

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSER TANISI ALAN PREMENOPAZAL  
KADINLARDA ADJUVAN KEMOTERAPİYE BAĞLI  
AMENORE SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN  
BELİRLENMESİ**

**Dr. Tevhide ŞAHİN**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2017**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSER TANISI ALAN PREMENOPAZAL  
KADINLARDA ADJUVAN KEMOTERAPİYE BAĞLI  
AMENORE SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN  
BELİRLENMESİ**

**Dr. Tevhide ŞAHİN**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Ömer DİZDAR**

**ANKARA**

**2017**

## TEŐEKKÖR

Tez konusunun belirlenmesinde, tez hazırlama sürecinde değerli fikirleriyle yol gösteren ve yoğun çalışma programına rağmen yardımını esirgemeyen saygıdeğer hocam, tez danıŐmanım Doç. Dr. Ömer Dizdar'a teŐekkÖr ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, beni destekleyen çalışma arkadaşlarım Dr. Ben Azir Hymabaccus ve Dr. NureŐan Ünal'a teŐekkÖr ederim.

Hayatım boyunca sevgi ve desteğini esirgemeyen, sürekli motive eden sevgili anneme, babama ve neŐe kaynağım kardeŐlerime teŐekkÖr ederim.



## ÖZET

**Şahin T., Kolorektal Kanser Tanısı Alan Premenopozal Kadınlarda Adjuvan Kemoterapiye Bağlı Amenore Sıklığı ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.** Son yıllarda kolorektal kanser insidansı 50 yaş altındaki kişilerde artmaktadır. Küratif cerrahi sonrası (adjuvan) kemoterapi uygulanması evre III ve yüksek riskli evre II kolorektal kanserde standart tedavi yöntemidir. Kolorektal kanserde kullanılan adjuvan kemoterapi protokollerinin gonadotoksik etkileri ile ilgili veriler kısıtlıdır. Çalışmamızda reproduktif çağda kolorektal kanser tanısı alan kadın hastalarda, adjuvan kemoterapiyle ilişkili amenore sıklığının ve kalıcı amenore riskini artıran faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran evre I, II ve III kolorektal kanser tanısı alan 50 yaşın altındaki kadın hastalar dahil edildi. Uygun özelliklere sahip olan hastalara poliklinikte anket uygulandı. Pelvik radyoterapi alan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya katılan 60 hastanın ortalama yaşı 40 saptandı. On bir hastaya sadece cerrahi tedavi uygulanmıştı, 22 hasta sadece fluorourasil (5- FU) ve 27 hasta fluorourasil+ oksaliplatin içeren adjuvan kemoterapi almıştı. Kemoterapi aldıktan 1 yıl sonra kalıcı amenore görülme sıklığı tüm grupta %20, 5- FU içeren kemoterapi alanlarda %18 ve oksaliplatin içeren kemoterapi alanlarda %22 saptandı (p= 0,727). Yaşa göre amenore sıklığı incelendiğinde 44 yaşın altındaki hastalarda %3,5, 44 yaş ve üzerindeki hastalarda %42,8 bulundu. Çok değişkenli analizde yaşın 44 ve üzerinde olmasının (HR 29,4, %95 CI 2,8-311) ve ilk adet yaşının 14 ve üzerinde olmasının (HR 5,5, %95 CI 0,8-36) kalıcı amenore riskini anlamlı olarak artırdığı görüldü. Bu çalışmada kolorektal kanser tedavisinde uygulanan 5- FU ve oksaliplatin içeren adjuvan kemoterapi protokollerinde kalıcı amenore sıklığı açısından fark bulunmamıştır. Yaşın 44 ve üzerinde olması, ilk adet yaşının 14 ve üzerinde olması kemoterapi sonrası kalıcı amenore riskini artıran faktörlerdir. Erken evre kolorektal kanserli kadınlar bu bilgiler ışığında infertilite riski ve fertilitate koruyucu önlemler konusunda bilgilendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** kolorektal kanser, kemoterapiyle ilişkili amenore,

premenopozal kadınlar, kalıcı amenore, adet düzeni.



