselere faz hastalığında etkili olabileceğini akla getirmiştir (13). AML'ye ilerleme ET hastalarının küçük bir kısmında gözlenmektedir. Bu ilerleme, daha fazla sayıda genetik olayın gerçekleşmesini gerektirmektedir. Çalışmalar, hücre dizeleri ve insan progenitor çalışmaları, JAK2V617F ekspresyonunun artmış DNA hasarı ve anormal DNA tamiri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (14).

Türkiye'de ET'lu hastaların demografik özelliklerini, hastalık özelliklerini ve tedavi stratejilerini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızın amacı; takip ettiğimiz 200 ET'lu hastanın yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri, verilen tedavi, ikincil malignite öyküsü, miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü gibi klinik/patolojik özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Çalışma Grubunun Seçimi

Bu çalışmada, 2000-2013 yılları arasında Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde ET tanısıyla izlenen 200 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Başlangıç (tedavi öncesi) hemoglobin, beyaz küre (WBC), trombosit değerleri incelendi. Son kontrollerinde (tedavi sonrası)

hemoglobin (Hb), WBC, trombosit değerleri yeniden ölçüldü.

Olgu veri formuna, hastaların yaş ve cinsiyetleri, dosyadaki ve son kontroldeki WBC, Hb, trombosit değerleri; başlangıç tedavileri, tedavisi değişen hastaların yeni tedavi stratejileri, tedavi değişim nedenleri, tromboferez uygulanıp uygulanmadığı, miyelofibrozis ve akut lösemi dönüşümü ve ikincil malignite öyküleri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, "Statistical Package for the Social Science" (SPSS) 11.5 kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, medyan [minimum-maksimum]); hemogram parametrelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank Testi; Kategorik değişkenlerle ilgili karşılaştırmalarda Fisher Exact Test ve Yates Ki-kare Testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan olguların ($n=200$) yaş ortalaması ($\pm SS$) 54.93 ± 14.21 yıl olarak saptandı. Olguların 9'u (%39.5) erkek, 121'i (%60.5) kadındı.

Olguların tedavi öncesi ölçülen WBC ($p < 0.001$), Hb ($p < 0.001$) ve trombosit ($p < 0.001$) değerleri, tedavi sonrası ölçülen WBC, Hb ve trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo 1).

Olgulardan %38'ine hidroksiüre, %46'sına hidroksiüre+asetilsalisilik asit, %4.5'ine anagrelid, %0.5'ine hidroksiüre+anagrelid, %7.5'ine asetilsalisilik asit, %1.5'ine INF, %0.5'ine INF+asetilsalisilik asit, %1'ine INF+hidroksiüre ve %0.5'ine hidroksiüre+warfarin sodyum tedavisi başlandı. Olgulardan %46'sına ek tedavi başlandı. Toplamda, olguların %54'üne asetilsalisilik asit tedavisi verilmiştir (Tablo 2). Olgulardan 67'sinin (%33.5) tedavi yetersizliği nedeni ile ve 25'nin (%12.5) yan etki nedeni ile tedavisi değiştirildi. Olgulardan 108'inde (%54)

Tablo 1: Olguların farklı zaman noktalarında ölçülen WBC, Hb ve trombosit değerlerinin karşılaştırılması.

	Zaman noktası										p
	Tedavi öncesi					Tedavi sonrası					
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
WBC (x10 ³ /mm ³)	12.6	7.7	12	4.1	80.9	7.3	2.4	7.3	2.8	21.8	<0.001
Hb (g/dl)	13.6	2.1	13.5	7.5	18.4	12.8	1.88	12.8	7.8	17.4	<0.001
Trombosit (x10 ³ /mm ³)	1074	446	997	514	4213	431	154	431	98	1150	<0.001

*WBC: beyaz küre, Hb: hemoglobin, Ort: Ortalama, SS: standart sapma, Medy: medyan, Min: minimum, Maks: maksimum

Tablo 2: Olgulara ilk tedavi ve eklenen tedavi dağılımları.

		N	% n
Başlanan tedavi	Hidroksiüre	76	38.0
	Hidroksiüre + Asetilsalisilik asit	92	46.0
	Anagrelid	9	4.5
	Hidroksiüre + Anagrelid	1	0.5
	Asetilsalisilik asit	15	7.5
	INF	3	1.5
	INF+ Asetilsalisilik asit	1	0.5
	INF+ Hidroksiüre	2	1.0
	Hidroksiüre + Warfarin sodyum	1	0.5
Eklenen tedavi	Var	92	46.0
	Yok	108	54.0

*INF: interferon-α

Tablo 3: Olguların ilk tedavilerine bağlı yan etki dağılımları.

Başlanan tedavi	Yan etki	N
Hidroksiüre	HT	1
	Trombositopeni	1
	Anemi	3
	Ayak bileğinde yara	8
	Nötropeni	1
	GİS kanama	1
Hidroksiüre + Asetilsalisilik asit	HT	1
	Trombositopeni	1
	Hematüri	1
	Ciltte reaksiyon	1
	Nötropeni	2
	Miyelofibrosiz	2
Anagrelid	Miyelofibrosiz	1
Hidroksiüre + Anagrelid	Baş ağrısı	1

*HT: hipertansiyon, GİS: gastrointestinal sistem

Tablo 4: Olguların miyelofibroz/akut lösemi dönüşüm ve ikincil malignite öyküsü dağılımları.

		N	% n
Miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü	Var	7	3.5
	Yok	193	96.5
İkincil malignite öyküsü	Mesane tümörü	2	1
	Sistemik mastositoz	1	0.5
	Kronik lenfositik lösemi	1	0.5
	Yok	196	98

tedavi değişikliği yapılmadı. Tromboferez uygulanan 7 (% 3.5) olgu vardı.

Yan etki gelişen olguların yan etki dağılımları; hidroksiüre kullanan olgulardan 1'inde hipertansiyon (HT), 1'inde trombositopeni, 3'ünde anemi, 8'inde ayak bileğinde yara, 1'inde nötropeni ve 1'inde gastrointestinal sistem (GİS) kanaması görüldü. Hidroksiüre+asetilsalisilik asit kullanan olgulardan 1'inde HT, 1'inde trombositopeni, 1'inde hematüri, 1'inde ciltte reaksiyon, 2'sinde nötropeni ve 2'sinde myelofibrosiz görüldü. Anagrelid kullanan olgulardan 1'inde myelofibrosiz görüldü. Hidroksiüre+anagrelid kullanan olgulardan 1'inde baş ağrısı görüldü. Olgulardan biri gebelik planladığı için hidroksiüre kesildi (Tablo 3). Olguların %3.5'inde miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü, %1'inde mesane tümörü, %0.5'inde sistemik mastositoz ve %0.5'inde kronik lenfositik lösemi saptandı. (Tablo 4).

Tartışma

Hastalarımızın sonuçları, genel olarak literatür bulguları ile uyumludur. Hidroksiüre en yaygın kullanılan sitoredüktif tedaviydi. Çalışmamız, Türkiye'deki ET hastalarının demografik özelliklerini, hasta özelliklerini ve tedavilerini yansıtmaktadır.

ET'de; tanı sırasında yaş ortalaması 60'dır ve hastaların yaklaşık %20'si 40 yaşın altındadır (4). Bizim çalışmamızda da dahil edilen olguların yaş ortalaması literatürle uyumlu biçimde yaklaşık 55 olarak saptandı.

Çeşitli çalışmaların sonuçları, ET'de kadın cinsiyet baskınlığı olduğunu göstermektedir. ET'nin kadınlarda yaklaşık iki kat yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (3, 4). Gangat

ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, olguların üçte ikisinden fazlası kadındır (15). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, olguların sadece %45.2'sinin kadın olduğu bildirilmiştir (16). Carobbio ve arkadaşlarının iki farklı merkezde gerçekleştirdiği çalışmasında, 657 ET olgusu değerlendirilmiş ve bu olguların %68'inin kadın olduğu bildirilmiştir (17). Carabbio ve arkadaşlarının diğer çalışmasında, 439 ET olgusunun 264'ünün (%60) kadın olduğu bildirilmiştir (18). De Stefano ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET olgularının %61.7'sinin kadın olduğu bildirilmiştir (19). Çalışmamıza dahil edilen olguların büyük bölümünün kadınlar (%60.5) olduğu gözlemlendi. Bu bağlamda, örneklemimizin cinsiyet dağılım özelliklerinin literatürde çoğunlukta olan yayınların sonuçları ile paralellik gösterdiği söylenebilir.

Chou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET olgularının WBC medyan değeri $11.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $3.7-51.7 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak saptanmıştır (16). Duletic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ET olgularının WBC medyan değeri $9.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $4.1-29 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak bulunmuştur (20). Bir çalışmada, ET olgularının WBC sayısı medyanının $8.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $1.7-23 \times 10^3/\text{mm}^3$) olduğu belirlenmiştir (18). Diğer bir çalışmada, ET olgularının WBC sayısının $8.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ olduğu belirlenmiştir (15). Carobbio ve arkadaşlarının çalışmasında, ET olgularının WBC medyan değeri $8.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $3.3-35 \times 10^3/\text{mm}^3$) olduğu bildirilmiştir (17). Çalışmamızda ET olgularının tedavi öncesi WBC değerlerinin

diğer çalışmaların sonuçları ile paralellik gösterdiği söylenebilir. Thiele ve arkadaşları tarafından yapılan 120 ET hastasının değerlendirildiği çalışmada, tedavi öncesi WBC sayısının $11 \times 10^3/\text{mm}^3$ ve tedavi sonrası WBC sayısının $10.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ olduğu bulunmuştur (21). Sözü edilen son çalışmada, WBC değerlerinin tedavi uygulaması ile belirgin biçimde azalmadığı, ancak bizim çalışmamızdaki olguların WBC değerlerinin tedavi sonrasında belirgin biçimde azaldığı gözlemlendi. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ET olgularının Hb değerinin 13.8 g/dl olduğu bulunmuştur (15). Chou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET olgularındaki Hb medyan değeri 13 (aralık; 8.2-15.9) g/dl olarak bulunmuştur (16). Carobbio ve arkadaşları, ET olgularının Hb medyan değerini 14 (aralık; 8.9-17.6) g/dl olarak bildirmiştir (17). Carobbio ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmada, ET olgularının Hb medyan değeri 14 (aralık; 9.7-17.6) g/dl olarak bildirilmiştir (18). Diğer bir çalışmada, ET olgularının ortalama Hb değeri 13.5 g/dl olarak bildirilmiştir (20). Biz, ET olgularının Hb düzeylerinin önceki çalışmalardakine benzer olduğunu bulduk. Thiele ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, tedavi öncesi Hb düzeyi 13.8 g/dl olarak saptanmış iken, tedavi sonrasında 12.9 g/dl olarak bulunmuştur (21). Thiele ve arkadaşlarının çalışmasında, Hb değerinde tedaviyle sağlanan azalma bizim çalışmamızda da benzer düzeyde gerçekleşmiştir. Carobbio ve arkadaşları, ET olgularındaki trombosit medyan değerini $772 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $450-2269 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak bildirmiştir (17). Chou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET olgularındaki trombosit medyan değeri $813 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $455-2608 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak saptanmıştır (16). Duletic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ET olgularının trombosit medyan değeri $682 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $423-2692 \times 10^3/\text{mm}^3$) bulunmuştur (20). Gangat ve arkadaşlarının çalışmasında, ET olgularındaki trombosit medyan değeri $1027 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $600-3460 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak bildirmiştir (15). Diğer bir çalışmada, ET olgularındaki trombosit medyan değeri $784 \times 10^3/\text{mm}^3$

(aralık; $145-2149 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak belirlenmiştir (18). ET olgularının tedavi öncesi trombosit düzeyleri ile ilgili sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu söylenebilir. Ayrıca, çalışmamızda, tedaviyle ET olgularının trombosit düzeylerinde anlamlı azalma olduğu da saptandı.

Chou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET tedavisinde olguların %60.2'sinde hidroksiüre, % 31.5'inde ana-grelid, %50'sinde asetilsalisilik asit, %8.2'sinde dipiridamol ve %6.2'sinde diğer anti-trombositik ajanlar kullanılmıştır (16). De Stefano ve arkadaşları, ET olgularının %68.3'üne sitoredüktif ajan tedavisi ve ilk trombozu takiben %80'ine antiplatelet ajan tedavisi uygulamışlardır (19). Bir çalışmada, ET olgularının %59'una hidroksiüre ve %68'ine asetilsalisilik asit tedavisi uygulandığı bildirilmiştir (17). Diğer bir çalışmada, ET olgularının % 52'sine hidroksiüre ve % 47'sine asetilsalisilik asit tedavisi verildiği bildirilmiştir (18). Hidroksiüre, sitoredüktif tedavi gereken hastalarda birinci seçenek tedavidir ve trombotik olayları azalttığı randomize kontrollü bir çalışmada kanıtlanmış sitoredüktif tek maddedir (6). Bizim çalışmamızda da, tedavide en sık hidroksiüre (%86) kullanılmıştır. Ayrıca, önceki çalışmalardaki antiplatelet seçimlerinde asetilsalisilik birinci sıradadır. Bizim çalışmamıza dahil edilen olguların tedavisinde de, en sık kullanılan antiplatelet ajan asetilsalisilik asittir (% 54). Ek olarak, çalışmamızda, yüksek riskli olgularda sitoredüktif tedavi ve düşük riskli grupta öncelikle antiplatelet tedavisi tercih edildi.

Hidroksiürenin; anemi, allerjik reaksiyon, alt ekstremitelerde ağrılı ülser ve miyelodisplaziye neden olduğu bilinmektedir (22, 23). Ana-grelid; WBC sayısı anormallikleri, miyelofibrozis, hiperbilirubinemi, baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, bulantı, dismenore, nezle benzeri sendrom, kusma ve karın ağrısı gibi istenmeyen olaylara neden olabilmektedir (24). Bizim çalışmamızda, hidroksiüre tedavisi uygulanan olgulardan ikisinde HT, ikisinde trombositopeni, üçünde anemi, sekizinde ayak bileğinde yara, üçünde nötropeni, birinde miyelofibrozis, birinde cilt reaksiyonu, birinde hematüri ve ikisinde GİS

kanama görüldü. Anagrelid kullanan olgulardan birinde miyelofibrozis ve hidroksiüre+ anagrelid kullanan olgulardan birinde baş ağrısı görüldü. Çalışmamızda karşılaşılan, tedavi değişikliğine neden olan yan etkiler, literatürde daha önce bildirilen yan etkilere benzerdi. Bizim çalışmamıza dahil edilen ET olgularından, hidroksiüre tedavisi ile yanıt alınamayanlara ve/veya tolere edilemeyen komplikasyonlar gözlenenlerde hidroksiüre tedavisi kesildi veya ek olarak anagrelid tedavisi başlandı.

Gangat ve arkadaşları tarafından yapılan ve 254 ET olgusunun dahil edildiği çalışmada, olguların %11'inde miyelofibroz ve sadece %3'ünde akut lösemi dönüşümü olduğu gösterilmiştir (15). Dan ve arkadaşları, ET olgularındaki akut lösemi ve miyelofibrozis dönüşüm oranlarını sırasıyla %2.9 ve %2.6 olarak bildirmişlerdir (25). Bizim çalışmamızda miyelofibroz/akut lösemi dönüşüm oranı %3.5 olarak bulunmuştur.

ET'de uygulanan hidroksiüre tedavisinin; akut lösemi, miyelodisplastik sendrom ve solid tümör sıklığını arttırdığını bildiren yayınlar vardır (7, 8). Anagrelid tedavisi, hidroksiüreden daha sık olarak miyelofibroz dönüşüme neden olmaktadır (9). Sistemik mastositoz, ET ile ilişkilendirilen bir antitedir (26). ET'nin, kronik lenfositik lösemi (KLL) ile birlikte ortaya çıkabileceği (27, 28) veya KLL'nin bir öncülü olabileceği bildirilmiştir (29). Literatürde, ET ile mesane tümörünün birlikte görüldüğünü ve hidroksiüre veya anagrelid tedavisi ile ilişkili olduğunu bildiren bir yayınla karşılaşılmamıştır. JAK2 ile mesane tümörü arasında ilişki olabilir (30). Bizim çalışmamızda, 200 olgudan ikisinde mesane tümörü, birinde sistemik mastositoz ve birinde KLL saptandı. Bu alandaki çalışmalar, zamansal değerlendirme ve ikincil malignitenin ilaç ve/veya ET'nin kendisi ile ilişkisini göstermek açısından güçlükler

taşımaktadır. Çünkü, ET'nin herhangi bir maligniteye öncüllük edip etmediğinin saptanması için hastalığın doğal seyrinde gözlenmesi gerekmektedir.

ET'de hidroksiüre gibi sitoredüktif tedavi ajanlarının kullanımının uygun olmadığı çocuk ve genç hastalarda, ve gebelik gibi durumlarda, lökomojenik veya teratojenik etkileri olmadığı düşünülen INF tedavisi önerilmektedir (31, 32, 33). Bizim çalışmamızda da, INF tedavisi uygulanan hastalar, genç ve/veya gebe idi.

Tromboferez; yüksek riskli hastalarda, cerrahi öncesinde, gebelikte ve akut belirtileri (nörolojik vb.) olan hastalarda, trombosit sayısını hızlıca azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (12, 34). Çalışmamıza dahil edilen olgulara benzer durumlarda tromboferez uygulandı.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçları; örneklemimizin yaş, cinsiyet açısından önceki çalışmalarla benzer olduğunu gösterdi. Önceki çalışmaların yapıldığı kliniklerde olduğu gibi, bizim kliniğimizde de, sitoredüktif tedavide birinci tercih ilacın hidroksiüreydi. Hidroksiüre tedavisi ile yanıt alınamayanlara ve/veya bu tedaviyi tolere edemeyen veya yan etki gözlenenlerde hidroksiüre tedavisi kesildi veya anagrelid tedavisi başlandı. Biz, 200 olgudan ikisinde mesane tümörü, birinde sistemik mastositoz ve birinde KLL saptadık. Mesane tümörü ile ET ve tedavisi arasındaki ilişki çok zayıf görünmekle birlikte diğer ikincil malignitelerin ET veya tedavisinde gözlenebileceği bildirilmiştir.

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin, ileriye dönük yapacağımız çalışmalara ışık tutacağını ve ET tanılı hastaların takiplerine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz

KAYNAKLAR

1. Campbell, PJ, Green, AR. The myeloproliferative disorders. N Engl J Med, 2006. 355: 2452-66.

2. Levine, RL, Pardanani, A, Tefferi, A, Gilliland, DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. Nat Rev Cancer, 2007. 7: 673-83.

3. Bellucci, S, Janvier, M, Tobelem, G, Flandrin, G, Charpak, Y, Berger, R, Boiron, M. Essential

thrombocythemas. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer*, 1986. 58: 2440-7.

4. Gugliotta, L, Marchioli, R, Fiacchini, M. Epidemiological, diagnostic, therapeutic and prognostic aspects of essential thrombocythemia in a retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients. *Blood*, 1997. 90: 348.

5. Campbell, PJ, Bareford, D, Erber, WN, Wilkins, BS, Wright, P, Buck, G, Wheatley, K, Harrison, CN, Green, AR. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2991-9.

6. Cortelazzo, S, Finazzi, G, Ruggeri, M, Vestri, O, Galli, M, Rodeghiero, F, Barbui, T. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*, 1995. 332: 1132-6.

7. Sterkers, Y, Preudhomme, C, Lai, JL, Demory, JL, Caulier, MT, Wattel, E, Bordessoule, D, Bauters, F, Fenaux, P. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood*, 1998. 91: 616-22.

8. Finazzi, G, Ruggeri, M, Rodeghiero, F, Barbui, T. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol*, 2000. 110: 577-83.

9. Harrison, CN, Campbell, PJ, Buck, G, Wheatley, K, East, CL, Bareford, D, Wilkins, BS, van der Walt, JD, Reilly, JT, Grigg, AP, Revell, P, Woodcock, BE, Green, AR. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*, 2005. 353: 33-45.

10. Gisslinger, H, Gotic, M, Holowiecki, J. Final results of the ANAHYDRET-Study: non-inferiority of anagrelide compared to hydroxyurea in newly diagnosed WHO-essential thrombocythemia patients [abstract]. *Blood*, 2008. 112: 661.

11. Kiladjian, JJ, Cassinat, B, Chevret, S, Turlure, P, Cambier, N, Roussel, M, Bellucci, S, Grandchamp, B, Chomienne, C, Fenaux, P. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*, 2008. 112: 3065-72.

12. Das, SS, Bose, S, Chatterjee, S, Parida, AK, Pradhan, SK. Thrombocytapheresis: managing essential thrombocythemia in a surgical patient. *Ann Thorac Surg*, 2011. 92: e5-6.

13. Verstovsek, S. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009. 636-42.

14. Plo, I, Nakatake, M, Malivert, L, de Villartay, JP, Giraudier, S, Villeval, JL, Wiesmuller, L, Vainchenker, W. JAK2 stimulates homologous recombination and genetic instability: potential implication in the heterogeneity of myeloproliferative disorders. *Blood*, 2008. 112: 1402-12.

15. Gangat, N, Wolanskyj, AP, Schwager, SM, Hanson, CA, Tefferi, A. Leukocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer*, 2009. 115: 5740-5.

16. Chou, YS, Gau, JP, Yu, YB, Pai, JT, Hsiao, LT, Liu, JH, Hong, YC, Liu, CY, Yang, CF, Chen, PM, Chiou, TJ, Tzeng, CH. Leukocytosis in polycythemia vera and splenomegaly in essential thrombocythemia are independent risk factors for hemorrhage. *Eur J Haematol*, 2013. 90: 228-36.

17. Carobbio, A, Antonioli, E, Guglielmelli, P, Vannucchi, AM, Delaini, F, Guerini, V, Finazzi, G, Rambaldi, A, Barbui, T. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 2732-6.

18. Carobbio, A, Finazzi, G, Guerini, V, Spinelli, O, Delaini, F, Marchioli, R, Borrelli, G, Rambaldi, A, Barbui, T. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood*, 2007. 109: 2310-3.

19. De Stefano, V, Za, T, Rossi, E, Vannucchi, AM, Ruggeri, M, Elli, E, Mico, C, Tieghi, A, Cacciola, RR, Santoro, C, Gerli, G, Guglielmelli, P, Pieri, L, Scognamiglio, F, Rodeghiero, F, Pogliani, EM, Finazzi, G, Gugliotta, L, Leone, G, Barbui, T. Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol*, 2010. 85: 97-100.

20. Duletic, AN, Dekanic, A, Hadzisejdic, I, Kusen, I, Matusan-Ilijas, K, Grohovac, D, Grahovac, B, Jonjic, N. JAK2-v617F mutation is associated with clinical and laboratory features of myeloproliferative neoplasms. *Coll Antropol*, 2012. 36: 859-65.

21. Thiele, J, Kvasnicka, HM, Schmitt-Graeff, A, Zankovich, R, Diehl, V. Follow-up examinations including sequential bone marrow biopsies in essential thrombocythemia (ET): a retrospective clinicopathological study of 120 patients. *Am J Hematol*, 2002. 70: 283-91.

22. Randi, ML, Ruzzon, E, Tezza, F, Luzzatto, G, Fabris, F. Toxicity and side effects of hydroxyurea used for primary thrombocythemia. *Platelets*, 2005. 16: 181-4.

23. Ruzzon, E, Randi, ML, Tezza, F, Luzzatto, G, Scandellari, R, Fabris, F. Leg ulcers in elderly on

hydroxyurea: a single center experience in Ph-myeloproliferative disorders and review of literature. *Aging Clin Exp Res*, 2006. 18: 187-90.

24. Petrides, PE, Gisslinger, H, Steurer, M, Linkesch, W, Krüml, G, Schuller, A, Widmann, R. Pharmacokinetics, bioequivalence, tolerability, and effects on platelet counts of two formulations of anagrelide in healthy volunteers and patients with thrombocythemia associated with chronic myeloproliferation. *Clin Ther*, 2009. 31: 386-98.

25. Dan, K, Yamada, T, Kimura, Y, Usui, N, Okamoto, S, Sugihara, T, Takai, K, Masuda, M, Mori, M. Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*, 2006. 83: 443-9.

26. Dobrea, C, Ciochinari, M, Gaman, A, Danaila, E, Coriu, D. Systemic mastocytosis associated with essential thrombocythemia. *Rom J Morphol Embryol*, 2012. 53: 197-202.

27. Gabrail, NY, Martin, TW. Coexistence of essential thrombocythemia and chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol*, 1991. 85: 31-3.

28. Robak, T, Urbanska-Rys, H, Gora-Tybor, J, Wawrzyniak, E, Korycka, A, Bartkowiak, J, Kordek, R, Polliack, A. Coexistence of chronic lymphocytic

leukemia and essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma*, 2003. 44: 1425-31.

29. Bizzara, N. Chronic lymphocytic leukemia in a patient with essential thrombocythemia. *Clin Lab Haematol*, 1998. 20: 377-379.

30. Lee, SJ, Kim, WJ, Moon, SK. Role of the p38 MAPK signaling pathway in mediating interleukin-28A-induced migration of UMUC-3 cells. *Int J Mol Med*, 2012. 30: 945-52.

31. Delage, R, Demers, C, Cantin, G, Roy, J. Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy with interferon-alpha. *Obstet Gynecol*, 1996. 87: 814-7.

32. Vantroyen, B, Vanstraelen, D. Management of essential thrombocythemia during pregnancy with aspirin, interferon alpha-2a and no treatment. A comparative analysis of the literature. *Acta Haematol*, 2002. 107: 158-69.

33. Barbui, T. How to manage children and young adults with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*, 2012. 26: 1452-7.

34. Yamaguchi, K, Hisano, M, Sakata, M, Minatogawa, Y, Suzuki, T, Ozawa, N, Kitagawa, M, Murashima, A. Periodic plateletpheresis during pregnancy in a high-risk patient with essential thrombocythemia. *J Clin Apher*, 2006. 21: 256-9.

Corresponding author e-mail: csunu@sakarya.edu.tr

Orcid ID:

Cenk Sunu 0000-0002-6513-6211

Gülten Korkmaz Akat 0000-0003-4467-9724

Yasin Kalpakçı 0000-0001-6944-9808

Ahmet Kürşad Güneş 0000-0001-5522-8342

Simten Dağdaş 0000-0003-0901-2043

Funda Ceran 0000-0003-3173-7614

Gülsüm Özet 0000-0003-2658-5978

Doi: 10.5505/aot.2021.22590

Özgün Çalışma

Evaluation of Epileptic Seizures Developed During Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Experience

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sırasında Gelişen Epileptik Nöbetlerin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Serhat Çelik¹, Zeynep Tuğba Güven¹, Nimet Kübra Özsoy², Ayşe Günay³, Muzaffer Keklik¹, Leylagül Kaynar¹, Bülent Eser¹, Mustafa Çetin¹, Ali Ünal¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Kayseri

ABSTRACT

Introduction: Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is one of the most effective treatment for hematological malignancies but has some complications. Epileptic seizures are consciousness, motor and sensory symptoms caused by temporary central nervous system dysfunction caused by recurrent abnormal neuronal discharges. Epileptic seizures are one of the complications of HKHN and affect its prognosis poorly. Our aim is to determine the causes and risk factors of epileptic seizures that develop during HSCT, thus preventing the development of seizures and positively affecting the prognosis of HSCT, which has a high complication rate.

Methods: Twelve patients who had seizures while being hospitalized at Erciyes University Bone Marrow Transplantation Unit were included between October 2018 and October 2019. Patients diagnosed with subacute sclerosing panencephalitis were excluded.

Results: Nine patients (75%) received autolog HSCT (ASCT) and 3 patients (25%) received allogenic-HSCT. Epileptic seizures were observed in 8.2% of ASCTs and 5.4% of allogenic-HSCTs. None of the patients had hypoglycemia or hyponatremia. Eight patients (66.6%) had hypophosphatemia, 6 (50%) had hypokalemia, 4 (33.3%) had hypomagnesemia. The median number of drugs is 8 ± 2.1 (6-14). The median number of drugs that lower the seizure threshold is 5.5 ± 1.4 (4-8). Among the drugs that lower the epileptic threshold, fluconazole 75% (n=9), Meropenem 58.3% (n=7), Metronidazole 60% (n=6), Isoniazid 33.3% (n=4) were used most frequently. One (8.3%) of our patients had died.

Discussion and conclusion: The reason for developing epileptic seizures is thought to be correlated with multiple factors that co-exist and interact with each other in a complicated clinical situation after HSCT. Polypharmacy, especially the use of drugs that lower the seizure threshold and electrolyte imbalances such as hypophosphatemia and hypokalemia were common in our patients with epileptic seizures. Therefore, close monitoring of these two factors is seen as the most important approach in preventing epileptic seizure development after HSCT.

Keywords: Epileptic seizures, hematopoietic stem cell transplantation, hypophosphatemia, hypokalemia, polypharmacy

ÖZET

Giriş ve amaç: Hematopoetik Kök Hücre Nakli(HKHN), hematolojik maligniteler, bazı solid tümörler ve immün yetmezlik hastalıkları için en etkili tedavi yöntemlerinden biridir ancak bazı komplikasyonlara sahiptir. Epileptik nöbetler tekrarlayan anormal nöronal deşarjların neden olduğu geçici santral sinir sistemi işlev bozukluğu sonucu oluşan bilinç, motor ve duysal belirtiler olup HKHN sonrası gözlenen komplikasyonlardan biridir ve prognozu oldukça kötü etkilemektedir. Amacımız, HKHN sırasında gelişen epileptik nöbetlerin sebeplerini ve risk faktörlerini saptamak böylece nöbet gelişimini engelleyerek halihazırda komplikasyon oranı yüksek olan HKHN'in prognozunu olumlu yönde etkilemektir.

Yöntem ve gereçler: Ekim 2018 ile Ekim 2019 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Ünitesinde nakil amacıyla yatırılırken nöbet geçiren 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Subakut sklerozan panensefalit tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Dokuz hastaya (%75) Otolog HKHN (OKİT), 3 hastaya (%25) ise Allogeneik HKHN (AKİT) yapıldı. OKİT'lerin %8.2'sinde, AKİT'lerin %5.4'ünde epileptik nöbet gözlemlendi. Hastaların laboratuvar bulgularında hiçbirinde hipoglisemi, hiponatremi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testi bozukluğu saptanmadı. Sekiz hastada (%66.6) hipofosfatemi, 6 (%50)'sında hipopotasemi, 4 (%33.3)'ünde hipomagnezemi ve 2 (%16.6)'sında hipokalsemi gözlemlendi. Hastaların median toplam ilaç sayısı 8 ± 2.1 (6-14) 'dir. Nöbet eşiğini düşüren median ilaç sayısı ise 5.5 ± 1.4 (4-8)'dir. Epileptik eşiği düşüren ilaçlardan Flukonazol 9 (%75), Meropenem 7 (%58.3), Metronidazol 6 (%60), İzoniazid 4 (%33.3) ve Siklosporin 3 (%25) hastada kullanılmasıyla dikkat çekti. 9 (%75) hastanın beslenme durumu total parental nutrisyon ile sağlanmaktaydı. bir (%8.3) hastamız exitus oldu.

Tartışma ve sonuç: Epileptik nöbet gelişim sebebinin, HKHN sonrası komplike klinik durumda aynı anda var olan ve birbirleriyle etkileşime giren çoklu faktörlerle korele olduğu düşünülmektedir. HKHN sırasında epileptik nöbet geçiren hastalarımızda hipofosfatemi, hipopotasemi gibi elektrolit bozukluklarının sık olduğu ve polifarmasinin özellikle de nöbet eşiğini düşüren ilaç kullanımının fazla olduğu gözlemlendi. Bu nedenle bu iki faktörün yakın takip edilmesi epileptik nöbet gelişimini önlemede en önemli yaklaşım olarak gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epileptik nöbetler, hematopoetik kök hücre nakli, hipofosfatemi, hipokalemi, polifarmasi

Giriş

Hematopoetik Kök Hücre Nakli(HKHN), hematolojik maligniteler, bazı solid tümörler ve immün yetmezlik hastalıkları için en etkili tedavi yöntemlerinden biridir (1). Ancak HKHN için kullanılan hazırlık rejimleri, sitokinler, hasar ilişkili moleküler paternler, hücrel ve humoral immün yetmezlik nedeniyle HKHN komplikasyonları oldukça yüksektir (2). Akciğer komplikasyonları, kardiyovasküler komplikasyonlar, karaciğerin venookluziv hastalığı, Graft versus Host Hastalığı (GVHH), enfeksiyonlar ve santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları en sık gözlenen komplikasyonlardır (2-5). SSS komplikasyonları, HKHN sonrası %8 ile 42 arasında değişen sıklıkta gözlenmektedir (6-9).

SSS komplikasyonlarını en sık epileptik nöbetler oluşturmaktadır (7). Beyindeki anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteden kaynaklanan geçici semptomlardır (10). Beyne hasar verebilmekte ve hatta ölümle dahi sonuçlanabilen ciddi durumlar oluşturmaktadır (11). Bazı çalışmalarda HKHN sonrası insidansının %15'lere kadar arttığı gözlenmiştir (9, 12). HKHN sonrası gelişen epileptik nöbetleri değerlendiren

çalışma sayısı oldukça az olup genellikle GVHH, nakil tipi, hazırlık rejimi, metabolik komplikasyonlar, ilaçların yan etkileri ve enfeksiyon durumu gibi birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir (6, 11, 13).

Çalışmamızda HKHN sürecinde epileptik nöbet geçiren hastalarımızı geriye dönük olarak değerlendirdik. Öncelikli amacımız, nakil sırasında gelişen epileptik nöbetlerin sebeplerini ve risk faktörlerini saptamak böylece nöbet gelişimini engelleyerek hali-hazırda komplikasyon oranı yüksek olan HKHN'in prognozunu olumlu yönde etkilemektir.

Yöntem ve Gereçler

Ekim 2018 ile Ekim 2019 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Ünitesinde nakil amacıyla yatırılırken nöbet geçiren 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastane bilgi sistem verileri ve her hasta için tanısından itibaren hazırlanan hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, primer tanı, ek hastalıklar, nakil türü, epileptik nöbetin gerçekleştiği nakil günü, engraftman durumu, eşlik eden enfeksiyon varlığı, beslenme durumu, laboratuvar ve vital bulguları değerlendirildi.

Epileptik nöbet geçiren her hasta nöroloji birimine konsulte edildi, nöroloji hekimi tarafından tanısı doğrulanıp uygun anti-epileptik tedavi başlandı. Her hastaya epileptik nöbet etyolojisine yönelik kraniyal Bilgisayarlı Tomografi(BT) ve Magnetik Rezonans(MR) görüntülemesi yapıldı. Nöroloji önerisiyle her hastaya elektroensefalografi (EEG) tetkiki uygulandı. Sub-akut sklerozan panensefalit tanısı konulan ve daha önceden epilepsi tanısı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların kullanmış oldukları ilaçları, hazırlık rejimleri klinik eczacılık birimi ile birlikte değerlendirildi. İlaçlar içerisinde nöbet eşiğini düşürenler ve etkileşime girenler incelendi. Hazırlık rejimi içerisinde busulfan bulunan hastalara rutin olarak antiepileptik tedavi verildi. Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 2020/154 numara ile onay alındı. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 25.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular

Merkezimizde Ekim 2018 ile Ekim 2019 yılları arasında 164 HKHN yapıldı. Bunlardan 109'u (%66.5) Otolog HKHN (OKİT), 55'i (%33.5) Allogeneik HKHN (AKİT)'tir. Hastaların 55'i (%33.5) kadın, 109'u (%66.5) erkektir. Çalışmamıza HKHN sırasında epileptik nöbet geçiren 12 hasta dahil edildi. 9 hastaya (%75) OKİT, 3 hastaya (%25) ise AKİT yapıldı. OKİT'lerin %8.2'sinde, AKİT'lerin %5.4'ünde epileptik nöbet gözlemlendi. AKİT yapılanlardan 1'i haplo-identik, 1'i tam uyumlu 1'i de akraba dışı vericiden yapıldı. Hastaların median yaşı 38.5 (19-65)'tir. 55 kadın hastanın 5'i (%9), 109 erkek hastanın ise 7'sinde (%6.4)'ü epileptik nöbet gözlemlendi. Hastalardan sadece 1'inde nakil öncesi (-7.gün), 1'inde nakil günü ve 10'unda nakil sonrası (+4. - +37. günler) nöbet gelişimi gözlemlendi (Tablo-1).

Primer tanılarından 4 hastada (%33.3) Multiple Myelom, 3 hastada (%25) Hodgkin 3 hastada (%25) Non Hodgkin Lenfoma, 1 hastada (%8.3) Akut Miyeloid Lösemi ve 1 hastada (%8.3) da Orak hücreli anemi mevcuttur. Ek hastalıklardan ise 3 hastada (%25) hipotiroidi, 2 hastada (%16.6) hiper-

tansiyon ve 1 hastada (%8.3) diyabetes mellitus mevcuttur.

Kraniyal görüntülemelerden hiçbir hastanın BT'sinde patolojik bulgu saptanmadı. Ancak MR'da 4 hastada (%33.3) anormal sinyal değişikliği gözlenirken 8 hastada (%66.6) anormal bulgu gözlenmedi. Altı hastanın (%50) EEG tetkikinde derin yavaş dalga aktivitesi saptandı (Tablo-1).

Hastaların beslenme durumu 2'sinde (%16.6) rejim 3 normal diyet, 1'inde (%8.3) enteral, 9'unda (%75) ise total parental nutrisyon (TPN) ile olmakta idi. 10 hastada (%83.3) epileptik nöbet geçirme dönemi öncesinde hali hazırda enfeksiyon tablosu bulunmakta ve antibiyoterapi almaktadır ancak nöbet günü hiçbir hastada hipertermi gözlenmedi (Tablo-1). İki hastada (%16.6) ise evre 1 HT gözlemlendi. Epilepsi tiplerinden 2 hastada (%16.6) basit parsiyel nöbet, 5 hastada (%41.6) kompleks parsiyel nöbet ve 5 hastada (%41.6) da jeneralize nöbet gözlemlendi (Tablo-2).

Hastaların laboratuvar verileri incelendi. Hiçbir hastada hipoglisemi, hiponatremi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testi bozukluğu saptanmadı. Sekiz hastada (%66.6) hipofosfatemi (<2.5 mg/dL), 6 (%50)'sında hipopotasemi (<3.5 mmol/L), 4 (%33.3)'ünde hipomagnezemi (<0.66 mmol/L) ve 2 (%16.6)'sinde hipokalsemi (<8.6 mg/dL) gözlemlendi (Tablo-2).