## ABSTRACT

**Şahin T., The Frequency and Predictors of Amenorrhea in Premenopausal Women with Colorectal Cancer Who Received Adjuvant Chemotherapy, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2017.** Recently, the incidence of colorectal cancer has been increasing in people younger than 50 years old. Using adjuvant chemotherapy after surgery in stage III and high risk stage II colorectal cancer is the current standard of care. Gonadotoxic effects of adjuvant chemotherapy protocols used in colorectal cancer is not widely known. In this study, we aimed to determine adjuvant chemotherapy- induced amenorrhea rate and the factors that increase the persistent amenorrhea risk in reproductive women with colorectal cancer. Patients with stage I, II and III colorectal cancer who were, younger than 50 years old and had applied to Hacettepe University Faculty of Medicine Oncology Hospital, Ankara Abdurrahman Yurtaslan Oncology Hospital, Ankara Oncology Education and Research Hospital and Ankara Numune Education and Research Hospital were included. A questionnaire was filled with the patients who met the inclusion criteria, during outpatient visits. Patients who received pelvic radiotherapy were excluded from the study. There were 60 participants in the study with an average age of 40 years old. Eleven patients received only surgical treatment, 22 patients received only 5- fluorouracil (5- FU) and 27 patients received fluoropyrimidine and oxaliplatin. After 1 year of receiving chemotherapy, the frequency of persistent amenorrhea was %20 in the whole group, %18 among those who received 5-FU containing chemotherapy and %22 among those who received oxaliplatin containing chemotherapy ( $p=0,727$ ). The frequency of amenorrhea was %3,5 among those who were younger than 44 years old and %42,8 among those who were older. Age  $\geq 44$  (HR 29,4, 95% CI 2,8-311) and menarche age  $\geq 14$  (HR 5,5, 95% CI 0,8-36) were associated with increased risk of persistent amenorrhea in multivariate analysis. In this study, there is no difference in the persistent amenorrhea frequency between 5-FU and oxaliplatin based adjuvant chemotherapy protocols in colorectal cancer treatment. Older age ( $\geq 44$ ) and higher menarche age ( $\geq 14$ ) were the factors that increased the risk of persistent amenorrhea after chemotherapy. Women with early stage colorectal cancer should be informed about the risk of infertility and fertility preservation in the light of this information.

**Key Words:** colorectal cancer, chemotherapy induced amenorrhea, premenopausal women, persistent amenorrhea, menstruation patterns.



**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Kolorektal Kanser	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	4
2.1.3. Kolorektal Kanser Semptomları	6
2.1.4. Kolorektal Kanserde Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri	7
2.1.5. Kolorektal Kanserde Evreleme	7
2.1.6. Kolon Kanseri Tedavisi	9
2.1.7. Prognoz	10
2.2. Kemoterapi ve Gonadal Toksisite	10
2.2.1. Erkeklerde Kemoterapi İlişkili Gonadal Disfonksiyon	11
2.2.2. Erkeklerde Fertilite Koruma Yöntemleri	14
2.2.3. Kadınlarda Kemoterapi İlişkili Over Yetmezliği	14
2.2.4. Kadınlarda Fertilite Koruma Yöntemleri	18
2.3. Kolorektal Kanser ve Kadınlarda Fertilite	20
2.3.1. Cerrahi ve Fertilite	20
2.3.2. Kemoterapi ve Fertilite	21

2.3.3. Adjuvan Kemoterapi ve Fertilite	21
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	23
3.1. Hastaların Seçimi ve Genel Özellikleri	23
3.2. Hastaların Değerlendirilmesi	23
3.3. İstatistiksel Yöntemler	24
3.4. Etik Kurul Onayı	24
<b>4. BULGULAR</b>	25
<b>5. TARTIŞMA</b>	34
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	42
<b>7. KAYNAKLAR</b>	43
<b>8.EKLER</b>	
<b>EK- 1:</b> Etik Kurul İzin Belgesi	
<b>EK- 2 :</b> Hasta Anketi	

## SİMGELER ve KISALTMALAR

ABVD	Dokсорubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
AC	Dokсорubisin, Siklofosfamid
AMH	Anti Müllerian Hormon
CAPOX	Kapesitabin, Oksaliptatin
CMF	Siklofosfamid, Metotreksat, Florourasil
CI	Güven Aralığı
escalated BEACOPP	Bleomisin, Etoposid, Dokсорubisin, Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon
FAP	Familyal Adenomatöz Polipozis
5- FU	Florourasil
FLOX	Florourasil, Folinik asit, Oksaliptatin
FOLFOX	Folinik asit, Florourasil, Oksaliptatin
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HPP	Hiperplastik Polipozis
HR	Risk Oranı
ICSI	İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
İPAA	İleal Poş Anal Anastomoz
İV	İntravenöz
KRK	Kolorektal Kanser
LH	Luteinizan Hormon
MAP	MUTYH Asosiye Polipozis
MOPP	Mekloreタミン, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizolon
NSAİİ	Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar

POF	Prematür Over Yetmezliği
ROC	Receiver Operating Characteristics
VKI	Vücut Kitle İndeksi



**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> Dünya’da 2012 yılında kadınlarda kolorektal kanser insidansı.	3
<b>2.2.</b> Dünya’da 2012 yılında kadınlarda kolorektal kanser mortalitesi.	4
<b>4.1.</b> Hastaların mevcut çocuk sayısı ve çocuk isteği.	28



**TABLULAR**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> Kolorektal kanserde TNM evrelemesi.	7
<b>4.1.</b> Çalışma hastalarının özellikleri.	26
<b>4.2.</b> Tümör özellikleri.	27
<b>4.3.</b> Çocuk isteği olan hastaların özellikleri.	29
<b>4.4.</b> Yaş ve kemoterapi ilişkili amenore oranları.	30
<b>4.5.</b> Kalıcı amenore görülen ve görülmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.	31
<b>4.6.</b> Kalıcı amenore riskini artıran faktörler: Çok değişkenli analiz.	32
<b>4.7.</b> Kemoterapi alan ve almayan grupta ortalama menopoz yaşı ve menopoza giren hastaların oranı.	32
<b>4.8.</b> Fluorourasil ve oksaliptatin içeren kemoterapi alan grupta ortalama menopoz yaşı ve menopoza giren hastaların oranı.	33
<b>5.1.</b> Farklı çalışmaların hasta özellikleri ve amenore insidans oranları.	36

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK) tüm dünyada erkeklerde 3. en sık ve kadınlarda 2. en sık kanser türüdür. Kolorektal kanserin dünyada insidansı GLOBOCAN 2012 verilerine göre erkeklerde yılda 746.000 olgu, kadınlarda yılda 614.000 olgu olarak saptanmıştır. Kolorektal kanser insidansı 2008-2012 yılları arasında 50 yaş ve üstü kişilerde yılda %4,5 azalmıştır. Ancak 50 yaşın altındaki grupta yıllık insidans %1,8 artmıştır. Genç erişkinlerdeki bu artışın sebebi bilinmemektedir. Fakat sedanter yaşam tarzı, yüksek obezite prevalansı ve uygunsuz diyet etken olabilir (1, 2). Kolorektal kansere bağlı olarak dünyada yılda 320.294 kadın ve 373.639 erkek ölmektedir (3). Erken tanı yöntemlerinin yaygınlaşması ve adjuvan kemoterapi-radyoterapi tedavilerinin uygulanmasıyla mortalite oranları tedricen azalmaktadır.

Kolorektal kanser tedavisi cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarını içerir. Küratif cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi evre 3 (lenf nodu pozitif) ve yüksek riskli evre 2 kolon kanserinin tedavisinde uygulanmaktadır. Levamizol veya lökoverin ile florourasil (5-FU) kombinasyonunun kolon kanserinde adjuvan kemoterapi olarak uygulanması 1980'li yılların sonunda başlamıştır (4). Daha sonra yapılan çalışmalarda 5-FU ve levamizol kullanımıyla ilişkili serebral demiyelinizasyon tanımlanması üzerine levamizol kullanımı önemli derecede azalmıştır (5, 6). Evre III kolon kanserinin tedavisinde oksaliplatin içeren protokollerin kullanımı ile ilgili ilk çalışma 2004 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada 5-FU ve lökoverine oksaliplatin eklenmesinin rekürrens riskini %23 azalttığı saptanmıştır (7). Bunu izleyen başka çalışmalarda da oksaliplatinin evre III kolon kanserinin tedavisinde kullanımının sadece florourasile göre sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (8). Günümüzde halen evre III kolon kanserinin ve yüksek riskli bazı evre II kolon kanseri olgularının tedavisinde standart tedavi floropirimidin+ oksaliplatin kombinasyonudur.

Kolorektal kanser tedavisinde bu ilaçların kullanımına bağlı mukozit, bulantı, diyare, halsizlik, febril nötropeni, el-ayak sendromu gibi yan etkiler görülebilmektedir. Kemoterapötik ilaçlar aynı zamanda gonad toksisitesine neden olabilir. Kemoterapi türü, kümülatif doz ve hasta yaşı gibi faktörler gonad hasarının derecesini belirlemektedir. Sitotoksik ilaçlar erkeklerde Leydig hücreleri ve/ veya germinal epitel hasarına neden olarak spermatogenezi ve testosteron üretimini

etkilemektedir. Kadınlarda teka ve granuloza hücre hasarına neden olarak kalıcı veya geçici infertiliteye neden olmaktadır.

Kolon kanserinin 50 yaşın altındaki kişilerde insidansının artmasıyla, reproduktif çağdaki kadınlarda adjuvan kemoterapi alma oranı artmıştır. Bu yaş grubunda adjuvan kemoterapinin önemli bir yan etkisi over yetmezliği ve prematür menopozdur. Over disfonksiyonu hem hastaların gelecekte çocuk sahibi olma olasılıklarını azaltmakta, hem de kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz riskini artırmaktadır. Ayrıca hastaların yaşam kalitelerini de olumsuz etkilemektedir. Kemoterapi sonrası çocuk sahibi olmak isteyen hastalarda hormonal tedavi, oosit ve embriyo kriyoprezervasyonu gibi fertilite koruyucu yöntemler uygulanabilmektedir. Gonadotoksik tedavilere başlamadan önce hastalar klinisyen tarafından kemoterapi ile ilişkili infertilite riski ve fertilite koruma yöntemleri hakkında bilgilendirilmelidir. Ancak kolon kanseri tedavisinde uygulanan adjuvan kemoterapi protokollerinin kadın fertilesi üzerine olan etkilerini araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada reproduktif çağda kolorektal kanser tanısı alan kadın hastaların adjuvan kemoterapi sonrası amenore insidansları sorgulanarak farklı kemoterapi protokollerinin fertilite üzerine olan etkisinin ve kemoterapi sonrası kalıcı amenore ile ilişkili risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