Hastaların median toplam ilaç sayısı 8 ± 2.1 (6-14) 'dir. Nöbet eşiğini düşüren median ilaç sayısı ise 5.5 ± 1.4 (4-8)'dir. Hazırlık rejimleri içerisinde 4 (%33.3) hastaya Melfelan, 4 (%33.3) hastaya Karmustin + Etoposid + Sitarabin + Melfelan, 1 hastaya Rituksimab + Karmustin + Tiyotepa, 1 hastaya Busulfan + Fludarabin + Metotreksat + antitimosit globülin (ATG), 1 hastaya Busulfan + Siklofosfamid + ATG ve 1 hastaya da Fludarabin + tüm vücut ışınlaması (TBI) + Siklofosfamid uygulandı. Hazırlık rejimi içerisinde Busulfan bulunan hastalarımıza Levatirasetam, Busulfan'dan 12 saat önce 2×1000 mg dozunda oral uygulanmaya başlanıp Busulfan'ın son dozunun bitiminden 24 saat sonraya kadar devam edildi. Ancak bu hastalarımız nakilin 19. ve 37. günlerinde

Tablo. 1- HKHN sürecinde Nöbet Geçiren Hastaların Demografik Verileri

Vaka	Yaş	Cinsiyet	Primer Tanı	Ek Hastalık	Nakil Türü	Nöbet Günü	Kraniyal BT	Kraniyal MR	EEG	ENGRAFMAN	ENFEKSİYON	BESLENME	SON DURUM
1	19	K	HL	-	OKİT	OKİT+7	N	N	DYD	Yok	Mevcut	TPN	Yaşıyor
2	22	E	DBBHL	-	OKİT	OKİT+11	N	N	N	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
3	26	K	HL	Hipotiroidi	OKİT	OKİT+9	N	N	N	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
4	42	E	MANTLE HC. LENF.	Hipotiroidi	OKİT	OKİT+12	N	N	N	Yok	Mevcut	TPN	Yaşıyor
5	49	E	HL	DM	OKİT	OKİT-7	N	N	N	Yok	Yok	NORMAL	Yaşıyor
6	51	E	MM	-	OKİT	OKİT+14	N	N	N	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
7	54	E	MM	-	OKİT	OKİT+0	N	N	N	Yok	Yok	ENTERAL	Yaşıyor
8	56	K	MM	Hipotiroidi	OKİT	OKİT+11	N	ASD	DYD	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
9	65	E	MM	HT	OKİT	AKİT+12	N	ASD	DYD	Var	Mevcut	TPN	Yaşıyor
10	20	K	OHA	-	AKİT	AKİT+37	N	ASD	DYD	Yok	Mevcut	NORMAL	Yaşıyor
11	25	E	AML	-	AKİT	AKİT+19	N	N	DYD	Yok	Mevcut	TPN	Yaşıyor
12	35	K	T HC. LENF.	-	AKİT	AKİT+4	N	ASD	DYD	Yok	Mevcut	TPN	EXİTUS

AKİT: Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli, ASD: Anormal sinyal değişikliği, BT: Bilgisayarlı Tomografi, DBBHL: Diffüz Büyük B hücreli lenfoma, DM: diyabetes mellitus, DYD: derin yavaş dalga aktivitesi, E: erkek, K: kadın, HL: Hodgkin lenfoma, HT: hipertansiyon, Mantle HC. LENF.: Mantle hücreli lenfoma, MM: Multiple myelom, MR: magnetik rezonans, N: normal, OHA: orak hücreli anemi, OKİT: Otolog hematopoetik kök hücre nakli, T HC. LENF.: T hücreli lenfoma, TPN: total parenteral nutrisyon,

Tablo. 2- Nakil Sürecinde Nöbet Geçiren Hastaların Laboratuvar Bulguları ve Epilepsi Tipleri

Vaka	Sodyum (136-145) mmol/L	Potasyum (3.5-5.1) mmol/L	Kalsiyum (8.6-10.2)mg/dL	Fosfor (2.5-4.5) mg/dL	Magnezyum (0.66-1.07) mmol/L	Epilepsi tipi
1	145	3,2	8,8	1,8	0,67	Basit parsiyel
2	141	3	8,7	0,29	0,74	Jeneralize
3	144	3,2	8,6	1,39	0,85	Kompleks parsiyel
4	145	5	8,7	1,82	0,72	Kompleks parsiyel
5	136	5	9	4	0,82	Jeneralize
6	142	3,3	8	2,5	0,74	Kompleks parsiyel
7	139	4,5	9,1	4,1	0,85	Basit parsiyel
8	140	3,97	7,6	1	0,5	Kompleks parsiyel
9	145	3	8,7	1,92	0,55	Jeneralize
10	140	3,87	8,8	2,98	0,56	Kompleks parsiyel
11	139	4	9,5	1,43	0,63	Jeneralize
12	136	3,2	9	1,32	0,72	Jeneralize

Tablo. 3- HKHN sürecinde Nöbet Geçiren Hastaların Kullandıkları İlaçlar

Vaka	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Hazırlık rejimi	Karmustin+ Etoposid+ Sitarabin+ Melfalan	Ritüksimab + Karmustin+ Tiyotepa	Karmustin+ Etoposid+ Sitarabin+ Melfalan	Karmustin+ Etoposid+ Sitarabin+ Melfalan	Karmustin+ Etoposid+ Sitarabin+ Melfalan	Melfalan	Melfalan	Melfalan	Melfalan	ATG+ Busulfan*+ Fludarabin+ Metotreksat	ATG+ Busulfan*+ Siklofosfamid	Fludarabin+ TBI+ Siklofosfamid
Toplam ilaç sayısı**	8	6	8	8	6	8	10	14	7	10	9	9
Nöbet eşliğini düşüren ilaç sayısı**	4	5	7	4	5	4	7	8	4	6	6	7
Flukonazol	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+
PPI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Metronidazol	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+
Antiviral	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-
Trimetoprim+ Sulfametoksazol	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Piperasilin+ Tazobaktam	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vorikonazol	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
İzoniyazid	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-
Feniramin	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Melfalan	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Tramadol	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Siklosporin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Meropenem	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	-
Kolistin	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amisülprid	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desloratadin	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Siprofloksasin	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Posakonazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Levofloksasin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Metoklopramid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Mikofenolat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Transdermal Fentanil	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Karmustin	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

* Hazırlık rejimi içerisinde Busulfan bulunan hastalarımıza Levatirasetam, Busulfan'dan 12 saat önce 2x1000 mg dozunda oral uygulanmaya başlanıp Busulfan'ın son dozunun bitiminden 24 saat sonraya kadar devam edildi. Ancak bu hastalarımız nakilin 19. ve 37. günlerinde nöbet geçirdiğinden, nöbet esnasında Levatirasetam profilaksisi altında değildi.

** Epileptik nöbet geliştiği gün kullanılan ilaçlar listelenmiştir.

nöbet geçirdiğinden, nöbet esnasında Levatirasetam profilaksisi altında değildi (Tablo-3).

Epileptik eşiği düşüren ilaçlardan proton pompa inhibitörleri 12 (%100), Flukonazol 9 (%75), Meropenem 7 (%58.3), Metronidazol 6 (%60), İzoniazid 4 (%33.3) ve Siklosporin (CSA) 3 (%25) hastada kullanılmasıyla dikkat çekti (Tablo-3). 12 hastamızın biri (%8.3) exitus oldu ancak 11'i halen remisyonda izlenmektedir.

Tartışma

HKHN, hematolojik hastalıklarda hayat kurtarıcı bir tedavidir ancak bazı komplikasyonlara sahiptir. SSS komplikasyonları da HKHN sonrası %11-44 arasında gözlenmekte olup prognozu kötü etkilemektedir (7). Epileptik nöbetler, tekrarlayan anormal nöronal deşarjlar ile oluşan geçici SSS disfonksiyonunun neden olduğu bir grup klinik sendrom olup HKHN sonrası en sık gözlenen SSS komplikasyonudur (7, 11). İnsidansı %1.6 ile %15.4 arasında değişmektedir (8, 9, 14, 15). Zang ve arkadaşlarının 1461 AKİT hastasını içeren çalışmasında epileptik nöbet oranını %7.1 olarak bildirmiştir (11), Antonini ve arkadaşlarının da 115 HKHN hastasını içeren çalışmasında bu oranı %7 olarak gözlenmiştir (16). Bizim hastalarımızda ise HKHN sonrası epileptik nöbet gelişimi %7.3 ile benzer oranda saptanmıştır. HKHN sonrası epileptik nöbetler her zaman gözlenebilmektedir ancak ilk 100 gün içerisinde daha sık olup erken dönem komplikasyonlar olarak adlandırılmaktadır. Zang ve arkadaşlarının çalışmasında AKİT sonrası ilk 100 günde gelişen epileptik nöbet oranı %65.8'tir (11), farklı bir çalışmada ise 13.-85. günler arasında daha sık olduğu bildirilmiştir (8). Bizim hastalarımızda ise HKHN sonrası epileptik nöbetler, 4.-37. günler arasında gelişmiştir.

HKHN sonrası epileptik nöbet gelişimi risk faktörleri ve patogenezi halen net olarak aydınlatılamamıştır. Epileptik nöbet gelişim sebebinin, HKHN sonrası komplike klinik durumda aynı anda var olan ve birbirleriyle etkileşime giren çoklu faktörlerle korele

olduğu düşünülmektedir. Önceki çalışmalarda GVHH, hazırlık rejimleri, metabolik ve septik komplikasyonlar, ilaçlar, hasta yaşı ve nakil türünün risk faktörü olduğu bildirilmiştir (6, 11, 13). Bir çalışmada akraba dışı nakillerde daha sık nöbet gelişimi olduğu söylenece de farklı bir çalışmada haploidentik nakillerde daha sık gözlendiği bildirilmiştir (11, 17). Çalışmamızda ise farklı olarak OKİT'lerde epilepsi oranı daha yüksek gözlenmiştir. OKİT'te dimetil sulfoksit (DMSO), dondurulmuş kök hücrelerin depolanmasında kullanılan bir kriyoprotektif ajandır (18). DMSO'nun en sık gözlenen yan etkisi bulantı, kusma ve karın ağrısı iken çok nadiren geçici lökoensefalopati, inme ve epileptik nöbet gibi SSS yan etkileri de gözlenebilmektedir (19-21). Farklı bir çalışmada ise 1657 HKHN hastasında DMSO kullanılmış ve %0.3 oranında DMSO'ya bağlı SSS komplikasyonları bildirilmiştir (22). Bazı vaka raporlarında da DMSO'ya bağlı epileptik nöbet bildirilmiş, epileptik nöbetler kök hücre infüzyonunun yapıldığı aynı günde gerçekleştiği gözlenmiş yine bu hastaların MR görüntülemelerinde kortikal lokalizasyonlu multifokal lezyonlar dikkat çekmiştir (19, 23). Teive ve arkadaşları, 1000 HKHN hastasını içerdiği çalışmasında en önemli faktörün SSS kanaması olduğunu göstermiştir (24). Bizim hastalarımızda ise hiçbirinde hemoraji saptanmamıştır. Siegal ve arkadaşları, kadın cinsiyetinin epileptik nöbetin gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmiştir (14). Hastalarımızda tüm nakil yapılanlar içerisinde epilepsi gelişme oranı kadınlarda %9 iken erkeklerde %6.4 olarak gözlenmiştir. Metabolik bozukluklar özellikle elektrolit imbalansı, HKHN sonrası nöbet gelişiminde oldukça önemli bir faktördür (6). Bir çalışmada en sık hiponatreminin neden olduğu bildirilmiş (25) yine farklı bir çalışmada hiponatremi bağımsız risk faktörü olarak gözlenmiştir (11). Hastalarımızda ise hiçbirinde hiponatremi mevcut değildi. En sık gözlenen elektrolit imbalansı %66.6 hipofosfatemi iken sırasıyla %50 hipopotasemi, %33.3 hipomagnezemi ve %16.6 hipokalsemi olarak gözlendi.

HKHN sonrası nöbet gelişiminde en önemli faktörlerden bir diğeri ise ilaçlardır. Zang ve arkadaşlarının çalışmasında en sık sebep %41.8 ile ilaçlar olarak gözlenmiştir (11). Yine bu çalışmada nöbet ile ilişkili en sık gözlenen ilaçlar takrolimus, foskarnet, imipenem silastatin ve CSA olarak bildirilmiştir. Ancak hastalarının hiçbirinin kan CSA seviyesinin yüksekliği saptanmamıştır. Siegal ve arkadaşları da GVHH profilaksisi için CSA ve metotreksat kullanan ve hazırlık rejiminde yüksek doz TBI alan hastalarda daha sık nakil sonrası nöbet gelişimi olduğunu belirtmiştir (14).

Polifarmasi çoklu ilaç kullanımını temsil etmektedir. Normal popülasyon içinde yaşlı hastalarda daha sık gözlenirken genç maligniteli hastaların da karşılaştığı bir durumdur. Malignitesi olan hastalarda özellikle komorbidite ve ileri evre mevcutsa polifarmasiyle daha sık karşılaşılmaktadır. Advers ilaç olayları, ilaç-ilaç etkileşimleri, hasta uyum problemleri çoklu ilaç kullanımı sonucunda görülebilmektedir (26, 27). Bu nedenle polifarmasi de nöbet gelişiminde önemli bir faktördür, hastalarımızın median toplam ilaç sayısı 8 ± 2.1 (6-14)'dir.

İlaçların beyindeki nöral yollardaki spesifik eksitator veya inhibitör transmitterleri etkilenmesi yolu ile nöbet gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (28). Nöbet eşiği de bireye özgü, ilaç veya kimyasal maddeler tarafından etkilenen; nöbet meydana gelmesi için gereken minimum uyarım miktarını temsil eden bir terimdir. Bazı ilaçların nöbet eşiğini düşürücü etkisi olduğu bilinmektedir. Hastalarımızda nöbet eşiğini düşüren median ilaç sayısı ise 5.5 ± 1.4 (4-8)'dir. En sık ilaçlar sırasıyla Flukonazol 9 (%75), Meropenem 7 (%58.3), Metronidazol 6 (%60), İzoniazid 4 (%33.3) ve CSA 3 (%25)'dir.

Flukonazol, HKHN protokollerinde yaygın olarak yer alan bir azol grubu antifungaldır. Tolerabilitesi iyi bir ilaç olmasına karşın yan etki olarak epileptik nöbet yapabildiği bildirilmiştir (29, 30). Metronidazol'e bağlı nörolojik semptomların gelişebileceği de bilinmektedir. Epileptik nöbet, serebellar disfonksiyon ve hatta ensefalopati vakaları bildirilmiştir (31). Karbapenemlerin ise

SSS'ye geçişi iyi olduğundan nöbet gelişim riski bulunmaktadır. Karbapenemler içinde imipenem genel olarak yüksek nöbet riski olan bir ilaç olarak bilinmektedir ancak imipenem ve meropenem arasında nöbet yönünden bir fark gözlenmemiştir (32). Karbapenemlerin valproik asit ile etkileşimi de dikkat çekicidir (33) bu nedenle tedavide tercih edilmemelidir. İzoniazid ise pridoksin fosfokinaz enzimini inhibe ederek GABA'nın inhibitör etkisinin azalmasına ve doz bağımlı nöbet yatkınlığına neden olmaktadır. Mental değişiklikler, metabolik asidoz ve refrakter nöbetlerle karakterize olup tedavisinde anti-epileptiklerin yanında pridoksin de gerekmektedir (34).

Proton pompa inhibitör(PPİ)'leri, HKHN hastalarında polifarmasi, stres ve trombotopeni nedeniyle meydana gelebilecek gastrik kanamaların önüne geçmek amacıyla oldukça yaygın kullanılmaktadır. Bu amaçla hastalarımızın hepsine PPİ tedavisi verildi. PPİ'ler doğrudan nöbet eşiğini düşüren ilaçlar olmamasına karşın hipomagnezemi etkisiyle nöbete sebep olduğu gözlenmiştir (35, 36). Yine CSA'nın da bu etkiyle de nöbet gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (37).

HKHN hastalarında beslenme oldukça önemlidir. İdeal beslenme şekli normal rejim ile beslenmedir ancak çeşitli sebeplerle oral alımı bozulmuş hastalarda parenteral beslenme önemli bir seçenektir. Hastalarımızın %75'inde (n=9) nöbet gelişimi sırasında beslenme TPN ile olmaktadır. TPN ile beslenmenin hızı, içeriği, aynı damar yolundan başka mayilerin uygulanıp uygulanmadığı önemlidir. Hastalarda elektrolit imbalansı gözlenebilir ayrıca geçimsiz bir ilaçla aynı yoldan uygulandığında renk değişimleri, çökelti gibi hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir. Bu nedenle TPN diğer uygulamalardan ayrı bir damar yolundan ve mümkünse santral yoldan uygulanmalıdır. Ayrıca hipermanganezemi yoluyla nöbet gelişiminin olduğu bildirilmiştir bu sebeple uzun süreli TPN kullanılacaksa manganez seviyesinin izlemi oldukça önemlidir (38).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Retrospektif olması, hasta sayısının az olması ve tek merkez deneyimi olması bu

kısıtlılıkların başlıcalarıdır. Çalışmamızdaki veriler umut verici olsa da bu konuyla ilgili çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

HKHN, hematolojik malignitelerde hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemidir ancak bazı komplikasyonlara sahiptir. Epileptik nöbetler, HKHN sırasında gelişebilmekte ve prognozu oldukça olumsuz etkilemektedir. Epileptik nöbet gelişim sebebinin, HKHN sonrası komplike klinik durumda aynı anda var olan

ve birbirleriyle etkileşime giren çoklu faktörlerle korele olduğu düşünülmektedir. HKHN sırasında epileptik nöbet geçiren hastalarımızda hipofosfatemi, hipopotasemi gibi elektrolit bozukluklarının sık olduğu ve polifarmasinin özellikle de nöbet eşliğini düşüren ilaç kullanımının fazla olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle bu iki faktörün yakın takip edilmesi epileptik nöbet gelişimini önlemede en önemli yaklaşım olarak gözlenmektedir

Referanslar:

1. Krouwer HG, Wijdicks EF. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurologic clinics*. 2003;21(1):319-52.
2. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Archives of internal medicine*. 2002; 162(14): 1558-66.
3. Rovó A, Tichelli A, editors. Cardiovascular complications in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Seminars in hematology*; 2012: Elsevier.
4. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(1):22-48.
5. Kambham N, Higgins JP, Sundram U, Troxell ML. Hematopoietic stem cell transplantation: graft versus host disease and pathology of gastrointestinal tract, liver, and lung. *Advances in anatomic pathology*. 2014;21(5):301-20.
6. Uckan D, Cetin M, Yigitkanli I, Tezcan I, Tuncer M, Karasimav D, et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. *Bone marrow transplantation*. 2005; 35(1): 71-6.
7. Sostak P, Padovan C, Yousry T, Ledderose G, Kolb H-J, Straube A. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology*. 2003; 60(5): 842-8.
8. Kishi Y, Miyakoshi S, Kami M, Ikeda M, Katayama Y, Murashige N, et al. Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2004; 10(8): 561-8.
9. Graus F, Saiz A, Sierra J, Arbaiza D, Rovira M, Carreras E, et al. Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study. *Neurology*. 1996; 46(4): 1004-9.
10. Bambal G. Epilepsi oluşum mekanizmaları. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2011; 3(3): 42-5.
11. Zhang Xh, Xu Lp, Liu Dh, Chen H, Han W, Chen Yh, et al. Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates. *Clinical transplantation*. 2013; 27(1):80-9.
12. De Brabander C, Cornelissen J, Smitt PS, Vecht CJ, Van Den Bent M. Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000; 68(1): 36-40.
13. Faraci M, Lanino E, Dini G, Fondelli M, Morreale G, Dallorso S, et al. Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Neurology*. 2002; 59(12): 1895-904.

14. Siegal D, Keller A, Xu W, Bhuta S, Kim DH, Kuruvilla J, et al. Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, manifestations, and clinical significance. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007; 13(11): 1369-79.
15. Narimatsu H, Miyamura K, Iida H, Hamaguchi M, Uchida T, Morishita Y. Early central nervous complications after umbilical cord blood transplantation for adults. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009; 15(1): 92-100.
16. Antonini G, Ceschin V, Morino S, Fiorelli M, Gragnani F, Mengarelli A, et al. Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia: a prospective study. *Neurology*. 1998; 50(5):1441-5.
17. Zhong Z-d, Li L, Wu Y-h, You Y, Li W-m, Zou P. Analysis of seizure risk factors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a 8 case report and literature review. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2013; 33(5): 656-60.
18. Rowley SD. Hematopoietic stem cell processing and cryopreservation. *Journal of clinical apheresis*. 1992; 7(3):132-4.
19. Higman M, Port JD, Beauchamp N, Chen AR. Reversible leukoencephalopathy associated with re-infusion of DMSO preserved stem cells. *Bone marrow transplantation*. 2000; 26(7):797-800.
20. Abdelkefi A, Lakhal A, Moojat N, Hamed LB, Fekih J, Ladeb S, et al. Severe neurotoxicity associated with dimethyl sulphoxide following PBSCT. *Bone marrow transplantation*. 2009; 44(5): 323-4.
21. Marcacci G, Corazzelli G, Becchimanzi C, Arcamone M, Capobianco G, Russo F, et al. DMSO-associated encephalopathy during autologous peripheral stem cell infusion: a predisposing role of preconditioning exposure to CNS-penetrating agents? *Bone marrow transplantation*. 2009; 44(2):133-5.
22. Morris C, De Wreede L, Scholten M, Brand R, Van Biezen A, Sureda A, et al. Should the standard dimethyl sulfoxide concentration be reduced? Results of a European Group for Blood and Marrow Transplantation prospective noninterventional study on usage and side effects of dimethyl sulfoxide. *Transfusion*. 2014; 54(10): 2514-22.
23. Ataseven E, Tüfekçi Ö, Yılmaz S, Güleriyüz H, Ören H. Neurotoxicity associated with dimethyl sulfoxide used in allogeneic stem cell transplantation. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2017; 39(5):e297-e9.
24. Teive HA, Funke V, Bitencourt MA, Oliveira MMd, Bonfim C, Zanis-Neto J, et al. Neurological complications of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a retrospective study in a HSCT center in Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2008; 66(3B):685-90.
25. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MdC, López-Chozas JM, Fernández-Bolaños R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia*. 2006; 47(12):1990-8.
26. LeBlanc TW, McNeil MJ, Kamal AH, Currow DC, Abernethy AP. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(7):e333-e41.
27. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clinical interventions in aging*. 2008; 3(2):383.
28. Chen HY, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *British journal of clinical pharmacology*. 2016; 81(3):412-9.
29. Govindarajan A, Aboeed A. Fluconazole. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2019.
30. Davis MR, Nguyen M-VH, Donnelley MA, Thompson III GR. Tolerability of long-term fluconazole therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 74(3):768-71.
31. Takada K, Yoshinori M, Kinosada M, Ishibashi R, Masaki C, Yamagata S. Metronidazole induced encephalopathy mimicking an acute ischemic stroke event. *Neurologia medico-chirurgica*. 2018; 58(9): 400.
32. Hitchings AW. Drugs that lower the seizure threshold. *Adverse drug reaction bulletin*. 2016; 298(1): 1151-4.

33. Lee Y-C, Huang Y-J, Hung M-C, Hung S-C, Hsiao C-Y, Cho H-L, et al. Risk factors associated with the development of seizures among adult patients treated with ertapenem: A matched case-control study. *PloS one*. 2017; 12(7).
34. Bredemann JA, Krechel SW, Eggers G. Treatment of refractory seizures in massive isoniazid overdose. *Anesthesia & Analgesia*. 1990; 71(5): 554-7.
35. Deroux A, Khouri C, Chabre O, Bouillet L, Casez O. Severe acute neurological symptoms related to proton pump inhibitors induced hypomagnesemia responsible for profound hypoparathyroidism with hypocalcemia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(5):e103-e5.
36. Furlanetto TW, Faulhaber GAM. Hypomagnesemia and proton pump inhibitors: below the tip of the iceberg. *Archives of internal medicine*. 2011; 171(15):1391-2.
37. Thompson C, Sullivan K, June C, Thomas ED. Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesaemia. *The Lancet*. 1984; 324(8412): 1116-20.
38. Hsieh C-T, Liang J-S, Peng SS-F, Lee W-T. Seizure associated with total parenteral nutrition-related hypermanganesemia. *Pediatric neurology*. 2007;36(3):181-3.

Corresponding author e-mail: serhatcelikmd@gmail.com

Orcid ID

Serhat Çelik 0000-0002-1052-9800

Zeynep Tuğba Güven 0000-0003-1600-9731

Nimet Kübra Özsoy 0000-0003-2576-3613

Ayşe Günay 0000-0002-4411-3459

Muzaffer Keklik 0000-0002-6426-5249

Leylagül Kaynar 0000-0002-2035-9462

Bülent Eser 0000-0002-4513-3486

Mustafa Çetin 0000-0003-4512-1124

Ali Ünal 0000-0001-7011-3412

Doi: 10.5505/aot.2021.57805

Özgün Çalışma

Is Pathological Upgrade Predictable Prior to Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy?

Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi Öncesinde Patolojik Derece Artışı Öngörülebilir mi?

Yalçın Kızılkın, Ali Yasin Özercan, Melih Balcı, Mehmet Yıldızhan, Erem Asil, Özer Güzel, Cüneyt Özden, Altuğ Tuncel
Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji, Ankara

ABSTRACT

Introduction: Prostate Cancer(PCa) is the most common cancer disease among men. The pathologic grade of tumor has an important place in patient's treatment plan. In our study, we aimed to predict the increase in the tumor grade of prostatectomy specimens than biopsy degree in the patients who underwent Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy(RALRP) due to PCa diagnosis.

Methods: The data of 109 patients who were diagnosed with PCa and underwent RALRP between August 2019 and May 2020 were analyzed retrospectively in our clinic. Surgical operations were carried out by Da Vinci Xi surgical robot system (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA). The patients whose ISUP rating in post RALRP examination increased compared to the prostate biopsy were classified as group-1; patients remained same or decreased were classified as group-2. The patient's age, prostate-specific antigen(PSA), prostate volume, rectal examination by palpation (DRE) findings, Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR), Platelet/ Lymphocyte ratio(PLR) and AST/ALT (De Ritis) values were compared in these two groups.

Results: The average age of patients included in this study was 64.32 ± 6.20 (46-77) years, the PSA value was 9.46 ± 10.84 (0.5-86) ng/mL and prostate volume was 49.19 ± 25.72 (18-145) mL. Increase in tumor grade after RYLRP was detected in 33 (36,7%) patients, while the grade remained in 48 (53,3%) patients, 9 (10%) patients had a decrease. Although, age, PSA, pathological result ratio in DRE, NLR and De Ritis ratio were found higher in group-1 than group-2, this highness was not statistically significant ($p>0.05$). PLR was significantly higher in group 1 than group 2 ($p=0.026$).

Discussion and conclusion: In our study, although only the increase in PLR was found to be statistically significant, all other parameters except for prostate volume were found to be high in the group with an increase in tumor grade.

Keywords: Cancer, prostate cancer, Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy(RALRP).

ÖZET

Giriş ve amaç: Prostat Kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Hastaların tedavi planında tümörün patolojik derecesinin önemli yeri bulunmaktadır. Çalışmamızda PK tanısı nedeniyle Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi (RYLRP) yapılan hastalarda prostatektomi spesmenindeki tümör dereceleri, biyopsi derecelerinden yüksek çıkanlarda, bu artışı öngörmeyi amaçladık.

Yöntem ve gereçler: Kliniğimizde Ağustos 2019–Mayıs 2020 tarihleri arasında PK tanısı almış ve RYLRP yapılan 109 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi. Cerrahi işlemler Da Vinci Xi robot sistemi (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) ile gerçekleştirildi. RYLRP sonrası incelemedeki ISUP derecesi, prostat biyopsi derecesine göre artmış olan hastalar grup-1; aynı kalan ya da azalan hastalar ise grup-2 olarak sınıflandırıldı. Bu iki gruptaki hastaların yaş, Prostat Sepsifik Antijen (PSA), prostat hacmi, parmakla rektal muayene (PRM) bulgusu, Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Trombosit/Lenfosit oranı (TLO) ve AST/ALT (De Ritis) değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $64,32 \pm 6,20$ (46-77) yıl, PSA değeri $9,46 \pm 10,84$ (0,5-86) ng/mL ve prostat hacmi $49,19 \pm 25,72$ (18-145) mL idi. RYLRP sonrası tümör derecesinde artış 33 (%36,7) hastada tespit edildi, 48 (%53,3) hastada derece aynı kalırken 9 (%10) hastada düşüş mevcuttu. Yaş, PSA, prostat hacmi, PRM'de patolojik bulgu oranı, NLO ve De Ritis oranı grup 1'de, grup-2'ye göre yüksek bulunsu da bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). TLO ise Grup-1'de, Grup-2'ye göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,026$).

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda her ne kadar sadece TLO'daki artış istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunsu da prostat hacmi hariç diğer tüm parametreler tümör derecesinde artış saptanan grupta yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Prostat Kanseri, Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi.

Giriş:

Prostat Kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen ve ikinci sıklıkla ölüme sebep olan kanser türüdür (1). PK tanısı; serumda Prostat Spesifik Antijen (PSA) yüksekliği olan ve/veya parmakla rektal muayenede (PRM) şüpheli bulgu saptanan hastalarda transrektal ya da transperineal yolla yapılan prostat biyopsisi ile konulmaktadır (2). Biyopsi sonrası yapılan histopatolojik inceleme sonucu PK tespit edilen hastaların tümör derecelendirmesi Gleason skorlarına (GS) göre yapılmakta ve tedavi planında GS'nin önemli bir yeri bulunmaktadır (3) ve hastaların aktif izlem, radikal prostatektomi, veya radyoterapi gibi tedavi seçeneklerine yönlendirilmesinde önemli role sahiptir (4). Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği (ISUP) 2014 yılında GS sistemini birincil ve ikincil sonuçlarına göre tekrar gruplamış ve bu sonuçlar Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasında da yerini almıştır (5, 6).

Gleason skoru ile ilgili ana problem, biyopsi GS'nin hastalığın gerçek GS'sini tam olarak yansıtmamasıdır. Literatürde prostat biyopsisi GS'si ile ameliyat sonrası patolojik incelemedeki GS arasında uyum oranı %30-60 aralığında bildirilmektedir (2) ve uyumsuzluk genel olarak skor artışı yönünde olmaktadır. Bu uyumsuzluk nedeniyle tedavi ihtiyacı olan bazı hastalar aktif izleme yönlendirilmektedir. Bu artışı öngörebilmek için çeşitli parametreler kullanılmakta ve preoperatif bakılan hematolojik parametrelerin de öngöründe yardımcı olabileceği düşünülmektedir (7, 8, 9).

Biz bu çalışmada kliniğimizde PK tanısı nedeniyle Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi (RYLRP)

yapılan hastalarda prostatektomi spesmeni GS'si biyopsi skorundan yüksek çıkanlarda, bu artışı öngörmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem:

Kliniğimizde Ağustos 2019–Mayıs 2020 tarihleri arasında PK tanısı ile RYLRP yapılan 109 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların bilgileri retrospektif olarak incelendi. Patolojik inceleme sonuçlanmayan veya hastane enformasyon sisteminden bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dışlama kriterleri sonrası 90 hastanın çalışmaya alınmasının uygun olduğu tespit edildi. Hastaların hepsine periprostatik lokal anestezi enjeksiyonunu takiben 12 kor sistematik transrektal prostat biyopsi işlemi uygulandı. Tüm radikal prostatektomi vakaları Da Vinci Xi robot sistemi (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) ile gerçekleştirildi. Hastaların prostat biyopsi sonuçları ile RYLRP sonrası prostat spesmeninin tümör dereceleri karşılaştırıldı. Buna göre RLYRP sonrası incelemedeki ISUP derecesi prostat biyopsi derecesine göre artmış olan hastalar grup-1; aynı kalan ya da azalan hastalar ise grup-2 olarak sınıflandırıldı. Bu iki gruptaki hastaların yaş, PSA, prostat hacmi, PRM bulgusu, Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Trombosit/Lenfosit oranı (TLO) ve AST/ALT (De Ritis) değerleri karşılaştırıldı.

Karşılaştırılan nicel parametreler, parametrik test varsayımlarını karşılamadığı için istatistiksel analiz olarak Mann Whitney U Testi kullanıldı. PRM bulgusu sonuçları karşılaştırılırken Ki-Kare testi ile analiz yapılarak sonuçlar değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ anlamlı olarak

Tablo 1: Gruplar arasındaki değişkenlerin karşılaştırma sonuçları

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	p değeri
Yaş (yıl)	64,36±5,13 (52-72)	64,30±6,78 (46-77)	0,782*
PSA (ng/ml)	10,5±9,5 (4-44,9)	8,9±11,6 (0,5-86)	0,063*
Prostat hacmi (mL)	44,09±14,09 (20-96)	52,15±28,54 (18-145)	0,274*
PRM	-: 22 (%66,6)	-: 41 (%71,9)	0,600**
(Patolojik Bulgu: -/+)	+: 11 (%33,4)	+: 16 (%29,1)	
NLO	2,61±0,99 (1,28-5,70)	2,40±1,08 (0,91-6,97)	0,191*
TLO	148,10±45,28 (87,9-250)	129,26±54,99 (55,8-394,7)	0,026*
De Ritis Oranı	0,95±0,30 (0,38-1,50)	0,86±0,36 (0,23-2,42)	0,068*

Grup 1: Tümör derecesinde artış saptanan hastalar Grup 2: Tümör derecesinde artış saptanmayan hastalar, PSA: Prostat Spesifik Antijen PRM: Parmakla rektal muayene, NLO: Nötrofil /Lenfosit, TLO: Trombosit/Lenfosit *Mann-Whitney U testi **Ki-Kare testi

kabul edildi (SPSS v22. Inc., Chicago, IL, USA). Çalışmamız 16.09.2020 tarihinde Ankara Şehir Hastanesi Etik kurul tarafından onaylanmıştır (Sayı: E1-20-1074).

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın ortalama yaşı 64,32±6,20 (46-77) yıl, PSA değeri 9,46±10,84 (0,5-86) ng/mL, prostat hacmi 49,19±25,72 (18-145) mL idi. RYLRP sonrası tümör derecesinde artış saptanan 33 (%36,7) hasta, tümör derecesi aynı kalan 48 (%53,3) hasta ve azalan 9 (%10) hasta tespit edildi. Gruplar arasındaki değişkenlerin karşılaştırma sonuçları tablo-1’de özetlenmiştir. Buna göre yaş, PSA, PRM’de patolojik bulgu oranı, NLO ve De Ritis oranı grup 1’de, grup-2’ye göre yüksek bulunsada bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Prostat hacmi grup 2’de, grup 1’e göre daha yüksek bulunsada bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı

(p=0,274). TLO ise Grup 1’de, Grup 2’ye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti (p=0,026). Nihai patolojik değerlendirmeye göre hastaların 83’ünün (%73,3) patolojik evresi pT2, 20’sinin (%22,2) pT3a ve 4’ünün (%4,4) ise pT3b idi. Hastalardan 22’sinde (%24,4) cerrahi sınır pozitifliği saptandı. Lenf nodu diseksiyonu yapılan 23 hastanın sadece 3’ünde (%13) patolojik lenf nodu tutulumu tespit edildi.

Tartışma

Prostat biyopsisi sonrası incelenen GS’ler PK hastalarının tedavi yönetiminde hayati öneme sahiptir. Bu skorlama sistemine göre hastalara aktif izlem den radikal prostatektomiye ve multimodal tedavilere kadar değişebilen çeşitli seçenekler uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda PK ön tanısı ile prostat biyopsisi yapılan ve PK tanısı alan hastaların ancak %30-60’ında biyopsi ve radikal prostatektomi sonrası GS’lerde uyum-

luluk söz konusudur. Bu uyumsuzluk sonucu kimi zaman aktif izlemedeki hasta eksik tedavi almakta iken, kimi zaman da hastalara fazladan tedavi verilmekte bu da morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (2). Bizim çalışmamızda da RYLRP sonrası toplam 33 hastada (%36,7) prostat biyopsisine göre tümör derecesinde artış saptanmıştır. Bu artışı öngörebilmek için çeşitli parametreler kullanılmaktadır ve en önemlilerinden biri PSA'dır. Sim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör derecesinde artış saptanan gruptaki PSA düzeyi, artış olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla 11,24 ve 6,27 ng/mL). PSA değerinde kestirim değerinin 7,63 ng/mL olarak kabul edilmesinin, bu değer üstündeki hastalarda tümör derece artışının anlamlı olarak arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmada PSA dansitesinin, PSA'dan daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu belirtilmiştir (10). Birçok çalışmada da PSA değerinin tümör derecesinde artış olan grupta, daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11, 12, 13). Bizim çalışmamızda da PSA değeri tümör derecesi artış saptanan grupta yüksekti; ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 10,5 ve 8,8 ng/mL).

Prostat kanserinin ileri yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (14). Amerika Birleşik Devletleri SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) data havuzundan 1 yıllık toplanan verilere göre yapılan çalışmada 5581 hastaya prostat biyopsisi sonucunda düşük risk grubu (T1c, T2a; PSA<10 ng/mL; GS=3+3) PK tanısı konmuş ve bu hastaların %44'ünde radikal prostatektomi sonrası tümörde derece artışı, %9'unda ise evre artışı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 60 yaşın üzerinde derece artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda derece artışı ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır.

Prostat kanseri tanısı için gerekli olan prostat biyopsisi endikasyonlarından biri de PSA değerinden bağımsız olarak PRM'de şüpheli bulgu olmasıdır. PK tanısı nedeniyle retropubik radikal prostatektomi ya da RYLRP yapılan 300 hastanın patolojik derece artışının incelendiği çalışmada PRM'de

hastaların %20,3'ünde patolojik bulgu saptanmış ve PRM ile patolojik derece artışı arasında ilişki saptanmamıştır (2). Bizim çalışmamızda derece artışı olanlarda PRM'de patolojik bulgu oranı %33,4 iken, olmayanlarda %29,1 idi ve derece artışı ile arasında anlamlı ilişki saptamadık ($p>0,600$).

Prostat hacmi ile PK arası ilişkiyi inceleyen bir çalışmada radikal prostatektomi yapılan hastalar 2 gruba ayrılmış. 40 mL'den az hastalar grup 1, 40-80 mL prostat hacmine sahip hastalar ise grup 2 olarak belirlenmiş. Prostat hacmi 40 mL'den az olan hastalarda yüksek dereceli PK, lokal ileri hastalık, cerrahi sınır pozitifliği ve prostat biyopsi derecesine göre artış saptanma oranları grup 2'ye göre yüksek bulunmuştur (16). Biz çalışmamızda derece artışı ile prostat hacmi arasında bir ilişki saptamadık.

Patolojik derece artışını öngörmede operasyon öncesi bakılan birçok hematolojik parametre kullanılmaktadır. Bunlar NLO, TLO, Monosit/Lenfosit ve Eozinofil/Lenfosit oranlarıdır. Ferro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO, TLO ve Eozinofil/Lenfosit oranları derece artışı olan hastalarda anlamlı olarak artmıştır (17). Bunun tersini rapor eden çalışmalar da mevcuttur. Hematolojik parametrelerin birçok kanser türünde sıklıkla kullanıldığından yola çıkılarak yapılan çalışmada NLO ve TLO'nun PK'deki derece yükselmesinde prediktör parametreler olmadıkları bildirilmiştir (18). De Ritis oranı PK'nın primer ve tekrarlayan biyopsilerdeki tanısını, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrensleri, seminal vezikül invazyonunu, lenfavasküler invazyonu, prostat dışı yayılımı ve cerrahi sınır pozitifliğini öngörmede kullanılabilir (19). Çalışmamızda kullanılan hematolojik parametrelerden NLO, TLO ve De Ritis oranlarının hepsi patolojik derece artışı olan grupta yüksek saptanmıştır; ancak bu artış sadece TLO'da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızın dizaynının retrospektif olması, prostat biyopsileri sonrası ve RYLRP sonrası yapılan patolojik incelemelerin aynı patolog tarafından yapılmamış olması ve örneklem sayısının az olması çalışmamızın eksik yanları olarak sayılabilir.

Sonuç

Çalışmamız sonuçlarına göre TLO tümör derecesinde artışı öngörmeye kullanılabilecek bir parametre olarak görünmektedir.

Tümör derecesinde artış olabileceğini önceden öngörülebilmek hastaların tedavi planına karar vermek için önemlidir bu nedenle bu konu ile ilgili yapılacak prospektif geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:7-30.
2. D'Elia C, Cerruto MA, Cioffi A, Novella G, Cavalleri S, Artibani W. Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy. *Mol Clin Oncol.* 2014; 2(6): 1145-1149.
3. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad L. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29: 1228-42
4. Demirtas A, Sonmez G, Tombul ST, Demirtas T, Akgun H. Comparison of the Upgrading Rates of International Society of Urological Pathology Grades and Tumor Laterality in Patients Undergoing Standard 12-Core Prostate Biopsy versus Fusion Prostate Biopsy for Prostate Cancer. *Urol Int.* 2019; 103: 256-61.
5. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016;40: 244-52.
6. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VR. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: WHO Press, 2016.
7. Ferro M, Musi G, Serino A, et al. Neutrophil, Platelets, and Eosinophil to Lymphocyte Ratios Predict Gleason Score Upgrading in Low-Risk Prostate Cancer Patients. *Urol Int.* 2019; 102: 43-50.
8. Jang WS, Cho KS, Kim MS, et al: The prognostic significance of postoperative neutrophil- to-lymphocyte ratio after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 11778-11787.
9. Gokce MI, Hamidi N, Suer E, Tangal S, Huseynov A, Ibis A: Evaluation of neutrophil to-lymphocyte ratio prior to prostate biopsy to predict biopsy histology: results of 1836 patients. *Can Urol Assoc J* 2015; 9: e761-e765.
10. Sim KC, Sung DJ, Kang KW, et al. Magnetic Resonance Imaging-Based Prostate-Specific Antigen Density for Prediction of Gleason Score Upgrade in Patients with Low-Risk Prostate Cancer on Initial Biopsy. *J Comput Assist Tomogr.* 2017; 41: 731-6.
11. Güner E, Şimşek A. Preoperative and Postoperative Gleason Score Correlation of Patients Who Underwent Radical Prostatectomy. *Bull Urooncol* 2019; 18:35-37.
12. Dinh KT, Mahal BA, Ziehr DR, et al. Incidence and Predictors of Upgrading and Up Staging among 10,000 Contemporary Patients with Low Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2015; 194: 343-349.
13. Park HJ, Ha YS, Park SY, et al. Incidence of upgrading and upstaging in patients with low-volume Gleason score 3+4 prostate cancers at biopsy: finding a new group eligible for active surveillance. *Urol Int* 2013; 90:301-305.
14. Daniyal M., Siddiqui ZA., Akram M., Asif HM., Sultana S., Khan A. Epidemiology, Etiology, Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(22):9575-8.
15. Dinh TK. Incidence and Predictors of Upgrading and Up Staging Among 10,000 Contemporary Patients with Low Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2015;194(2):343-9.
16. Caliskan S. et al. Does Small Prostate Predict High Grade Prostate Cancer? *J Coll Physicians Surg Pak* 2017;27(2):97-100.
17. Ferro M, Musi G, Serino A, et al. Neutrophil, Platelets, and Eosinophil to Lymphocyte Ratios Predict Gleason Score Upgrading in Low-Risk Prostate Cancer Patients. *Urol Int.* 2019; 102(1): 43-50.

18. Shelton TM, Greenberg JW, Silberstein JL, Krane LS. Hematologic parameters are not predictors of upgrading or treatment in a racially diverse prospective study of men with prostate cancer on active surveillance [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. Aging Male. 2020;1-9.
19. Wang H, Fang K, Zhang J, et al. The significance of De Ritis (aspartate transaminase / alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. Int Urol Nephrol 2017; 49:1391-8.