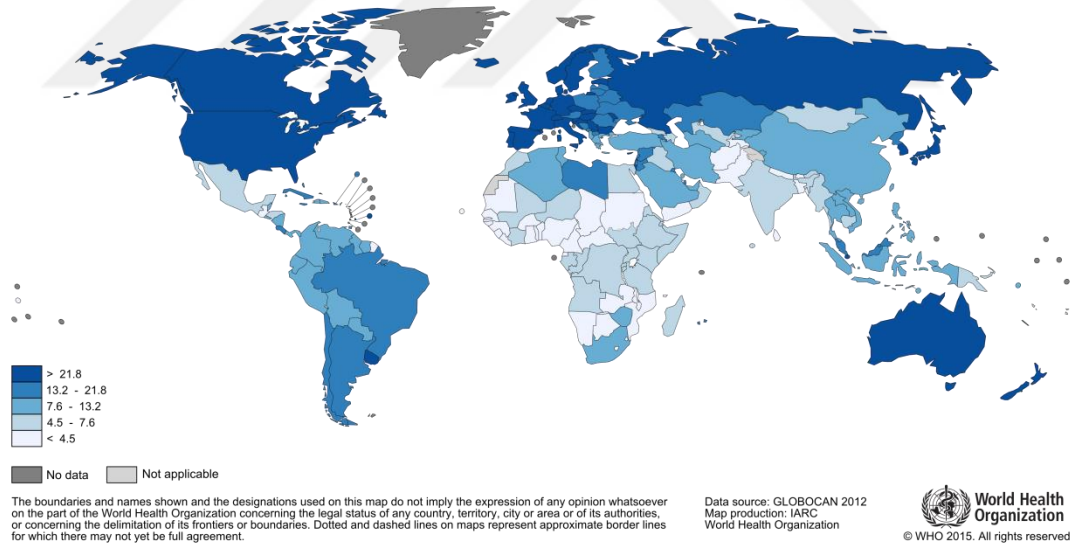
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kolorektal Kanser

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

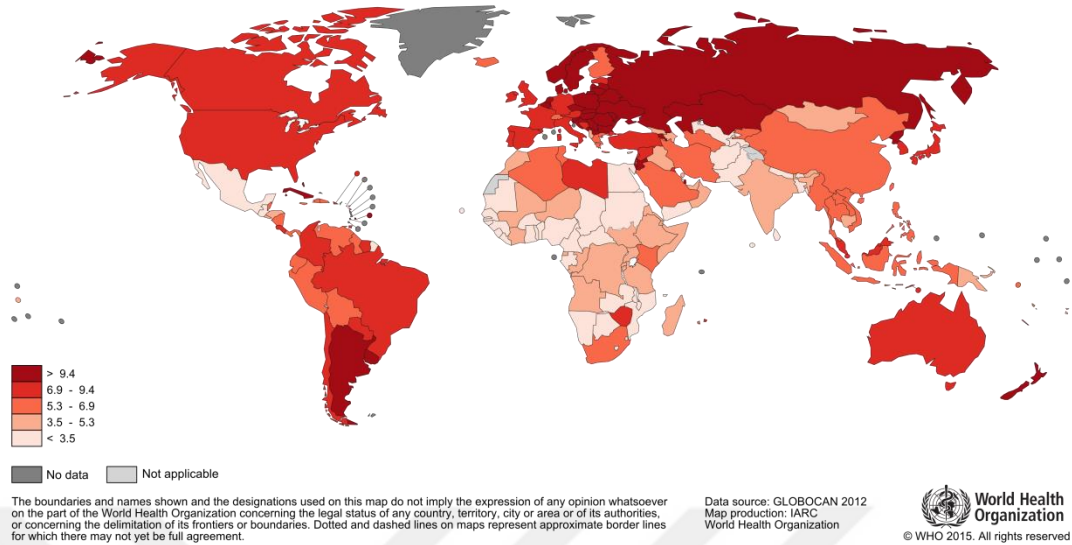
Kolorektal kanser tüm dünyada erkeklerde 3. en sık görülen kanser türüdür. Erkeklerde tüm kanser olgularının %10'unu oluşturmaktadır, yılda 746.000 olguya yeni olgu görülmektedir. Kadınlarda ise 2. en sık görülen kanser türüdür, tüm kanser olgularının %9,2'sini oluşturmaktadır. Kadınlarda yılda 614.000 yeni olgu görülmektedir. Kolorektal kanser insidansı coğrafi bölgelere göre değişim göstermektedir. Avustralya/ Yeni Zelanda'da en yüksek (Erkeklerde 44,8/100.000 ve kadınlarda 32,2/100.000) ve Batı Afrika'da en düşük (Erkeklerde 4,5/100.000 ve kadınlarda 3,8/100.000) insidans görülmektedir (2). Dünya'da kadınlarda kolorektal kanser insidansı ve mortalitesi aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 2.1. ve şekil 2.2.).

#### Estimated Colorectal Cancer Incidence Worldwide in 2012: Women



Şekil 2.1. Dünya'da 2012 yılında kadınlarda kolorektal kanser insidansı (2).

## Estimated Colorectal Cancer Mortality Worldwide in 2012: Women



**Şekil 2.2.** Dünya’da 2012 yılında kadınlarda kolorektal kanser mortalitesi (2).

Kolorektal kanser prevalansı GLOBOCAN 2012 verilerine göre Türkiye’de erkeklerde akciğer, prostat ve mesane kanserinden sonra 4. sırada, kadınlarda meme ve tiroid kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır. Erkeklerde yılda 6889 yeni olgu ve 4128 ölüm, kadınlarda 5041 yeni olgu ve 3030 ölüm görülmektedir (2).

Kolon kanserinde ortalama tanı yaşı kadınlarda 72 ve erkeklerde 68 saptanmıştır. Rektum kanserinde ise ortalama tanı yaşı kadın ve erkeklerde 63’tür. Kolorektal kanserde insidans ve ölüm oranları yaşla birlikte artmaktadır. Yeni olguların %90’ı ve ölümlerin %93’ü 50 yaş ve üstü kişilerde görülmektedir. Erkeklerde, kadınlara göre mortalite oranı %40, insidans oranı %30 daha fazladır. Ancak yaşam boyu kolorektal kanser olma riski kadın ve erkeklerde benzerdir (%4,6 vs %4,2). Kolorektal kanserli hastaların %74-76’sında tanı esnasında lokal/ bölgesel hastalık, %22-24’ünde uzak metastaz bulunmaktadır (1, 9-12).

### 2.1.2. Etiyoloji

#### Risk Faktörleri

Genetik ve çevresel risk faktörleri KRK riskinde artışa neden olabilmektedir. Kolorektal kanserlerin %30’unun kalıtsal olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Ancak olguların %5’inde kalıtsal mutasyonlar ve eşlik eden klinik tablolar tanımlanabilmiştir. Herediter kolorektal kanser sendromları klinik, patolojik ve genetik bulgularına göre tanımlanmıştır. Adenomatöz polipler ile seyreden

sendromlar; herediter non- polipozis kolorektal kanser (Lynch sendromu), Familial adenomatöz polipozis (FAP), atenüe FAP, MUTYH ilişkili polipozis (MAP), Turcot sendromu, Gardner sendromu olarak sınıflandırılır. Hamartomatöz polipler ile seyreden sendromlar Peutz-Jeghers sendromu, Ailesel juvenil polipozis ve Cowden sendromudur. Hiperplastik polipozis (HPP) ise nadir görülür ve önemli derecede kanser riskine neden olur. MUTYH ilişkili polipozis dışında bütün sendromlar otozomal dominant olarak kalıtılır. Lynch sendromu ve FAP en sık görülen ailesel kolon kanseri sendromlarıdır.

Daha önce KRK tanısı alan veya adenomatöz polip öyküsü olan kişilerde kolon kanseri görülme riski artmıştır. Aile öyküsü KRK için önemli bir risk faktörüdür. En az bir tane 1. derece akrabada KRK öyküsü olması kolon kanseri riskini genel popülasyona göre 2 kat artırmaktadır. İkinci ve üçüncü derece akrabalarda KRK olması ve tanının  $\leq 50$  yaşından önce konması da kolon kanseri riskini artırmaktadır. Irk ve etnik gruba göre KRK insidansı ve mortalitesi değişmektedir. Amerika'da etnik gruplar içerisinde en yüksek KRK insidansı ve mortalitesine sahip olan grup Afrikalı Amerikalılardır (104/100.000, 45/100.000), en düşük grup ise Asyalı/pasifik adalı gruptur (68/100.000, 22/100.000). Obezite ve diyabet KRK riskinde artışa neden olmaktadır. Sigara kullanımı da KRK insidansı ve mortalitesinde artışa neden olur. Sigara tüketim miktarı arttıkça KRK riski de lineer olarak artış göstermektedir. Birçok çalışmada alkol kullanımının KRK riskinde artışa yol açtığı saptanmıştır. Bir meta analizde KRK riskini orta derecede alkol kullanımının %21, ağır derecede alkol kullanımının %52 oranında artırdığı saptanmıştır. Uzun süreli kırmızı et ya da işlenmiş et (tütsülenmiş, tuzlanmış, fermente edilmiş veya sosis ve jambon gibi ürünler) tüketimi KRK riskinde artışa neden olmaktadır. Yüksek ısıda pişirilen etlerde (ızgara, tavada pişirme) ortaya çıkan poliaromatik hidrokarbonlar ve proteinlerden kaynaklanan diğer karsinojenler KRK riskini artırır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı KRK riskini 2-5 kat artırmaktadır. Hastalığın tutulumunun yaygınlığı ve süresi KRK riski ile doğrudan ilişkilidir. Çocukluk çağında kanser nedeniyle abdominal radyasyon alanlarda, KRK başta olmak üzere gastrointestinal kanser riski artmıştır. Akromegali kolon kanseri ve polip gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Akromegalide intestinal polip görülme sıklığı 3 kat ve KRK riski ise 4 kat artmıştır. Prostat kanseri tedavisinde gonadotropin-releasing

hormon (GnRH) agonisti veya orşiektomi uygulanması uzun dönemde androjen eksikliğine neden olduğu için KRK görülme riskini artırmaktadır (1, 13-23).