Corresponding author e-mail: yalcinkizilkan@yahoo.com

Orcid ID:

Yalçın Kızılkın 0000-0002-4729-0100

Ali Yasin Özerkan 0000-0001-8378-0409

Melih Balcı 0000-0002-1506-941X

Mehmet Yıldızhan 0000-0001-8592-0874

Erem Asil 0000-0001-6966-5076

Özer Güzel 0000-0003-4647-4706

Cüneyt Özden 0000-0003-4647-4706

Altuğ Tuncel 0000-0003-2482-797X

Doi: 10.5505/aot.2021.13471

Original Article

Which Antibiotic Prophylaxis is Better to Prevent Infections After Transrectal Prostate Biopsy: Single or Combination?

Transrektal Prostat Biyopsisi Sonrası Enfeksiyonları Önlemek İçin Hangi Antibiyotik Profilaksisi Daha İyidir: Tek veya Kombinasyon?

Cem Şah¹, Deniz Abat², Adem Altunkol³, Mehmet Salih Boğa⁴¹Private Medline Hospital, Urology Clinic, Adana, Turkey²Ministry of Health, İskenderun State Hospital, Urology Clinic, Hatay, Turkey³University of Health Sciences, Adana City Teaching and Research Hospital, Urology Clinic, Adana, Turkey⁴University of Health Sciences, Antalya Teaching and Research Hospital, Urology Clinic, Antalya, Turkey

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to compare the effectiveness of three different prophylaxis methods after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy.**Methods:** Patients who underwent a transrectal prostate biopsy were added to the study. Three different prophylactic antibiotic procedures were applied. In the first group, 62 patients received 500 mg ciprofloxacin orally, 87 patients in the second group received 500 mg ciprofloxacin orally plus one dose of 500 mg amikacin intramuscularly, and 91 patients in the third group received 500 mg ciprofloxacin orally plus one dose of 500 mg amikacin plus 500 mg metronidazole intravenously. Additionally, rectal cleansing with povidone-iodine was performed immediately before biopsy for patients in the third group. Demographic data, antibiotic use within the previous 6 months, comorbidite diseases, and presence of a urinary catheter were compared between the groups according to post-biopsy infection rates.**Results:** There were 62 patients in the first group, 87 patients in the second group and 91 patients in the third group. Post-biopsy infection was detected in 5 (8.1%) patients in the first group, 2 (2.3%) patients in the second group and 1 (1.1%) patient in the third group. There were statistically significant differences between the groups according to infection rates ($p= 0.049$). There were no significant differences between the groups according to the presence of diabetes, urethral catheterization and antibiotic use within the previous 6 months, which are risk factors for infection.**Discussion and conclusion:** Combination therapy is a more effective approach to prevent biopsy-related infectious complications than single agent therapy.**Keywords:** Prophylaxis, Antibiotic, Prostate biopsy

ÖZET

Giriş ve amaç: Bu çalışmanın amacı ultrason eşliğinde yapılan transrektal prostat biyopsisinde kullanılan üç farklı antibiyotik profilaksisinin etkinliğini karşılaştırmaktır**Yöntem ve gereçler:** Ultrason eşliğinde transrektal prostat biyopsisi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Üç farklı antibiyotik profilaksisi uygulandı. Birinci gruptaki hastalar ağızdan 500 mg siprofloksasin aldı. İkinci gruptaki hastalar ağızdan 500 mg siprofloksasin ile birlikte tek doz 500 mg amikasin ve 500 mg metronidazolü damar içi uygulama yoluyla aldı. Üçüncü gruptaki hastalar ağızdan 500 mg siprofloksasin, tek doz 500 mg amikasin ve 500 mg metronidazolü damar içi uygulama yoluyla aldı. Ek olarak 3. gruptaki hastalara biyopsi işleminden hemen önce povidon-iyot ile rektal temizlik yapıldı. Biyopsi sonrası enfeksiyon görülme oranları, grupların demografik özelliklerine, son 6 ay içinde antibiyotik kullanımına, ek hastalıkların varlığına ve sonda kullanımına göre karşılaştırıldı.**Bulgular:** Birinci grupta 62, ikinci grupta 87 ve üçüncü grupta 91 hasta vardı. Biyopsi sonrası enfeksiyon 1. grupta 5 (%8,1) hastada, ikinci grupta 2 (%2,3) hastada ve 3. grupta 1 (%1,1) hastada

görüldü. Enfeksiyon oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p: 0,049). Enfeksiyon için risk faktörleri olabilecek diyabet varlığı, sonda kullanımı ve son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı açısından gruplar arası farklılık saptanmadı.

Tartışma ve sonuç: Transrektal prostat biyopsisiyle ilişkili enfeksiyonları önlemede kombine antibiyotik profilaksisi tek ajan antibiyotik profilaksisine göre daha etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Profilaksi, Antibiyotik, Prostat Biyopsisi

Introduction

Transrectal ultrasound guided prostate biopsy (TRUS-PB) is the most commonly used procedure to obtain tissue for the histological diagnosis of prostate cancer. Although TRUS-PB is a common and increasingly performed procedure in daily practice, this procedure causes infectious complications (6%). These complications are sometimes severe, and even life-threatening sepsis can be observed (1%) (1). Thus, antibiotic prophylaxis to prevent infections is generally accepted as a modality. However, the administration schedule of prophylaxis is still controversial. In the past, single agent prophylaxis, especially fluoroquinolones, was recommended. However, recent studies revealed that infection complications after biopsy procedures have been increasing (2). New strategies are needed to prevent infective complications. Because of this, the duration of prophylaxis, using single or multiple agents, adding rectal cleansing with povidone-iodine, and performing rectal swab culture before prostate biopsy have been studies. Additionally, using a transperineal route and/or MR-guided biopsy and decreasing the number of cores are additional controversial issues. In the present study, we tried to compare the effectiveness of three different prophylaxis approaches after trans rectal prostate biopsy. Ciprofloxacin-based prophylaxis compared with ciprofloxacin plus amikacin prophylaxis and ciprofloxacin plus amikacin plus metronidazole with rectal cleansing prevents to infectious complications after biopsy.

Methods

We performed a retrospective study of patients who underwent a TRUS-PB in two different centers by three urologists between October 2016 and December 2018. All

patients received prophylactic antibiotics and applied prebiopsy rectal enema. Three urologists performed three different prophylactic antibiotic procedures according to their own daily practices. Patients were divided into three groups according to prophylactic antibiotic procedures. In the first group, ciprofloxacin (500 mg, orally twice daily) was started 2 days before the biopsy and continued for 5 days after the biopsy. In the second group, patients received ciprofloxacin prophylaxis in the same manner as group 1, and one dose of 500 mg amikacin was administered intramuscularly 30 minutes before the procedure. In the third group, patients received ciprofloxacin prophylaxis in the same manner as groups 1 and 2 and received one dose of 500 mg amikacin plus 500 mg metronidazole intravenously 30 minutes before the procedure. Additionally, rectal cleansing with povidone-iodine was performed immediately before biopsy for patients in the third group.

Patients were excluded from the study if they had taken another antibiotic treatment during the biopsy procedure. Urinalysis and, if necessary, urine culture was performed for all patients before TRUS-PB. A standard 12-core biopsy using an 18-gauge punch needle was performed under local anesthesia with lidocaine for all patients. A disposable single-use biopsy set was used for all patients.

Readmission to the hospital within two weeks after the biopsy procedure with fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) alone or with lower urinary tract symptoms (dysuria, frequency, urgency) or sepsis was defined as infection-related complications.

Demographic data, antibiotic use within the previous 6 months, comorbidite diseases such as diabetes, hypertension, and atherosclerotic cardiac disease, and the presence of a urinary

catheter were collected by electronic medical records.

This study has been approved by the Antalya Teaching and Research Hospital local ethics committee. The date 27/08/2020 and Decision no:13/9.

Statistical Analysis

Categorical variables were expressed as numbers and percentages, whereas continuous variables were summarized as the mean and standard deviation and as the median and minimum-maximum where appropriate. A chi-square test was used to compare categorical variables between the groups. The normality of distribution for continuous variables was confirmed with the Shapiro Wilk test. To compare continuous variables between groups, Oneway ANOVA or Kruskal Wallis test was used depending on whether the statistical hypotheses were fulfilled. To evaluate the correlations between measurements, the Spearman rank correlation coefficient was used. All analyses were performed using the IBM SPSS Statistics Version 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY) statistical software package. The statistical level of significance for all tests was considered to be 0.05.

Results

In all, 240 patients were assessed. There were 62 patients in the first group, 87 patients in the second group and 91 patients in the third group. The mean age was 64.1 ± 6.81 years in the first group, 63.67 ± 8.39 years in the second group and 64.96 ± 8.93 years in the third group. The age distribution of the patients in the groups was similar ($p=0.570$). The mean serum PSA level was 49.67 ± 178.87 ng/mL in the first group, 12.65 ± 21.35 ng/mL in the second group and 11.06 ± 16.75 ng/mL in the third group. The PSA level was higher in the first group than in the other groups, and this difference was significant ($p=0.001$). In addition, prostate cancer was detected in 19 (30.6%) patients in the first group, 22 (25%) patients in the second group and 31 (34.1%) patients in the third group. There was no significant difference between the groups

according to histopathologic results ($p=0.414$). Post-biopsy infection was detected in 5 (8.1%) patients in the first group, 2 (2.3%) patients in the second group and 1 (1.1%) patient in the third group. There were statistically significant differences between the groups according to infection rates ($p=0.049$) (Table 1). Infection occurred in five patients in the first group. ESBL-producing *Escherichia coli* (*E. coli*) was isolated from urine culture of one patient, non-ESBL producing *E. coli* was isolated from two patients, ESBL-producing *Proteus mirabilis* was isolated from one patient and *Enterobacter cloacae* was isolated from one patient in the first group. The one patient, from which non-ESBL producing *E. coli* was isolated, was treated with seftriakson and the other patients were treated with carbapenems. In the second group, infection occurred in two patients. ESBL-producing *E. coli* was isolated from one patient, and no bacteria were isolated from the other patient. One patient was hospitalized and treated with carbapenem, and the other patient was treated with seftriakson as an outpatient. In the third group, infection occurred in one patient, and no bacteria were isolated from urine culture. The patient was treated with carbapenem in the hospital. Of the eight (3.3%) patients who experienced infection, seven patients were hospitalized. Sepsis was not observed in any patient. Of the 34 (14.2%) patients who had diabetes, one patient in the second group had infection. Of the 13 (5.4%) patients who had a urethral catheter, three patients had infection. The two patients were in the first group, and one patient was in the third group. Of the 12 (5%) patients who used ciprofloxacin within the previous 6 months, one patient who was in the first group had infection. There were no significant differences between the groups according to the presence of diabetes, urethral catheterization and antibiotic use within the previous 6 months, which are risk factors for infection (Table 1).

Discussion

Infections such as urinary tract infection, acute bacterial prostatitis, orchitis, epididymitis

Table 1. Comparing the parameters that may affected the infection rates between the profilaxy groups

		Profilaxy						p value
		C		C + A		C + A + M		
	Level	N	%	N	%	N	%	
Diabetes Mellitus	No	55	88.7	74	84.1	78	85.7	0.725
	Yes	7	11.3	14	15.9	13	14.3	
Catheter	No	58	93.5	82	93.2	88	96.7	0.530
	Yes	4	6.5	6	6.8	3	3.3	
Ciprofloxacin*	No	60	96.8	81	92.0	88	96.7	0.273
	Yes	2	3.2	7	8.0	3	3.3	
Infection	No	57	91.9	86	97.7	90	98.9	0.049
	Yes	5	8.1	2	2.3	1	1.1	

* Ciprofloxacin use within the previous 6 months

and sepsis can occur after biopsies. Therefore, antibiotic prophylaxis is strongly recommended. The rates of hospitalization have increased over time because of infectious complications (3).

Fluoroquinolones have a broad effect against rectal flora and a higher penetration rate to the prostate (1). Therefore, fluoroquinolones, specifically ciprofloxacin, are most commonly used for prophylaxis as a single agent. Over time, infection-related complications after prostate biopsy have been rising due to fluoroquinolone resistance (4). In recent years, some prevention strategies have been investigated, such as adding new drugs and/or rectal cleansing, rectal swab culture-directed prophylaxis or decreasing the number of core biopsies via an MR-guided approach. In the present study, we compared single agent ciprofloxacin-based prophylaxis with combination antibiotic prophylaxis. We also assessed the effect of rectal cleansing on the infection rate. We concluded that combination antibiotic prophylaxis with rectal cleansing is associated with a significantly lower infection rate than a single agent ciprofloxacin prophylaxis regimen. The result is compatible with the literature. Marino et al. suggested that the use of any single agent prophylaxis is related to significantly higher infection rates than any combination prophylaxis (5). Similarly, Batura et al. concluded that adding

amikacin to single agent ciprofloxacin-based prophylaxis is related to decreased infection rates after biopsy (6). In another study, the authors reported that a high infection-related hospitalization rate under single agent ciprofloxacin prophylaxis was significantly decreased after adding gentamicin intramuscularly. However, over time, increasing bacterial resistance patterns caused a high infection rate (7). We combined rectal cleansing with multiple antibiotic prophylaxis and found better results. That issue has been studied previously, and some studies have reported that the use of povidone-iodine as a rectal disinfectant agent is a safe and effective method to decrease the risk of biopsy-related infections (8).

Targeted prophylaxis according to rectal swab culture may be an alternative method to combination therapy. However, this subject is still controversial. In a study, the authors performed three different prebiopsy prophylaxis regimens: oral ciprofloxacin was performed in the first group, ciprofloxacin plus one dose of intramuscular gentamicin was given in the second group and antibiotic was given according to rectal swab culture in the third group. They concluded that post-biopsy infectious complications occurred less frequently in the ciprofloxacin plus gentamicin performing prophylaxis group than in the other groups (9). According to a recent

study, performing multidrug prophylaxis or culture-directed prophylaxis decreased hospitalization rates after biopsy due to preventing infectious complications (10). The rate of fluoroquinolone-resistant organisms is 10-30% according to rectal swab culture in patients who underwent prostate biopsy. However, the rates of infections are 1-17.5% after biopsy (3). Patients living in some regions in the world have high antibiotic resistance of rectal flora. Targeted or extended antibiotic prophylaxis should be considered for those patients if they underwent transrectal ultrasound-guided prostate biopsy because of high infection risk (11). Performing rectal swab culture is difficult due to lack of consensus in the studies about culture collection timing, to select antibiotics and different agars (12). In addition, some authors have suggested that performing rectal swab culture and offering targeted prophylaxis for high-risk patients significantly decreases infectious complications (7).

The other strategy is to decrease the number of core biopsies using MRI-assisted biopsy. There are also limited studies in the literature, and very low infection rates after MRI-targeted prostate biopsy were reported in the current studies. This may be related to the

limited number of cores taken (3). Four basic questions are awaiting answers (12). First, if augmented prophylaxis is necessary which agents should be used? Second, should rectal swab culture be used routinely? If yes, is it truly cost effective? When and what agar should be used? Third, should we changed the route of the transrectal approach to transperineal and MRI-targeted biopsy? Fourth, will molecular methods help us select appropriate antibiotics in the future?

Finally, we concluded that the use of combination antibiotic prophylaxis with rectal cleansing is related to a decreased post prostate biopsy infection rate compared with single agent therapy. However, the risk of increasing antimicrobial resistance over time should be considered. In addition, the standardization difficulty of rectal swab culture, technical difficulty and financial burden of MR-guided biopsy are drawbacks of these techniques.

Conclusion

Combination therapy is a more effective approach to prevent biopsy-related infectious complications than single agent therapy. Additionally, adding rectal cleansing with povidone-iodine to combination therapy leads to better results.

REFERENCES

1. Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, Holmes M, Grummet J, Naber K et al. Prostate biopsy-related infection: A systematic review of risk factors, prevention strategies, and management approaches. *Urology* 2017; 104: 11-21.
2. Adibi M, Pearle MS, Lotan Y. Cost-effectiveness of standard vs intensive antibiotic regimens for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy prophylaxis. *BJU* 2011; 110: 86 -91.
3. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *European Urology* 2017; 71: 353-65.
4. Noreikaite J, Jones P, Fitzpatrick J, Amitharaj R, Pietropaolo A, Vasdev N et al. Fosfomycin vs. Quinolone-based antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound – guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21: 153-60.
5. Marino K, Parlee A, Orlando R, Lerner L, Strymish J, Gupta K. Comparative effectiveness of single versus combination antibiotic prophylaxis for infections after transrectal prostate biopsy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 7273-5.
6. Batura D, Rao GG, Bo Nielsen P, Charlett A. Adding amikacin to fluoroquinolone-based antimicrobial prophylaxis reduces prostate biopsy infection rates. *BJU Int* 2010; 107:760-4.
7. Woldu SL, Hutchinson RC, Singla N, Hornberger B, Roehrborn CG, Lotan Y. Prospective monitoring and adapting strategies for prevention of infection following transrectal prostate procedures. *Urol Pract* 2018; 5: 124-31.
8. Grummet J, Pepdjonovic L, Huang S, Anderson E, Hadaschik B. Transperineal vs. transrectal biopsy in MRI targeting. *Transl Androl Urol* 2017; 6: 368-75.

9. Elshal AM, Atwa AM, El-Nahas AR, El-Ghar MA, Gaber A, Elsayy E et al. Chemoprophylaxis during transrectal prostate needle biopsy: critical analysis through randomized clinical trial. *World J Urol* 2018; 36: 1845-52.
10. Womble PR, Linsell SM, Gao Y, Ye Z, Montie JE, Gandhi TN et al. A statewide intervention to reduce hospitalizations after prostate biopsy. *J Urol* 2015; 194: 403-9.
11. Chung HS, Hwang EC, Yu HS, Jung SI, Lee SJ, Lim DH et al. Prevalence of fluoroquinolone-resistant rectal flora in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: A prospective multicenter study. *Int J Urol* 2018 ;25: 278-83.
12. Chamberland RR. Cutting to the core at the issue: Emerging strategies to reduce prostate biopsy related infections. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2431-5.

Corresponding author e-mail: ademaltunkol@hotmail.com

Orcid ID:

Cem Şah 0000-0001-5598-4666

Deniz Abat 0000-0001-5801-2061

Adem Altunkol 0000-0002-9300-3694

Mehmet Salih Boğa 0000-0001-7979-8075

Doi: 10.5505/aot.2021.59489

Özgün Çalışma

A Comparison of Laparoscopic and Open Technique in Patients with Low Anterior Resection Due to Rectal Cancer

Rektum Kanseri Nedeniyle Aşağı Anterior Rezeksiyon Yapılan Hastalarda Laparoskopik ve Açık Tekniğin Karşılaştırılması

Yavuz Selim Kahraman¹, Onur Can Güler², Bülent Aksel³, Lütfi Doğan³, Cihangir Özasan³¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Sakarya²S.B.Ü. Dr. A. Yurtaslan Ankara Onkoloji E.A.H., Genel Cerrahi Kliniği, Ankara³S.B.Ü. Dr. A. Yurtaslan Ankara Onkoloji E.A.H., Cerrahi Onkoloji Kliniği, Ankara

ABSTRACT

Introduction: Laparoscopic approach in rectal cancer surgery has been become the standard technic. In present study, it was aimed to compare the patients characteristics, postoperative complications and pathological data of the group that underwent laparoscopic low anterior resection (LAR) and underwent LAR by laparotomy (open) due to rectum cancer.

Methods: In present study, between January 2012 and December 2015, laparoscopic or open LAR was performed by the same surgical team to 201 consecutive patients who diagnosed as rectal cancer. These patients' gender, age, tumor location, early period complications and pathological datas were evaluated retrospectively.

Results: A total of 201 patients who underwent LAR with 93 (46.6%) laparoscopic and 108 (53.4%). Open surgical techniques were included in the study. There was no mortality in the early postoperative period in either group. Postoperative morbidity (infection, ileus-subileus, anastomotic leakage, stoma complications) was detected in 12 (12.9%) patients in the laparoscopy group and 21 (19.4%) in the open surgery group ($p > 0.05$). The mean number of dissected lymph nodes in both groups was similar (13.04 ± 7.29 and 13.24 ± 6.58) ($p = 0.525$). When the distal resection margin (DRM) was compared, the laparoscopic surgery group was found to have a statistically significant farther DRM distance (3.81 ± 1.82 cm vs 3.04 ± 1.81 cm), ($p < 0.001$). The circumferential resection margin (CRM), was more distant in the laparoscopic surgery group (1.89 ± 1.01 cm and 1.45 ± 0.79 cm, $p < 0.001$). DRM and CRM positivity was not detected in anycase in either group.

Discussion and conclusion: When laparoscopic rectum cancer surgery is performed in high-volume institutions and by experienced surgeons, it is seen that it provides an advantage in terms of early clinical results and oncological data compared to open rectal surgery, especially in terms of DRM and CRM width.

Keywords: rectum cancer, laparoscopy, low anterior resection.

ÖZET

Giriş ve amaç: Rektum kanseri cerrahisinde laparoskopik yaklaşım standart olmaya başlamıştır. Bu çalışmada rektum kanseri nedeniyle laparoskopik aşağı anterior rezeksiyon yapılan grup ile laparotomi ile aşağı anterior rezeksiyon (AAR) yapılan grubun erken dönem hasta özellikleri, postoperatif komplikasyonlar ve patolojik verilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem ve gereçler: Çalışmamızda Ocak 2012 ile Aralık 2015 tarihleri arasında rektum kanseri tanısı ile aynı cerrahi ekip tarafından laparoskopik veya açık AAR uygulanan ardışık 201 hastanın; cinsiyet, yaş, tümör yerleşimi, erken dönem komplikasyonları ve patolojik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 93 (%46,6) laparoskopik, 108(%53,4) açık cerrahi teknik ile AAR uygulanan toplam 201 hasta dahil edilmiştir. Her iki grupta da ameliyat sonrası erken dönemde mortalite görülmemiştir. Post operatif morbidite (enfeksiyon, ileus-subileus, anastomoz kaçağı, stoma

komplikeasyonları) laparoskopik grubunda 12 (%12,9) hastada, açık cerrahi grubunda 21 (%19,4) saptanmıştır($p>0,05$). Her iki grupta diseke edilen ortalama lenf nodu sayısı benzer bulunmuştur (13.04 ± 7.29 ve 13.24 ± 6.58) ($p=0,525$). Distal cerrahi sınır (DCS) karşılaştırıldığında laparoskopik cerrahi grubunun daha uzak DCS mesafesi olduğu bulunmuştur (3.81 ± 1.82 cm ve 3.04 ± 1.81 cm, $p<0,001$). Radyal cerrahi sınır (RCS) laparoskopik cerrahi grubunda daha uzak bulunmuştur (1.89 ± 1.01 cm ve 1.45 ± 0.79 cm, $p<0,001$). DCS ve RCS pozitifliği laparoskopik ve açık cerrahi grubunda hiçbir olguda saptanmamıştır.

Tartışma ve sonuç: Laparoskopik rektum kanseri cerrahisi yüksek hacimli kurumlarda ve deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirildiğinde erken dönem klinik sonuçlar ve onkolojik veriler açısından açık rektum cerrahisine göre özellikle DCS ve RCS 'ın genişliği olarak avantaj sağladığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: rektum kanseri, laparoskopik, low anterior rezeksiyon.

Giriş

Rektum kanserinde tedavinin (cerrahi, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi) doğru planlanması lokal nüksü azaltmak ve sağ kalımı artırmak için gereklidir. Lokal nüks oranı literatürde %3-32 arasında bildirilmiş olup (1), büyük bir kısmında sebep lenfatik invazyon ve radyal cerrahi sınırdaki (RCS) tümör pozitifliğidir (2, 3).

Laparoskopenin kolorektal cerrahide başlamasından sonra geçen 25 yılda yapılan çok merkezli randomize çalışmalar, geniş seriler ve daha küçük hacimli diğer çalışmaların sonucunda (11-16) erken dönemde açık cerrahiye göre daha iyi ağrı kontrolü, erken beslenme, hastanede kalış süresinin kısalması gibi avantajlar gözlenmiştir.

Günümüzde halen laparoskopik rektum cerrahisinin onkolojik güvenilirliği sorgulanmaktadır ve daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda da rektum cerrahisinin açık cerrahiye göre onkolojik ve klinik sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Yöntem

Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2012 ile Aralık 2015 tarihleri arasında histopatolojik olarak primer rektum tümörü tanısı kanıtlanmış ve Aşağı Anterior Rezeksiyon (AAR) uygulanmış toplamda 201 hasta retrospektif olarak incelendi. Acil cerrahi inoperabl (yaygın sistemik hastalık ve

irrezektable tümör) ve nüks olgular çalışma dışı bırakıldı. Daha önceden abdomen cerrahisi mevcut olan, laparoskopik cerrahi yöntemi kabul etmeyen, bu yöntemeye uygun olmayan (akciğer problemleri vs.), preoperatif görüntülemelerde lokal ileri olduğu düşünülen ve NKT' ye iyi yanıt göstermemiş 108 hastaya açık cerrahi uygulandı. Tüm hastaların ameliyatları kolorektal ve laparoskopik cerrahide deneyimli yılda en az 15 rektum cerrahisi uygulayan ekip tarafından gerçekleştirildi.

Hastaların demografik verileri, postoperatif patoloji raporundan tümöre ait patolojik veriler, ameliyatın türü (laparoskopik veya açık) ve takipteki poliklinik başvuruları hastane bilgisayar sisteminden incelendi. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar kanama, enfeksiyon, ileus-subileus veya anastomoz kaçağı olarak değerlendirildi. Postoperatif komplikasyonlar ve yeniden yatış verileri hasta dosyalarından incelendi. DCS>1mm olan hastalar negatif CS olarak kabul edildi.

Hastaların demografik verileri, tümöre ait patolojik veriler, ameliyatın türü, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları ile postoperatif dönemdeki servis kayıtları, poliklinik başvuruları, yeniden hastaneye yatışları incelendi.

Ameliyat Öncesi Değerlendirme

Tüm hastalara cerrahi ekip olarak endoskopik değerlendirme yapılmış ve tümör seviyesi belirlenmiştir. Tümör yerleşim yerine göre distal 3-5 cm, orta 6-10 cm proksimal>10 cm olarak belirlenmiştir.

Tüm karın tomografisi, akciğer tomografisi, pelvik MR ile evreleme yapılmıştır. Endosonografi kurumumuzda olmadığından yapı-

lamamıştır. Görüntüleme yöntemleri ile klinik olarak T3 ve T4 tümörler, patolojik lenf nodu pozitifliği düşünülen durumlarda hasta NKT'ye yönlendirilmiştir. NKT tedavisi alan hastalarda cerrahi, NKT tedavinin bitiminden sonraki 6- 8. haftalarda uygulandı.

Preoperatif hazırlık (tromboz profilaksisi, barsak temizliği, antibiyotik profilaksisi) her iki grupta benzer şekilde yapıldı.

Cerrahi Teknik

Laparoskopik cerrahi teknikte standart olarak boyutları 5-15 mm arasında değişen 4 trokar kullanıldı. Ameliyat sırasında temel diseksiyon, Forcetriadelektrokoter sistemine bağlı hook veya bipolar damar kapatma cihazı ile yapıldı. Tüm hastalara total mezorektal eksizyon uygulandı. Saptırıcı ostomi seviyesi 3-4 cm altı olan tüm hastalara açılmıştır. Ayrıca neoadjuvan alan ileri yaş hastalara, hastanın komorbiditeleri ve ameliyat esnasındaki durumu (anastomozda kısmi gerginlik ve perfüzyon sorunu olması ve hastanın komorbid olması gibi) göz önüne alınarak uygulandı. Anatomik total mezorektal eksizyon standart olarak uygulandı. Ameliyat süresi; ilk cilt kesisinden ameliyatın son aşaması olan yara pansumanına kadar olan süre olarak hesaplandı. Ameliyat sırasında gelişen komplikasyonlar işlem sırasında kaydedildi.

Komplikasyonlar günlük vizitler sırasında değerlendirildi. Solunum, kardiyovasküler, üriner, yara yeri enfeksiyonu, ileus-subileus, anastomoz kaçağı ve stoma komplikasyonları ameliyat sonrası komplikasyonlar olarak değerlendirildi.

Ameliyat sonrası erken dönem mortalite ve morbidite ilk ameliyattan sonraki 30 gün içerisinde oluşan herhangi bir nedene bağlı olarak gelişebilecek durumlardır. Rektum cerrahisine bağlı morbiditeler postoperatif ilk otuz günde gerçekleşen yüzeysel veya derin cerrahi alan enfeksiyonu, postoperatif oral başlanmasına engel olacak klinik ve radyolojik olarak ileus-subileus durumu, anastomoz kaçağı ve erken dönem ilk otuz günde stoma komplikasyonları olarak tanımlanmıştır. Stoma komplikasyonları olarak kanama,

nekroz ve retraksiyon erken dönem komplikasyonlar olarak tanımlandı.

Veriler retrospektif olarak kayıt sisteminden elde edildi. Histopatolojik inceleme post-operatif patoloji raporu değerlendirilerek yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi IBM SPSS 20 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler ise kullanılan hipotez testine göre ortalama ve standart sapmalar veya medyan ve en küçük en büyük değerler kullanılarak tablolarda gösterilmiştir. Sayısal değişkenler için hipotez testlerine karar verme sürecinde verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uyan gruplardaki karşılaştırmalar parametrik testler ile diğer durumlarda ise parametrik olmayan testler ile yapılmıştır. Kategorik değerler Pearson ki-kare, sayısal değerler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Karşılaştırma yapılacak olan grup sayısına göre uygun hipotez testleri kullanıldı. Risk faktörü oluşturabilecek etkenler Lojistik Regresyon analizi ile saptanmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, istatistiksel anlamlılık düzeyi ise %5 olarak alındı ($p = 0.05$).

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 93'üne (%46,6) laparoskopik, 108'ine (%53,4) açık cerrahi teknik ile AAR uygulanmıştır. Çalışmadaki toplam 201 hastanın demografik ve klinikopatolojik verileri değerlendirilmiştir. Tüm seride ortalama yaş 61.8 yıl olup laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırasıyla 62.8 ve 61 olarak bulunmuştur. Tüm seride hastaların 126'sı erkek (%62,7), 75'i kadın (%37,2) olarak saptanmış olup laparoskopik ve açık grupta sırası ile %69.9 - %30.1 ve %56.5 - %43.5'dir. Yaş ve cinsiyet arasında gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Gruplara göre değerlendirildiğinde laparoskopik cerrahi grubunda 7 hastanın distal (%7,5), 34 hastanın orta (%36,6) ve 52 hastanın (%55,9) ve açık cerrahi grubunda 4 hastanın distal (%3,7),

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

	Toplam(n=201)		Laparoskopik (n=93)		Açık (n=108)	
Yaş	61.84±12.22 (24-88)		62.83±11.30 (29-82)		61.00±12.95 (24-88)	
	n	%	N	%	n	%
Cinsiyet						
E	126	62,7	65	69,9	61	56,5
K	75	37,3	28	30,1	47	43,5
ASA	2,45(1-4)		2,34(1-3)		2,55(1-4)	
1	9	4,5	5	5,4	4	3,7
2	94	46,8	51	54,8	43	39,8
3	95	47,3	37	39,8	58	53,7
4	3	1,5	0	0	3	2,8
DM	38	18,9	13	14,0	25	23,1
KOAH	24	11,9	5	5,4	19	17,6
Sigara	73	36,3	36	38,7	37	34,3
Tümör yeri						
Proksimal rektum	100	49,8	52	55,9	48	44,4
Orta.rektum	90	44,8	34	36,6	56	51,9
Distal.rektum	11	5,5	7	7,5	4	3,7
Neoadjuvan kemoradyoterapi	44	21,9	11	11,8	33	30,6
Diversiyon	89	44,3	44	47,3	45	41,7
Cerrah deneyimi						
Deneyimsiz			33	35,5		
Deneyimli			60	64,5		
İntraoperatif komplikasyon	3	1,5	1	1,1	2	1,9
Kanama	3	1,5	1	1,1	2	1,9
Morbidite	33	16,4	12	12,9	21	19,4
Evre						
1-2	114	56,7	52	55,9	62	57,4
3-4	87	43,3	41	44,1	46	42,6

56 hastanın orta (%51,9) ve 48 hastanın proksimal (%44,4) yerleşimli olduğu saptanmıştır. Tümör yerleşimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(p=0.072). Tüm seride uzun dönem NKT alan hasta sayısı 44 (%21,9) olup laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırası ile 11 (%11,8) ve 33 (%30,6) olarak saptanmıştır. NKT alan hasta sayısının açık cerrahi grupta istatistiksel anlamlı olarak daha sık

olduğu gözlenmiştir (p=0,001). Çalışmaya dâhil edilen T4 tümürlü hasta sayısı laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırasıyla üç ve sekiz hastadır. Laparoskopi grubundaki üç T4 hastasına da NKT verilmiştir. Açık gruptaki dört T4 hastaya NKT verilmiştir. 1 hasta acil opere edilmiş, 2 hastaya yaş nedeniyle NKT verilmemiştir. Hastalara ait demografik ve klinikopatoloji verileri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların, ameliyat türüne göre erken dönem klinik verileri

	Laparoskopik (n=93)	Açık (n=108)	Toplam(n=201)	p
	Ort±Ss (min-max)	Ort±Ss (min-max)	Ort±Ss (min-max)	
Oral başlama	3.13±1.05 (2-5)	3.86±0.91 (2-6)	3.52±1.04 (2-6)	<0,001
Hastanede kalış	7.50±4.06 (5-32)	9.83±5.61 (6-45)	8.76±5.08 (5-45)	<0,001
Operasyon süre	104.19±41.46 (45-250)	145.65±33.55 (70-270)	126.47±42.69 (45-270)	<0,001

Tablo 3. Hastaların, ameliyat türüne göre patolojik verileri

	Laparoskopik(n=93)	Açık (n=108)	Toplam(n=201)	p
Proksimal cs*	10.85±3.44 (2-21)	11.03± 4.88 (2-34)	10.95±4.27 (2-34)	0,752
Distal cs	3.81±1.82 (0.6-9)	3.04±1.81 (0.4-9)	3.9±1.85 (0.4-9)	0,001
Radyal cs	1.89±1.01 (0.2-5)	1.45±0.79 (0.1-4.3)	1.65±0.91(0.1-5)	0,001
Lenf nodu	13.04±7.29 (2-52)	13.24±6.58 (0-38)	13.15±6.90 (0-52)	0,525
Metastatik lenf nodu	1.39±3.08 (0-19)	1.45±2.96 (0-17)	1.42±3.00 (0-19)	0,946

*CS: Cerrahi sınır

Hastalara oral başlama zamanı laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırası ile 3,13 ve 3,86 olarak saptandı. Hastanede kalış süreleri laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırası ile 7.5 ve 9.8 gün olarak saptandı. Ameliyat süresi tüm gruplarda ortalama 126 dk olarak saptanmış olup laparoskopik ve açık cerrahi gruplarında sırası ile 104.2 ve 145.7'dir. Açık cerrahi grubunda hastaların hastanede kalış, oral başlama ve operasyon sürelerinin daha uzun olduğu görülmektedir ($p<0.001$). Çalışmadaki hastaların erken dönem diğer klinik verilerinin ameliyat türüne göre dağılımı Tablo 2 de verilmiştir.

DCS ve RCS laparoskopik ve açık grupta sırasıyla 3,81-1,89 ve 3,04-1,45 olarak saptanmış olup laparoskopik grubunda grupta hastaların DCS ve RCS uzaklıklarında açık gruba göre istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Diseke edilen lenf nodu ve metastatik lenf nodu sayıları laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırası ile 13-2 ve 13-2 olarak saptanmış olup gruplar toplam ve metastatik lenf nodu sayısında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı iki grupta da 13 olarak bulunmuştur. Bu sayı onkolojik uygunluk açısından yeterli olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların ameliyat türüne göre patolojik verileri Tablo 3'te verilmiştir.

Patolojik T değeri incelendiğinde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı olup ($p=0,001$) her iki grupta da tümörlerin çoğunluğu T3-4'tür. T4 tümörler toplamda 11 hastadır ve laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırasıyla 3 (%0,3) ve 8 (%0,8) hastadır. Açık cerrahi grupta daha yüksek oranda T evresi ileri hasta olduğu görülmüştür. İleri evrenin teknik olarak laparoskopik cerrahiyi güçleştirdiğinden bu grup hastada açık cerrahi tercih edildiği yönünde yorumlanmıştır ancak çalışmayı da kısıtlayan bir durum olduğu göz önünde bulundurulmuştur. Postoperatif patolojik evrenin TNM sınıflandırmasına göre değerlendirilmesinde açık ve laparoskopik grup tablo 4'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4. Tümör derinliği ve Evre'nin Ameliyat Türlerine Göre Dağılımı

		Laparoskopik AAR		Açık (AAR)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Tümör derinliği (T)	T1-2	37	39,8	20	18,5	0,001
	T3-4	56	60,2	88	81,5	
Evre	Evre1-2	52	55,9	62	57,4	0,832
	Evre 3-4	41	44,1	46	42,6	

Pearson ki-kare

Tablo 5. Morbidite üzerinde risk oluşturan faktörler

Risk Faktörleri*	p**
Kategorik	DM
	0,908
	KOAH
	0,534
	Sigara
Sayısal	0,697
	Tümör Yeri
	0,795
	Ameliyat
	0,212
	Hastanede kalış süresi
	< 0,001
	Oral başlama
	0,142
	Proksimal cerrahi sınır
	0,055
	Distal cerrahi sınır
	0,254
	Radyal cerrahi sınır
	0,416
	Lenf nodu
	0,284
	Metastatik lenf nodu
	0,015
	Ameliyat süresi
	0,653
	ASA
	0,356

* Kategorik: Pearson Ki-Kare

Sayısal: Mann-Whitney U testi

** p değeri 0.25'in altında olanlar risk etkeni olarak analize dâhil edilmiştir

İki ameliyat arasında morbidite arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,287). Laparoskopik grubunda toplamda 12 (%12,9) hastada morbidite gelişmiş olup, dokuz hastada (%9,7) yara enfeksiyonu, bir hastada (%1,1) anastomoz kaçağı, bir hastada subileus (%1,1) ve bir hastada (%1,1) ileus olarak saptanmıştır. Açık cerrahi grubunda toplamda 21 hastada (%19,4) morbidite saptanmış olup, 19 hastada (%17,6) yara enfeksiyonu, bir hastada (%0,9) ileus, bir hastada (%0,9) ise anastomoz kaçağı izlenmiştir. Morbidite sebebi olabilecek risk faktörlerinin analizinde (tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.) sadece komorbiditesi mevcut olan hastalarda yatış

süresinin arttığı görülmüştür ki bu durum da morbiditeden dolayı yatış süresinin artması olarak yorumlanmıştır.

Laparoskopik grubunda 1 (%1,1) hastada ve açık cerrahi grubunda 2 (%1,9) hastada toplamda 3 hastada (%1,5) intraoperatif komplikasyon kanama olarak gerçekleşmiştir. Laparoskopik cerrahi grubundaki hastada sol internal iliak ven kanaması olmuş, laparoskopik olarak suture edilerek durdurulmuştur. Açık cerrahi grubundaki her iki hastada presakral venöz pleksustan kanama olmuş ve tamponize edilerek durdurulmuştur. Laparoskopik grubunda hiçbir hastada açık cerrahiye dönülmemiştir.

Tablo 6. Morbidite üzerinde etkili olan risk faktörlerine ait lojistik regresyon analizi sonuçları

Risk Faktörü	p	Odds Oranı	%95 G.A. (Odds Oranı)	
			Alt Limit	Üst Limit
Ameliyat (AAR)	0,287	0,435	0,094	2,013
Hastane kalış süresi	< 0,001	1,900	1,507	2,395
Oral başlama	0,699	1,234	0,425	3,587
Metastatik lenf nodu	0,180	0,855	0,681	1,075
Proksimal CS	0,900	1,008	0,892	1,139

* Bağımlı değişken: Morbidite: {1: Var, 0: Yok}

Tüm hastaların 44'ü (%21,9) neoadjuvan tedavi almıştır. Laparoskopik cerrahi grubunda hastaların 11'ine (%11,8) neoadjuvan (KT+RT), açık cerrahi grubunda hastaların 33'üne (%30,6) neoadjuvan tedavi uygulanmıştır (p=0,001).