### **Koruyucu Faktörler**

Düzenli fiziksel aktivite KRK riskini azaltmaktadır. Bir meta analizde 21 çalışma incelenmiş ve fiziksel olarak aktif olan kişilerde proksimal ve distal kolon kanserinin yaklaşık %25 daha az görüldüğü saptanmıştır. Birçok çalışmada meyve ve sebze alımının KRK riskini azalttığı bulunmuştur. Diyetle lifli gıdaların tüketiminin KRK riskini azalttığı düşünülmektedir. Folik asit takviyesi kolorektal kanseri önlemektedir. The Nurses Health Study (88.764 kadın) ve The Health Professionals Follow-up Study (47.325 erkek) isimli kohort çalışmalarında 12-16 yıl önce alınan total folik asitin KRK riskini azalttığı saptanmıştır. Diyetle yüksek miktarda kalsiyum alımı kolorektal adenom riskini azaltmaktadır ancak KRK ile ilişkisi tartışmalıdır. D vitamini hücrel proliferasyon ve farklılaşma regülasyonu, apoptoz indüksiyonu, anjiyogenez inhibisyonu gibi mekanizmalarla kanser riskini azaltmaktadır. Sekiz çalışmanın incelendiği bir meta analizde 25- hidroksi-vitamin-D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasının rektum kanseri riskini %59, kolon kanseri riskini %22 azalttığı saptanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda diyetle yüksek magnezyum alımının KRK için koruyucu olduğu saptanmıştır. Omega-3 yağ asitlerinin tüketimi KRK riskinde azalmaya yol açmaktadır. Bir meta analizde balık tüketiminin KRK riskini %12 oranında azalttığı saptanmıştır. Kahve alımı ve KRK riski arasındaki ilişki tartışmalıdır. Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) epitel proliferasyonunu ve anjiyogenezini azaltır. Prospektif bir kohort çalışmasında herhangi bir NSAİİ kullanımının kolorektal kanser riskini %20 azalttığı saptanmıştır (24-30).

### **2.1.3. Kolorektal Kanseri Semptomları**

Kolorektal kanser asemptomatik bireylerde başka nedenlerle yapılan görüntüleme tetkiklerinde saptanabilir. Hematokezya, melena, açıklanamayan demir eksikliği anemisi, karın ağrısı, bağırsak alışkanlığında değişiklik, kilo kaybı, iştahta azalma, halsizlik kolorektal kanserin tipik semptomları ve bulgularıdır. Karında şişkinlik, bulantı ve/veya kusma gibi semptomlar daha az sıklıkta gözlenir. İntestinal

obstrüksiyon, peritonit, akut gastrointestinal kanama gibi acil durumlar da ilk bulgu olabilir.

#### 2.1.4. Kolorektal Kanserde Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

Kolorektal kanser tanısında kolonoskopi en doğru tanı yöntemidir. Kolonoskopi ile tek seansta tümörün yeri belirlenip biyopsi alınabilir, polip eksizyonu yapılabilir. Başlangıç görüntüleme yöntemi olarak ya da gaitada gizli kan pozitifliği saptandığında yapılabilir. Gaitada gizli kan testi; ucuz, invazif olmayan ve uygulaması kolay bir tetkiktir. Tarama testi olarak kullanıldığında kolorektal kanser mortalitesini azalttığı gösterilmiştir ancak tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Seçilmiş olgularda bilgisayarlı tomografi kolonoskopi gibi tetkikler de tanı sürecinde kullanılabilir.

#### 2.1.5. Kolorektal Kanserde Evreleme

Kolorektal kanser tanısı konduktan sonra hastalığın yayılımı değerlendirilerek evreleme yapılır. Hastalığın evresi tedavi protokolünü ve prognozu belirler. Günümüzde en sık kullanılan evreleme sistemi Amerikan Kanser Ortak Komitesi tarafından hazırlanan TNM evreleme sistemidir (Tablo 2.1. ).

**Tablo 2.1.** Kolorektal kanserde TNM evrelemesi.

<b>Primer tümör (T)</b>	
<b>TX</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor
<b>T0</b>	Primer tümör bulgusu yok
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ, (intra epitelyal veya lamina propria invazyonu)
<b>T1</b>	Submukoza invazyonu
<b>T2</b>	Muskularis propria invazyonu
<b>T3</b>	Perikolorekta doku invazyonu, peritonla kaplı kısımlarda subseroza invazyonu
<b>T4a</b>	Visseral periton yüzeyine nüfus etmiştir
<b>T4b</b>	Komşu organ ve yapılara invaze ya da yapışık

**Tablo 2.1.** (Devam) Kolorektal kanserde TNM evrelemesi.

<b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b>			
<b>NX</b>		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	
<b>N0</b>		Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
<b>N1</b>		1-3 lenf nodunda metastaz	
<b>N1a</b>		1 bölgesel lenf nodunda metastaz	
<b>N1b</b>		2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz	
<b>N1c</b>		Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter veya peritonsuz perikolik ya da perirektal dokularda tümör depozit(ler)i	
<b>N2</b>		4 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz	
<b>N2a</b>		4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz	
<b>N2b</b>		7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz	
<b>Uzak Metastaz (M)</b>			
<b>M0</b>		Uzak metastaz yok	
<b>M1</b>		Uzak metastaz	
<b>M1a</b>		Metastaz tek bir organ ya da bölgeye sınırlıdır (akciğer, karaciğer, over, bölgesel olmayan nod)	
<b>M1b</b>		Birden fazla organ/bölge metastazı veya peritonda metastaz	
<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
	T2		
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0

**Tablo 2.1.** (Devam) Kolorektal kanserde TNM evrelemesi.

<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1/T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
<b>IIIB</b>	T3/T4a	N1/N1c	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3/T4a	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
<b>IVA</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
<b>IVB</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

### 2.1.6. Kolon Kanseri Tedavisi

#### Cerrahi Tedavi

Lokalize kolon kanserinde tek küratif tedavi cerrahidir. Cerrahinin amacı tümörü ve lenfovasküler yapıyı çıkarmaktır. Cerrahi sınır distal ve proksimal tümör dokusundan en az 5 cm uzaklıkta olmalıdır. Rezeke edilebilir metastatik hastalığı olan seçilmiş hastalarda primer tümör ve metastatik bölge için agresif cerrahi rezeksiyon yapılabilir. Obstrüksiyon ya da kanama gibi semptomları olan ancak rezektabil olmayan metastatik hastalığı olanlarda sınırlı palyatif cerrahi yapılmalıdır. Komorbiditeler, kısa yaşam beklentisi ve yüksek cerrahi risk gibi durumlarda stent gibi cerrahi olmayan seçenekler düşünülmelidir.

#### Kemoterapi

Kolon kanserinde cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanmasının amacı mikrometastazları eradike etmek, kür oranını artırmak ve rekürrens ihtimalini azaltmaktır. Adjuvan kemoterapi tümörün evresine göre planlanır. Evre 1 kolon kanseri tedavisinde cerrahi rezeksiyon yapılması yeterlidir, adjuvan kemoterapinin yeri yoktur. Evre 2 kolon kanserinde adjuvan kemoterapi uygulanması tartışmalıdır. Kılavuzlarda evre 2 kolon kanseri için yüksek risk faktörleri (T4 tümör, 12'den daha az sayıda lenf nodu çıkarılması, kötü diferansiye tümör, perforasyon, obstrüksiyon,

lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon) tanımlanmıştır. Yüksek riskli evre 2 kolon kanserinde adjuvan kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Evre 3 (lenf nodu pozitif) kolon kanseri olan hastalarda adjuvan kemoterapinin yararı yapılan çalışmalarda net bir şekilde gösterilmiştir. Bu grup hastada adjuvan kemoterapi nüks riskinde %30, mortalitede %22-32 azalma sağlamaktadır (31).

Kemoterapötik ilaçların kullanımına bağlı çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. Fluoropirimidinler (flourourasil, kapesitabin) solid tümörlerin tedavisinde en sık kullanılan kemoterapötik ilaçlardan biridir. Miyelosupresyon, mukozit-stomatit, ishal, fotosensitivite, bulantı, kusma, el- ayak sendromu, kardiyotoksisite, cilt ve tırnak değişiklikleri, kognitif bozukluklar gibi yan etkiler görülebilmektedir. Oksaliplatin kullanımında bulantı, kusma, diyare, ateş, halsizlik, myelosupresyon, alerjik reaksiyonlar, nefrotoksisite, nörotoksisite gibi yan etkiler görülebilmektedir.

### **2.1.7. Prognoz**

Kolorektal kanserde sağkalım oranları kadın ve erkeklerde benzerdir. Beş yıllık sağkalım oranı %65, 10 yıllık sağkalım oranı ise %58'dir. Kolon kanserinde sağkalım oranı aynı zamanda tümör lokalizasyonuna göre değişmektedir. Beş yıllık sağkalım oranı distal tümörlerde (%69), proksimal tümörlere (%65) göre daha fazladır. Sağkalım oranı genç hastalarda daha yüksektir. Kolon kanserinde sağkalım oranı 65 yaş altında %69, 65 yaş ve üstünde %62, rektum kanserinde ise %72 ve %60 saptanmıştır. Kolorektal kanser tanısı konan hastaların %39'u lokalize evredir ve 5 yıllık sağkalım oranı %90'dır. Sağkalım oranları lenf nodu tutulumu olan hastalarda %70'e ve uzak metastazı olan hastalarda %14'e düşmektedir. Kolorektal kansere bağlı mortalite oranı 1980'lerden itibaren azalma eğilimindedir, 1976-2014 yılları arasında mortalite %51 azalmıştır. Görüntüleme yöntemleri, erken tanı ve tedavi yöntemleri mortalite oranını azaltan faktörlerdir. (1, 9, 10, 32-34).