Tartışma

Çok merkezli olarak başlatılan Barcelona (17) çalışması, ACOSOG Z6051(11) çalışması, ALACART (14) çalışması, CLASICC (12, 18), COLOR 1-2 (19, 20) çalışması, JCOG 0404(21) çalışması ve COREAN (22) çalışması, laparoskopinin kolorektal cerrahide kullanımını değerlendiren araştırmalardır. İlk sonuçlar 2000' li yılların başından itibaren alınmaya başlanmış ve onkolojik sonuçların laparoskopide de güvenilebilir olabileceğini göstermiştir. Sonuçlara bakıldığında, CLASICC (12, 18) çalışmalarında erken dönemde istatistiksel anlamlı olmasa da açığa geçiş oranlarının yüksek olması ve pozitif RCS, laparoskopik cerrahinin onkolojik güvenilirliğini sorgulamış, rutin kullanım için erken olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmanın 5 yıllık sonuçları açıklandığında laparoskopik kolorektal kanser cerrahisinde onkolojik sonuçların güvenilirliği onaylanmıştır. Çok merkezli randomize prospektif çalışmalardan ACOSOG Z 6051 (11) ve ALaCaRT (14) gibi çalışmalar laparoskopik cerrahi tekniği eleştirmişler ve rutin kullanımını; DCS, RCS ve mezorektum bütünlüğünün laparoskopik grupta açık tekniğe göre aynı veya daha iyi olmaması nedeniyle önermemişlerdir. Buna

karşın COLOR 2 (20), COREAN (22), JCOG0404 (21) gibi çok merkezli randomize prospektif çalışmalar laparoskopik cerrahi lehine bildirimde bulunmuşlardır. Literatürdeki en geniş serilerden biri olan Lujan ve ark.(15) yapmış olduğu prospektif multi-sentrik randomize olmayan 4092 hastalık çalışmada 5 yıllık sağ kalım sonuçlarıyla beraber laparoskopik cerrahi yaklaşımın, açık cerrahi tekniğe göre daha iyi lokal nüks, hastalısız sağ kalım ve uzak metastaz gibi onkolojik sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. ACOSOG Z6051 çalışmasının 2019 yılında yayınlanan son raporlarında da hastalısız sağ kalım ve lokal nüks için açık ve laparoskopik cerrahi arasında fark gösterilememiştir (16). JCOG0404 çalışması (21) her ne kadar kolorektal rezeksiyonlar üzerine kurgulanmış olsa da, 2017 yılında 5 yıllık sağkalım sonuçları (13) ile laparoskopik rezeksiyonun özellikle evre 2 ve 3 kolorektal kanserde uygulanabilirliğini savunmuşlardır ve 5 yıllık sağ kalım verileri ile laparoskopinin güvenilirliğini tespit etmiştir.

Leung ve ark.'nın çalışmalarında (23) 403 hasta değerlendirilmiş ve rektosigmoid tümörler için açık ve laparoskopik teknikler karşılaştırılmıştır. Laparoskopide erken dönemde klinik avantajlar elde edilmiştir. Cerrahi sınır (CS), çıkarılan lenf düğümü, lokal nüks, morbidite ve sağkalım parametreleri açısından iki teknik arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Güncel NCCN rehberine (4) göre, rektum kanseri cerrahisinde diseke edilmesi gereken lenf nod sayısı ile distal, radyal cerrahi sınır mesafeleri

belirlidir. Doğru postoperatif patolojik evrelendirme için genel bir konsensüs olmamakla birlikte kolorektal kanserlerde en az 12 lenf nodu çıkarılması gerekmektedir. Neoadjuvan kemoradyoterapi (NKT) alanlarda ise bu sayının biraz daha düşebileceği bildirilmiştir (5, 6). Lokorejyonel nüks açısından özellikle radyal cerrahi sınır (RCS) önemi vurgulanmış ve invaziv tümörün en derin kısmı ile rezeke edilen rektum çevresi doku arasındaki mesafe olarak belirtilmiştir. RCS rektum kanserinde genel sağkalım ve bölgesel nüksü tek başına etkileyen bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (7-9). Klasik bilgi 1 mm yakınlığı pozitif cerrahi sınır olarak kabul ederken, ESGAR ≤ 2 mm mesafeyi pozitif kabul etmektedir (10) ve birçok çalışmada RCS < 1 mm sınır pozitif olarak kabul edilmiştir.

Rektum kanseri cerrahisinin laparoskopi yoluyla yapılması hem kolorektal cerrahide, hem de laparoskopik cerrahide yüksek deneyim gerektirir. Açığa geçme oranı yüksek hacimli merkez ve deneyimin önemini ortaya koymaktadır. Buna göre JCOG 0404 çalışmasında %5.4(21), CLASSIC çalışmasında %29(12, 18), ALaCaRT çalışmasında %8 (14), COLOR2 çalışmasında %17 (20), ACOSOG Z6051de ise %11 olarak saptanmıştır (16) ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Sonuçlar, bütün çalışmalarda merkez hacmi ve deneyimli cerrahi ekiple ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda, hiçbir laparoskopik vakada açığa geçiş olmaması tümörlerin çoğunluğunun proksimal ve orta rektum yerleşimli olması ve cerrahi deneyim ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca açık cerrahi grubunda ileri evre hasta sayısının daha fazla olması bu grup hastalarda cerrahi ekibin açık cerrahi tekniği seçmesinde yönlendiren bir durum olarak yorumlanmıştır. Bu sebeple çalışmayı kısıtlayan bir durum olduğu göz önünde bulundurulmuştur.

İncelenen 2 büyük çalışmada laparoskopik ve açık cerrahi için komplikasyon oranları benzer olup %20-22 oranı mevcuttur (13, 20). Yalnızca Dural ve ark. (24) yapmış olduğu seride bu oranlar laparoskopik ve açık cerrahi gruplarda sırasıyla %33 ve %42'dir ve

istatistiksel anlamlı olarak laparoskopik cerrahi grubunda daha az komplikasyon izlenmiştir. Tüm serilerde komplikasyonları ağırlıklı olarak cerrahi alan enfeksiyonu oluşturmaktadır. Çalışmamızda görülen cerrahi komplikasyon oranları literatür ile uyumludur.

Anastomoz kaçağı özelinde, literatürdeki büyük serilerde her 2 grupta kaçak oranlarında istatistiksel fark saptanmamış olup oranlar %2-4 arasındadır (14, 16, 24). Çalışmamızda anastomoz kaçağı toplamda iki (%1) hasta tespit edilmiş olup laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırasıyla birer hastadır. Her iki hastaya da cerrahi olarak drenaj ile saptırıcı ostomi uygulanmıştır.

Çalışmamızda, Lujan ve ark. (15) çalışmasındakine benzer şekilde laparoskopik grupta DCS mesafesi, RCS pozitifliği laparoskopi lehine anlamlı bulunmuştur. Ortalama çıkan lenf nod sayısı sayısal olarak literatür ile uyumludur ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,525$). Ancak tümörün T değeri arttıkça laparoskopik grupta daha fazla lenf nodu çıkarıldığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda DCS > 1 mm olan hastalar negatif CS kabul edilmiş pozitif CS hiçbir hastada tespit edilmemiştir. Buna göre laparoskopik ve açık cerrahi grubunda ortalama DCS sırasıyla 3,5 ve 2,5 cm ($p=0,001$) olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır DCS ortalaması olarak literatür ile uyumlu olmasına rağmen sonuçlarımızın laparoskopik cerrahi lehine çıkmasında tümörlerin çoğunluğunun proksimal ve orta rektum yerleşimli olması ve randomizasyonun olmaması etkili olmuş olabilir. Çalışmalar arası RCS kıyaslamasına yalnızca Lujan ve ark. (15) yapmış oldukları geniş seride, RCS için 1 mm'lik sınır kabul edilmiş olup laparoskopik ve açık cerrahi grubunda sırasıyla 132 (%9,5) ve 492 (%16,3) hastada CS pozitifliği bildirmişlerdir ve istatistiksel olarak laparoskopik cerrahi grubu lehine anlamlı olduğunu bildirmişlerdir ($p<0,05$). Çalışmamızda ise RCS için 1 mm lik sınır güvenli kabul edilmiş olup < 1 mm

Tablo 7. Literatürdeki bazı serilerin ve çalışmamızın hasta sayıları ve patolojik verileri

Çalışmalar	Yıl	Hasta sayısı: lap. ve açık	Lenf nodu sayısı: lap.ve açık	DCS/ DCSpozitifliği: lap. ve açık	RCS /RCS/pozitifliği: Lap. ve açık
ACOSOG Z5061	2015	242 239	17,9 16,5 P=0,22	3,2cm 3,1cm P=0,82	%12,1(29) %7,7(17) P=0,11
COLOR2	2013	699 345	13 14 P=0,085	3cm 3cm 0,676	%10(56) %10(30) P=0,85
ALaCaRT	2015	238 235	-	%1(2) %1(1) P=0,67	%7(16) %3(8) P=0,06
JCOG 0404	2014	533 524	22 22 P=0,405	%0 %0,2(1) P=0,405	%0,2(1) %0,8(4) P=0,36
COREAN	2014	170 170	18 17 P=0,085	2cm 2cm P=0,54	%4,1(7) %2,9(5) P=0,77
Lujan ve ark.	2013	1387 3018	14,53 14,75 -	%0,5(7) %1,2(36) P<0,05	%9,5(132) %16,3(492) P<0,05
Dural ve ark.	2015	266 313	21,3 18,9 P=0,03	%0 %0 -	%5(15) %5(17) P=0,91
Baik ve ark.	2010	54 108	10,7 11,2 P=0,53	3,2cm 3,1cm P=0,76	%1,9(1) %6,9(13) P=0,264
ÇALIŞMAMIZ	-	93 108	12 13 P=0,525	3,5cm 2,5cm P=0,001	2cm 1cm P=0,001

RCS: radial cerrahi sınır DCS: distal cerrahi sınır

olan hastalar pozitif RCS olarak saptanmıştır. Laparoskopik ve açık cerrahi gruplarında ortalama RCS sırasıyla 2 (0,2-5) ve 1 (0,1-4,3) cm ölçülmüş olup ameliyat türüne göre bakıldığında ise laparoskopik cerrahi lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Hastalardan açık cerrahi grubunda sadece birinde 1mm'lik RCS ölçülmüştür. Ameliyat türüne göre değerlendirildiğinde RCS laparoskopik cerrahi grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. İncelenen çalışmalar ile çalışmamızın bu patolojik verilerinin karşılaştırması Tablo 7' de verilmiştir.

ACOSOG Z6051(16) ve COREAN(22) çalışmalarında bütün hastalara neoadjuvan tedavi verilmiştir. COLOR 2(20), ALaCaRT (14) ve Lujan ve ark.(15) çalışma-

larında ise %50 -%60 arasında değişen oranlarda neoadjuvan tedavi verilmiştir. Çalışmamızda literatüre kıyasla neoadjuvan tedavi alan hasta sayısının az oluşu; tümörlerin çoğunluğunun proksimal rektum yerleşimli olmasına bağlı olabilir.

Sonuç

Laparoskopik rektum kanseri cerrahisi yüksek hacimli kurumlarda ve deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirildiği takdirde erken dönem klinik sonuçlar ve onkolojik veriler açısından açık rektum cerrahisine göre daha avantajlı gibi görünse de; açık cerrahi grubunda ileri evre T değerine sahip olan hastalardan oluşan serimizde lenfadenektomi ve cerrahi sınırlarda laparoskopinin daha üstün saptanması hasta seçimi ve neoadjuvan protokollerinde gruplar arasında heterojen

hasta seçimine bağlı olarak değerlendirilmiştir. Bu açıdan çalışma kısıtlı olmakla birlikte onkolojik parametrelerin güvenilirliği açısından laparoskopik cerrahiyi tümör lokasyonundan bağımsız olarak T1-2-ve 3 tümörlerde desteklemekteyiz. Her ne kadar literatürde çok merkezli randomize çalışmalar olan ACOSOG Z 6051 (16) ve ALaCaRT (14) gibi çok merkezli randomize çalışmalar lokal ileri tümörlerde laparoskopik cerrahiyi desteklemese de, aksine görüş bildiren bununla beraber, COLOR 2(20), COREAN(22), JCOG 0404 (21) gibi çalışmalar da mevcuttur. Lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan tedavi sonrası tümör-

rün evresine göre laparoskopik cerrahinin güvenilirliği gruplar arasındaki farklılıklardan dolayı bu çalışmada net olarak ortaya konulamamıştır. En güncel kanser bilgi ağı NCCN(4) kılavuzlarında ise laparoskopik yaklaşım, T3-4 tümörlerde klinik çalışma esasına dayandırılmıştır. Bu nedenle laparoskopik yöntemin rektum kanseri cerrahisinde altın standart olma yönünde ilerleyebilmesi tartışmalıdır. Rektum tümörlerinde laparoskopik teknik kullanımının rutin güncel pratiğe geçilebilme kararı için daha fazla çok merkezli, randomize, prospektif kontrollü çalışmalara ve meta analizlere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sagar P, Pemberton J. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg.* 1996; 83(3): 293-304.
2. Adam I, Martin I, Finan P, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *The Lancet.* 1994; 344(8924): 707-711.
3. de Haas-Kock D, Baeten C, Jager J, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg.* 1996;83(6): 781-785.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Rectal Cancer (Version 6.2020) [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
5. Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *Jama.* 2007; 298(18): 2149-2154
6. Han J, Noh GT, Yeo SA, et al. The number of retrieved lymph nodes needed for accurate staging differs based on the presence of preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Medicine.* 2016; 95(38): e4891
7. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26(2): 303-312.
8. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in

pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130(3): 318-324.

9. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet (London, England).* 1994; 344(8924): 707-711
10. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2018; 28(4): 1465-1475
11. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *Jama.* 2015; 314(13): 1346-1355.
12. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *The lancet.* 2005; 365(9472): 1718-1726.
13. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2017; 2(4): 261-268.
14. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs

open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial. *Jama*. 2015; 314(13): 1356-1363.

15. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J of Surg*. 2009; 96(9): 982-989.

16. Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, et al. Disease-free Survival and Local Recurrence for Laparoscopic Resection Compared With Open Resection of Stage II to III Rectal Cancer: Follow-up Results of the ACOSOG Z6051 Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019; 269(4): 589-595.

17. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *The Lancet*. 2002; 359(9325): 2224-2229.

18. Green B, Marshall H, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2013; 100(1): 75-82.

19. Group COoSTS. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *New Eng J Med*. 2004; 350(20): 2050-2059.

20. Veldkamp R. COlon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR): Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2005; 6: 477-484.

21. Yamamoto S, Inomata M, Katayama H, et al. Short-term surgical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open D3 dissection for stage II/III colon cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Ann Surg*. 2014; 260(1): 23-30.

22. Jeong S-Y, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(7): 767-774.

23. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *The Lancet*. 2004; 363(9416): 1187-1192.

24. Dural AC, Keskin M, Balik E, et al. The role of the laparoscopy on circumferential resection margin positivity in patients with rectal cancer: long-term outcomes at a single high-volume institution. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2015;25(2): 129-137.

Corresponding author e-mail: dryavuzselim06@gmail.com

Orcid ID

Yavuz Selim Kahraman 0000-0001-6639-9593

Onur Can Güler 0000-0002-1096-276X

Bülent Aksel 0000-0002-2498-664X

Lütfi Doğan 0000-0002-3834-0911

Cihangir Özasan 0000-0002-2611-4837

Doi: 10.5505/aot.2021.54871

Özgün Çalışma

Steroide Dirençli İmmün Trombositopeni Tedavisinde Eltrombopag Etkinliği:
Retrospektif Tek Merkez DeneyimiEfficacy of Eltrombopag in the Treatment of Steroid Resistant Immune
Thrombocytopenia: A Retrospective Single Center Experience

Jale Yıldız, Merve Aksu Söyler, Tuğçe Nur Yiğenoğlu, Bahar Uncu Ulu, Mehmet Bakırtaş,
Derya Şahin, Hikmetullah Batgi, Alparslan Merdin, Dicle İskender, Merih Kızıl Çakar,
Mehmet Sinan Dal, Fevzi Altuntaş

University of Health Sciences, Dr.A.Y.Ankara Oncology Research and Education Hospital,
Department of Hematology, Ankara/Turkey

ABSTRACT

Introduction: Immune thrombocytopenia (ITP), which is also used as idiopathic thrombocytopenic purpura, is a clinical condition that can progress with severe thrombocytopenia and life-threatening bleeding. Thrombopoetin receptor analogues such as romiplostim and eltrombopag, which have been used in the last 10 years, are new agents with proven efficacy. Our aim in this study is to evaluate the efficacy and toxicity of eltrombopag in steroid resistant ITP patients with real life data.

Methods: This study was conducted with a retrospective evaluation of patients treated with a diagnosis of ITP between January 2012 and September 2020. Patients under 18 years of age and using eltrombopag for non-ITP indications were excluded from the study.

Results: The median age of 31 patients included in our study was 60 (25-87). Eighteen (58.0%) of these patients were women. The number of patients with at least one comorbidity was 19 (61.2%). All of the patients had received glucocorticosteroid treatment in the first line for ITP treatment. Splenectomy was applied as a second line treatment to 16 (51.6%) of these patients who were resistant to steroid treatment. Before eltrombopag, the median platelet value was $11 \times 10^9/L$ ($1 \times 10^9/L$ - $46 \times 10^9/L$), while 24 (77.4%) patients responded to the treatment. In patients with a response, the median day 17 (day 3-57) thrombocyte count increased over $50 \times 10^9/L$. Sixteen of these patients (51.6%) had a response of 50 mg/day, seven (22.5%) 25 mg/day, and one (3.2%) patient 75 mg/day eltrombopag treatment. Two (6.4%) patients had an increase in grade 1 liver function tests. There was no patient who could not continue or interrupted the treatment due to side effects.

Discussion and conclusion: It has been observed that eltrombopag treatment is an effective and safe option even in the group of patients who have previously received multiple-line therapy in ITP treatment.

Keywords: ITP, eltrombopag, thrombopoetin receptor analogues, splenectomy

ÖZET

Giriş ve amaç: İdiopatik trombositopenik purpura olarak da adlandırılan immün trombositopeni (ITP), derin trombositopeni ve hayatı tehdit edici kanamalarla seyredabilen bir klinik tablodur. Birinci basamakta kullanılan tedavilere yanıtız hastalarda son 10 yıldır kullanılmaya başlanan trombopoetin reseptör analogları romiplostim ve eltrombopag etkinliği kanıtlanmış yeni ajanlardır. Bu çalışmadaki amacımız steroide dirençli ITP hastalarında eltrombopag etkinliğini ve yan etkilerini gerçek yaşam verileriyle değerlendirmektir.

Yöntem ve gereçler: Bu çalışma Ocak 2012 – Eylül 2020 tarihleri arasında ITP tanısı ile tedavi edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yapılmıştır. 18 yaş altı ve ITP dışı endikasyonla eltrombopag kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 31 hastanın ortanca yaşı 60'dı (25-87). Bu hastaların 18'i (%58.0) kadındı. En az bir komorbiditesi olan hasta sayısı 19'du (%61.2). Hastaların tamamı ITP tedavisi için birinci sırada glukokortikosteroid tedavisi almıştı. Steorid tedavisine dirençli olan bu hastaların 16'sına

(%51.6) ikinci sıra tedavi olarak splenektomi uygulanmıştı. Eltrombopag öncesinde ortanca trombosit değeri $11 \times 10^9/L$ ($1 \times 10^9/L$ - $46 \times 10^9/L$) iken 24 (%77.4) hastada tedaviye yanıt görülmüştü. Yanıt elde edilen hastalarda ortanca 17.günde (3-57.gün) trombosit sayısı 50×10^9 üzerine çıkmıştı. Bu hastaların 16'sında (%51.6) 50 mg/gün, yedisinde (%22.5) 25 mg/gün, ve bir (%3.2) hastada ise 75 mg/gün eltrombopag tedavisi ile yanıt elde edilmişti. İki (%6.4) hastada grade 1 karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülmüştü. Yan etki nedeniyle tedaviye devam edemeyen ya da tedaviye ara veren hastamız ise yoktu.

Tartışma ve Sonuç: Eltrombopagin ITP tedavisi için daha önce çoklu basamak tedavi almış olan hasta grubunda bile etkin ve güvenli bir seçenek olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: ITP, eltrombopag, trombopoetin reseptör analogları, splenektomi

Giriş

İdiopatik trombositopenik purpura olarak da adlandırılan immün trombositopeni (ITP), megakaryositlere karşı B-lenfosit ve T-lenfositlerin oto-antikör aracılı reaksiyonu ile ortaya çıkan, derin trombositopeni ve hayatı tehdit edici kanamalarla seyredabilen bir klinik tablodur (1,2). ITP tedavisindeki temel amaç, mümkün olan en az tedavi ilişkili yan etkiyle trombosit sayısını güvenli aralığa yükselterek kanamayı engellemektir (3-5).

Tedaviye ihtiyaç duyan, ancak trombosit transfüzyonu gerektiren ciddi kanaması olmayan ITP'li hastalar için birinci basamak tedavi olarak kortikosteroidler önerilmektedir. Kısa süreli glukokortikoid tedavisi genellikle güvenli ve iyi tolere edilebilir bir seçenekken; yüksek doz glukokortikosteroid (pulse) ise biraz daha fazla yan etki profiline sahiptir. İntravenöz immünglobulin (IVIG) de birinci basamakta bir tedavi seçeneği olmakla birlikte steroid toksisitelerini tolere edemeyen veya daha hızlı trombosit sayısı artışına ihtiyaç duyulan, aktif kanaması olan ya da kanama riski yüksek hastalarda kullanılmaktadır (6-8). ITP tedavisinde kullanılan ajanlardan biri olan Anti-D immün globulin (RhoGAM), Rh kan grubu sisteminin D antijenine yönelik bir immün globulindir. Makrofajların Fc reseptörlerini anti-D kaplı eritrositler ile doyurarak trombosit sayısını artırdığı düşünülmektedir (9).

Birinci basamakta kullanılan bu tedavilere yanıtız hastalarda ise splenektomi, rituksimab, immünsupresif tedaviler yanında son 10 yıldır kullanılmaya başlanan trombopoetin reseptör analogları da tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (10-12). Romiplostim ve eltrombopag bu grupta yer alan etkinliği

kanıtlanmış yeni ajanlardır. Altı aydan uzun süredir tedavi görmekte olan ITP hastalarının %80'inde trombosit sayısını 50×10^9 seviyesinin üzerine çıkarabildiği faz çalışmalarında gösterilmiştir (13-17).

Bu çalışmadaki amacımız steroid dirençli ITP hastalarında eltrombopag etkinliğini ve yan etkilerini gerçek yaşam verileriyle değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif kohort çalışması Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2012 – Eylül 2020 tarihleri arasında ITP tanısı ile tedavi edilen hastaların dosya verilerinin değerlendirilmesi ile yapılmıştır. Çalışma öncesinde lokal etik kurul onayı alınmıştır.

ITP tanısı ile tedavi edilen, 18 yaş üstü, eltrombopag tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmişken, 18 yaş altı, ITP dışı endikasyonla eltrombopag kullanan ve tıbbi bilgileri eksik olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Primer ITP, Uluslararası Konsensus Raporu'nda kabul edilen şekliyle; trombositopeni nedeni olabilecek herhangi bir hastalık olmaksızın görülen izole trombositopeni ($<100 \times 10^9/L$) olarak tanımlanmıştır (18).

Çalışmaya uygun olan hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı gibi demografik özellikleri ile eltrombopag öncesi ITP için uygulanan tedaviler, eltrombopag başlangıç tarihi, tedavi başlangıcındaki trombosit değeri, eltrombopag kullanım dozu, eltrombopag tedavisine yanıt durumu, tedavi yanıt zamanı ve eltrombopag ilişkili yan etkiler kayıt altına alınmıştır.

Tablo 1: Hasta özellikleri

	N:31	%
Yaş	60 (25-87)	
Ortanca(en az-en çok)		
Cinsiyet		
Kadın	18	58.0
Erkek	13	41.9
Komorbid hastalık		
Var		
Yok	19	61.2
	12	38.7
Tedavi öncesi		
trombosit sayısı	11x10 ⁹ /L (1 -	
Ortanca (en az-en çok)	46x10 ⁹ /L)	
Eltrombopag öncesi		
tedavi basamakları		
1	2	6.4
2	11	35.4
3	14	45.1
4	3	9.6
5	1	3.2
Splenektomi		
Var	16	51.6
yok	15	48.3

Çalışmanın birincil sonlanım noktası eltrombopag ile elde edilen yanıt oranını belirlemektir. Eltrobopag tedavisi sonrasında trombosit sayısının 50x10⁹ ve üzerine yükselmesi tedavi yanıtı olarak tanımlandı. Çalışmamızın ikincil sonlanım noktaları ise eltrombopag tedavisine yanıt zamanı ve tedavi ilişkili yan etkileri araştırmaktır.

Yan etki derecelendirmesinde Common Terminology Criteria for Adverse Events sistemi kullanılmıştır (19).

Hasta ile demografik ve tedavi ilişkili bilgiler manuel hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemindeki elektronik hasta kayıtları incelenerek elde edildi. Elde edilen veriler SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı aracılığıyla analiz edildi. Verilerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal verilerin dağılımı ortalama ± standart sapma (SS) olarak rapor edildi, normal olmayan dağılıma sahip ve parametrik olmayan veriler veriler medyan (ortanca) olarak rapor edildi.

Bulgular

Merkezimizde eltrombopag tedavisi verilmiş olan 57 hastadan 26'sı ITP dışı endikasyonla

eltrombopag almış olduğu ya da pediatrik grupta olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza dahil edilen 31 hastanın ortanca yaşı 60'dı (25-87). Bu hastaların 18'i (%58.0) kadındı. En az bir komorbiditesi olan hasta sayısı 19'du (%61.2). En sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (n:10, %32.2) ve Diabetes Mellitus (n:8, %25.8) iken, iki (%6.4) hastanın eşlik eden malignitesi mevcuttu. Hasta özellikleri Tablo-1'de görülmektedir.

Hastaların tamamı ITP tedavisi için birinci sırada glukokortikosteroid tedavisi almıştı. Steroid tedavisine dirençli olan bu hastaların 16'sına (%51.6) ikinci sıra tedavi olarak splenektomi uygulanmıştı. İleri yaş, eşlik eden hastalık, cerrahi mortalite riskinin yüksek olması ve hastanın kabul etmemesi gibi nedenlerle 15 (%48.3) hastaya splenektomi yapılmamıştı. Steroid ve/veya splenektomiye dirençli olan bu hastalarda eltrombopag öncesinde kullanılan diğer tedaviler; sekiz (%25.8) hastada vinkristin, üç (%9.6) hastada azatiopurin ve iki (%6.4) hastada ise rituksimab'dı. Yirmi üç (%74.1) hastanın klinik seyrinde cerrahi öncesinde trombosit sayısını yükseltmek ya da kanama kontrolü gibi nedenlerle IVIG tedavisi verildiği görüldü.

Eltrombopag öncesinde ortanca trombosit değeri 11x10⁹/L (1x10⁹/L - 46x10⁹/L) iken 24 (%77.4) hastada tedaviye yanıt görülmüştü. Yanıt elde edilen hastalarda ortanca 17.günde (3-57.gün) trombosit sayısı 50x10⁹ üzerine çıkmıştı. Bu hastaların 16'sında (%51.6) 50 mg/gün, yedisinde (%22.5) 25 mg/gün, ve bir (%3.2) hastada ise 75 mg/gün eltrombopag tedavisi ile yanıt elde edilmişti.

Eltrombopag tedavisi alan hastaların hiçbirinde kanama nedeniyle ölüm gerçekleşmemişti. Yan etkilere bakıldığında iki (%6.4) hastada grade 1 karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme yaşanmıştı. Yan etki nedeniyle tedaviye devam edemeyen ya da tedaviye ara veren hastamız ise yoktu.

Tartışma

Bu çalışmamızda ITP'li hastalarda eltrombopag kullanımının etkililiğini ve güvenliğini gerçek yaşam verileriyle

retrospektif olarak değerlendirdik. Steroid, IVIG, splenektomi, immunsupresif ajanlar ve rituksimab gibi yoğun tedavilere yanıt alınamayan ITP'li hasta grubumuzda eltrombopag ile %77 oranında yanıt elde edildiği görülmüş olup doz kısıtlayıcı ya da tedavi sonlandırılmasına neden olabilecek yan etki gözlenmemiştir.

ITP tedavisinde eltrombopag tedavisinin kanama riski ve trombosit sayısı üzerine olan etkisini araştıran ilk faz 3 randomize çalışma 2009 yılında yayınlanmıştır. Toplam 23 farklı ülkeden 110 hastanın dahil edildiği bu çalışmada eltrombopag kolunda plasebo koluna göre anlamlı olarak daha fazla hastada yanıt elde edildiği görülmüştür ($p < 0.0001$). Grad 3-4 yan etki sıklığı ise plasebo ve eltrombopag kollarında benzer bulunmuştur (20). 2011 yılında yayınlanan, benzer dizayna sahip pivotal RAISE çalışmasında ise eltrombopag grubundaki 135 hastanın %79'unda yanıt elde edilmişken bu oran plasebo grubunda %28'di (17). Yan etki olarak da hastaların %7'sinde aminotransferaz düzeylerinde orta derecede yükselme gözlenmiştir. Bu çalışmada bildirilen gerek yanıt oranı, gerekse ilaç ilişkili karaciğer toksisitesi çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla çok benzerdir.

ITP tedavisinde uzun dönemde eltrombopag etkinliğini ve yan etkilerini değerlendiren en kapsamlı çalışmalardan biri yaklaşık 300 kronik ITP hastasını içeren EXTEND çalışmasıdır (14). Bu çalışmada eltrombopag tedavisi ile splenektomize hastalarda %80, splenektomi yapılmayanlarda ise %88 oranında hastada en az bir kez trombosit

sayısının $50 \times 10^9/L$ üzerine çıktığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın güvenlik sonuçlarındaysa hastaların %13'ünde en az bir yan etki görüldüğü, %4'ünde trombo-embolik olay, %2'sinde ise karaciğer testlerinde yükselme görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen yanıt oranları EXTEND çalışmasındakine oldukça benzer-ken tedavi ilişkili yan etki sıklığı çalışmamızda daha düşük bulunmuştur. Hasta grubumuzdaki yan etkilerin kayıt altına alınmamış olması ve etnik farklılıkların yan etki sıklığındaki bu farkın nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizde, Ege Bölgesi'nde sekiz farklı merkeze ait 40 hastalık eltrombopag deneyiminde toplam yanıt oranı %87 olarak bildirilmiştir (21). Ciddi yan etki olarak ise bir hastada venöz sinüs trombozu, diğer bir hastada ise kesin olarak tedavi ilişkili olmayan akut myokard enfarktüsü sonrasında ölüm geliştiği raporlanmıştır. Yanıt oranı çalışmamızdakine göre biraz daha iyi görünmekle birlikte bu çalışmada da eltrombopag ilişkili yan etki sıklığı çalışmamızdakine benzerdir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif ve hasta sayısının az olmasıydı. Özellikle ilaç ilişkili yan etkilerin kayıt altına alınmasındaki yetersizlik tüm retrospektif çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da önemli olumsuz özelliklerden biriydi. Hasta sayısının az olması da eltrombopag yanıtı ile ilişkili olabilecek faktörlerin araştırılmasını engellemiştir.

Sonuç olarak ITP tedavisinde daha önce çoklu basamak tedavi almış hasta grubunda bile eltrombopag tedavisinin etkin ve güvenli bir seçenek olduğu görülmüştür.

REFERANSLAR

1. Cooper N, Bussell J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol.* 2006; 133(4): 364-374.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009; 113(11): 2386-2393.
3. Arnold DM, Kelton JG. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007; 44: 12–23.

4. Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, Vreugdenhil G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *Neth J Med* 2006; 64: 356–63.
5. Cines DB, Bussell JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106: 2244–51.
6. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3829-3866.
7. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force.

Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003; 120(4): 574-596.

8. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-3817.

9. Ware RE, Zimmerman SA. Anti-D: mechanisms of action. *Semin Hematol.* 1998; 35(1 Suppl 1): 14-22.

10. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia [published correction appears in *Br J Haematol.* 2017 May;177(4):661]. *Br J Haematol.* 2017;177(1):39-54.

11. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol.* 2020;188(3):450-459.

12. González-López TJ, Fernández-Fuertes F, Hernández-Rivas JA, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol.* 2017; 106(4): 508-516.

13. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1889-99.

14. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood.* 2013;121:537-45.

15. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood.* 2011; 118:4338-45.

16. Gonzalez-Lopez TJ, Alvarez-Roman MT, Pascual C, et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol.* 2016;97:297-302.

17. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study [published correction appears in *Lancet.* 2011 Jan 29; 377(9763): 382]. *Lancet.* 2011; 377(9763): 393-402.

18. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.

19. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed on March 09, 2018).

20. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 373(9664):641-648.

21. Özdemirkiran F, Payzın B, Kiper HD, et al. Eltrombopag for the Treatment of Immune Thrombocytopenia: The Aegean Region of Turkey Experience. *Turk J Haematol.* 2015;32(4):323-328.

Corresponding author e-mail: dr.jalevardi@hotmail.com

Orcid ID:

Jale Yıldız 0000-0002-8235-1570

Merve Aksu Söyler 0000-0002-9342-144X

Tuğçe Nur Yiğenoğlu 0000-0001-9962-8882

Bahar Uncu Ulu 0000-0002-6230-9519

Mehmet Bakırtaş 0000-0003-3216-482X

Derya Şahin 0000-0002-0945-8398n

Hikmetullah Batgi 0000-0002-5993-1403

Alparslan Merdin 0000-0003-1689-630X

Dicle İskender 0000-0002-6062-6422

Merih Kızıl Çakar 0000-0003-0978-0923

Mehmet Sinan Dal 0000-0002-5994-2735

Fevzi Altuntaş 0000-0001-6872-3780

Doi: 10.5505/aot.2021.50103

Original Article

Sonographic Features of Thyroid Nodules with Non-diagnostic Pathological Result

Patolojik Sonucu Non-diagnostik Olan Tiroid Nodüllerinin Sonografik Özellikleri

Ömer Faruk Ateş, Onur Taydas

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü

ABSTRACT

Aim: FNAB is the most commonly used method in the pathological diagnosis of thyroid nodules, and it is an easy-to-apply, high diagnostic efficiency and low cost application. Sometimes not enough cells can be obtained as a result of thyroid fine needle aspiration biopsy and it may be insufficient for pathological evaluation. In our study, the ultrasonographic appearance of thyroid nodules that were obtained “non-diagnostic/inadequate” material for pathological evaluation with fine needle aspiration biopsy was investigated.

Materials and Methods: 186 patients were included in this retrospective study. Fine needle aspiration biopsy were performed under ultrasound guidance, using a 22 G needle and freehand technique. Pathological evaluations were made in accordance with the Bethesda classification. TIRADS score, size, composition of nodules, internal structure, echogenicity, shape, margin, echogenic foci, rim were evaluated by ultrasonography.

Results: From 186 nodules, 70 were solid, while 2 of them were completely or almost completely cystic. While 17 nodules were anechoic, 55 were hypoechoic, 102 were isoechoic, 12 nodules were detected as hyperechoic. There were 174 well-circumscribed, 12 lobulated contoured nodules. 156 had no echogenic focus, 15 had macrocalcification and 12 had microcalcifications. The TI-RADS score of 166 nodules were 2-4, while 5 of 4 nodules, 6 of 12 nodules, and 7 of 4 nodules.

Conclusion: Ultrasonographic features of thyroid nodules with inadequate pathology results were evaluated. In our study, it has been shown that although inadequate material results in features such as cystic dominance or macrocalcification increase, there is a possibility in all types of nodules.

Keywords: Thyroid nodules, thyroid ultrasonography, thyroid biopsy, bethesda, thyroid

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin patolojik tanısında en sık kullanılan yöntem olup, uygulaması kolay, tanısal etkinliği yüksek ve düşük maliyetli bir uygulamadır. Bazen tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucunda yeterli hücre elde edilemeyebilir ve patolojik değerlendirme için yetersiz kalabilir. Çalışmamızda, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile patolojik değerlendirme için “tanısal olmayan / yetersiz” materyal elde edilen tiroid nodüllerinin ultrasonografik görünümü araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 186 hasta dahil edildi. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, 22 G iğne ve serbest el tekniği kullanılarak ultrason rehberliğinde yapıldı. Bethesda sınıflandırmasına göre patolojik değerlendirmeler yapıldı. TIRADS skoru, boyutu, nodüllerin bileşimi, iç yapı, ekojenite, şekil, sınır, ekojenik odaklar, kenar ultrasonografi ile değerlendirildi.

Bulgular: 186 nodülden 70'i solid, 2'si tamamen veya neredeyse tamamen kistikti. 17 nodül anekoik, 55 tanesi hipoeikoik, 102 tanesi izoeikoik, 12 nodül hipereikoik olarak tespit edildi. 174 iyi sınırlı, 12 lobüle konturlu nodül vardı. 156'sının ekojenik odağı yoktu, 15'inde makrokalsifikasyon ve 12'sinde mikrokalsifikasyon vardı. 166 nodülün TI-RADS skoru 2-4 iken, 4 nodülün 5, 12 nodülün 6 ve 4 nodülün 7 idi.

Sonuç: Bu çalışmada patoloji sonuçları yetersiz olan tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri değerlendirildi. Yetersiz materyal sonucu olan nodüllerde kistik baskınlık veya makrokalsifikasyon gibi özellikler daha sık görülmekle birlikte, her tür nodülde bu olasılığın olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülleri, tiroid ultrasonografi, tiroid biyopsisi, bethesda, tiroid patolojisi, tanısal olmayan ince iğne aspirasyon biyopsisi

Introduction

Thyroid nodules are common lesions, and increasing use of imaging methods, especially ultrasonography, are increasingly encountered. While superficial and large nodules can be detected by inspection and palpation at the time of diagnosis, the use of ultrasound is very valuable in small sized and deeply located nodules. In addition, it is very difficult to differentiate between malign and benign nodules detected by palpation, and the use of ultrasound reduces unnecessary attempts.

Biopsy has an important place in the management of detected thyroid nodules. Malign-benign distinction can be made with high success rates with ultrasound findings, but histopathological examination is required for a definitive diagnosis. The methods commonly used in histopathological evaluation are fine needle aspiration biopsy (FNAB) and thick needle biopsies(1, 2).

FNAB is the most commonly used method in the pathological diagnosis of thyroid nodules, and it is an easy-to-apply, high diagnostic efficiency and low cost application(1, 3). Complication rates are low and complications observed are often mild. If done with ultrasound, the success rate increases and the complication rates decrease(4). However, sometimes not enough cells can be obtained as a result of thyroid FNAB and it may be insufficient for pathological evaluation. In this case, methods such as biopsy repetitions, new biopsy in different techniques, follow-up or operation are followed, and the cost increases and patient satisfaction decreases in this process.

In our study, the ultrasonographic appearance of thyroid nodules that were obtained “non-diagnostic/inadequate” material for

pathological evaluation with FNAB was investigated.

Materials and methods

Study Design and Patients

Our study is a retrospective study and approved by our hospital's ethics committee. Informed consent is obtained after the biopsy purpose and procedure are discussed with the patient.

Out of 1162 patients aged 18 years and over who underwent thyroid biopsy in the Interventional Radiology Clinic of our hospital between January 2019 and July 2020, 216 patients whose thyroid biopsy results were “non-diagnostic/inadequate” were included in the study. 30 of these patients were excluded from the study due to the lack of ultrasound information included in our study in the ultrasound reports in the data system of our hospital. The remaining 186 patients were included in the study.

Biopsy Procedure

Patients are referred to our clinic from internal medicine, endocrinology, otolaryngology and general surgery clinics for biopsy, and the nodules found in the patients are primarily evaluated by ultrasonography. If there is a single nodule in the patient's thyroid, biopsy is performed from this nodule, from the one with more suspicion of malignancy if there is more than one nodule, and from the largest one if the nodules have a similar malignancy risk. Malignancy risk of nodules is assessed by TIRADS scoring (5). Thyroid aspiration biopsies were performed by an interventional radiologist with 8 years (board certified, OFA) thyroid biopsy experience. All procedures were performed under ultrasound (Affiniti, Philips Healthcare, Bothell, Washington) 5-12 Mhz linear array



Figure 1. Sonographic evaluation at the beginning of the procedure

transducers with a sterile cover placed over its head. While the patient was lying in the supine position and the patient's neck was in the light extension position, the target lesion was detected and the area where the biopsy would be taken was cleaned with 10% povidone-iodine solution (Figure 1). Local anesthetic was not used before the procedure. Biopsy procedures, after the area where the needle will be inserted was sterilized, the transducer was placed on the lesion and possible vascular structures were evaluated with color Doppler mapping. It was stated to the patient that she/he should not swallow during the procedure. Biopsy was performed using a disposable 10 ml injector with 22 G needle and freehand technique with the needle in parallel or perpendicular position to the transducer. Aspiration was attempted from all parts of the nodule and the needle was imaged simultaneously with each movement of the needle (Figure 2).

The aspiration process has been carried out at least twice. Samples taken after the procedure were injected into a tube with formaldehyde



Figure 2. Ultrasound imaging during biopsy

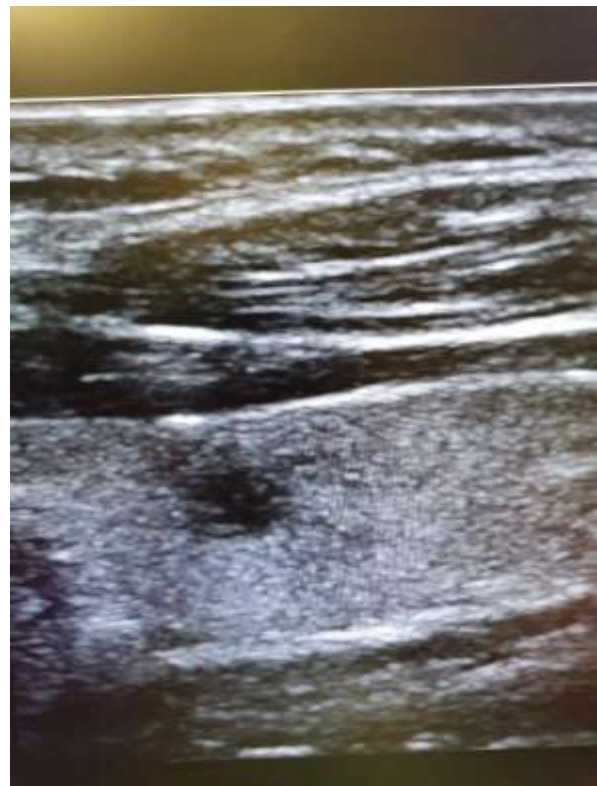


Figure 3. Pre-procedure sonographic evaluation. 8 mm hypoechoic nodule with microcalcification, no rim

Table 1. TI-RADS scores of nodules

TI-RADS Score	
2	66
3	52
4	48
5	4
6	12
7	4

and sent for pathological examination. Pathological evaluations were made in accordance with the Bethesda classification with appropriate fixation and staining methods. Aspirates without 6 follicle cell groups containing at least 10 cells were considered inadequate samples (Bethesda 1)(6).

Ultrasonographic Evaluation

Patients who undergo biopsy are evaluated by us before the procedure in our clinic, and we evaluate the presence of nodules, the character of the nodules, and which nodule or nodules to be biopsy in the presence of multiple nodules. Size, composition of nodules (cystic, mixed, solid), internal structure (heterogeneous, homogeneous), echogenicity (anechoic, hypoechoic, isoechoic, hyperechoic), shape (taller than wider, wider than taller), margin (well-circumscribed, lobule contoured, extrathyroidal extension), echogenic foci (absent, macrocalcification, peripheral calcification, microcalcification), rim (thin rim or no rim, thick rim) were evaluated by ultrasonography. TIRADS scoring was made according to these features (Figure 3).

Results

In our study, the average age of the patients was 52.5 +/- 13. The age distribution was between 18 and 76. 36 of our patients were men and 150 were women.

The average size of the nodules resulting from inadequate material was 24.5 mm, and the size range was 4-81 mm. 92 of the nodules were mixed, 70 were solid, while 2 of them were completely or almost completely cystic. While the internal structure of 104 nodules was heterogeneous, 82 of them were homogeneous. While 17 nodules were

anechoic, 55 were hypoechoic, 102 were isoechoic, 12 nodules were detected as hyperechoic. The anteroposterior length of all nodules included in our study was shorter than the transvers length.

In our study, there were 174 well-circumscribed, 12 lobulated contoured nodules. There is no nodule with extrathyroidal extension.

When nodules were evaluated in terms of echogenic focus, 156 had no echogenic focus, 15 had macrocalcification and 12 had microcalcifications. Peripheral calcification was detected in 3 nodules.

The rim was evaluated as thin or absent in 174 nodules, and thick rim was observed in 12 of them.

TI-RADS scores of the nodules are shown in table 1.

In our study, 29 of 49 patients whose results were inadequate material were found to be dominant in the cystic area. 19 were hypoechoic, 17 were isoechoic and 3 were hyperechoic. Three of the nodules with Bethesda 1 results were spongiform. While the internal structure of 22 nodules was homogeneous, 37 nodules were found to be heterogeneous.

Discussion

Thyroid FNABs performed under ultrasound guidance are among the most common procedures performed in interventional radiology clinics. It is important because of the high diagnosis rates, low complication rates and low cost (1). Those diagnosed as malignant as a result of FNAB are treated surgically, while those diagnosed with benign diagnosis can be followed up; It can be treated with radiofrequency or surgical methods (7, 8). Apart from these, inadequate material' found in different rates in the literature can come as a pathological result. With this result, patients are faced with repetitive biopsy procedures, naturally the cost increases. In addition, patient satisfaction rates are decreasing. In this patient group, we think that talking about the possible outcome of personal inadequacy according to the characteristics of the nodule will increase patient satisfaction

and strengthen the patient-physician relationship after ultrasonographic evaluation.

Thyroid nodules are common and mostly benign lesions. It is difficult to evaluate and manage only with clinical findings (9). Ultrasonography has an important place in the diagnosis as well as in the detection of the characteristics of the diagnosed nodule in the differentiation of malignant and benign (10). Ultrasound findings are valuable in the follow-up of the nodule and in making the biopsy decision. Different scoring systems have been developed in international platforms for the evaluation of nodules with ultrasonographic findings. American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting & Data System (TI-RADS) and American Thyroid Association (ATA) scoring systems are the most commonly used scoring systems. These scoring systems are based on the ultrasound properties of the nodules. These features are taken into account by the composition, echogenicity, shape, borders and presence of echogenic foci of the nodule (11, 12).

In our study, ultrasonographic features of thyroid nodules with inadequate pathology results were evaluated. Different factors have been identified in the literature that affect biopsy results. These are cystic area dominance, macrocalcification, necrosis, and sclerosis (13-15). In addition, there are publications stating that the use of ultrasound, the experience of the specialist performing the biopsy, the number of insertions and the diameter of the needle used are related to the Bethesda 1 pathology result (16-18).

It was determined that 24 of 186 patients who had inadequate material were cystic, 92 were mixed and 70 were solid, in our study, Cystic areas were present in most of the nodules defined in a mixed structure. The ratio of almost complete cystic nodules to all biopsied nodules is low due to the low expectation of malignancy. On the other hand, the rate of nodules resulting from Bethesda 1 was found to be 12.9%. This rate is similar to the rates in the literature (15, 19). Two of the cystic nodules evaluated here have a pure cystic structure. In the study, it is possible that the

inadequate material increases with the increase in the number of pure cystic nodules. The number of examinable cells in the extracellular fluid content can be expected to be lower than in solid nodules.

When the nodules were evaluated in terms of TI-RADS scores, it was found that 166 were scored between 2-4. The score of 4 nodules was 5, 12 nodules was 6, while the TI-RADS score of only 4 nodules was 7. In the light of these data, it can be thought that nodules resulting from inadequate material have a low probability of malignancy. Management of patients with Bethesda 1 biopsy results has long been a difficult issue for physicians, and malignancy rates in nodules with inadequate results have been investigated (20). Malignancy rates in nodules resulting from inadequate material were found to be 2-7% in the literature. In the light of these rates, the result of Bethesda 1 should not be considered as benign.

While the boundaries of 12 of 186 nodules were irregular, 174 of them were reported as regular borders. Irregular border is a sonographic finding closely related to malignancy. Irregularly bordered nodules may be associated with cellular structures invading the surrounding tissues. In FNABs taken from these regions, dense cellular material is obtained and it is thought that the rate of inadequate material result decreases. There are not enough studies on Bethesda 1 pathology result in irregularly bordered nodules, and more studies are needed for a clear conclusion.

When nodules are examined in terms of echogenic focus, 156 of them have no echogenic focus, 15 of them have macrocalcification, 3 have peripheral calcification, and 12 have microcalcification. In the literature, non diagnostic cytology rates were found to be high in nodules containing macrocalcification (14). In nodules with macrocalcifications, the number of intact cells to be aspirated is relatively low. It can be difficult to apply the FNAB technique correctly in peripheral and internal dense calcified nodules. Calcified structures limit the needle movements and sometimes prevent

the needle tip from reaching the targeted areas. Increasing the number of macrocalcified nodules in biopsied nodules may increase the rate of inadequate results.

Halo sign-hypoechoic rim is a capsule-pseudocapsule structure consisting of imprinted thyroid tissue around the nodule. Inflammatory processes other than pressure cause this appearance. Thin and regular rim is frequently seen in benign nodules but is not specific enough in terms of benignity. Thin hypoechoic rim is frequently seen in follicular neoplasms. The absence of the halo sign has a low specificity of malignancy (21, 22). In our study, halo-peripheral hypoechoic rim properties of the nodules were evaluated. The result of 12 nodules with thick rim was Bethesda 1. Due to the low number of biopsied nodules with thick rim, the available data did not show a clear relationship between rim feature and inadequate material result. A study to be carried out with a higher number of nodules can provide more clear information on this issue, but the number of reports containing this information is low because rim features are an invaluable feature in the distinction between malignant and benign and have no place in scoring systems.

When the nodules in our study were examined in terms of size, it was found that the largest 81 mm, the smallest 4 mm, and the average 24.5 mm. It was considered depending on the necrosis areas observed in almost all of these nodules. Aspiration should not be made from necrotic tissues seen as cystic structures, and areas with solid appearance should be targeted whenever possible. Although it depends on the experience of the specialist performing the biopsy, it is not possible to understand exactly where the nodule has living tissue sonographically. In addition, in large nodules, the ideal number of needle passes of 3-5 times specified in the Bethesda Conference is insufficient and the number of needle entries may increase. In this case, the possibility of mixing blood and necrotic tissues increases. However, the size of the nodule alone was not sufficient and meaningful to evaluate the possibility of inadequate material result before biopsy.

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) is the reporting system that sets the basic standards in the pathological evaluation of thyroid FNABs. Every material sent to pathology for examination by the clinician is first evaluated in terms of competence. In order for the examined sample to be evaluated as sufficient, there must be 6 follicular cell groups with at least 10 cells each. Although samples with abundant colloid material do not have enough cells to meet the criteria, it is recommended to report as benign, while samples containing pure cyst content and macrophages are recommended to be reported as non-diagnostic-inadequate. In cystic lesions with no suspicion of malignancy sonographically, it was recommended that the result of insufficient material be evaluated as benign by the clinician (6).

The technical competence of the specialist performing the biopsy, the experience of the pathologist who examined the material and sample used, and the experience of the pathologist in this field, play a role in the insufficient thyroid FNAB results. Apart from these, the characteristics of the biopsy nodule are important. Large areas of necrosis can be found in thyroid nodules. Finding an examinable cell block in aspiration biopsies made from these parts can be difficult for the pathologist. In addition, a small number of cell blocks in the fluid content aspirated from pure cystic nodules is expected. In the literature, the rate of insufficient results of FNABs taken from nodules containing macrocalcifications has been found to be high. In our study, the results are similar to the literature.

Our study has some important limitations. The study was conducted as a single center and retrospective. The biopsies included in the study were evaluated by different pathologists, and these pathologists may have experience differences. Relatively few patients were included in the study and only one type of syringe and needle tip was used. Apart from this, a comparison was not made on the number of needle passes recommended in the Bethesda Conference for 3-5 times, and

it was performed as a standard practice in all biopsies except for very large nodules.

CONCLUSION

The pathological result of Bethesda 1 in thyroid biopsies is an issue that should be reduced as much as possible. In our study, it has been shown that although inadequate material results in features such as cystic dominance or macrocalcification increase,

there is a possibility in all types of nodules. Especially in biopsies taken from cystic dominant nodules, it may be beneficial to talk with the patient about the possible result beforehand. Even if the biopsy is taken by the most experienced hands, with the ideal technique and conditions, inadequate material results may be encountered. This information should be shared with the patient during the pre-procedure information.

REFERENCES

1. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *The Endocrinologist*. 1991; 1(3):194-202.
2. Screatton NJ, Berman LH, Grant JW. US-guided core-needle biopsy of the thyroid gland. *Radiology*. 2003; 226(3):827-32.
3. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Annals of internal medicine*. 1993; 118(4):282-9.
4. Silverman JF, West RL, Larkin EW, et al. The role of fine-needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer*. 1986; 57(6):1164-70.
5. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M. The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid. *Journal de radiologie*. 2011; 92(7-8):701-13.
6. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017; 27(11):1341-6.
7. Chung SR, Suh CH, Baek JH, Park HS, Choi YJ, Lee JH. Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis. *International journal of hyperthermia*. 2017; 33(8):920-30.
8. Kim Y-S, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience. *Thyroid*. 2006; 16(4):361-7.
9. Bruneton J-N, Balu-Maestro C, Marcy P-Y, Melia P, Mourou M-Y. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1994; 13(2):87-90.
10. Kim SJ, Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Yoo HS. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in nonpalpable thyroid nodules: is it useful in infracentimetric nodules? *Yonsei medical journal*. 2003; 44(4):635-40.
11. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *Journal of the American college of radiology*. 2017; 14(5):587-95.
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1):1-133.
13. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, et al. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Thyroid*. 2004; 14(1):43-7.
14. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2001; 30(2):361-400.
15. Choi SH, Han KH, Yoon JH, et al. Factors affecting inadequate sampling of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Clinical endocrinology*. 2011; 74(6):776-82.
16. Gursoy A, Ertugrul DT, Sahin M, Tutuncu NB, Demirer AN, Demirag NG. Needle-free delivery of lidocaine for reducing the pain associated with the fine-needle aspiration biopsy

of thyroid nodules: time-saving and efficacious procedure. *Thyroid*. 2007; 17(4):317-21.

17. Carpi A, Sagripanti A, Nicolini A, et al. Large needle aspiration biopsy for reducing the rate of inadequate cytology on fine needle aspiration specimens from palpable thyroid nodules. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 1998; 52(7-8):303-7.

18. Ghofrani M, Beckman D, Rimm DL. The value of onsite adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations is a function of operator experience. *Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006; 108(2):110-3.

19. McHenry CR, Slusarczyk SJ, Khiyami A. Recommendations for management of cystic thyroid disease. *Surgery*. 1999; 126(6):1167-72.

20. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid*. 2001; 11(12):1147-51.

21. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99(4):1253-63.

22. Remonti LR, Kramer CK, Leitao CB, Pinto LCF, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015; 25(5):538-50.

Corresponding author e-mail: omfarat@hotmail.com

Orcid ID:

Ömer Faruk Ateş 0000-0002-0281-1128

Onur Taydaş 0000-0002-9881-7240

Doi: 10.5505/aot.2021.22438

Original Article

Retrospective Analysis of Our Thyroidectomy Cases

Tiroidektomi Olgularımızın Retrospektif Analizi

Semih Ak¹, Mehmet Erkan Kaplama²

¹Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa M.Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği

ABSTRACT

Introduction: Thyroid diseases are common diseases in the community. There are different surgical options for benign or malignant lesions. The aim of this study is to retrospectively examine patients who have undergone thyroidectomy, and to evaluate age, gender, nodule size, fine needle aspiration biopsy results, complication development, postoperative pathology results, and types of malignancy.

Methods: In this study, 59 patients who underwent thyroidectomy at the Department of Otorhinolaryngology (ENT) in Şanlıurfa M.Akif İnan Training and Research Hospital between September 2018 and June 2020 were evaluated retrospectively.

Results: 40 of the patients were female (67.7%) and 19 were male (22.3%). The mean age of the patients was 47.6 years and the age range was 32-74. The nodule size determined in the thyroid USG was between 8x7mm and 68 x 40mm (average 30.2 x 21.7mm).. Biopsy results; It was benign in 24 patients, atypia in 8 patients, nondiagnostics in 7 patients, papillary cell carcinoma in 10 patients, suspicion of malignancy in 8 patients, and follicular neoplasia in 2 patients. 25 patients underwent bilateral total thyroidectomy and 34 patients underwent unilateral total lobectomy. Postoperative pathology results; In 42 (71.1%) patients, benign (nodular hyperplasia, benign colloid nodule, lymphocytic thyroiditis, hachymato thyriditis) were reported as malignant in 17 (29.9%) patients. 15 of the malignancies were papillary carcinoma and 2 were follicular carcinoma.

Discussion and conclusion: In this study, the distribution of patients undergoing thyroidectomy and histopathological diagnoses in malignant patients are similar to those in the literature. However, the rate of malignancy after thyroidectomy is higher than the literature. This situation can be explained by repeating the biopsy when every patient needs to perform a fine needle biopsy before the surgery, showing sensitivity in patient selection, and avoiding unnecessary indications.

Keywords: Thyroidectomy, Fine-needle aspiration biopsy, Thyroid cancers, Lobectomy, Goiter

ÖZET

Giriş ve amaç: Tiroid hastalıkları toplumda oldukça sık görülen hastalıklardır. Benign ya da malign lezyonlar için farklı cerrahi seçenekler mevcuttur. Bu çalışmanın amacı daha önce tiroidektomi ameliyatı geçirmiş olan hastaların geriye dönük olarak incelenerek yaş, cinsiyet, nodül boyutları ince iğne biyopsi sonuçları, komplikasyon gelişimi, ameliyat sonrası patoloji sonuçları, malignite türlerinin değerlendirilmesidir.

Yöntem ve gereçler: Bu çalışmada Eylül 2018-Haziran 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa M.Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları(KBB) Kliniğinde tiroidektomi yapılan 59 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 40'ı kadın (%67.7), 19'u erkekti (%22.3). Hastaların ortalama yaşı 47.6, yaş aralığı 32-74 idi. Tiroid USG'de belirlenen nodul boyutu 8x7mm ile 68x40 mm ile arasındaydı(ortalama 30,2 x 21,7 mm).. Biyopsi sonuçları; 24 hastada benign, 8 hastada önemi belirsiz atipi, 7 hastada nondiagnostik, 10 hastada papiller hücreli karsinom, 8 hastada malignite şüphesi ve 2 hastada foliküler neoplazi şeklinde idi. Hastaların 25'ine bilateral total tiroidektomi, 34'ine ise unilateral total lobektomi operasyonu yapılmıştı. Postoperatif patoloji sonuçları; 42 (%71.1) hastada benign (nodüler hiperplazi,

benign koloidal nodül, lenfositik tiroidit, haşımato tiroiditi), 17 (%29.9) hastada malign olarak raporlandı. Malignlerin 15'i papiller karsinom ve 2'si foliküler karsinomdu.

Tartışma ve sonuç: Bu çalışmada tiroidektomi uygulanan hastaların dağılımı ve malign hastalarda histopatolojik tanıları literatür ile benzer özelliktedir. Ancak tiroidektomi sonrası malignite oranı literatürden yüksektir. Bu durum her hastaya ameliyat öncesi mutlaka ince iğne biyopsisi yapılması gerektiğinde biyopsinin tekrarlanması, hasta seçiminde hassasiyet gösterilmesi, gereksiz endikasyondan kaçınılması ile açıklanabilir.

Anahtar Kelimeler: tiroidektomi, ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid kanserleri, lobektomi, guatr

Introduction

Thyroidectomy is one of the common operations performed in otorhinolaryngology clinics due to nodular, tumoral, functional or treatment-resistant diseases of the thyroid gland (1). The enlargement of the thyroid gland is called goiter. Besides nodular or diffuse type growth being seen, nodular goiter might also occur as solitary (single nodule) or multinodular (multiple nodules). The incidence of the disease in a community is around 4-5%, and it is more common among women (2). Malignancy suspicion, treatment-resistant hyperthyroidism, compression findings and aesthetic concerns constitute the surgical indication (3). Although relatively easy-to-control complications such as wound infection and hematoma are seen after thyroidectomy, the most important complications that matter to surgeon and are accepted as success criteria are permanent recurrent nerve damage and permanent hypoparathyroidism (4). The way to minimize complications is surgical experience and good anatomy knowledge. In this study, we aimed to share the results of the otolaryngology clinic of a training and research hospital where thyroidectomy surgery is performed frequently.

Material-method

In this study, 59 patients having underwent thyroidectomy in the Otorhinolaryngology (ENT) Clinic of Health Sciences University Şanlıurfa M. Akif İnan Training and Research Hospital between September 2018 and June 2020 were included. The approval of the Harran University Ethics Committee was obtained for the study. The data about the patients were scanned down retrospectively

from the hospital system. Cases with parathyroidectomy with thyroidectomy and recurrent cases were not included in the study. Preoperative routine blood tests, neck ultrasonography (USG), thyroid function tests (TFT) and fine needle aspiration biopsy (FNAB) were performed in all patients. Verbal and written informed consent was obtained from all cases before surgery.

Results

Thyroidectomy was performed on 59 patients in our clinic. 40 of the patients were female (67.7%), 19 of them were male (22.3%). The mean age of the patients was 47.6, the age range was 32 to 74. The size of the nodule determined on thyroid USG was between 8x7mm and 68 x 40 mm (average 30.2 x 21.7 mm). Preoperative FNAB was performed in all patients. Those were the biopsy results: benign in 24 patients, atypia of indeterminate significance in 8 patients, nondiagnostic in 7 patients, papillary cell carcinoma in 10 patients, suspected malignancy in 8 patients, and follicular neoplasia in 2 patients. In patients with a thyroid nodule smaller than 10 mm, if the fine needle biopsy result was interpreted as malignant or malignancy, these patients were operated. Table 1 shows our preoperative FNAB results. Bilateral total thyroidectomy was performed in 25 patients and unilateral total lobectomy operation was performed in 34 patients. In addition to bilateral total thyroidectomy, unilateral neck dissection was performed in 4 patients whose biopsy result was malignant, and central neck dissection was performed in 5 patients. Central neck dissection was performed in patients with radiologically or clinically suspicious lymph node involvement in the

Table 1. Distribution of preoperative FNAB results

	Number	Percent
benign	24	40.6
Atypia of indeterminate significance	8	13.5
Nondiagnostic	7	11.8
Suspected malignancy	8	13.5
Papillary carcinoma	10	16.9
Follicular carcinoma	2	3.7

central region, and lateral neck dissection was performed in one patient, since there was a metastatic lymph node in the lateral region. In postoperative pathology results benign was reported (nodular hyperplasia, benign colloid nodule, lymphocytic thyroiditis, hashimoto thyroiditis) in 42 (71.1%) patients, and malignant in 17 (29.9%) patients. 15 of the malignancies were papillary carcinoma and 2 were follicular carcinoma. The postoperative pathology diagnosis of two patients with suspected malignancy on fine needle aspiration biopsy and one patient with a pre-diagnosis of follicular neoplasia was not malignant. Our postoperative pathology results are shown in Table 2, and our postoperative benign/malignant rates are given in Figure 1. Radioactive iodine therapy was applied in patients diagnosed with papillary thyroid cancer in the presence of metastatic lymph nodes, in patients with soft tissue involvement, for ablation of residual tissue and to facilitate follow-up. Considering the complications, transient hypocalcemia was seen in 8 (13.5%) of the patients. Postoperative unilateral vocal cord paralysis was seen in 4 patients (6.7%) and all but one came along in 6-month follow-up.

Discussion

Currently, the standard treatment method for malignant or benign thyroid pathologies is surgery (5). Thyroidectomy is the most common surgical procedure in the world today, and the first successful thyroidectomy was performed by Emil Theodor Kocher (6,7). Thyroid nodules are seen at a rate of 4 to 5% among the population and are more common among women (2). In this study, 40 of the patients were female (67.7%) and 19 were

Table 2. Postoperative pathological distribution

	Number	Percent
benign	42	71.1
malignant	17	29.9
Papillary carcinoma	15	25.4
Follicular carcinoma	2	4.5

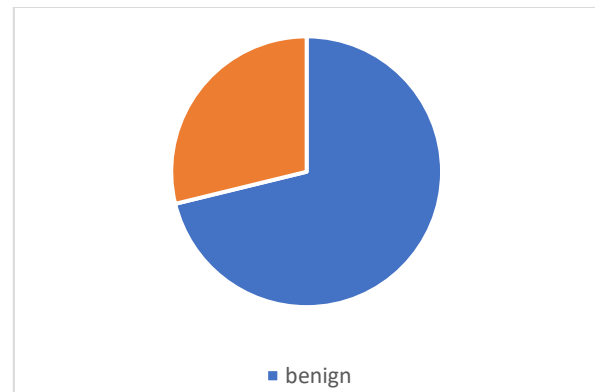


Figure 1. Malignant / benign distribution after thyroidectomy

male (22.3%). In today's practice, total thyroidectomy is more frequently applied in benign thyroid diseases, but methods such as subtotal thyroidectomy, lobectomy, near-total thyroidectomy, total thyroidectomy and contralateral subtotal thyroidectomy (dunhill procedure) are alternative procedures (3). Which of these methods will be used in patients with indication is discussed by the relevant surgeons. It has been reported that the recurrence rate is higher after methods such as subtotal thyroidectomy and lobectomy, and the rate of complications increases in necessary repetitive operations and it is more appropriate to perform total thyroidectomy due to the presence of incidental malignancy (2). One of the studies supporting this idea is the study of Delbridge et al. (8) with 3089 patients. Accordingly, although there was no significant difference between surgical techniques in terms of postoperative permanent nerve damage and permanent hypoparathyroidism, 23% recurrence was observed after subtotal thyroidectomy. In another study with similar results, Çolak et al. (9) similarly reported that there was no difference in terms of nerve damage and

hypoparathyroidism in their study of 200 patients.

Matsuzu et al. (10) followed the patients for averagely 17.6 years in their study involving 1088 patients who underwent lobectomy for papillary thyroid cancer between 1986-1995 and reported that lobectomy is a definite alternative to total thyroidectomy in patients under the age of 45 with a tumor size of less than 40 mm. Kuba et al. (11) performed total thyroidectomy in 53 of 173 patients with papillary thyroid cancer and lobectomy in 120 of them. Accordingly, transient hypocalcemia and recurrent nerve damage were less common in patients who underwent lobectomy. Bilateral total thyroidectomy was performed on 25 of the patients in our study, and unilateral total lobectomy operation was performed on 34 of them. There was no suspicion of malignancy or malignancy in preoperative FNAB in any of the patients who underwent lobectomy. Although none of these patients had temporary or permanent hypocalcemia, one patient had temporary recurrent nerve paralysis. In addition, when the postoperative pathology result was reported as papillary carcinoma in one of our patients, supplementary thyroidectomy was recommended. Although the patient accepted to undergo surgery, he came to our clinic for a follow-up in the first year following and no pathological findings were found in the USG performed, and the patient was recommended to have a complementary thyroidectomy, and the patient did not come for another control again.

In addition to lateral cervical neck dissection recommended for patients with metastatic lymph nodes in the neck, prophylactic central neck dissection is also recommended. Therapeutic central neck dissection is recommended for patients who do not have neck metastatic lymph nodes, but who have metastatic lymph nodes in the central region (12). In our study, unilateral cervical neck dissection was applied on 4 patients with malignant FNAB results in addition to bilateral total thyroidectomy, and central neck dissection in 5 patients. Transient hypocalcemia was observed in 4 of these patients.

Permanent recurrent nerve damage and permanent hypoparathyroidism are the most important complications for thyroidectomy surgery that worry the surgeon and are accepted as success criteria (4). In the literature, it has been reported that recurrent nerve damage is 0-4% and hypocalcemia is 0.4-8.8% (13,14). In our study, transient hypocalcemia was seen in 8 (13.5%) of the patients. Postoperative unilateral vocal cord paralysis was seen in 4 patients (6.7%) and all but one resolved at 6 months follow-up. The reason why our complication rate seems to be high is that these complications are transient, and recurrent unilateral nerve damage was observed in one patient permanently. Intraoperative nerve monitoring was performed in all patients. All patients were followed up by postoperative video-laryngoscopy.

Patients with thyroid nodules are at risk of malignancy. Occult cancer incidence is between 7-10% (8). While Akkoca et al. (15) reported the malignancy rate as 7.95% in patients who underwent thyroidectomy, Yıldırım et al. (16) reported it as 7.06%. In our study, postoperative pathology results were reported as benign (nodular hyperplasia, benign colloidal nodule, lymphocytic thyroiditis, hashimoto thyroiditis) in 42 (71.1%) patients, and malignant in 17 (29.9%) patients. Of our malignant patients, 15 were papillary carcinoma and 2 were follicular carcinoma. The high rate of malignancy has been associated with the close follow-up of the patients with USG, preoperative diagnosis with recurrent FNAB in required patients, sensitivity in our patient selection and not performing thyroidectomy with unnecessary indication.

Thyroidectomy is an important surgical approach that we frequently do and will continue to do in our clinical practice. It is possible to get successful results with sufficient surgical experience, correct anatomy knowledge and meticulous study. However, it should be kept in mind that complications such as nerve damage and

permanent hypocalcemia might be seen even in experienced hands.

In conclusion, we recommend performing total lobectomy in patients without a diagnosis of malignancy due to the low complication

rate in limited surgeries and the lack of difference in survival rates, but we believe that bilateral total thyroidectomy should be performed only for appropriate indications..

REFERENCES

1. Kafadar MT. Endemik bir bölgede 940 tiroidektomi olgusunun değerlendirilmesi: Tek merkez, tek cerrah deneyimi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2016; 13: 207-14.
2. Ünal Y. Bir eğitim araştırma hastanesi genel cerrahi kliniğindeki tiroidektomi olgularının retrospektif analizi. Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. 2018; 52: 74-78
3. Polat Y., Sarıçık B., Berçin S. ve arkadaşları. Tiroidektomi Olgularımızın Retrospektif Analizi. Bozok Tıp Derg 2015; 5: 33-6
4. Caulley L, Johnson-Obaseki S, Luo L, Javidnia H. Risk factors for postoperative complications in total thyroidectomy: A retrospective, risk-adjusted analysis from the National Surgical Quality Improvement Program. Medicine (Baltimore). 2017; 96(5): e5752.
5. Revelli L, Damiani G, Bianchi CB, et al. Complications in thyroid surgery Harmonic scalpel, Harmonic Focus versus Conventional Hemostasis: A meta-analysis. Int J Surg. 2016; 28: 22-32.
6. Sözen S, Emir S, Alici A. et al. Complications after thyroidectomy and the affecting factors related with the surgeon. Ulusal Cerrahi Dergisi 2010; 26(1): 13-17.
7. Smith RB, Coughlin A. Thyroidectomy Hemostasis. Otolaryngol Clin North Am. 2016; 49: 727-48.
8. Delbridge L, Guinea AI, Reeve TS. Total thyroidectomy for bilateral benign multinodular goiter: effect of changing practice. Arch Surg. 1999; 134: 1389-93.
9. Colak T, Akca T, Kanık A, Yapıcı D, Aydın S. Total versus subtotal thyroidectomy for the management of benign multinodular goiter in an endemic region. ANZ J Surg. 2004; 74: 974-8.
10. Matsuzu, K., Sugino, K., Masudo, K. et al. Thyroid Lobectomy for Papillary Thyroid Cancer: Long-term Follow-up Study of 1,088 Cases. World J Surg 38, 68–79 (2014).
11. Kuba S, Yamanouchi K, Hayashida N, et al. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Comparative analysis after propensity score matching: A multicenter study. Int J Surg. 2017; 38: 143-8.
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016; 26: 1-133.
13. Filho JG, Kawalski LP. Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. Am J Otolaryngol. 2004; 25: 225-30.
14. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: Analysis of a multicentric study on 14934 patients operated on in Italy over 5 years. World J Surg. 2004; 28: 271-6.
15. Akkoca M, Buluş H, Yavuz A et al. Total Thyroidectomy: Our Clinical Experience. Orta Doğu Tıp dergisi 4 (1): 15-18 2012
16. Yıldırım K, Nuraydın Ö. Tiroidektomi uygulanan hastaların retrospektif analizi. Ahi Evran Medical Journal. 2018; 2: 35-38.

Corresponding author e-mail: dr.semih.ak@hotmail.com

Orcid ID:

Semih Ak 0000-0001-6919-9423

Mehmet Erkan Kaplama 0000-0003-4662-409X

Doi: 10.5505/aot.2021.93823

Özgün Çalışma

The Relationship Between Acute Myeloid Leukemia and Obesity

Akut Myeloid Lösemi ve Obezite Arasındaki İlişki

Semih Başcı¹, Samet Yaman¹, Esra Durmuşoğlu², Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, Bahar Uncu Ulu¹,
Mehmet Bakırtaş¹, Derya Şahin¹, Tahir Darçın¹, Hikmetullah Batgi¹, Mehmet Sinan Dal¹,
Merih Kızıl Çakar¹, Fevzi Altuntaş¹

¹Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Merkezi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²İç Hastalıkları Kliniği, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

ABSTRACT

Introduction: Leukemia is a cancer caused by immature myeloid cells. Acute myeloid leukemia (AML) is the most common acute leukemia in adults. Although AML has been known for decades, its etiology has not been largely elucidated. Obesity is a risk factor for various cancers, including leukemia. The relationship between AML and obesity has been investigated for a long time. There is strong evidence for the relationship between acute promyelocytic leukemia (APL) and obesity. In this study, we aimed to evaluate the frequency of obesity and its effect on survival in AML and APL.

Methods: The study included 119 AML patients who were diagnosed in our center between January 2012 and June 2020, who had follow-ups and whose body mass index (BMI) information was available before treatment.

Results: The median age was 44 (19-87) in all patients. While body mass index was 23 kg/m² (16.5-48.9 kg/m²) in APL patients, 24.4 kg/m² (15.6-37.8 kg/m²) was observed in non-APL patients, the two groups were similar (p = 0.9). Median survival was monitored for 63 months (95% CI, 0-141.7) in non-APL patients, median survival was not affected by BMI groups (p = 0.8). In the APL group, the median survival could not be reached, and the median survival did not differ between the BMI groups (p = 0.8). When demographic data as the predictors of obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) were evaluated by age, gender and disease type (APL-non-APL), univariate regression analysis was the only factor that had an effect on obesity (p = 0.001).

Discussion and conclusion: In our study, the effect of obesity was not observed in AML and APL, and only the relationship between age and obesity was observed. More research is needed to confirm these findings and to understand the biological causes behind them.

Keywords: Acute myeloid leukemia, acute promyelocytic leukemia, obesity, body mass index

ÖZET

Giriş ve amaç: Lösemi, olgunlaşmamış myeloid hücrelerden kaynaklanan bir kanserdir. Akut myeloid lösemi (AML), yetişkinlerde en sık görülen akut lösemidir. AML onlarca yıldır bilinmesine rağmen, etiyolojisi büyük ölçüde aydınlatılamamıştır. Obezite, lösemi dâhil çeşitli kanserler için bir risk faktörüdür. AML ile obezite ilişkisi uzun zamandır araştırılmaktadır. Akut promiyelositik lösemi (APL) ile obezite ilişkisine dair güçlü kanıtlar vardır. Biz bu çalışmamızda AML ve APL de obezitenin sıklığını ve sağkalım üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve gereçler: Çalışmaya Ocak 2012 ile Haziran 2020 arasında merkezimizde tanı konan, takipleri olan ve tedavi öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) bilgisine ulaşılabilen 119 AML hastası dahil edildi.

Bulgular: Tüm hastalarda medyan yaş 44 (19-87) idi. Vücut kitle indeksi APL hastalarında 23 kg/m² (16,5-48,9 kg/m²) iken APL dışı hastalarda 24,4 kg/m² (15,6-37,8 kg/m²) izlendi, iki grup benzerdi (p=0,9). Medyan sağkalım APL dışı hastalarda 63 ay (%95 CI, 0-141,7) izlendi, medyan sağkalım VKİ gruplarından etkilenmedi (p=0,8). APL grubunda ise ortalama sağkalıma ulaşamadı, ortalama sağkalım

VKİ grupları arasında farklılık göstermedi ($p=0,8$). Obeziteyi ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) predikte eden faktörler olarak demografik veriler yaş, cinsiyet ve hastalık tipi (APL-non-APL) olarak univariate regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, yaş obezite üzerinde etkisi olan tek faktördü ($p=0,001$).

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda AML ve APL de obezitenin etkisi izlenememiş olup sadece yaş ile obezite ilişkisi izlenmiştir. Bu bulguları doğrulamak ve arkasındaki biyolojik nedenleri anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi, akut promiyelositik lösemi, obezite, vücut kitle indeksi

Giriş

Lösemi, olgunlaşmamış myeloid hücrelerden kaynaklanan bir kanserdir. Akut myeloid lösemi (AML), yetişkinlerde en sık görülen akut lösemidir (1). AML onlarca yıldır bilinmesine rağmen, etiyojisi büyük ölçüde aydınlatılamamıştır; aslında, bazı etiyojik faktörler kemoterapötikler, radyasyon veya myelodisplastik sendrom gibi predispozan hastalıklara maruz kalma gibi ilişkisi saptanmıştır, ancak bu faktörler AML etiyojisinin çok az bir kısmını kapsamaktadır.

Obezite, lösemi dâhil çeşitli kanserler için iyi bilinen bir risk faktörüdür (2-5). Öte yandan, bazı çalışmalar obezitenin AML riski üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bildirmiştir, hatta Wong ve arkadaşları aslında obezitenin AML'ye karşı koruyucu olduğunu bulmuştur (6). Aşırı kilo, AML oluşumunu belirli bir şekilde etkileyebilir, ancak bu ilişkiyi ortaya koymak kolay değildir (7-9).

Akut promiyelositik lösemi (APL), kromozom 17 üzerindeki alfa reseptörünü kromozom 15 üzerindeki PML genine bağlayan PML-RAR α füzyon proteinini ifade eden, kromozom translokasyonu t(15;17) ile ayırt edilen benzersiz bir AML türüdür (10-12). APL'nin hücre biyolojisinin daha iyi anlaşılması, terapötik müdahale için bir temel oluşturmuştur. Retinoik asit reseptörleri (RAR), hücre büyümesini ve hayatta kalmasını düzenlemek için retinoid X reseptörleri (RXR) ile heterodimerler olarak işlev gören ligand kontrollü transkripsiyon faktörleridir. APL'de, füzyon proteini RXR ile heterodimerize olur ve transkripsiyonu baskılayarak retinoik asit tepki elemanlarına güçlü bir şekilde bağlanır; yüksek doz all-trans retinoik asit (ATRA) bu anormal kompleksi çözebilir (13). RAR'lar ayrıca obezite ve tip 2 diyabet dâhil metabolik sendromun patofizyolojisine

katılmaktadırlar (14). APL, daha önce ölümcül bir hastalık olarak kabul edilirken, tek başına veya kemoterapi ile birlikte all-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) kullanımı yaklaşık yüzde 85'lik bir iyileşme oranıyla sonuçlanmıştır (15-17).

Özellikle, bazı araştırmalar, farklı bir AML alt grubu olan akut promiyelositik lösemili (APL) obez hastaların oranının, APL olmayan AML hastalarında görüldenden daha yüksek olduğunu göstermiştir (18-20). Ve hatta ATRA/Idarubisin'den sonra nüks olasılığının aşırı kilolu/obez APL olan hastalarda önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (21). Biz bu çalışmamızda, VKİ 'nin AML'nin sağkalım üzerinde etkisini ve APL ve AML'nin arasındaki dağılım farkını incelemeyi amaçladık.

Metod

Çalışmaya Ocak 2012 ile Haziran 2020 arasında merkezimizde tanı konan, takipleri olan ve tedavi öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) bilgisine ulaşılabilen 119 AML hastası dahil edildi. Çalışma Helsinki deklarasyonu ile belirlenen kriterler ile uyumluydu. Etik kurul onayı alındı. Toplamda 119 hasta çalışmaya alındı, bu hastaların 17 (%14,3) APL idi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, en son takip tarihi, tedavi öncesi boy ve kilo bilgilerine kayıtlardan ulaşıldı. VKİ, kilogram birimindeki ağırlığın, metre birimindeki boyun karesine bölünmesiyle (ağırlık [kg]/yükseklik [m^2]) hesaplandı. VKİ, Dünya Sağlık Örgütü yönergelerine göre zayıf ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), fit ($18,5-25 \text{ kg/m}^2$), fazla kilolu ($25-29,9 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) olarak sınıflandırılmıştır. Genel sağkalım (OS), bir nedenden dolayı tanıdan ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Parametreler	Tüm Hastalar (n=119)	APL (n=17)	Non-APL (n=102)	P value
Yaş	44 (19-87)	38 (19-70)	46 (19-87)	0,1
Cinsiyet (E/K)	77/42	11/6	66/36	1
Boy (mt)	170 (149-190)	170 (150-181)	170 (149-190)	0,6
Kilo (kg)	73 (40-135)	73 (45-110)	73 (40-135)	1
VKİ (kg/m ²)	24,4 (15,6-48,9)	23 (16,5-48,9)	24,4 (15,6-37,8)	0,9
Medyan Sağkalım(ay)	Ulaşılamadı	Ulaşılamadı	63	0,1
Medyan takip süresi	9 (0-75)	25 (0-73)	8 (0-75)	0,04*

*<0,05 istatistiksel olarak anlamlı ; VKİ: vücut-kitle indeksi, APL: akut promyelositik lösemi

Tablo 2. Obezite yaş ilişkisi

Yaş	Tüm Hastalar (n=119)	APL (n=17)	Non-APL (n=102)	p-value
18-39 (n, obezite %)	0	0	0	0,001*
40-59 (n, obezite %)	14 (%64,7)	3 (%100)	11 (%61,1)	
≥60 (n, obezite %)	7 (%33,3)	0	7 (%38,9)	

(Obezite, vücut kitle indeksi >30kg/m² olarak alındı)

Tablo 3. Obeziteyi predikte edenler

Parametreler	OR (%95 CI)	P value
Yaş	1,058 (1,023 -1,094)	0,001*
Cinsiyet (kadın tabanlı)	0,421 (0,162-1,095)	0,08
AML (APL tabanlı)	1 (0,260-3,845)	1

(Obezite, vücut kitle indeksi >30kg/m² olarak alındı)

*<0,05 istatistiksel olarak anlamlı; Nagelkerke r²= 0,165; lojistik regresyon

İstatistiksel Analiz

Veri analizi Windows için SPSS 26 (SPSS Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanılarak yapıldı. Hastaların demografik özellikleri ve genel bilgilerini sunmak için oranlar, ortalamalar, standart sapmalar, yüzde 95 güven aralıkları, medyanlar ve aralıklar gibi özet istatistikler kullanıldı. AML gruplar arası kilo, yaş, VKİ farkı Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. Ki-kare testi ile yaş grupları ile obezite arasındaki ilişki incelendi. Obeziteyi (VKİ>30 kg/m²) predikte eden faktörler açısından yaş, cinsiyet ve AML tipleri lojistik regresyon ile değerlendirildi. Sağkalımı değerlendirmek için Kaplan-Meier

sağkalım analizi, sağkalımı etkileyebilecek faktörler APL, cinsiyet, VKİ değerlendirilirken log-rank testi kullanıldı.

Bulgular

Tüm hastalarda medyan yaş 44 (19-87), iken APL hastalarında 38(19-70), APL dışı hastalarda 46 (19-87) idi. Erkek oranı APL hastalarında ve APL dışı grupta %64,7 olup benzerdi. Medyan takip süresi APL hastalarında 25 ay (0-73 ay) iken, APL dışı hastaların için 8 ay (0-75 ay) idi. Vücut kitle indeksi APL hastalarında 23 kg/m² (16,5-48,9 kg/m²) iken APL dışı hastalarda 24,4 kg/m² (15,6-37,8 kg/m²) izlendi, iki grup benzerdi

($p=0,9$). Vücut kitle indeksi APL ve non-APL hastaları arasında cinsiyet alt gruplarına göre değerlendirildiğinde erkekler ve kadınlar arasında farklılık izlenmedi ($p=0,98$, $p=0,96$ sırasıyla) (Tablo 1).

Non-APL grubunda 81 (%79,4) hasta intensif tedavi aldı. Medyan sağkalım non-APL hastalarında 63 ay (%95 CI, 0-141,7) izlendi, medyan sağkalım VKİ gruplarından etkilenmedi ($p=0,8$). APL grubunda ise tedavi olarak fit hastalar ATRA+idarubisin (AIDA) tabanlı rejim ve frajil ve komorbiditesi olan hastalar ATRA+ATO tabanlı rejim aldılar. APL grubunda ise ortanca sağkalıma ulaşamadı, ortanca sağkalım VKİ grupları arasında farklılık göstermedi ($p=0,8$). Hastalar 18-39, 40-59 ve 60 yaş ve üstü olarak gruplara ayrıldığında obezite sıklığı %0, %66,7 ve %33,7 olarak izlenmiştir ($p=0,001$) (tablo 2).

Obeziteyi ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) predikte eden faktörler olarak demografik veriler yaş, cinsiyet ve hastalık tipi (APL-non-APL) olarak univariate regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, yaş obezite üzerinde etkisi olan tek faktördü ($p=0,001$) (tablo3).

Tartışma

Çalışmamızda vücut kitle indeksinin diğer AML ve APL grupları arasında farklı olduğu diğer çalışmaların aksine izlenmedi. AML ve APL nin sağkalımları arasında fark izlenmedi. Kilo, boy, vücut kitle indeksi iki grup arasında benzerdi. Obeziteyi predikte eden faktörler incelendiğinde etkili olan tek faktör yaş olarak izlendi. Çalışmamızda hastalar 18-39, 40-59 ve 60 yaş ve üstü olarak gruplara ayrıldığında obezite sıklığı %0, %66,7 ve %33,7 olarak izlenmiştir.

Obezite, pro-enflamatuar sitokinlerin (örneğin IL-6) ve adipositokinlerin (örn. Adiponektin, leptin), hiperinsülinemi, insülin direnci ve yüksek insülin benzeri büyüme faktörlerinin üretimi ile karakterize kronik bir inflammatuar durumdur (22,23). Tüm bu faktörler klinik olarak hematopoietik hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozdaki anormalliklerle ilişkilendirilmiştir (24,25). Ayrıca, yağ dokusu adipositleri, kemik iliği mikroçevresi içinde lokal bir enflamatuar durumu teşvik ederek T hücrelerini ve makrofajları aktive

ederek inflamasyonda rol oynar (23,26). Hematolojik malignitelerin başlatılmasında ve sürdürülmesinde kemik iliği mikroçevresinin (yani adipositler, endotel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar) oynadığı önemli rolü gösteren kanıtlar vardır (27).

AML nin insidansı ve klinik sonuçları üzerinde obezitenin etkisi olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (4,5,28,29). Bazı çalışmaların sonucunda obezite lösemi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. APL, AML alt tipleri altında en iyi tanımlanmış alt gruptur. APL ile VKİ arasındaki ilişkinin patofizyolojisine yönelik araştırmalarda, Tabe ve ark. leptin reseptörünün APL hücreleri üzerinde yüksek oranda eksprese edildiğini göstermiştir ve mezenkimal kök hücreden elde edilen adipositler ile APL hücreleri ile birlikte kültür yapıldığında APL hücrelerinin ATRA ve doksorubisine bağlı apoptoza duyarlılığında önemli ölçüde azalma izlenmiştir (30). Mazzerelli ve ark ise APL'de pro-inflamatuar ω -6 çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA, linoleik ve araşidonik) metabolizmasında rol oynayan birkaç genin upregülasyonunu saptamıştır (31).

VKİ nin bazı dezavantajları vardır. Çok uzun boylu veya ileri yaşlarda bireylerde yağlanmayı değerlendirmek için uygun değildir. Ayrıca, bazı çalışmalarda hastalar tarafından bildirilen boy ve kilo yanlış olabilir ve bu nedenle doğru olarak sınıflandırma yapılamaz. Obez bireylerde visseral ve subkutan yağ dağılımlarında farklılık gösterebilir, bu nedenle aynı VKİ ye sahip iki birey arasında yağ dağılımındaki farklılıklara bağlı olarak risk faktörlerine ya da ilaçlara daha farklı yanıtlar izlenebilir (32).

APL hastaların literatürde daha obez izlenmesine rağmen çalışmamızda obezite açısından APL ile APL dışı grupları benzerdi, bunun nedeni merkezimizdeki tüm APL ve AML hastalarının kayıtlarına ulaşamaması nedeniyle çalışmaya alınamaması olabilir. Aynı şekilde başka bir çalışmada APL hastaları AML hastaları göre daha kilolu olarak izlenirken, çalışmamızda her iki grupta medyan kilo benzerdi (19,20,21).

Obezitenin AML hastalarında genel sağkalıma (OS) etkisi olmadığını bulmamız

çoğu literatür ile farklıydı ancak AML hastaları VKİ ilişkisini inceleyen Shufen Li ve ark. tarafından yapılan meta analizde de obezitenin AML hastalarında OS üzerine etkisi izlenmedi (32,33). Shufen Li ve ark. çalışmasında APL hastalarında obezitenin OS üzerine olumsuz etkisi izlenirken, çalışmamızda bu etki izlenmedi, bunun nedeni APL hasta grubumuzda az hasta olması ve mortalitenin düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda hastalar 18-39, 40-59 ve 60 yaş ve üstü olarak gruplara ayrıldığında obezite sıklığı 0%, 66,7%, ve 33,7 olarak izlenmiştir (p=0,001). AML hastalarında yaş ve VKİ arasında doğrudan bir ilişki izledik,

bulgularımız daha önceki çalışmalarla uyumluydu (18,19,34).

Çalışmamızın sınırlılıkları içerisinde, çalışmada kliniğimizde tedavi olan tüm AML hastalarının tedavi öncesi vücut kitle indeksi kayıtlarına ulaşmamış olmak, APL ve APL dışı hastaların sitogenetik olarak risk durumunun ve remisyon durumunun değerlendirilmemesi, hastaların komorbiditelerine yer verilmemesi sayılabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda AML ve APL de obezitenin etkisi izlenememiş olup sadece yaş ile obezite ilişkisi izlenmiştir. Bu bulguları doğrulamak ve arkasındaki biyolojik nedenleri anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006; 368(9550):1894-907.
2. Hefetz-Sela S, Scherer PE. Adipocytes: impact on tumor growth and potential sites for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther*. 2013; 138(2):197-210.
3. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5-24 million UK adults. *Lancet*. 2014; 384(9945):755-65.
4. Poynter JN, Richardson M, Blair CK, et al. Obesity over the life course and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Cancer Epidemiol*. 2016; 40:134-40.
5. Castillo JJ, Reagan JL, Ingham RR et al. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Leuk Res*. 2012; 36(7):868-75.
6. Wong O, Harris F, Yiyang W, Hua F. A hospital-based case-control study of acute myeloid leukemia in Shanghai: analysis of personal characteristics, lifestyle and environmental risk factors by subtypes of the WHO classification. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009; 55(3): 340-52.
7. Murphy F, Kroll ME, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Body size in relation to incidence of subtypes of haematological malignancy in the prospective Million Women Study. *Br J Cancer*. 2013;108(11):2390-8.
8. Söderberg KC, Kaprio J, Verkasalo PK, et al. Overweight, obesity and risk of haematological malignancies: a cohort study of Swedish and Finnish twins. *Eur J Cancer*. 2009;45(7):1232-38.
9. Strom SS, Oum R, Elhor Gbitto KY, Garcia-Manero G, Yamamura Y. De novo acute myeloid leukemia risk factors: a Texas case-control study. *Cancer*. 2012; 118(18):4589-96.
10. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009; 113(9):1875-91.
11. Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia as a paradigm for targeted therapy. *Semin Hematol*. 2004;41(2 Suppl 4):27-32.
12. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2009; 114(25):5126-35.
13. Grignani F, De Matteis S, Nervi C, et al. Fusion proteins of the retinoic acid receptor-alpha recruit histone deacetylase in promyelocytic leukaemia. *Nature*. 1998 ;391(6669): 815-8.
14. Altucci L, Leibowitz MD, Ogilvie KM, de Lera AR, Gronemeyer H. RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6(10): 793-810.
15. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019; 133(15); 1630-43.
16. Lo-Coco F, Orlando SM, Platzbecker U. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 369(15):1472.
17. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood*. 2002;99(3):759-67.
18. Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis

from four CALGB (alliance) clinical trials. *Am J Hematol*. 2016; 91(2):199-204.

19. Estey E, Thall P, Kantarjian H, Pierce S, Kornblau S, Keating M. Association between increased body mass index and a diagnosis of acute promyelocytic leukemia in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1997; 11(10):1661-4.

20. Tedesco J, Qualtieri J, Head D, Savani BN, Reddy N. High Prevalence of Obesity in Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Implications for Differentiating Agents in APL and Metabolic Syndrome. *Ther Adv Hematol*. 2011; 2(3):141-5.

21. Breccia M, Mazzarella L, Bagnardi V, et al. Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols. *Blood*. 2012; 119(1):49-54.

22. Harvey AE, Lashinger LM, Hursting SD. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1229:45-52.

23. Meijer K, de Vries M, Al-Lahham S, et al. Human primary adipocytes exhibit immune cell function: adipocytes prime inflammation independent of macrophages. *PLoS One*. 2011 Mar 23;6(3):e17154.

24. Donohoe CL, Doyle SL, Reynolds JV. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetol Metab Syndr*. 2011; 22; 3:12.

25. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93(25):14564-8.

26. Caers J, Deleu S, Belaid Z, et al. Neighboring adipocytes participate in the bone marrow

microenvironment of multiple myeloma cells. *Leukemia*. 2007; 21(7): 1580-4.

27. Askmyr M, Quach J, Purton LE. Effects of the bone marrow microenvironment on hematopoietic malignancy. *Bone*. 2011;48(1):115-20.

28. Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma. *Oncologist*. 2010; 15(10):1083-101.

29. Ross JA, Parker E, Blair CK, Cerhan JR, Folsom AR. Body mass index and risk of leukemia in older women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13(11 Pt 1): 1810-3.

30. Tabe Y, Konopleva M, Munsell MF, et al. PML-RAR alpha is associated with leptin-receptor induction: the role of mesenchymal stem cell-derived adipocytes in APL cell survival. *Blood*. 2004;103(5):1815-22.

31. Mazzarella L, Botteri E, Matthews A, et al. Obesity is a risk factor for acute promyelocytic leukemia: evidence from population and cross-sectional studies and correlation with FLT3 mutations and polyunsaturated fatty acid metabolism. *Haematologica*. 2020;105(6):1559-66.

32. Li S, Chen L, Jin W, et al. Influence of body mass index on incidence and prognosis of acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):17998.

33. Orgel E, Genkinger JM, Aggarwal D, Sung L, Nieder M, Ladas EJ. Association of body mass index and survival in pediatric leukemia: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):808-17.

34. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012; 307(5):491-7.

Yazışma adresi: semih1736@hotmail.com

Orcid ID:

Semih Başçı 0000-0003-4304-9245

Samet Yaman 0000-0003-4081-1070

Esra Durmuşoğlu 0000-0003-2396-3945

Tuğçe Nur Yiğenoğlu 0000-0001-9962-8882

Bahar Uncu Ulu 0000-0002-6230-9519

Mehmet Bakırtaş 0000-0003-3216-482X

Derya Şahin 0000-0002-0945-8398n

Tahir Darçın 0000-0001-5073-1790

Hikmetullah Batgi 0000-0002-5993-1403

Mehmet Sinan Dal 0000-0002-5994-2735

Merih Kızıl Çakar 0000-0003-0978-0923

Fevzi Altuntaş 0000-0001-6872-3780

Doi: 10.5505/aot.2021.19970

Özgün Çalışma

Demographic Features of Metastatic Bone Tumors

Metastatik Kemik Tümörlerinin Demografik Özellikleri

Coskun Ulucakoy¹, Aliekber Yapar¹, Mustafa Cem Şeyhoğlu¹, Mehmet Ali Tokgöz²,
İsmail Burak Atalay¹, Bedii Şafak Güngör¹

¹S.B.Ü. Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

²Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi Ankara

ABSTRACT

Introduction: Bone is one of the most common metastasis sites for cancers. Metastasis of cancer to the bone rarely results in complete recovery. Bone metastasis; It is associated with various morbidities such as pain, fracture risk and hypercalcemia. As an oncology center, we aimed to present the demographic characteristics of the patients we operated for bone metastasis.

Methods: We retrospectively scanned the archives of patients who were operated for bone metastasis between January 2010 and December 2018 in our clinic. The origin of the metastases, demographic information of the patients, metastasis locations and the surgical procedure performed were recorded.

Results: A total of 477 patients with a diagnosis of metastatic bone tumors, 56% male, mean age 56.7 ± 13.6 (11-85) years and 68.1% under 65 years were included in this study. 183 (38.4%) of the patients were pathologic fractured and 13.4% were diagnosed incidentally. 70.4% of tumor metastases involve the lower extremity, and the lower extremity is mostly located in the femur (50.1%). The first three places where metastases originate are lung (27.5%), breast (24.1%) and prostate (14.5%), respectively. Wide resection and megaprosthesis was applied to the treated patients the most (50%).

Discussion and conclusion: As a result, the most common cancers that metastasize to the bone are lung, breast and prostate cancer, which are also the most common cancers. Although metastatic bone tumors are preterminal findings, we recommend surgical treatment for these tumors to improve the patient's quality of life, relieve pain and relieve dependency on bed.

Keywords: Bone, Metastasis, Lung, Breast, Prostate

ÖZET

Giriş ve amaç: Kemik, kanserler için en yaygın metastaz bölgelerindendir. Kanserin kemiğe metastazı nadiren tam iyileşme ile sonuçlanır. Kemik metastazı; ağrı, kırık riski ve hiperkalsemi gibi çeşitli morbiditelerle ilişkilidir. Onkoloji merkezi olarak kemik metastazı nedeniyle opere ettiğimiz hastaların demografik özelliklerini sunmayı amaçladık.

Yöntem ve gereçler: Kliniğimizde ocak 2010 ve aralık 2018 yılları arasında kemik metastazı nedeniyle opere edilen hastaların bilgilerini arşivlerden retrospektif olarak taradık. Metastazların neresi kaynaklı olduğu, hastaların demografik bilgileri, metastaz yerleri ve yapılan cerrahi işlem kaydedildi.

Bulgular: Bu çalışmaya %56'sı erkek yaş ortalaması 56.7±13.6 (11-85) yıl ve %68,1'i 65 yaş altında olan toplam 477 metastatik kemik tümörü tanısı almış hasta dahil edilmiştir. Hastaların 183'ü (%38.4) patolojik kırık ile %13.4'ü ise insidental olarak tanı almıştır. Tümör metastazlarının %70.4'ü alt ekstremitayı tutmuştur ve alt ekstremitede ise en fazla femur yerleşimlidir (%50.1). Metastazların kaynaklandığı ilk üç yer sırası ile akciğer (%27.5), meme (%24.1) ve prostat (%14.5). Tedavi olarak hastalara en fazla geniş rezeksiyon ve megaprotez (%50) uygulanmıştır.

Tartışma ve sonuç: Sonuç olarak kemiğe en sık metastaz yapan kanserler, aynı zamanda en sık görülen kanserler olan akciğer, meme ve prostat kanseridir. Metastatik kemik tümörleri preterminal bulgu olmasına rağmen, bu tümörlere hastanın yaşam kalitesini artırmak, ağrısını gidermek ve yatağa bağımlılıktan kurtarmak amacı ile cerrahi tedavi uygulamasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kemik, Metastaz, Akciğer, Meme, Prostat

Giriş

Metastaz; hücreler arası kohezyon kaybı, hücre göçü, anjiyogenez, sistemik dolaşıma erişim, dolaşımda hayatta kalma, lokal bağışıklık tepkilerinin kaçması ve uzak organlarda büyümeyi içeren bir süreçtir.[1] Kemik metastazı, normal kemik yeniden modellemesine birincil müdahale mekanizmasına göre osteolitik, osteoblastik veya mixt olarak sınıflandırılır ve en sık osteolitik metastaz görülür.[2]

Kemik, akciğer ve karaciğerin ardından en sık görülen üçüncü metastaz bölgesidir.[3] Meme ve prostat kanserli hastaların çoğu (yaklaşık %70) ve akciğer kanserli hastaların önemli bir kısmında (%30-40) sonunda kemik metastazları gelişir.[4] Kemik metastazları kendiliğinden kanser ölümlerinden nadiren sorumlu olsalar da, hiperkalsemi, patolojik kırıklar, spinal kompresyon ve kemik ağrısı gibi iskeletle ilişkili olaylara neden olarak önemli morbiditeyle ilişkilendirilirler.[5] Bu nedenle, kemik metastazının kontrolü, kanser tedavisinde kritik bir bileşendir. Bununla birlikte, kemik metastazının mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır.

Nadir görülen birincil kemik tümörlerinin yanı sıra, kemik metastazlarının tedavisi artık ortopedik onkoloji iş yükünün büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu çalışmada onkoloji merkezi olarak kemik metastazı nedeniyle opere ettiğimiz hastaların demografik özelliklerini sunmayı amaçladık.

Yöntem

Kliniğimizde ocak 2010 ve aralık 2018 yılları arasında kemik metastazı nedeniyle opere edilen hastaların bilgilerini arşivlerden Retrospektif olarak taradık. Metastazların neresi kaynaklı olduğu, hastaların demografik bilgileri, metastaz yerleri ve yapılan cerrahi işlem kaydedildi. Patolojik olarak kemik metastazı tanısı doğrulanmış ve bu nedenle kliniğimizde opere olmuş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ameliyat edilmemiş hastalar, palyatif radyoterapiye yönlendirilen hastalar ve arşivlerden kayıtlarına ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma protokolü, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Kurumsal İnceleme Kurulu tarafından

onaylandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapıldı.

İstatiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanılan verilerin analizinde SPSS 22.0 (Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizi sonucu sürekli değişkenlerin normal dağılmadığı tespit edilmiştir. Gruplar arasında normal dağılıma uymayan verilerde yapılan karşılaştırma analizlerinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için; gruplar arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırmıştır. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmaya %56'sı erkek yaş ortalaması 56.7 ± 13.6 (11-85) yıl ve %68,1'i 65 yaş altında olan toplam 477 metastatik kemik tümörü tanısı almış hasta dahil edilmiştir (Tablo 1). Metastazların kaynaklandığı ilk üç yer sırası ile akciğer (%27.5), meme (%24.1) ve prostattır (%14.5) (Şekil 1). Hastaların 183'ü (%38.4) kırık ile %13.4'ü ise insidental olarak tanı almıştır. Tümör metastazlarının %70.4'ü alt ekstremitayı tutmuştur ve alt ekstremitede ise en fazla femur yerleşimlidir (%50.1) (Şekil 2). Femur yerleşimli 239 metastazın %68.7'si (164 hasta) femur proksimaline, %16.7'si (40 hasta) femur shaftına ve %14.6'sı (35 hasta) femur distaline yerleşmiştir. Ekstremitte tutulumu yapan 461 kemik metastazının %56'sı sağ taraf yerleşimlidir. Tedavi olarak hastalara en fazla (%50) megaprotez uygulanmıştır (tablo 1). Tablo 2'de metastaz yerleşimine göre hasta grupları karşılaştırılmıştır. Yerleşim yerine göre medyan yaşlar benzer bulunmuştur ($p=0.381$). Vertebra, üst ekstremitte ve alt

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Karakteristik	Total N=477
Yaş, yıl	
Ort ± ss	56.7±13.6
Medyan (min-max)	57 (11-85)
Yaşgrup, n(%)	
<65 yıl	325 (68.1)
≥65 yıl	152 (31.9)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	210 (44)
Erkek	267 (56)
Metastazın kaynaklandığı yer, n (%)	
Akciğer	131 (27.5)
Meme	115 (24.1)
Prostat	69 (14.5)
Böbrek	47 (9.9)
Mesane	25 (5.2)
Hematolojik Maligniteler	20 (4.2)
GİS Tümörleri	29 (6.1)
Diğer**	41 (8.6)
Tanı, n(%)	
Takip muayenesi	230 (48.2)
Patolojik kırık	183 (38.4)
İnsidental	64 (13.4)
Yerleşim yeri, n (%)	
Vertebra	16 (3.4)
Üst ekstremité	125 (26.2)
Alt ekstremité	336 (70.4)
Taraf (n=461), n (%)	
Sağ	258 (56)
Sol	203 (44)
Tedavi, n (%)	
Arif	96 (20.1)
Parsiyel Protez	115 (24.1)
Megaprotez	238 (49.9)
Amputasyon	28 (5.9)

** Diğer: Tiroid, serviks, over, sarkom, nöroendokrin tümörler

ekstremité yerleşimli metastazların cinsiyet dağılımları benzerdir ($p=0.071$). Vertebra yerleşimli olanların %50'si, üst ekstremité yerleşimlilerin %37.6'sı ve alt ekstremité yerleşimlilerin %38.1'i kırık ile tanı almıştır. Gruplar arasında metastaz tanısı alma şekli benzer bulunmuştur ($p=0.671$). Gruplar arasında metastazın kaynaklandığı organlara göre dağılım incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Alt ekstremitéye en fazla metastaz yapan 3 tümör akciğer (%27.7), meme (%23.8) ve prostat (%17). Üst ekstremitéde ise akciğer (%29.6), meme (%24.8) ve böbrektir (%13.6).

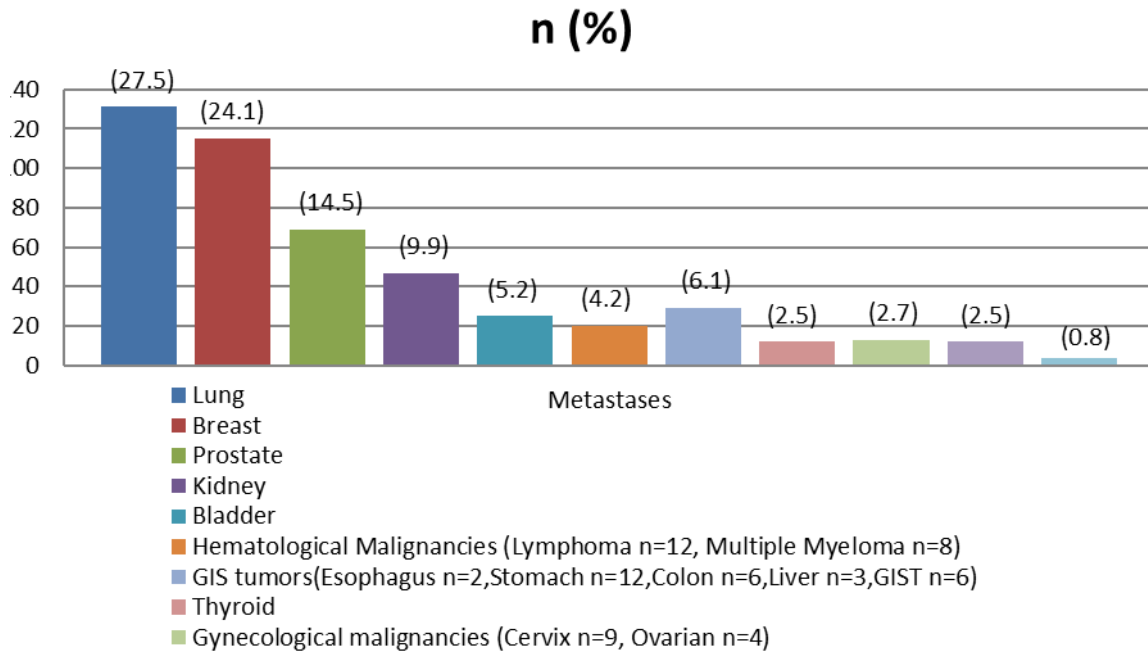
Tartışma

Kemik metastazları, kemiğin en sık görülen malignitesidir. Bir kanser hücresinin en ölümcül özelliği, metastaz yapabilmesidir. Bu çalışmanın ana bulgusu kemiğe en sık metastaz yapan kanserler aynı zamanda da en sık görülen kanserler olan akciğer, meme ve prostat kanseridir.

Kemik metastazı daha önceden terminal bulgu sayılırken günümüzde gelişen kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi teknikler sayesinde, kemik metastazları daha iyi yönetilmektedir. Ortopedik cerrahi tedavinin amacı ağrının giderilmesi ve ağrısız fonksiyon sağlanarak yaşam kalitesini arttırmaktır.[6] İskelet sisteminde en sık metastaz femura (%61) olmaktadır ve femurun ise en sık (%80) pertrokanterik bölgesi tutulmaktadır.[6, 7] Benzer şekilde bu çalışmada da en sık metastaz femura (%50.1) gerçekleşmiştir ve femur yerleşimli metastazlarında %68.7'si (164 hasta) femur proksimaline yerleşmiştir.

Önceki çalışmalar, ortaya çıkan patolojik kırıklar için profilaktik fiksasyon alan hastaların, gerçekleşmiş patolojik kırıklar için tedavi edilenlere kıyasla, azalmış ağrı seviyelerine, daha hızlı postoperatif rehabilitasyona ve daha az hastane içi morbiditeye sahip olduğunu göstermektedir.[8] Blank ve arkadaşları [8] yaptıkları çalışmada %48 hastanın patolojik kırık ile başvurduğunu gösterdiler ancak bizim çalışmamızda bu oran %38,4'de kalmıştır. Bunun nedeninin onkoloji merkezi olmamız nedeniyle hastaların sık takibi ve Mirels [9] kriterlerine göre profilaktik olarak opere edilmesi olduğunu düşünüyoruz. Bu yüzden takip muayenesinde metastaz saptanan hasta sayımız oldukça yüksektir (%48,2).

Xu ve arkadaşları yayınladıkları 390 kemik metastazı hastasının ortalama yaşını 55,7 ve kemiğe en sık metastaz yapan kanserleri sırasıyla akciğer (% 21,8), meme (% 13,1) ve prostat kanseri (% 7,4) olarak raporladılar.[7] Benzer şekilde bu çalışmada da 477 metastatik kemik tümörü tanısı almış hastanın ortalama yaşı 56.7±13.6 ve kemiğe en sık metastaz yapan kanserler sırasıyla akciğer (%)



Şekil 1. Kemik metastazlarının kaynaklandığı yere göre dağılımı



Şekil 2. Yerleşim yerine göre dağılım

27,5), meme (% 24,1) ve prostat kanseri (% 14,5) idi.

Metastatik kemik tümörlerinin tedavisinde amaç hastanın ağrısını gidermek, yaşam kalitesini arttırmak ve lokal kontrolü sağlamaktır.[10] Manabe ve arkadaşları [10] kemik metastazlarının cerrahi tedavisinde hastalara en sık geniş rezeksiyon + megaprotez (%60) sonrasında sırasıyla geniş rezeksiyon + internal fiksasyon + semantasyon (%31,3) ve amputasyon (%8) uyguladılar. Benzer şekilde bu çalışmada da en sık uygulanan cerrahi yöntem geniş rezeksiyon + megaprotezdi (%49,9). En az ise amputasyon (% 5,9) uygulandı.

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Bunlar öncelikle hastaların takip sürelerinin ve sonuçlarının olmamasıdır. Ayrıca Retrospektif bir çalışma olması bir diğer sınırlamadır. Bu çalışmanın güçlü yanı ise literatürde bu kadar hasta sayısı ile yapılan çalışmanın bulunmamasıdır.

Sonuç olarak kemiğe en sık metastaz yapan kanserler, aynı zamanda en sık görülen kanserler olan akciğer, meme ve prostat kanseridir. Metastatik kemik tümörleri preterminal bulgu olmasına rağmen, bu tümörlere hastanın yaşam kalitesini artırmak, ağrısını gidermek ve yatağa bağımlılıktan kurtarmak amacı ile cerrahi tedavi uygulamasını öneriyoruz.

Kaynaklar

1. Chambers, A.F., et al., Critical steps in hematogenous metastasis: an overview. Surg Oncol Clin North Am, 2001. 10(2): p. 243-255.
2. Coleman, R.E. and J.J. Seaman. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. in Seminars in oncology. 2001. Elsevier.
3. Coleman, R., Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer treatment reviews, 2001. 27(3): p. 165-176.
4. Cecchini, M.G., et al., Molecular and biological mechanisms of bone metastasis. EAU Update Series, 2005. 3(4): p. 214-226.
5. Mundy, G.R., Mechanisms of bone metastasis. Cancer 1997. 80(S8): p. 1546-1556.
6. Freeman, A.K., V.P. Sumathi, and L. Jeys, Metastatic tumours of bone. Surgery (Oxford), 2018. 36(1): p. 35-40.

7. Xu, D.-L., et al., Clinical features of pathologically confirmed metastatic bone tumors--a report of 390 cases. Ai zheng= Aizheng= Chinese journal of cancer, 2005. 24(11): p. 1404-1407.
8. Blank, A.T., et al., Is prophylactic intervention more cost-effective than the treatment of pathologic fractures in metastatic bone disease? Clin Orth Rel Res, 2016. 474(7): 1563-1570.
9. Mirels, H., Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orth Rel Res, 1989(249): 256-264.
10. Manabe, J., et al., Surgical treatment of bone metastasis: indications and outcomes. Int J Clin Oncol, 2005; 10(2): 103-111.

Corresponding author e-mail: coskunulucakoy@gmail.com

Orcid ID:

Coşkun Ulucaköy 0000-0002-6991-5511

Aliyekber Yapar 0000-0003-2227-2173

Mustafa Cem Şeyhoğlu 0000-0001-6139-1138

Mehmet Ali Tokgöz 0000-0002-4056-3743

İsmail Burak Atalay 0000-0002-6210-4193

Bedii Şafak Güngör 0000-0002-1339-0840

Doi: 10.5505/aot.2021.99705

Original Article

Comparison of Hamstring Tendon Autograft and Tibialis Anterior Allograft Methods in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Surgery: A Retrospective Study

Ön Çapraz Bağ Rekonstrüktif Cerrahisinde Hamstring Tendonu Ototgrefti ve Tibialis Anterior Allogrefti Yöntemlerinin Karşılaştırılması: Retrospektif Bir Çalışma

Yaman Karakoç¹, Emre Özanelan²

¹Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

²Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare the effectiveness of tibialis anterior allografting and hamstring tendon autografting reconstruction surgery after anterior cruciate ligament (ACL) injury in adult patients.

Patients and Methods: This study was designed as a cross-sectional and retrospective study. Preoperative and postoperative functional parameters of patients who underwent ACL reconstruction surgery with hamstring autograft and tibialis anterior allograft methods due to ACL rupture were compared. Cross-pin and screw-staple were used for femur and tibia fixations, respectively. Lysholm knee scoring scale (LKSS) and Tegner activity level scale (TALS) were used for the outcome measures.

Results: A total of 121 patients (100 males, 21 females) with a mean age of 32.74 ± 7.82 years (ranging from 19 to 52 years) were included. Pain and giving way phenomenon were the most common symptoms. There was a significant difference between the preoperative (32.7 ± 7.8) and postoperative (64.08 ± 7.8) LKSS values of all patients ($p < 0.001$). A significant difference was found between the preoperative (2.37 ± 1.2) and postoperative (5.52 ± 1.4) TALS values of all patients ($p < 0.001$). Compared with preoperative and postoperative LKSS and TALS scores, the increase in the allograft group was more prominent (LKSS: 30.27 ± 4.8 vs. 24.43 ± 2.8 , TALS: 3.32 ± 1.1 vs. 2.84 ± 0.8). Complications were observed in 5 patients (4.1%), and all of them were successfully treated.

Conclusion: In the light of our study, both hamstring autograft method and allograft method seem to be effective in improving LKSS and TALS in patients who underwent ACL reconstruction surgery. However, the improvement in the allograft group is more prominent than that of in the autograft group.

Key words: Anterior cruciate ligament; tibialis anterior; hamstring

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada erişkin hastalarda ön çapraz bağ (ÖÇB) yaralanması sonrası rekonstrüksiyon cerrahisinde tibialis anterior allogreft ve hamstring tendon otogreft etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma kesitsel ve retrospektif olarak yürütüldü. ÖÇB yırtığı nedeniyle hamstring otogrefti veya tibialis anterior allogrefti yöntemleri ile rekonstrüksiyon yapılan hastaların cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 6. ay fonksiyonel parametreleri karşılaştırıldı. Femoral fiksasyon ve tibia fiksasyonu için sırasıyla cross-pin ve biyo bozunur vida-staple kullanıldı. Değerlendirmede Lysholm diz skorlama ölçeği (LDSÖ) ve Tegner aktivite düzeyi ölçeği (TADÖ) kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza yaşları ortalama 32.74 ± 7.82 yıl olan (19 ile 52 arasında değişen) toplam 121 hasta (100 erkek, 21 kadın) dahil edildi. Ağrı ve dizde boşalma hissi en sık görülen semptomlardı. Tüm hastaların cerrahi öncesi (32.7 ± 7.8) ve postoperatif 6. ayda (64.08 ± 7.8) LDSÖ değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$). Tüm hastaların cerrahi öncesi (2.37 ± 1.2) ve sonrası (5.52 ± 1.4) TADÖ skorları karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$). Allogreft ve

otogreft yapılan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası LDSÖ ve TADÖ değerleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da cerrahi tedavi öncesine göre anlamlı artış saptanırken, artış miktarları gruplar arası karşılaştırıldığında allogreft grubunda artış daha belirgindi (LDSÖ 30.27 ± 4.8 vs 24.43 ± 2.8 ; TADÖ 3.32 ± 1.1 vs 2.84 ± 0.8). Toplam 5 hastada komplikasyon görülmüş olup komplikasyon görülme oranı %4.1 olarak saptandı ve hepsi başarılı bir şekilde tedavi edildi.

Sonuç: ÖÇB rekonstrüksiyonunda hem hamstring otogreft uygulaması hem de allogreft uygulaması ÖÇB rekonstrüksiyon cerrahisi geçiren hastalarda LDSÖ ve TADÖ skorlarının iyileşmesinde etkili bir yöntemdir. Ayrıca, allogreft grubundaki iyileşme otogreft grubundaki iyileşmeye göre daha belirgindir.

Anahtar sözlükler: Ön çapraz bağ; tibialis anterior; hamstring

Introduction

Anterior cruciate ligament (ACL) injuries still remain an important health problem affecting the activities of daily living (ADL) and mobility adversely despite their early detection and appropriate treatment methods (1,2). Surgical treatment is indicated in active young athletes or in case of combined ligament injuries, meniscal lesions, instability of knee joint or pain not responding to the conservative treatments (3-5). In this context, different surgical methods have been described. Although different techniques such as primary or supportive suture repair of the ligament were defined, the accepted and established approach is the anatomical reconstruction with grafting (6-9).

There are mainly three types of grafting methods described in the literature, including allograft, autograft, and synthetic grafts. Yet synthetic grafts are not used because of poor clinical and surgical outcomes (3,6-9). Concerning the autografts; patellar tendon, hamstring tendon, and quadriceps tendon autografts are used. While faster recovery, being less painful and swelling and providing earlier/better joint range of motion (ROM) are the advantages of hamstring tendon autograft compared to patellar bone-tendon-bone (PBTB) graft, poorer fixation is the disadvantage. On the other hand, allografts are prepared by a series of processes such as freezing, drying, and irradiating of donor's patellar tendon or tibialis anterior tendon. The major disadvantages are the risk of communicable disease, slower recovery and fixation and higher costs (3,10).

Both allografts and autografts are frequently used in ACL reconstruction surgery and along

with the increase in clinical use, the number of studies and the level of evidence in this field are also increasing (3,5,6,8,10,11). However, the issues of how the construction should be done, advantages and disadvantages of allograft and autograft methods are still controversial. Accordingly, the aim of this study was to compare the impacts of hamstring tendon autografting and tibialis anterior allografting methods in ACL reconstruction surgery.

Patients and Methods

Study Design

This study was designed as a cross-sectional and retrospective trial. Patients who underwent ACL reconstruction surgery either with hamstring autografting or tibialis anterior allografting methods in our center were enrolled. Preoperative and postoperative 6th month data of the two methods were compared.

Approval was obtained from the hospital ethics committee for this study with the number 2017/23.

Participants

The inclusion criteria were;

- Patient who underwent ACL reconstruction surgery between the January 2012 and September 2017 in the Department of Orthopedics and Traumatology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital.
- Patients underwent tibialis anterior allografting or hamstring tendon autografting for primary reconstruction surgery
- Patients who don't have missing data as regards the preoperative and postoperative follow-up periods.

Patients who met any of the following criteria were excluded; patients who underwent surgery before the January 2012 or after the September 2017, reoccurrence cases, receiving ACL treatment with a technique rather than tibialis anterior allografting or hamstring tendon autografting, and having missing data during the follow-up period.

Surgical Technique

Preparation before the surgery

All surgical procedures were performed by the same physician. The patient was suspended in a supine position and the knee was lowered gently down to allow a ROM of 0-120 degrees (Figure 1A). Arthroscopic examination was performed before the graft was removed in all cases, confirming the ACL rupture (Figure 1B). Detected meniscus lesions or chondral lesions were treated at this time or after graft removal.

Preparation of hamstring tendon graft

After tuberosity tibia and pesanserinus fascia were palpated, a slight oblique 4-5 cm incision was carried out from 2 cm medial and 1 cm superior of tibial tuberosity. Gracilis and semitendinosus tendons were palpated under the fascia and dissected from the fascia with blunt dissection (Figure 1C). The gracilis and semitendinosus grafts obtained were wetted with saline and the musculoskeletal parts were cleaned with the aid of bisturia. The grafts were placed on the graft preparation board (Figure 1D). After the proximal and distal parts of the gracilis and semitendinosus tendons intertwined in opposite directions (i.e. the proximal of the gracilis was positioned distally to the semitendinosus, and the proximal of the semitendinosus was positioned distally), both tendons were fixed by using 2/0 vicryl.

Tibialis anterior allografting

Lifeling Tissue Bank® brand tibialis anterior allograft, which was prepared as fresh frozen according to American Association of Tissue Banks standards and approved by Food and Drug Administration, was used. Allografts were transferred by cold chain method in allograft-treated patients. It was stored in sterile conditions at +5 °C prior to operation. Then, when sufficient softness was achieved

Table 1. Knee Bracing Settings

Day	Knee Bracing Settings
0	Operation day
2	15 degrees
5	30 degrees
8	45 degrees
11	60 degrees
14	75 degrees
17	90 degrees
20	105 degrees
23	120 degrees
26	6x5 min maximum flexion without knee bracing
29	6x5 min maximum flexion without knee bracing
32	6x5 min maximum flexion without knee bracing

in the physiological saline, the graft preparation procedures were applied in the same manner.

Opening tibial tunnel, placing the graft, and fixation

After opening the femoral and tibial tunnels, the grafts were placed into the tunnel with a guide of wire (Figure 1E). Femoral fixation was done with transfix screw. Tibial fixation was done with biodegradable screw and staple (Figure 1F). Elastic bandage was applied and knee brace was recommended after surgery.

Rehabilitation Protocol Used After ACL Surgery in Our Clinic

- Controlled weight loading
- Quadriceps strengthening exercises
- Angle of the knee brace is set according to the Table 1.
- Complete weight loading at the 32nd day
- Third month light sports such as walking and 6th month heavy sports such as football.

Outcome Measures

Lysholm knee scoring scale (LKSS) was designed to evaluate patients after knee ligament injuries in 1982 and it comprises mainly 8 items. The original version of the questionnaire was English and it was adapted to Turkish in 2013. The Turkish version of the LKSS is valid and reliable (12). Tegner activity level scale (TALS) is a scale that

provides a standardized method of grading work and sporting activities. The TALS is scored from 0 point to 10 points. Sick leave or disability pension because of knee problems refers to the level 0 while competitive sports-soccer, football activities refer to the level 10 (13).

Statistical Analysis

The data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Inc, Chicago IL, USA) program. Descriptive data are given as mean, standard deviation, count (n), percentage (%). Categorical variables were compared using Chi Square Test. After checking the normal distribution with Kolmogorov Smirnov Test, Paired t test or Wilcoxon signed rank test was used for comparing baseline and post-surgery data. Between-group comparisons were administered using Student's t test or Mann Whitney U test. The confidence value of 95% was selected and p value of 0.05 or less was considered significant.

Results

A total of 121 patients (100 males, 21 females) with a mean age of 32.74 ± 7.82 years (ranges 19 to 52) were included. Demographical features of the groups are summarized in Table 2. No significant difference was observed between the groups in terms of age, gender, symptoms, and physical examination findings ($p > 0.05$ for all). Concerning the concomitant disorders with the ACL injury, cartilage and meniscal lesions were detected in 10 and 39 patients, respectively. Eight of 10 patients with cartilage lesions underwent debridement and two of them underwent microfracture surgery. Meniscal repair and partial menisectomy were applied to 12 and 15 patients for the medial meniscus lesions, respectively. Lateral meniscus repair was administered in 10 patients and partial menisectomy for lateral meniscus were carried out in two patients. There was no significant difference between the groups in terms of the concomitant knee lesions ($p > 0.05$). LKSS and TALS did significantly improve after the surgery compared to the

baseline values in both groups. When the change levels (delta values) were compared between the groups ($p < 0.01$), the increase was more prominent in the allografting group than the autografting group ($p < 0.05$) (Table 3).

Complications were seen only in 5 patients (4,1 %). Superficial tissue infection was seen in four patients and they were successfully treated with antibiotic therapy. Deep tissue infection was seen in one patient and was treated with an early arthroscopic surgery. While 115 patients (95%) reached the aimed postoperative results with standard rehabilitation program, six of the 44 patients (13,65%) in the autografting group required aggressive and prolonged rehabilitation program upon consulting to the department of physical and rehabilitation medicine.

Discussion

In this study, we aimed to compare the effectiveness of hamstring autografting and tibialis tendon allografting methods in ACL reconstruction surgery. There are two main findings of this study. First, both methods were effective in improving the LKSS and TALS. Second, the improvement levels were more prominent in the allografting groups.

Studies comparing hamstring autograft with allograft methods have been reported previously in the literature. Yang et al. (14) compared these two methods for ACL reconstruction in cohort design studies involving 175 patients. Although the allograft group showed increased laxity and immunologic response in the early postoperative period, both groups gave similar results in the long-term (mean one year) follow-up. Kaeding et al. (15) reported an increased risk of recurrent rupture in allografting compared with autografting in young adults who were followed-up for an average of 2 years. They found that the use of allografts was preferred by surgeons in relatively advanced level of injury and less active patients, with a reduction in the risk of recurrent ACL ruptures. Kim et al. (16) have shown that hamstring autografts showed better maturation than tibialis anterior

Table 2: Clinical and demographical features of allograft and autograft methods

Variables	Allograft (N=77)	Autograft (N=44)	P value
Age (year)	33.03±7.5	32.25±8.2	0.602
Age Distribution (year)			0.982
- <30	32 (41.6)	19 (43.2)	
- 31-40	31 (40.3)	17 (38.6)	
- >40	14 (18.1)	8 (18.2)	
Gender	65 (84.4)	35 (79.6)	0.496
- Male	12 (15.6)	9 (20.4)	
- Female			
Involvement Side	37 (48.1)	24 (54.5)	0.492
- Right	40 (51.9)	20 (45.4)	
- Left			
Symptoms			
- Pain	55 (71.4)	34 (77.2)	0.483
- Feeling of Instability	59 (76.6)	36 (81.8)	0.503
- Locking	22 (28.6)	12 (27.2)	0.878
Physical Examination Findings			
- Lachman's Test	72 (93.5)	34 (77.2)	0.349
- Anterior drawer test	65 (84.4)	40 (90.9)	0.489
- Pivot Shift Test	38 (49.3)	27 (61.3)	0.202
- Mc Murray Test	30 (38.9)	19 (43.1)	0.649
Cartilage			
- Debridement	4 (5.1)	4 (9.1)	0.408
- Microfracture	2 (2.5)	0 (0)	
Medial Meniscus			0.136
- Medial meniscus repair	5 (6.4)	7 (15.9)	
- Partial menisectomy	8 (10.2)	7 (15.9)	
Lateral Meniscus			
- Lateral meniscus repair	5 (6.5)	4 (9.1)	0.111
- Partial menisectomy	2 (2.6)	1 (2.2)	

- Categorical and continuous variables were compared using Chi Square test and Student's t test, respectively.
- The data are shown as mean ± standard deviation or n, (%).

Table 3: Lysholm Knee Scoring Scale and Tegner Activity Level Scale of the Allograft and Autograft Groups

Variables	Baseline	Post-treatment	Change Values	P value
LKSS				
- Allograft	62.44±8.7*	92.71±6.4	30.27±4.8	<0.001
- Autograft	66.95± 5.0*	91.39±5.2	24.43±2.8	
TALS				
- Allograft	2.38±1.3**	5.70±1.4	3.32±1.1	0.010
- Autograft	2.36±1.0**	5.20±1.4	2.84±0.8	

LKSS: Lysholm knee scoring scale, TALS: Tegner activity level scale

- Between-group changes were compared using Student's t test.
- Bold p values denote significance.
- * There was a significant difference between the groups regarding the preoperative LKSS values (p=0.002).
- ** No significant difference was observed between the preoperative TALS values between the groups (p=0.956).



Figure 1: Preoperatif and Perioperative Images, Positioning of the patient (A), Arthroscopic imaging (B), Preparation of the graft (C), Prepared autograft (D), Placing the autograft (E), Placing U staple for tibial fixation (

allografts in retrospective cohort studies. Grassi et al. (17) Studies comparing hamstring autograft with allograft methods have been reported previously in the literature. Yang et al. (14) compared these two methods for ACL reconstruction in cohort design studies involving 175 patients. Although the allograft group showed increased laxity and immunologic response in the early postoperative period, both groups gave similar results in the long-term (mean one year) follow-up. Kaeding et al. (15) reported an increased risk of recurrent rupture in allografting compared with autografting in young adults who were followed-up for an average of 2 years. They found that the use of allografts was preferred by surgeons in relatively advanced level of injury and less active patients, with a reduction in the risk of recurrent ACL ruptures. Kim et al. (16) have shown that hamstring autografts showed

better maturation than tibialis anterior allografts in retrospective cohort studies. Grassi et al. (17) compared the surgical outcomes of graft selection in revision ACL reconstruction in their meta-analysis published in 2017. Autografts yielded better results in revision surgery with lower laxity and complication rates than allografts. However, allografts and autografts yielded similar results except for the irradiated allografts. The study results reported in the data vary according to the study population. In general, allografting methods shorten the surgery duration and make the rehabilitation easier. Lack of donor site morbidity is another disadvantage of autografting. In our center, we commonly use hamstring tendon graft and tibialis anterior allograft. We use the Lifeling Tissue Bank® brand tibialis anterior allograft, fresh frozen in compliance with the American Association of Tissue Banks standards,

approved by the Food and Drug Administration. Therefore we have compared these two methods in our study. According to our results, a significant improvement in LKSS and TALS values was observed in both graft groups after surgery compared with baseline, but when the change levels between groups were compared, the improvement in the allograft group was significantly higher. While an increase of 30.27 was observed in the allograft group for LKSS, an increase of 24.43 was observed in the autograft group. There was a mean increase of 3.32 in the allograft group and an increase of 2.84 in the autograft group.

Although different methods were described for femoral fixation, commonly used methods are endobutton and cross-pin methods. Price et al. (18) performed a randomized controlled trial comparing the endobutton and cross-pin methods in hamstring autografting. These two methods showed similar results during the 2 years of follow-up. The need for scoping for the endobutton application is a significant disadvantage of radiation exposure. For tibia fixation, the screw is an effective fixation material. Since there was noscopy in the operating room in our center and the cross-pin application showed very good stabilization, we used cross-pin for femoral fixation and screw-staple for tibia fixation in our patients. Bansal et al. (19) published a meta-analysis in 2017 to determine the risk of infection according to graft method after ACL reconstruction. They included 21 studies to compare hamstring or bone-patellar tendon-bone autograft after literature review. Allograft patients were excluded. Overall the infection risk was low in their report besides the infection rate was higher in the hamstring

autografting group. When we look at the complication rate between allograft and autograft groups, it is seen that allograft has less complication rate. Hemoglobin, postoperative pain, and limitation of knee flexion may develop in the donor area of autograft treated patients. These complications can affect postoperative functionality and rehabilitation process (18). In our study, complications were observed in 5 patients and the complication rate was 4.1%. Four patients developed superficial infection and were treated with antibiotic therapy. In one patient, deep tissue infection developed and was treated arthroscopically with early intervention. Although no specific test was used to evaluate the outcome of rehabilitation in our study, 6 patients who had autograft had pain, ROM limitation, prolonged and challenging rehabilitation program.

Limitations

We have some important drawbacks to this study. First, lack of the etiologic factors for the ACL rupture and time between the injury and operation is a limitation. The retrospective design is a limitation as well.

Conclusion

In the light of our results, both hamstring autografting and allografting methods seem to be effective in improving LKSS and TALS in ACL reconstruction. However, the improvement in the allograft group is more prominent than that of in the autograft group. However, in the autograft method, postoperative pain, donor-site morbidity, limitation in ROM can be seen and make the rehabilitation process challenging. Further studies comparing these two methods in prospective cohort designs are awaited

REFERENCES

1. Burnham JM, Wright V. Update on Anterior Cruciate Ligament Rupture and Care in the Female Athlete. *Clin Sports Med* 2017; 36:703-15.
2. Davies GJ, McCarty E, Provencher M, Manske RC. ACL Return to Sport Guidelines and Criteria. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2017..

3. Vundelinckx B, Herman B, Getgood A, Litchfield R. Surgical Indications and Technique for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Combined with Lateral Extra-articular Tenodesis or Anterolateral Ligament Reconstruction. *Clin Sports Med*. 2017; 36:135-53.
4. Karakoç Y, Atalay İB. The role of magnetic resonance imaging and clinical assessments in

predicting meniscal tear surgery. Eklem Hastalik Cerrahisi 2019; 30(2):85-90.

5. Muller B, Hofbauer M, Wongcharoenwatana J, Fu FH. Indications and contraindications for double-bundle ACL reconstruction. Int Orthop. 2013; 37:239-46.

6. Ozturk R. Do we have sufficient evidence of return-to-sports timing after anterior cruciate ligament reconstruction? Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences 2019; 27(3): 65-66

7. Atik OS. Autografts or allografts for anterior cruciate ligament reconstruction? Eklem Hastalik Cerrahisi. 2013; 24: 125.

8. Demirağ B, Ermutlu C, Aydemir F, Durak K. A comparison of clinical outcome of augmentation and standard reconstruction techniques for partial anterior cruciate ligament tears. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2012; 23:140-4.

9. Pujol N, Colombet P, Cucurulo T et al. French Arthroscopy Society(SFA). Natural history of partial anterior cruciate ligament tears: a systematic literature review. Orthop Traumatol Surg Res. 2012; 98: S160-4.

10. Freedman KB, D'Amato MJ, Nedeff DD, Kaz A, Bach BR Jr. Arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a metaanalysis comparing patellar tendon and hamstring tendon autografts. Am J Sports Med. 2003; 31: 2-11.

11. Ulucaköy, C., Yapar, A., Vural, A., Özer, H. Is iliac autogenous graft augmentation in medial open wedge high tibial osteotomies superior to no augmentation in terms of bone healing? Joint Diseases and Related Surgery, 2020; 31(2), 360.

12. Çelik D, Coşkunsu D, Kiliçoğlu O. Translation and cultural adaptation of the Turkish Lysholm knee scale: ease of use, validity, and reliability. Clin Orthop Relat Res. 2013; 471:2602-10.

13. Briggs KK, Kocher MS, Rodkey WG, Steadman JR. Reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm knee score and Tegner activity scale for patients with meniscal injury of the knee. J Bone Joint Surg Am. 2006; 88: 698-705.

14. Yang R, Deng H, Hou J, et al. Comparison of Knee Stability and Synovial Fluid Alterations in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction With a Hamstring Autograft or an Allograft. Orthopedics. 2017; 40: e892-e897.

15. Kaeding CC, Pedroza AD, Reinke EK, Huston LJ, Hewett TE, Flanigan DC; MOON Knee Group, Spindler KP. Change in Anterior Cruciate Ligament Graft Choice and Outcomes Over Time. Arthroscopy. 2017; 33:2007-14.

16. Kim SG, Kim SH, Kim JG, Jang KM, Lim HC, Bae JH. Hamstring autograft maturation is superior to tibialis allograft following anatomic single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017

17. Grassi A, Nitri M, Moulton SG, et al. Does the type of graft affect the outcome of revision anterior cruciate ligament reconstruction? a meta-analysis of 32 studies. Bone Joint J. 2017; 99-B: 714-23

18. Price, J. S., Till, S. H., Bickerstaff, D. R., Bayliss, M. T., Hollander, A. P. Degradation of cartilage type II collagen precedes the onset of osteoarthritis following anterior cruciate ligament rupture. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1999; 42(11), 2390-2398.

19. Bansal A, Lamplot JD, VandenBerg J, Brophy RH. Meta-analysis of the Risk of Infections After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction by Graft Type. Am J Sports Med. 2017 .

Corresponding author e-mail: onkoorto@outlook.com

Orcid ID:

Yaman Karakoç 0000-0002-8804-0140

Emre Özcanlağan 0000-0003-4703-3734

Doi: 10.5505/aot.2021.46873

Olgu Sunumu

Brenner Tumor of the Ovary Presented with Massive Acid and Mixed with Peritonitis Carcinomatosis

Masif Asit ile Prezente Olan ve Peritonitis Karsinomatoza ile Karışan Overin Brenner Tümörü

Mehmet Furkan Sağdıç¹, Mete Can Ateş², Bülent Aksel³¹SBÜ Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Ana Bilim Dalı, Konya³SBÜ Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Brenner tümörleri genellikle küçük olup asemptomatiktir ve tesadüfi olarak bulunurlar. Büyük tümörler palpabl kitle ya da ağrı gibi pelvik kitlelerin klinik bulgularını gösterirler. Klinik olarak görüntüleme yöntemlerinde birçok patoloji ile karışabilir. Örneğin; fibroma-tekoma gibi over tümörleri veya diğer overyan tümörlerle, tip 7 myom (saplı subseröz myom), kist hidatik, gastrointestinal sistem (gis) mezenkimal tümörleri, diğer gis neoplazileri vb. Görüntüleme yöntemlerinden biri olan bilgisayarlı tomografilerde (BT) solid komponent ve kalsifikasyon (geniş ve şekilsiz olabilmekte) içermesi haricinde, genellikle spesifik bulgulara sahip değildir(10). Görüntüleme yöntemleri, tümör boyutuyla beraber tümörün lokalizasyonunu belirlememizde ve cerrahi yaklaşımımızda katkıda bulunurlar. Overin nadir tümörlerinden olan Brenner tümörünün preoperatif teşhisindeki zorluk karın içi diğer patolojilerle karışabilmesine sebep olmaktadır. Bu yüzden tanı için her zaman diagnostik yöntemler (laparoskopi, ultrason eşliğinde biyopsi vs.) ya da açık cerrahi prosedürler ile histopatolojik değerlendirme gereklidir. Vakamızın tomografi raporunda ayırıcı tanıda birden fazla patoloji ve yaygın asit görünümü belirtildiğinden ayırıcı tanıda diagnostik laparoskopi ön plana alındı. Vakamız geniş kistik alanlar içeriyordu bu sebeple masif asit ve over ca ile karıştı. Diagnostik laparoskopi ile ayırıcı tanıya varılabildi. Genç hastalarda bu tip patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, Brenner tümörü, Peritonitis karsinomatosa

ABSTRACT

Brenner tumors are usually small, asymptomatic, and found incidentally. Large tumors show clinical signs of pelvic masses such as palpable mass or pain. Clinically, it can be confused with many pathologies in radiological imaging such as fibroma, tecoma or other ovarian tumors, type 7 myoma (stalked subserous myoma), hydatid cyst, gastrointestinal (GI) mesenchymal tumors, and other GI neoplasms. In computed tomography scans (CTs), they usually do not have specific findings except that they contain solid components and calcification (which can be large and amorphous) (10). Imaging methods help us to determine the location of the tumor together with tumor size, and our surgical approach. The difficulty in pre-operative diagnosis of Brenner tumor, which is one of the rare tumors of the ovary, causes it to be confused with other intra-abdominal pathologies. Therefore, it is required to evaluate them histopathologically with diagnostic methods (laparoscopy, ultrasound-guided biopsy, etc.) or open surgical procedures. Since more than one possible pathologies and diffuse ascites appearance were stated in the CT report of our case, diagnostic laparoscopy was preferred for differential diagnosis. The mass in our case contained large cystic areas, so it was confused with massive acid and ovarian cancer. Diagnosis achieved through diagnostic laparoscopy. These pathologies must be considered in young patients.

Keywords: Over cancer, Brenner tumor, peritonitis carsinomatosis

Giriş

Transizyonel hücreli over tümörleri olarak da bilinen Brenner tümörleri, ovaryan epitelden köken alır ve benign ovaryan epitelyal tümörlerin yaklaşık %5'ini oluştururlar. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Brenner tümörlerini benign, borderline ve malign olmak üzere 3 sınıfa ayırmıştır(1). Bu tümörlerin büyük kısmı (%95) benign sınıfında yer alırken, %5'i borderline, %1'den azı maligndir(2). Brenner tümörlerinde ilk vaka MacNaughton-Jones tarafından 1898 yılında bildirilmiş ancak ilk defa 1907 de Fritz Brenner tarafından tanımlanmıştır(3). Bu tümörler genellikle küçük kistler içeren solid yapılar olup, bazen büyük kistik oluşumlarla karşımıza gelebilmektedir. Tipik olarak unilateral tümörler olup, bu hastaların önemli bir kısmı tesadüfi olarak saptanmaktadır (1). Büyük tümörlerde çoğu zaman malignite ya da müsinöz kistadenom gibi overin diğer tümörleri ile birlikteliği beklenmektedir. Brenner tümörleri hormonal olarak inaktif olmalarına rağmen literatürde steroid hormon üreten Brenner tümörleri bildirilmiştir. Yine kadınların %4-14'ünde endometrial hiperplazi ile eşlik etmektedir (4, 5). Bu tümörlerin klinik prezentasyonları gastrointestinal sistem tümörleri, myom ve diğer over tümörleri vs. ile karışabileceğinden preoperatif teşhisinde klinik muayenenin iyi yapılması ve görüntüleme yöntemlerinden yardım alınması önemlidir.

Olgu sunumu

24 yaşında kadın hasta asit etiyojisi araştırılması amacı ile hastanemize yönlendirildi. Ek hastalığı, ilaç kullanım hikayesi, geçirilmiş operasyonu ve doğum öyküsü yoktu. Dış merkezde yapılan USG'si batın içerisinde yaygın 15cm'ye ulaşan serbest sıvı olarak raporlanmıştı. Hastanın tümör belirtileri; CA-125:41,3; CA-19-9: 188,9 yüksek olarak görüldü. Çekilen ıv kontrastlı bilgisayarlı tomografisinde batın içerisinde en geniş yerinde 15cm'ye ulaşan serbest sıvı, sol over lojunda 42x43mm boyutunda, içerisinde milimetrik boyutta kalsifikasyonların ve yer yer nekroz alanlarının izlendiği santralinde kistik patern gösteren kitle lezyonu (sol over

seröz adenoca?), batın sağ üst kadranda 52x69mm boyutunda batın sağ alt kadranda 57x49mm boyutunda ve komşuluğunda 25x24mm boyutunda içerisinde yer yer septasyonların bulunduğu bir kısmının cidarında noduler kalsifikasyonlar izlenen kitle lezyonu (psödomiksoma peritonei?, kist hidatik?, mezenşimal tumor?) izlendi. Hastanemizde uygulanan üst gis endoskopisi normal olarak raporlanmıştı ve kolonoskopisinde sigmoid kolona dıştan bası mevcuttu diğer segmentler normal olarak izlendi. Hastanemizde alınan batın sitolojisi benign olarak raporlanması üzerine hastaya diyagnostik laparoskopi planlandı. Eksploasyonda asit izlenmedi. Tüm batını dolduran yaklaşık 15x20 cm sağ overde solid komponenti de bulunan kistik oluşum izlendi. Sol overde makroskopik olarak teratom ile uyumlu 4x3 cm kistik oluşum izlendi. Batın içi bulaş olmaması amacıyla operasyona açık olarak devam edilmesine karar verildi. Pfannenstiel insizyon ile batına girildi. Sağ over kaynaklı olduğu izlenen solid ve kistik komponentler içeren kitlesel lezyon batın dışına alındı. Etrafına kompresler serilerek kist içeriği aspire edildi. Ardından sağ infundibulopelvik ligament ve sağ ligamentum ovarii proprium tutuldu, bağlandı kesildi. Sağ salpingooferektomi yapıldı. Ardından sol overde mevcut kistik oluşum açılarak içerisinde mevcut kıl ve kist içeriği boşaltıldı. Kist duvarıyla beraber eksize edilerek kistektomi uygulandı. Asit sitolojisi alındı. Hastanın postoperatif patolojisi sağ over brenner tümörü ve sol overden eksize edilen kist patolojisi matür kistik teratom olarak raporlandı. Operasyona ait batın sitolojisi benign olarak raporlandı. Hastada post-op dönemde komplikasyon izlenmedi. Post-op 3.gününde taburcu edildi.

Tartışma

Over yüzey epitelyum tümörleri, overin en sık rastlanan tümörleridir. Kendi içinde benign, borderline ve malign olarak alt gruplara ayrılırlar. Bu epitelyal tümörler içinde en nadir görülenlerinden biri overin Brenner tümörleridir. Brenner tümörlerinin kökeni net



Resim 1. Kitlenin operasyon görüntüsü

olarak bilinmemektedir. Bu tümörler için en yaygın kabul edilen teori over yüzey epitelinin metaplazisi veya pelvik mezotelde transizyonel hücre metaplazisine bağlı olarak tümör hücrelerinin ortaya çıkması şeklinde olmuştur(6). Bu tümörler her yaşta görülebilmekle beraber çoğunluğu 3. ve 7. dekatlar arasında görülmekte olup en sık 5. dekatta görülmektedir (7). Overlerdeki birçok yüzey epitelyum neoplazisinin ortak bulgularından biri radyolojik çalışmalarda görülebilen kistik değişikliklerin olmasıdır. Brenner tümörleri mikrokistik olarak da tanımlanan genellikle küçük kistik yapıya sahiptir (8). Geniş kistik alanlar genellikle borderline veya malign Brenner tümörleri ile ilişkilidir ve benign Brenner tümöründe büyük, kabaca görülebilen kistik yapıyla karşılaşmak çok nadirdir. Benign Brenner tümörlerinde geniş kistik yapının en sık ortak sebebi müsinöz kistik bir tümör varlığıyla ilişkili olmasıdır(9). Overin yüzey epitelinin neoplazilerinde kalsifikasyonlar görülebilmektedir. Bu da radyolojik olarak saptanabilmektedir.

Brenner tümörleri genellikle küçük olup asemptomatiktir ve tesadüfi olarak bulunurlar. Büyük tümörler palpabl kitle ya da ağrı gibi pelvik kitlelerin klinik bulgularını gösterirler. Klinik olarak görüntüleme yöntemlerinde fibroma-tekoma gibi over tümörleri veya

diğer ovaryan tümörlerle, tip 7 myom (saplı subseröz myom), kist hidatik, gastrointestinal sistem (gis) mezenkimal tümörleri, diğer gis neoplazileri vb. ile karışabilir. Görüntüleme yöntemlerinden biri olan bilgisayarlı tomografilerde (BT) solid komponent ve kalsifikasyon (geniş ve şekilsiz olabilmekte) içermesi haricinde, genellikle spesifik bulgulara sahip değildir(10). Görüntüleme yöntemleri, tümör boyutu ve tümör miktarıyla beraber tümörün lokalizasyonunu belirlememizde ve cerrahi yaklaşımımızda katkıda bulunurlar.

Overin nadir tümörlerinden olan Brenner tümörünün preoperatif teşhisindeki zorluk karın içi diğer patolojilerle karışabilmesine sebep olmaktadır. Bu yüzden tanı için her zaman diagnostik yöntemler (laparoskopi, ultrason eşliğinde biyopsi vs.) ya da açık cerrahi prosedürler ile histopatolojik değerlendirme gereklidir. Vakamızın tomografi raporunda ayırıcı tanıda birden fazla patoloji ve yaygın asit görünümü belirtildiğinden ayırıcı tanıda diagnostik laparoskopi ön plana alındı. Vakamız geniş kistik alanlar içeriyordu bu sebeple masif asit ve over kanseri ile karıştı. Diagnostik laparoskopi ile ayırıcı tanıya varılabildi. Genç hastalarda bu tip patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Referanslar

1. Zheng R, Heller DS. Borderline Brenner tumor: a review of the literature. Archives of

pathology & laboratory medicine. 2019;143(10):1278-80.

2. Aslan F, Paksoy S, Altun E. Overin benign brenner tümörü: rastlantisal bir tani. Balikesir Medical Journal. 2017;1(1):9-14.
3. Lakshmi Vemavarapu M, Houda Alatassi, MD1, and Mana Moghadamfalahi, MD1. Unusual Presentation of Benign Cystic Brenner Tumor With Exuberant Psammomatous Calcifications. International Journal of Surgical Pathology. 2011;19(1):120-2.
4. Yamamoto R, Fujita M, Kuwabara M, Sogame M, Ebina Y, Sakuragi N, et al. Malignant Brenner tumors of the ovary and tumor markers. Japanese journal of clinical oncology. 1999;29(6):308-13.
5. Gezginç K, Karatayli R, Yazici F, Acar A, Celik C, Çapar M, et al. Malignant Brenner tumor of the ovary: analysis of 13 cases. International journal of clinical oncology. 2012;17(4):324-9.
6. Tsikouras P, Galazios G, Romanidis K, Pinidis P, Liberis A, Giatromanolaki A, et al. Brenner tumour of the ovary--an incidental histological finding. European Journal of Gynaecological Oncology. 2016;37(2):267-9.
7. Eble JN, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs: IARC; 2003.
8. Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract: Springer Science & Business Media; 2013.
9. Baker PM, Young RH. Brenner tumor of the ovary with striking microcystic change. International journal of gynecological pathology. 2003;22(2):185-8.
10. Moon WJ, Koh BH, Kim SK, Kim YS, Rhim HC, Cho OK, et al. Brenner tumor of the ovary: CT and MR findings. Journal of computer assisted tomography. 2000;24(1):72-6.

Corresponding author e-mail: m.f.sagdic@gmail.com

Orcid ID:

Mehmet Furkan Sağdıç 0000-0002-3598-1625

Mete Can Ateş 0000-0002-7977-2526

Bülent Aksel 0000-0002-2498-664X

Doi: 10.5505/aot.2021.05657

Özgün Çalışma

Hodgkin Lymphoma Treatment; What Has Changed in the Last 30 Years

Hodgkin Lenfoma Tedavisi; Son 30 Yılda Neler Değişti

Mehmet Faik Çetindağ
Medipol Mega Üniversite Hastanesi İstanbul

ABSTRACT

Introduction: In this study, based on the Hodgkin lymphoma thesis made in 1990, current developments in Hodgkin lymphoma diagnosis, imaging and treatment are examined with case samples. Changes in treatment indication in the last 30 years, shrinkage in radiotherapy treatment areas and radiotherapy dose reductions are evaluated comparatively, taking into account historical processes.

Methods: The demographic and clinical characteristics of the patients whose treatment was completed in the radiotherapy clinic of Ankara Numune Hospital between 1985-1990 will be summarized and the current imaging methods and treatment approaches at that time are compared with current approaches.

Results: The data of 60 cases treated with the diagnosis of Hodgkin lymphoma in Ankara Numune Hospital between 1985-1990 are analyzed. The median age was 31. Histologic types and stages are distributed evenly between the groups. The initial involvement areas are such that; 34 cases start in the cervical-supraclavicular region (56%), eight in inguinofemoral (13%), seven in axillary (11%), five in mediastinal (8.2), three in the abdominal (5.3%), two in the tonsillar (3%), one in primary cerebral. Diseases that initiated under the diaphragm were 18% of the total. Mixcellular type constituted the most common group. In the 1980s, the standard treatment method for Stage IA and II A Hodgkin lymphoma was Sub Total Lymphoid Irradiation (Mantle, Inverted Y). In this period, the most advanced technique used in Hodgkin lymphoma imaging was Bi-Pedal Lymphangygraphy, while FDG PET-CT is the primary imaging method today. In this study, the number of recurrent patients is to be found 6 out of 58 who received radiotherapy. Four of them were outside the field, and two were within.

Discussion and conclusion: The excessive number of out of field recurrences, side effects such as growth and development retardation, cardiac problems, and increase in secondary cancers caused (especially in the childhood age group) by wide-field radiotherapy applications; led researchers to seek new treatment modalities. Nowadays, applications of radiotherapy with reduced size and decreased dose combined with better chemotherapy practices. While improvements in both chemotherapy and radiotherapy techniques have increased the 5-year life above 90%, morbid side effects have remained anecdotal in historical articles.

Keywords: Hodgkin lymphoma, radiotherapy, chemotherapy

ÖZET

Giriş ve amaç: Bu çalışmada 1990 yılında yapılmış Hodgkin lenfoma tezinden yola çıkılarak günümüzde HL tanı, görüntüleme ve tedaviindeki güncel gelişim vaka örneklemeleri ile incelenecektir. Son 30 yıldaki tedavi endikasyonu değişimleri, radyoterapi tedavi alanlarındaki küçülmeler ve radyoterapi doz düşümleri tarihsel süreçler dikkate alınarak karşılaştırmalı olarak değerlendirilecektir.

Yöntem ve gereçler: Yazarın 1985- 1990 yılları arasında Ankara Numune Hastanesi Radyoterapi Kliniğinde tedavisi tamamlanan hastaların demografik ve klinik, özellikleri özetlenecek ve o tarihteki güncel görüntüleme yöntemleri ve tedavi yaklaşımları, günümüzdeki yaklaşımlarla kıyaslanacaktır.

Bulgular: 1985-1990 yılları arasında Ankara Numune Hastanesinde Hodgkin lenfoma tanısı ile tedavi edilen 60 vakanın verileri incelenmiştir. Ortanca yaş 31 olarak bulundu. Evre ve histolojik tip grupları arasında eşit olarak dağılmıştı. Başlangıç tutulum alanları; servikal-supraklavikular bölge 34 vaka (% 56), inguinofemoral 8 vaka (%13), aksiller 7 vaka (%11), mediastinal 5 vaka (%8,2), abdominal 3 vaka

(% 5,3), tonsil 2 vaka (%3), primer beyin 1 vaka olarak görüldü. Diafram altı başlayan vakalar totalin % 18 lik bölümüydü. Miks sellüler tip en çok görülen gurubu oluşturdu. Bin dokuz yüz seksenli yıllarda Evre IA ve II A Hodgkin lenfoma da standart tedavi şekli Sub Total Lenfod Işınlama (Mantle, Inverted Y) idi. Bu dönemde Hodgkin lenfoma görüntülemesinde kullanılan en gelişmiş yöntem Bi-Pedal Lenfanjigrafi iken günümüzde FDG PET-CT primer görüntüleme yöntemidir. Bu çalışmada radyoterapi alan 58 hastanın 6 sında yinleme olmuştur. Yinelemelerin 4 ü alan dışı, 2 si alan içi olarak raporlanmıştı **Tartışma ve sonuç:** Alan dışı nükslerin fazlalığı ve geniş alan radyoterapi uygulamalarının özellikle çocukluk yaş grubunda oluşturduğu büyüme gelişme gerilikleri, kardiyak sorunlar, ikincil kanserlerin artışı gibi yan etkiler araştırmacıları yeni tedavi şekilleri aramaya yöneltmiştir. Günümüzde giderek boyut olarak küçülmüş ve dozu azaltılmış radyoterapi uygulamaları iyi kemoterapi uygulamaları ile eşleştirilmiştir. Hem kemoterapideki iyileşmeler hem de radyoterapi tekniğindeki gelişmeler 5 yıllık yaşamı %90 seviyelerinin üzerine çıkarırken morbid yan etkiler tarihsel makalelerde anekdot olarak kalmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, radyoterapi, kemoterapi

Giriş:

Bu çalışmada 1990 yılında yapılmış uzmanlık tezi temel alınarak, aynı yazarın tarihsel süreç içerisinde Hodgkin lenfoma (HL) radyoterapi (RT) uygulamalarındaki gelişimi irdelenecektir. HLRT uygulamaları geniş alanlardan; [Total Lymphoid Irradiation (TLI), Sub-Total Lymphoid Irradiation (STLI), (Extended Mantle, Mantle, Inverted Y, para-aortik+ dalak)], dar alanlara; (Involved Field (IFRT), Involved Site RT (ISRT), Involved Lymph Node RT (ILNRT)] evrim geçirmiştir. Immunofenotipik özelliklerin rutine girmesi ile 4 alt tipi olan klasik sınıflamaya; (Lenfosit fakir, lenfosit zengin, nodüler sklerozan, miksellüler), ek CD 30 – CD 45, CD 45 + CD 20 + CD 79a + özelliklere sahip ikinci bir grup; (nodüler lenfosit baskın HL) eklenmiştir. Klasik HL’da bugün için kabul edilen tedavi kemoterapi (KT) sonrasında ISRT ve INRT ile sınırlanmıştır. Nodüler lenfosit baskın HL sadece RT ile tedavi edilebilir. HL’nın önceden tahmin edilebilir bir şekilde sıralı lenf nodu bölgelerini tutacağı varsayımından hareketle, geçmişte evre IA ve IIA hastalar KT almadan sadece TLI veya STLI ile tedavi edilmişlerdir. Günümüzde HL %90’ların üzerinde kür şansına sahip olup yeni çalışmalar kür şansını artırmaktan çok yan etki ve toksisiteyi azaltmak üzerine bina edilmektedir (1-4). Çocukluk çağında radyoterapinin geri dönüşü olmayan hasarlara, büyüme gelişme geriliklerine ve ikincil kanserlere yol açacağı bilindiğinden düşük doz RT ile kemoterapi kombinasyonları

erişkin yaş grubuna göre çocukluk yaş grubunda çok daha erken yol almıştır.

Bulgular:

Yazarın 1990 yılında yaptığı bitirme tezinde 1985-1990 yılı arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tedavi edilen HL tanılı 60 hasta incelenecektir. Hastaların 23’ü kadın ve 37’si erkek idi. Erkek kadın oranı 1.6/1 olarak bulundu. Yaş dağılım grafiğindeki pik 20-30 yaş grubunda görüldü (vakaların %21) ve ortanca yaş 31 olarak bulundu. Dikkati çeken diğer bir grup 0-10 yaş grubu idi. Tüm vakaların %10’u bu grup içinde yer aldı. 30-40 yaş grubu %16 ve diğer dekatlarda 60 yaşına kadar %7-10 arasında dengeli bir şekilde dağılmıştı. Histopatolojik dağılım önemli bir özellik arz etmemektedir. Miksellüler tip %27, lenfosit zengin tip %21,6, nodüler sklerozan tip %21,6 ve lenfositten fakir tip %7 oranında yer almaktadır. Lenfosit fakir tip erkeklerde 6/1 oranında bariz şekilde fazla idi. Vakaların evrelere göre dağılımı Evre I %21, Evre II %30, Evre III %21,6, Evre IV %26,6 olarak bulundu. Vakaların 12’sinde B semptomları saptandı (%29). İleri evrelerde B semptomları daha sıklıkla görüldü. İleri evrede erkek kadın oranı 13/3 gibi dikkat çekici idi. Tutulum ve başlangıç bölgeleri incelendiğinde servikal-supraklavikular bölge 34 vaka (%56), inguinofemoral 8 vaka (%13), aksiller 7 vaka (%11), mediastinal 5 vaka (%8,2), abdominal 3 vaka (% 5,3), tonsil 2 vaka (%3), primer beyin bir vaka olarak görüldü. Diafram altı



Şekil 1 Bipedal lenfanjiografi ile Hodgkin lenfoma pelvik-paraaortik tutulumu

başlayan vakalar totalin % 18'lik bölümünü oluşturdu ve miksellüler tip baskın olarak bu grupta yer aldı. Noduler sklerozan tip vakaların %23'ünü oluşturdu ve primer mediastinal başlangıçlı olması dikkat çekici idi. Organ tutulumları irdelendiğinde dalak 11 vaka (%18,4), akciğer 7 vaka (%11,6) karaciğer 5 vaka (%8,4), kemik iliği 2 vaka (%3,3), kemik metastazı, tiroid invazyonu ve beyin tutulumu birer vakada izlenmiştir. 1985-1990 yılları arasında en değerli evreleme yöntemi olarak bipedal lenfanjiografi (Şekil 1), evreleme laparotomisi ve karaciğer dalak sintigrafileri kullanılmakta iken komputeze toraks ve abdominal tomografilere ulaşmak çok sınırlı vakalarda mümkün olmakta idi. Akciğer tutulumunda toraks tomografileri ve ön arka ve yan akciğer grafileri yararlı olmuştur. Dalak tutulumu 3 vakada evreleme laparotomisi ile histopatolojik olarak, 2 vakada karaciğer-dalak sintigrafisi yardımı ile konulmuştur. Karaciğer tutulumları da sintigrafi, ultrason, laparotomi ve tomografi bulgularıdır. Tiroit ve beyin tutulumları histopatolojik tanıdır. 60 hastanın 58'ine RT uygulanmıştır. 27 vaka sadece RT ile tedavi edilirken (%50), 23 vaka çeşitli KT kombinasyonları ile birlikte RT almıştır (%43). Radyoterapi dozu 13-40 Gy

Skor	Pet/CT sonucu
1	Tutulum yok (no uptake)
2	Tutulum ≤ mediasten
3	Tutulum > mediasten < karaciğer
4	Tutulum karaciğerden hafifçe fazla
5	Tutulum karaciğerden oldukça fazla ve/veya yeni lezyon varlığı

Tablo 1 PET/CT Deauville kriterleri

arasında değişmekte olup ortalanca 36 Gydir. Kalan 2 vaka sadece KT almıştır. TLI olarak kabul edilen vakaların büyük kısmı patchwork (yama işi) olarak bilinen küçük birçok alanın toplamı şeklinde uygulanmıştır. TLI yapılan vaka sayısı 9 dur. Tutulmuş alan ve dalak ışınlaması yapılan vaka sayısı 32'dir. 12 vakada mantle, 5 vakada ters Y tedavi şekli uygulanmıştır. Kemoterapi uygulanan hastalarımızda 3 MOOP, 17 COPP, 4 ABVD protokolü uygulanmıştır.

Erken yan etkiler 15 vakada ciddi nötropeni, 7 vakada II. derece radyodermatit, 3 vakada ciddi enfeksiyon, 2 vakada varisella zoster (zona) enfeksiyonu, bir vakada yaygın herpetik lezyonlar, bir vakada özafajit, olarak raporlanırken; geç yan etkiler bir vakada periferik sinir paralizi, bir vakada lösemik transformasyon, bir vakada testiste kronik lenf ödem, bir vakada malign lenfoma dönüşümü olarak kayda alındı. Lösemik dönüşüm olarak raporlanan hasta RT almamıştı ve ABVD KT'sinin 8. ayında bu dönüşüm gerçekleşti ve hasta kaybedildi. Transfüzyon gerektiren hasta sayısı 8 olup kombine tedaviler sırasında 3 hasta enfeksiyon sonucu kaybedilmiştir. Servikal, mediasten ve aksilla tutulumlu bir hastamız 20 haftalık gebe idi. Tüm batin kurşun koruması ile tutulmuş alan 13 Gy uygulandı. Yapılan hesaplamada fetüs dozunun 2 cGy altında olduğu belirtildi.

Hastalık yinelemesi görülen 6 hastanın 4 ünde nüks alan dışı ve 2 sinde alan içi idi. Nüks görülen hastaların 2'si akciğer komplikasyonlarından, 1'i ise yaygın HL tutulumu ve çoklu organ yetmezliğinden kaybedilmiştir. Diğer 3 vaka değişik tedavi modaliteleri ile tekrar remisyona girmiştir.

Risk faktörleri	GHSB	EORTC	NCCN
Yaş		> = 50	
Histoloji			
ESR ve B semptomları	>50 eğer A semptom var ise; >30 eğer B semptom var ise	>50 eğer A semptom var ise; >30 eğer B semptom var ise	>50 veya herhangi bir B semptom varlığı
Mediastinal kitle genişliği	MMR (mediastinal kitle oranı) >0,33	MTR (mediastinal torasik oran, genellikle en geniş yer T5-60) > 0,35	MMR > 0,33
Nodal tutulum sayısı	>2	>3	>3
Ekstra lenfatik tutulum	Herhangibiri nin varlığı		
Büyük hacimli tümör			>10 cm

Tablo 2 Klasik HL kötü prognoz risk faktörleri. GHSB, EORTC, NCCN çalışma grupları

Hasta izlemi ortalama 30 ay idi (en az 2 ay en fazla 72 ay). İzlem sırasında 10 hasta yaşamını yitirdi (%16,6). Halen tedavileri devam eden 3 vaka dışında 47(%78,3) hasta remisyondadır.

Tanı ve Görüntüleme:

HL tanısı eksizyonel biopsi (tercih edilir) veya kor biopsi ile konabilir. İnce iğne aspirasyon biopsisi yetersizdir(1-4). Tanı konulduktan sonra tüm ilgili branşların hastayı birlikte görüp değerlendirmeleri gerekir. Ulaşılabiliirse kontrastlı tomografilerin yanı sıra PET/CT ve özel durumlarda PET/MRG, mümkünse radyolojik kalite standartlarında kontrastlı BT ve MRG ile birlikte elde edilmelidirler. PET/CT için Deauville kriterleri Tablo 1 de verilmiştir (Tablo 1 PET/CT Deauville kriterleri). Bu kriterlere HL ile uğraşan hekimlerin aşina olması gerekmektedir. İlk görüntülerin radyoterapi planlama pozisyonlarında elde edilmesi kemoterapi sonrası tutulmuş alan ve lenf nodlarının planlama tomografisi ile yapılacak

füzyonlarında kolaylık ve tedavi alan doğruluğu sağlayacaktır. Bunun için klinikler arası iyi koordinasyon ve işbirliği içinde protokoller hazırlaması şarttır. İyi fizik muayene yapılmalı, B semptomları sorgulanmalı, KCFT, LDH, CBC rutin olarak istenmelidir. Özellikle doğurganlık çağı öncesi vakalarda fertilitiyi koruyucu aktif ve pasif önlemler alınmalı ve hasta ve hasta sahipleri konu hakkında açık ve detaylı olarak bilgilendirilmelidir (5).

Risk Faktörleri:

Erken evre (I ve II) HL risk faktörlerinin tanımı üzerine tam bir konsensus olmamasına karşın üç ana çalışma grubu, GHSB (German Hodgkin Study Group), EORT (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), NCCN (National Comprehensive Cancer network) ufak tefek ayrımlarla HL hastalarını daha kolay tedavi edilebilir (favorable) ve tedaviye daha dirençli grup (unfavorable) olarak ikiye ayırmışlardır. Tablo 2 de gösterilmiştir.

	Ann Arbor	EORTC	GHS
Sağ servikal /supraklavikular alan			
Sağ infaklavikular / subpektoral alan			
Sağ aksilla			
Sol servikal /supraklavikular alan			
Sol infaklavikular / subpektoral alan			
Sol aksilla			
Mediasten			
Sağ hilus			
Sol hilus			
Toplam	9	5	5

Tablo 3 Lenf nodu bölgelerinin çeşitli çalışma gruplarına göre ayrışması

İleri evre hastalıkta kullanılan IPS (International Prognostic Score) skoru sisteminde her bir faktör 1 sayısı kabul edilerek hesaplanır (6);

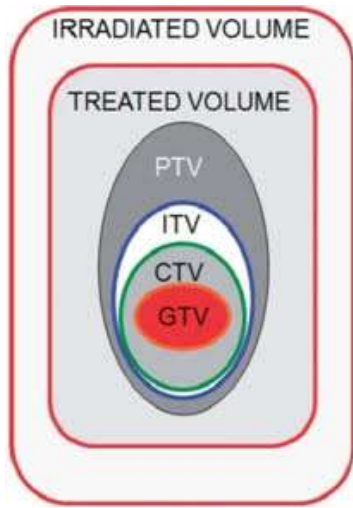
- Albümin < 4 g/dl,
- Hemoglobin <10.5 g/dl,
- Erkek cinsiyet,
- Yaş >= 45,
- evre 4 hastalık,
- lokosit sayısı > 15000,
- Lenfosit sayısı > 600 veya beyaz küre sayısının % 8 inden az olması

Lenf nodu bölge tanımlarında da Ann Arbor sınıflaması ve EORTC ve GHS arasında farklılıklar vardır. EORTC infraklavikular ve subpektoral alanları aksillaya dahil ederken, GHS bu alanları servikal bölgeye dahil ediyor. Hem EORTC hem de GHS hiler lenf nodlarını ayrı alan olarak belirtmeyip tek mediasten bölgesi tanımlıyor(1-4) Tablo 3.

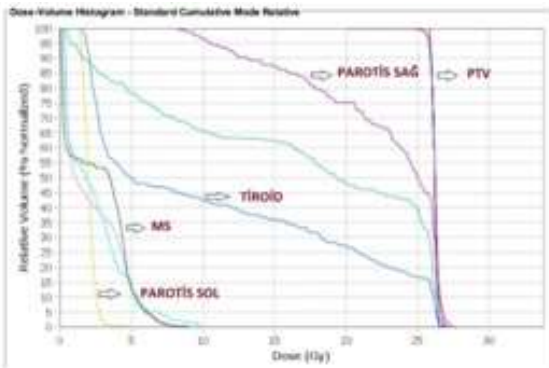
Tedavi şekilleri:

İki boyutlu RT:Üç boyutlu planlamalar öncesi konvansiyonel simülatör cihazları ile kemik referans noktaları üzerinden yapılan alan belirlemeleri ile uygulanan RT. Doz ölçümleri santral aks denilen tek merkez noktada yapılır ve tümörde oluşan doz değişimleri tahminen bilinirdi.

3-D Konformal: Radyoterapi: Konformal kelime anlamı saran sarmalayan demektir. Radyoterapi hedef hacimleri ICRU 62 de tanımlanmıştır. (Şekil 2) Tomografi cihazlarının RT planlama alanına girmesi ile tümör hacimleri daha iyi belirlenip çok alanlı tedavi planlamaları sayesinde target hacimler daha iyi kapsanır olmuşlardır. Bu planlamalarda 3-boyutlu olarak reçete edilen dozun hedef hacmi kapsayıp kapsamadığı Doz Volüm Histogramları (DVH) denilen bir eksen de hedef ve kritik organ hacmini diğer eksen de dozu gösteren iki boyutlu grafiklerde izlenebilirler. (Şekil 3) Konformal tedavi tekniği ile 1,8x12 frk da 21,6 Gy ışınlanan hastanın Doz Völüm Histogramı. ISRT-Involved Site RT, YART: Yoğuluk Ayarlı RT IG-IMRT: Image Guided Intensity Modulated RT) Yoğuluk Ayarlı Radyoterapi (YART-IMRT): Çoklu alanların optimizasyonu sayesinde target volümler çok daha iyi kapsanırken kritik organ dozları da istenilen düşük seviyelerde tutulabilmektedir. Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (IGRT): Tedavi edilen bölgenin her tedavi seansı öncesi elde edilen üç boyutlu görüntüleri ile planlamadan gelen görüntüler karşılaştırılarak eşleştirme yapıp tedavinin doğru hedeflere

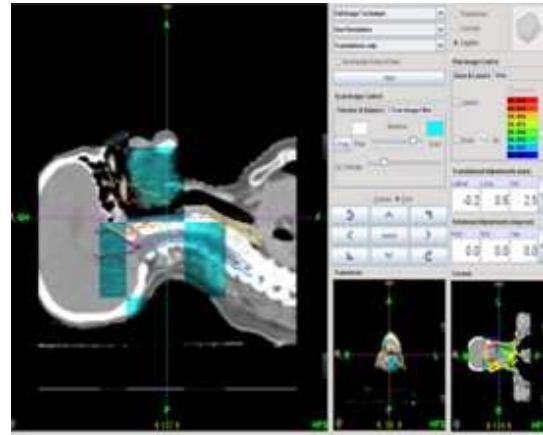


Şekil 2. ICRU 62 de tanımlanan hedef hacimler
GTV: Gros Tümör Volüm, CTV: Klinik Target
Volüm, ITV: İnternal Target Volüm, Planlanan
Target Volüm, TV: Tedavi Edilen Volüm, IR:
Işınlanan Volüm

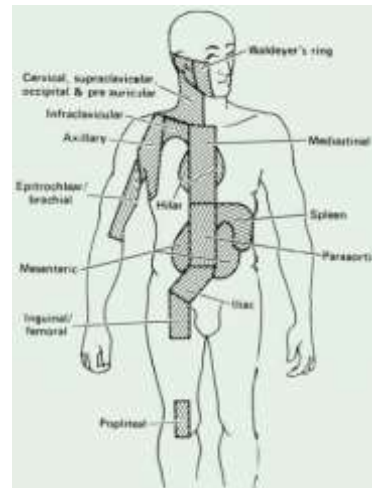


Şekil 3 Erken evre HL tutulmuş alan sağ boyun
YART (IG-IMRT)

yönlendirebilmesi işlemidir. (Şekil 4)
Radyoterapi planlamalarının doğru bir şekilde yapılabilmesi için tanı anında elde edilmiş olan PET/CT, kontrastlı boyun, torakal ve tüm batın tomografileri şarttır. Bu görüntüler steroid bile başlanmadan, mümkünse radyoterapi planlamalarına benzer pozisyon verilerek elde edilmelidir. Evreleme aşamasında PET/BT'nin tartışmasız üstünlüğü vardır (8-11). Tedavi eden ve görüntü sağlayan klinikler arasında PET/BT ve tomografi çekimleri için daha önceden yapılmış protokoller doğru füzyon yapmanın dolayısı ile tutulmuş alanların çok daha iyi belirlenmesi için anahtar rolündedir.



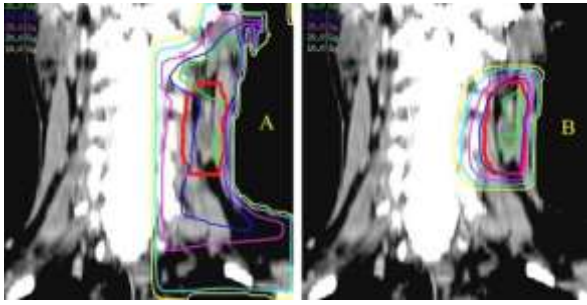
Şekil 4 Boyun tutulumlu hastada megavoltaj ct ile
yapılan eşleştirme



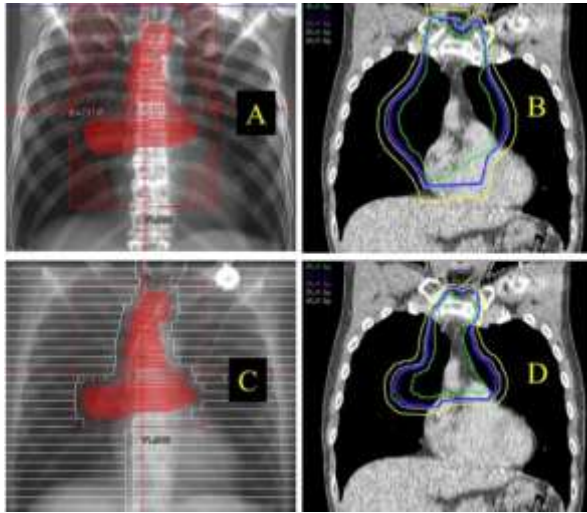
Şekil 5 Ann Arbor lenfatik bölgeleri

RT Planlamada Pozisyon

Eğer aksiller bölge ışınlanacaksa kollar akimbo pozisyonunda yana omuz 45 derece açık eller bel hizasında olmalıdır. Eğer aksiller bölge ışınlanmadan sadece mediasten ışınlanacaksa ve IMRT ve Rapid ARC gibi teknikler kullanılacaksa akciğer bordü kullanılarak ellerin baş üzerine alınması önerilir. Baş maskesi kullanılması durumunda ellerin yanda olması hasta konforu açısından önemlidir. Mediastinal tutulumlu vakalarda derin inspiyumda nefes tutulması akciğer hacmini artırıp, kalbi ve akciğer parankimini alan dışına çıkarılabilir. Batın ve akciğer bölgesi ışınlamalarında 4-D CT kullanılarak



Şekil 6 A IFRT, Şekil 6 B INRT



Şekil 7 A-B Mediasten tutulumlu HL IFRT ve Şekil 7 C-D ISRT

ITV hacimleri kesin doğrulukla saptanabilir. Planlama CT çekiminde kontrast kullanımı ile KT sonrası küçülmüş lenfatik grupları daha iyi tanınır KT öncesi imajlarla doğru bir şekilde eşleştirilebilir (1-4).

Total Nodal Işınlama (TNI- Total Nodal Irradiation):

Kemoterapi öncesi dönemlerde kullanılırdı. Tüm majör lenfatikler alan içerisine alınır. Geniş bir alan ışınlama olacağından genellikle 2 bölüm halinde önce mantle sonra ters Y ve dalak ışınlaması yapılır. Bazı lenfatik bölgeler alan dışında kalır (mezenterik lenf nodları gibi). Tarihsel önemi vardır.

Geniş Alan Işınlama (EFRT- Extended-Field-Radiotherapy):

Bu ışınlama alanında tutulmuş bölge yanı sıra komşu birinci ve ikinci bölge lenfatikler de alan içerisine alınır. Bu ışınlama HL'nin non Hodgkin lenfoma aksine lenfatik bölge sırası takip ettiği ve sıra atlayarak (skip) metastaz yapmayacağı varsayımına dayanmaktadır. Etkin KT protokolleri sayesinde bu alanların

kullanımı günümüzde çok azalmıştır. Tarihsel süreç içerisinde evre IA ve IIA diafram üstü tutulumlarda mantle + çöliak + dalak olarak uygulanmıştır. Diafram altı başlayan daha az vaka da ise ters-Y ve dalak ışınlaması şeklinde uygulanmıştır.

Tutulmuş alan ışın tedavisi (IFRT- Involved-Field-Radiotherapy):

Daha çok sınırlandırılmış hastalıkta kullanılan bir tekniktir. Çok yaygın kullanılmasına rağmen net bir tanımı yoktur. Kullanımı RT'nin iki boyutla yapıldığı dönemlerden kalmış olması nedeni ile alan konumlanmasında Ann-Arbor sınıflamasında belirtilen bölgeler kullanılır (Şekil 5). Gruplar arasında lenf bölgelerinin tanımı konusunda da tam bir fikir birliği yoktur. Bu yüzden her klinikçe farklı uygulamalar olabilmektedir. Hastalık hangi nodal bölgeyi tutuyorsa o bölge lenfatikleri alan içine alınır. Örneğin supra-klavikuler bir lenf nodu tutulumunda o taraf boynun tamamı veya mediasten tutulumunda mediastenin tamamı alan içerisine alınır. (Şekil 6 A-B) Ekstranodal tutulumlarda ise ekstranodal bölge ve birinci komşu lenfatikler alan içerisine alınır. KT etkinliği arttıkça ışınlanan RT hacimleri giderek küçülmüş ve tutulu olmayan lenfatik bölgelerdeki mikroskobik yayılımlar için RT etkinliği önemini yitirmiştir (7).

Tutulmuş Yer Radyoterapisi (ISRT-involved site radiotherapy): RT verilmeden sadece KT ile HL tedavisi çalışmalarından istenilen sonuçlar alınamamıştır (8,9). Günümüzde çocuk hastalar da dâhil olmak üzere RT ihtiyacı ortadan kalkmamıştır. Ancak yapılan çalışmalarla alanların küçülmesinin tedavi etkinliği üzerinde bir rol oynamadığı ortaya konmuştur. Özellikle düşük riskli gruplarda kullanılan KT protokol ve sayısı ile bağlantılı olarak alan daralmasının yanı sıra RT dozları da giderek azaltılmıştır. Böylece RT morbidite ve geç yan etkilerinin azaltılması amaçlanmıştır. International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) Lenfoma ve RT için ISRT rehber kitapçığını (guideline) yayınlamıştır. IFRT de Ann Arbor sınıflamasında tariflenen lenfatik bölgeler iki veya üç boyutlu olarak ışınlanırken, ISRT'de

o bölgenin tutulu kısmı mümkün olan en iyi konformal teknikle ışınlanmaktadır (Şekil 7 A B C D). ISRT görüntü rehberliğinde konformal RT tekniklerinin klinik uygulama alanına girmesi ile uygulanabilir olmuştur. IFRT uygulamaları sırasında ICRU; GTV, CTV, ITV, PTV tanımlamalarını henüz yapmamıştı. Bu nedenle IFRT Ann-Arbor lenfatik bölgeleri referans alınıp, konvansiyonel simülatörler üzerinden yapılan tedavi olarak tarihsel süreçte yerini almıştır. ISRT de ise tutulu lenf nodları kemoterapi öncesi CT, PET/CT de tanımlanıp planlama tomografisi ile yapılan füzyonlarda bu lenf nodlarındaki gerileme ve küçülmeler dikkate alınarak kemoterapi sonrası CTV'ler elde olunur. Klinik ve hastadan hastaya değişmekle birlikte oluşturulan CTV ler her yöne 1 cm genişletilerek elde olunan PTV lerle yapılan tedavidir (8-15).

Tutulmuş Lenf nodu RT: (INRT, involved node radiotherapy)

Grinsky ve Ark. ISRT den çok daha sıkı kriterler içeren ve tedavi öncesi planlama pozisyonunda PET/CT çekimini olmazsa olmaz şartı koydukları INRT kriterlerini bir makalede sunmuşlardır (12,16-19). Pratikte uygulama alanı bulması zor olan bir tedavi şekli olup branşlar arası sıkı koordinasyon gerekmektedir. Tutulu lenf nodu dışında herhangi bir riskli bölge ışınlanan volüme dâhil edilmez. ISRT ile planlama aşamaları benzerlik gösterir (16-18). Protonla yapılan tutulmuş lenf nodu tedavisinin (INPRT) düşük doz integral saçılmayı azaltacağı ve dolayısı ile ikincil kanser ve kardio-toksosite gibi radyoterapinin on yıllar sonrasında ortaya çıkacak yan etkilerini önemli ölçüde engelleyeceği bilinmektedir (20-23). Eğer ulaşılabilirse özellikle çocukluk çağı HL da proton tedavisi kullanmak gereklidir.

Tedavi:

HL Radyoterapi Endikasyonları:

Noduler sklerozan predominant HL; (NSPHL)

Erken Evre: Stage I-II

Erişkin noduler lenfosit predominant HL da B semptomları yoksa evre I ve II de sadece ISRT yapılabilir. Günlük doz 1,5-2 Gy arasında olmak üzere toplam 30-36 Gy verilir.

Genellikle klasik HL da kullanılan alanlardan daha geniş alanlar kullanılır. Tutulmamış komşu alanlar için günlük 1,5-2 Gy fraksiyonlarla 25-30 Gy yeterli dozdur (24-28).

Çocukluk çağında tekli lenf nodu varlığında eksizyonel cerrahi sonrası sıkı takip yeterli olabilir. Nüks halinde siklofosamid/ vinblastin/ prednizolon (CVP) veya VAMP veya AV-PC (adriamisin, vinkristin-prednizolon, siklofosamid) KT protokolleri ve/veya düşük doz ISRT ile tedavi edilebilirler (27-29).

İleri evre II-IV ve veya büyük hacimli hastalık ve/veya B semptomları varlığı;

Erişkin yaş grubunda ABVD + Rituximab + ISRT, CHOP + Rituximab + ISRT, sadece rituximab veya ISRT veya ISRT'li Rituximab tedavi seçenekleri arasındadır.

Çocukluk yaş grubunda erken evre kemoterapileri ve düşük doz ISRT kullanılabilir (29). Örnek 1, Örnek 2, Örnek 3, Örnek 4, Örnek 5, Örnek 6. Örnek 7

Örnek 1: ISRT: 12 Y, erkek hasta. 3 kür ABVD sonrası belirgin regresyon, tutulu alan 1,8 x 14 frk da toplam 25,20 Gy konformal (ISRT) radyoterapi uygulandı.

(Şekil 8: Örnek 1)

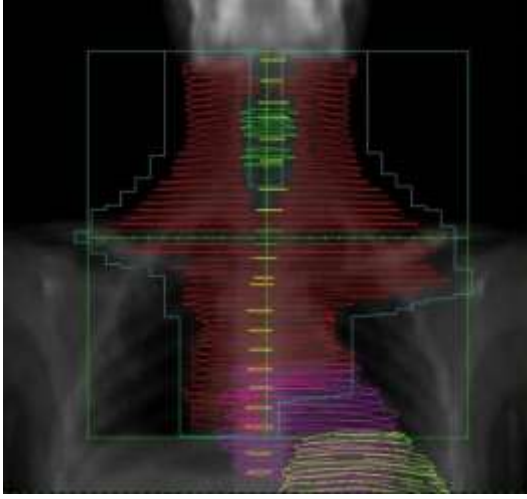
Örnek 2: IG-IMRT Para-aortik-dalak: 6 yaşında iken nazofarenks (ekstra nodal tutulum), boyun ve mediasten bölgesinde tutulumu olan Evre IIIS tanısı ile 4 kür ABVD sonrası nazofarenks boyun ve dalak bölgesine tutulmuş alan radyoterapisi alan hasta 1,5 yıl sonra para-aortik ve dalak izole nüksü ile II. Seri 6 kür ABVD sonrası dalak ve para-aortik YART tedavisi (ISRT). İlk 4 frk 180 cGy ve sonra hemotolojik toksite nedeni ile doz 120 cGy düşülerek toplam doz 16.8 Gy tamamlandı. Hasta 6 senedir nüksüz izleniyor. Büyüme gelişme yaşlıları ile uyumlu olup takip edilmektedir.

(Şekil 9: Örnek 2)

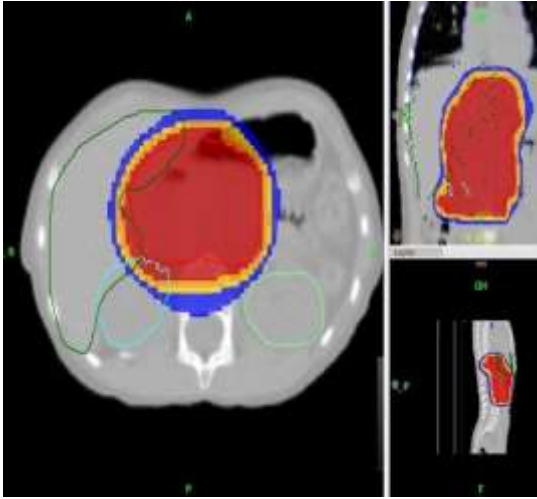
Örnek 3: Para-aortik ve dalak IFRT: Dalak ve para-aortik tutulumlu benzer bir hastanın konformal radyoterapi alanları (IFRT).

(Şekil 10: Örnek 3)

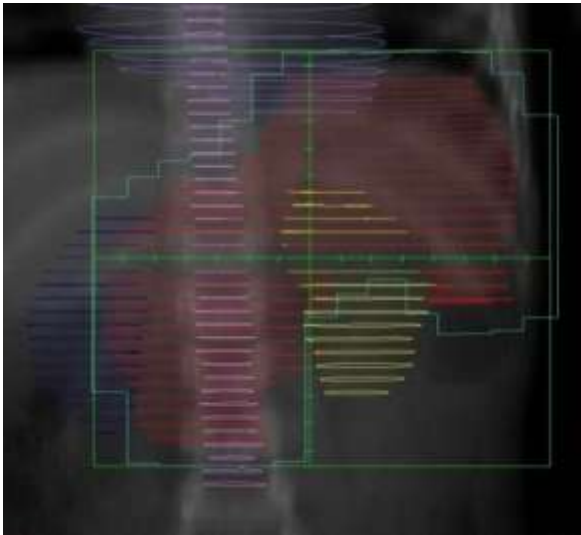
Örnek 4: Sol boyun mediasten ve dalak tutulumlu evre 3 HL. 4 kür ABVD)



Şekil 8: Örnek 1



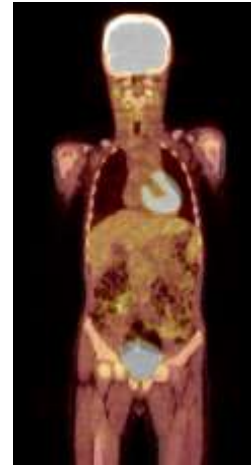
Şekil 9: Örnek 2



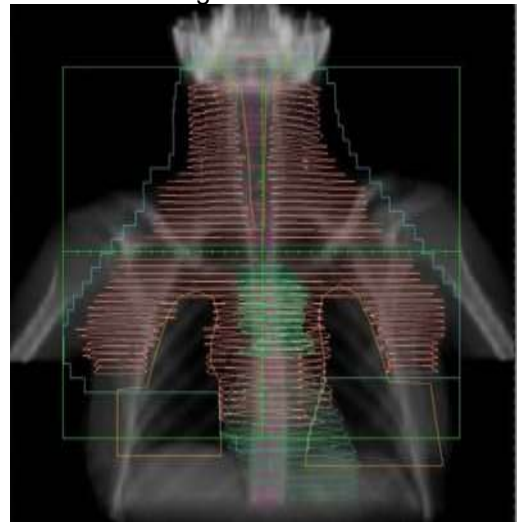
Şekil 10: Örnek 3



Şekil 11: Örnek 4 PET/CT 1 Tedavi öncesi



Şekil 12: Örnek 4 PET/CT 2 Tedavilere yanıt değerlendirilmesi



Şekil 13: Örnek 6 A 6 Mantle ışınlama

Örnek 5: 50 y bayan hasta 5 Kür ABVD sonrası bleomisin toksisitesi nedeni ile ileri derece akciğer toksisitesi gelişen ve PET/CT de parsiyel metabolik yanıtı olan hastaya tüm tutulum bölgelerine yönelik faz I: 1,8 Gy x 16 frk da toplam 30,6 Gy ve metabolik aktif alana yönelik faz II: 1,8x3 frk da 5,4 Gy toplam 36Gy mantle radyoterapi uygulaması.

Mantle= Bilateral servikal+ supraklavikuler+ aksiller+ mediastinal+ hiler RT

(Şekil 13: Örnek 5 Mantle ışınlama)

Klasik HL: (miksseluler, Lenfost zengin, Lenfosit fakir, Noduler sklerozan)

Erişkin çağı iyi prognoza sahip erken evre I A ve II A hastalıkta 2 kür ABVD KT sonrası elde edilen PET/CT Deauville kriterleri 1-4 arasında ise 20 Gy ISRT yeterli tedavidir. (GHSG HD 10 çalışması) (28).

Alternatif olarak evre IA-IIA düşük hacimli hastalık 3 kür ABVD sonrası PET/CT remisyon değerlemesi Deauville 1-2 arasında ise ya takip ya opsiyonel 4 küre tamamlanır. Deauville 3-4 arasında ise ABVD 4 siklusa tamamlanır ve 30 Gy ISRT uygulanır. Eğer 2 kür ABVD sonrası remisyon değerlendirilmesine alınıyorsa, Deauville 1-2 arasında 3. kür ABVD sonrası 30 Gy ISRT, Deauville 3-4 ise 2 kür BEACOPP sonrası 30 Gy ISRT uygulanıyor veya alternatif olarak ABVD 4 küre tamamlandıktan sonra 30 Gy ISRT uygulanıyor. Her iki halde de Deauville 5 halinde biopsi ile hastalık teyit edilirse tedaviye refraktör hastalık sınıfına alınıyor (29).

8 haftalık Stanford V tedavisi sonrası PET/CT Deauville 1-4 ise 30 Gy ISRT uygulanıyor. (RAPID, EORTC H10, Stanford G4 çalışmalarından NCCN tarafından modifiye edilmiştir)

Erişkin çağı kötü prognostik kriterlere sahip erken evre I -II hastalar 2 siklus ABVD KT sonrası remisyon değerlemesi sonrası Deauville 1-2 ise ABVD 4 küre tamamlanırsa ISRT, 6 ya tamamlanırsa ISRT opsiyon olarak bırakılabilir. Deauville 3-4 arasında skorlanıyorsa yine 4 kür sonrası ISRT veya 2 kür BEACOPP sonrası 30 Gy ISRT öneriliyor.

Çocukluk çağında erken evre iyi prognoza sahip hastalarda cinsiyet göz önüne alınarak risk adaptif tedaviler öneriliyor. Alkilliyeci

ajan içermeyen 4 kür VAMP KT si sonrası 15-25 Gy ISRT yeterli oluyor. (30-31).

Diğer başarılı sonuçlar ABVD, DBVE, AVPC, ABVE-PC KT'lerine düşük doz (21 Gy) ISRT eklenerek elde edilebiliyor. Radyoterapiyi dışlayan çalışmalar nüks oranlarının yüksekliği nedeni ile günümüzde kabul edilmiyor (29). Ancak son NCCN direktiflerinde erken evre düşük risk HL da 2 kür OEPA veya 3 kür AVPC sonrası tam yanıt elde edilirse tutulmuş alan yapılmayabilir (28).

Çocukluk çağı kötü prognostik kriterlere sahip erken evre veya ileri evre hastalarda 6 kür ABVD ve ISRT ile %87 3 yıllık hastalıksız yaşam süreleri verilmiştir. Ancak bu serilerde akciğer toksisite oranları %9 olarak raporlanmıştır. BEAC COPP sonrası toksisiteyi azaltmak amaçlı cinsiyete göre KT sınıflandırılması erkeklerde (vinkristine-etoposid) OEPA/COPDAC, kadınlarda (prokarbazin) OPPA/COPP KT protokollerine ilave 20-30 Gy ISRT ile %97 lere ulaşan 5 yıllık yaşam sonuçları elde edilmiştir. Bu gruplarda ABVD benzeri kürler ve ISRT ile elde edilen erişkin 5 yıllık yaşam oranları %65-75 bandında kalmaktadır. Ayrıca COG AHOD0831 numaralı çalışmanın sonuçları yayınlanırsa ABVE-PC ile yüksek doz siklofosfamid ile tedavi edilen ileri evre HL hastalarının sonuçları değerlendirmeye alınacaktır. Bu grupta ISRT 14 frk da 21 Gy olarak uygulandı. Uygulama kriterleri yüksek hacimli ilk tutulum bölgeleri, yaygın dalak tutulumu, KT ye yavaş cevap alınan bölgeler ve 2,5 cm üzerinde rezidü içeren bölgeler olarak belirlendi (32-37).

Radyoterapi bilindiği üzere lokal ve bölgesel bir tedavi yöntemidir Günümüzde HL radyoterapisi konformal 3-boyutlu veya YART teknikleri kullanılarak tutulu alan (IFRT), tutulu yer (ISRT), tutulu nod (INRT) şeklinde uygulanabilir.

NCCN RT doz önerilerini toparlayacak olursak kombine tedavinin parçası olarak radyoterapi uygulamasında (29,32);

Çocukluk yaş grubu düşük ve orta riskli gruplarda tüm tutulmuş alanlara günlük 1,5-2 Gy fraksiyonlarla 21Gy yeterlidir. Eğer cevap nispeten yavaş ise 9 Gy boost yapılabilir. Cevabın yeterli olmadığı vakalarda dozu 30-40 Gy seviyelerine çıkarmak gerekebilir.

Erişkin yaş grubunda ise Bulky olmayan evre IA-II A hastalarda ise ABVD sonrası 20-30 Gy (iyi risk grubunda 20 Gy, kötü risk grubunda 30 Gy), Stanford sonrası ise 30 Gy olarak önerilmektedir. IB, IIB bulky olmayan hastalarda tutulmuş alan 30 Gy yeterli dozdur. Bulky hastalıkta cevaba göre 30-36 Gy verilebilir. İyi cevap vermeyen hastalarda 36-45 Gy dozlara çıkmak gerekebilir.

NLPHL da kemoterapi verilmeden tutulu alanlara günlük 1,5-2 Gy fraksiyonlarla toplam 30-36 Gy, tutulu olmayan komşu bölgelere 20-25 Gy vermek yeterli olacaktır

BEACOPP kemoterapisi sonrası için önerilen RT dozu ise 30-36 Gy'dir. NLPHL hastalarında sadece RT ile tedavi edilenlerde RT dozu 30-36 Gy'dir.

Palyasyon dozu 4-30 Gy arasında değişebilir. Tutulum olmadığı sürece tüm hastalarda yüksek servikal lenf nodları ve kadınlarda aksilla her zaman RT alanının dışında tutulmalıdır.

Tartışma:

İki boyutlu RT'den 3 boyutlu konformal (saran-sarmalayan) RT'ye geçiş sayesinde hedef doku ve kritik organların aldığı dozlar bilgisayarlar sayesinde kolayca hesaplanabilir olmuştur. Yazarın tezini yayınladığı tarihte Türkiye'de çoğu klinikte 2 boyutlu RT uygulamada idi. Tomografi tetkiklerine çoğu hastanın ulaşma imkânı yoktu. İki boyutlu grafiler, USG, klinik muayene ve tecrübe ile hastalığın yaygınlığı saptanmaya çalışılıyordu. Çoğu zaman HL'nin sıralı lenfatik yayılma yolları izlenerek tedavi alanları oluşturuluyordu. Tedavi genellikle karşılıklı paralel alanlardan Co 60 cihazı kullanılarak veriliyordu. HL evrelemesinde 'Staging-Laparotomi' olarak adlandırılan morbit cerrahi işlem kullanımda idi. Evreleme laparotomisi; paraaortik LN örnekleme KC biopsisi, splenektomi, overlerin alan dışına taşınması gibi cerrahi girişimler içeriyordu. Bu dönemde kullanımda olan ve tomografi ve MR görüntülemenin rutin kullanıma alınması ile unutulmuş değerli bir diğer tetkik Bipedal

lenfanjografi idi. Bu tetkik ile büyümüş lenf nodları iki boyutlu planlamada düz grafiler ve simülasyon filmlerinde yol gösterici oluyor ve hastaların takibi lenf nodlarındaki tutulum aylarca kaldığı için düz grafilerle yapılabiliyordu. Yoğunluk ayarlı RT ile bir sonraki aşamaya geçilmiş ve hedef dokularda doz yoğunlaştırılırken hassas dokuların dozları yan etki oluşturmayacak düzeylerin altına çekilmiştir. Yoğunluk ayarlı tedavi çoklu alanların tümörlü doku üzerinde çakıştırılması ve dozun belli bölgelerde yoğunlaştırılması sayesinde olmaktadır. Cihazlardaki teknolojik gelişmeler dozun yoğunlaştırılmasına imkân sağlarken güçlü bilgisayar yazılımları bu hassas doz hesaplamalarını dakikalar içinde yapabilmektedir. Son 30 yıllık tarihsel süreçte HL tedavisinde ışın tedavisi hedef hacimleri giderek küçülmüş dozlar azalmıştır. KT öncesi ve sonrası FDG-PET/BT değerlendirmeleri günlük rutine girmiştir. Pet/BT sayesinde evreleme çok daha kesin olarak yapılabilmekte ve tedaviye yanıt Deauville kriterleri ile standart bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Bu 30 yıllık süreç içinde endikasyonlarda değişmiştir. Evre I A ve IIA HL da 40 yıl önce standart tedavi olan geniş alan 'Mantle Ters Y' ışınlamaları yerini II-IV kür KT sonrası tutulmuş alan veya tutulmuş lenf nodu ışınlamalarına bırakmıştır. Böylece her iki modalite en az yan etki ile bağdaştırılmıştır. Yoğunluk ayarlı tedavilerin güncel tedaviye girmesi ve daha az yan etkili KT rejimlerinin kullanılması sayesinde kalbin ve akciğerlerin maruz kaldığı toksisite minimize edilip kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı ve ikincil kanserler gibi geç yan etkiler oldukça düşük seviyelere gerilemiştir. Sonuç: Tüm evreler dikkate alındığında HL 5 yıllık yaşam süresi 1990 larda %70'lerde iken günümüzde %90'lara çıkmıştır. Daha da önemlisi tedavi modalitelerindeki iyileşmeler ve teknolojik gelişmelerin de yardımı ile geç yan etkiler ve ikincil kanser oluşumlarında önemli ölçüde iyileştirmeler sağlanmıştır.

Referanslar

1. Richard T. Hoppe. Hodgkin Lymphoma. In: Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation

Oncology. (Lww.com). Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer. Philadelphia, 2013; 1531-47.

2. Monika L. Metzger, Hiroto Inaba, Stephanie Terezakis, and Louis S. Constine. Lymphomas in

- children. In: Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Lww.com). Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer. Philadelphia, 2019; 1695-1712.
3. Kenneth B. Roberts, Kara M. Kelly, and Louis S. Constine. Pediatric Hodgkin's Lymphoma. In: Guderson and Tepper, Clinical Radiation Oncology. (expert consult. inkling.com/ redeem). Elsevier, Philadelphia, 2016 ;1464-85.
 4. Andrea K. Ng, Lawrence M. Weiss, and Ann S. LaCasce. Hodgkin's Lymphoma. In: Guderson and Tepper, Clinical Radiation Oncology. (expert consult.inkling.com/redeem). Elsevier, Philadelphia, 2016;1506-23.
 5. Mauz-Korholz C, Hasenclever D, Dorff W, et al: Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: The GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(23):3680-3686.
 6. Group E-PHSL. Recommendations for the Diagnostics and Treatment of children and adolescents with a classical Hodgkin's Lymphoma during the Interim phase between the end of the EuroNet-PHL-C1 Study and the start of the EuroNet-PHL-C2 Study. 2013; [cited 2014 January 4, 2014].
 7. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3601-8.
 8. Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, et al: Association between radio-therapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA*. 2012; 307 (24): 2609-2616.
 9. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012; 366(5): 399-408.
 10. Illidge T, Specht L, Yahalom J. Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma—Target Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *IJROBP*. 2014; 89 (1):49-58.
 11. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol*. 2006; 79: 270-277.
 12. Bradford S. Hoppe and Richard T. Hoppe. In Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. (www.springer.com). Switzerland, 2015; 451-64.
 13. Yahalom J, Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002; 13(Suppl 1):79-83.
 14. Dörffel W, Rühl U, Lüders H, et al: Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: Final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol*. 2013; 31(12): 1562-1568.
 15. Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, et al. POG 8625: A randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with Stages I, IIA, IIIA1 Hodgkin Disease: A report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28(6):362-368.
 16. Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, et al.: Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol*. 2007; 86:897-903.
 17. Erturk SM, Van den Abbeele AD: Role of PET/CT scanning in initial and post-treatment assessment of Hodgkin disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008; 6: 623-632.
 18. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al.: Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006; 91: 482-489.
 19. Pelosi E, Pregno P, Penna D, et al.: Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med*. 2008; 113: 578-590.
 20. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z et al. (Consolidative involved- node proton therapy for Stage IA-IIIB mediastinal Hodgkin lymphoma: preliminary dosimetric outcomes from a Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(1): 260-267.
 21. Tukenova M, Guibout C et al. Role of cancer treatment in long term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1308-15.
 22. Travis LB, Gospodarowicz M et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:182-92.
 23. Travis LB, Hill DA et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*. 2003; 290:465-75.
 24. Specht L, Yahalom J, Illidge T et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 89(4): 854-62.

25. Thar TL, Million RR, Hausner RJ, et al: Hodgkin's disease, stages I and II: Relationship of recurrence to size of disease, radiation dose, and number of sites involved. *Cancer*. 1979; 43(3):1101–1105.
26. Keller FG, Castellino SM, Chen I, et al. Results of the AHOD0431 trial of response adopted therapy and salvage strategy for limited stage classical lymphoma: Report From Children Oncology Group. *Cancer* 2018; 124: 3210-3219.
27. Mauz-Köholz C, Hasenclever D, Dörffell W, et al. Procarbazine free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standart OPPA-COP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin lymphoma: the GH0H-hd-2002 study. *J Clin Oncol* 2010; 28(23),3680-3686.
28. Diehl V, Brillant C, Engert A, et al. HD10: Investigating reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma. Interim analysis of a randomized trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG) [Abstract]. *J Clin Oncol* 2005; 23: 16S–5561.
29. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Pediatric Hodgkin Lymphoma. NCCN.org. Version 2.2021-October 21,2020
30. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, et al: Localized childhood Hodgkin's disease: Response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol*. 2000; 18(7):1500–1507.
31. Donaldson SS, Hudson MM, Lamborn KR, et al: VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: Results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20(14): 3081–3087.
32. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Hodgkin Lymphoma. NCCN.org. Version 2.2 020 April.
33. Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998; 339(21): 1506–1514.
34. Hutchinson RJ, Fryer CJ, Davis PC, et al: MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 1998; 16(3):897–906.
35. Ferme C, Eghbali H, Hagenbeek A, et al. MOPP/ABV hybrid and irradiation in unfavorable supradiaphragmatic clinical stages III Hodgkin's disease. Comparison of three treatment modalities. Preliminary results of the EORTC-GELA H8U randomized trial in 995 patients. *Blood*. 000; 96: A576.
36. Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, et al: Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med*. 1994; 120(11): 903–912.
37. Poen JC, Hoppe RT, Horning SJ: High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's disease: The impact of involved field radiotherapy on patterns of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 36(1):3–12..

Corresponding author e-mail: faikcetindag@gmail.com

Orcid ID

Mehmet Faik Çetindağ 0000-0003-3404-8144

Doi: 10.5505/aot.2021.82473