### **2.2. Kemoterapi ve Gonadal Toksisite**

Son yıllarda kanser tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle birçok kanserde sağkalım oranları artmıştır. Sağkalım oranlarının artmasıyla, kullanılan tedavilerin uzun dönem yaşam kalitesi üzerine olan etkileri daha fazla önem kazanmıştır. Kanser tedavisinin infertilite ve gonad disfonksiyonu gibi olumsuz yan etkileri bu kapsamda

hastalar açısından çok önemlidir. Kanser hastalarında primer tümörün kendisi, cerrahi, sitotoksik ilaçlar ve radyoterapi gibi tedavi yöntemleri kalıcı veya geçici infertiliteye neden olabilir. Kadınlarda kanser tedavisine bağlı prematür over yetmezliği ve infertilite görülebilir. Aynı zamanda östrojen eksikliğine bağlı osteoporoz ve kalp hastalığı gibi komorbiditelerin sıklığı artar. Erkeklerde de infertilite ve kalıcı azospermi görülebilir (35).

### **2.2.1. Erkeklerde Kemoterapi İlişkili Gonadal Disfonksiyon**

Erkeklerde sitotoksik ilaçlara bağlı olarak leydig hücreleri ve germinal epitel etkilenir. Germinal epitel daha yüksek mitotik aktiviteye sahip olduğu için kemoterapötik ilaçlara daha duyarlıdır. Sperm üretiminin etkilenme derecesi ilaca ve doza bağımlı olarak değişir (36). Germinal epitel hasarlandığı zaman spermatogenez etkilenir, oligospermi veya azospermi meydana gelir. Kemoterapi başladıktan sonra 1-2 ay içerisinde sperm sayısında azalma olur, azospermi ise 2 ay sonra meydana gelir. Sperm üretiminin normale dönmesi kalan spermatogonial kök hücre sayısına bağlıdır. Genellikle kemoterapötik ilaçlar spermatogonial kök hücreleri etkilemediği için, kemoterapi bittikten sonra 12 hafta içerisinde normal sperm sayısına ulaşılır. Ancak radyoterapi ve alkilleyici ilaçlar içeren tedavi rejimleri kök hücre hasarına neden olmaktadır. Bu gibi durumlarda azospermi 12 haftadan daha uzun sürebilir. Örneğin düşük doz siklofosfamid kullanımından sonra sperm sayısının normale dönmesi yaklaşık 1 yıl sürebilir. Bazı hastalarda tam iyileşme için 5 yıl geçmesi gerekmektedir. Yüksek doz siklofosfamid kullanımında ise çoğu hastada kalıcı azospermi görülmektedir (37). Daha az sıklıkta kemoterapötik ilaçlar leydig hücre hasarına yol açarak, testosteron sentezini etkiler.

### **Spesifik İlaçlar**

Erkeklerde, 1948 yılında yapılan bir çalışmada nitrojen mustard tedavisinin azospermiye neden olduğu saptanmıştır (38). Daha sonra yapılan çalışmalarda siklofosfamid, klorambusil, sisplatin, busulfan gibi alkilleyici ilaçların erkek fertilitesi üzerine en fazla toksik etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Alkilleyici ilaçlara bağlı infertilite sıklığı ilaç dozu ve hastanın yaşına bağlıdır. Kalıcı azospermiye yol açan kümülatif siklofosfamid dozu 6-10 gramdır. Yumuşak doku sarkomlarında siklofosfamidin uzun dönem etkisini saptamak için yapılan bir çalışmada tedavi

öncesinde, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında sperm analizi yapılmıştır. Kümülatif siklofosamid dozu  $7,5 \text{ gr/m}^2$ 'den daha az olan hastaların yaklaşık %70'i normal sperm seviyesine ulaşmış,  $7,5 \text{ gr/m}^2$ 'den daha fazla olan hastalarda ise bu oran %10 bulunmuştur (39). Klorambusil tedavisi de doz bağımlı azospermiye neden olmaktadır, azospermi yapabilmesi için minimum total doz 400 mg'dır (40). Erkeklerde  $600 \text{ mg/m}^2$  kümülatif sisplatin dozunda kalıcı infertilite sıklığı %50 bulunmuştur (41). Prokarbazin tedavisi Hodgkin lenfomada diğer ilaçlarla kombine olarak ve yüksek grade beyin tümörlerinde kullanılmaktadır. Adölesan ve prepubertal dönemde Hodgkin lenfoma tanısı alan 75 hastada yapılan bir çalışmada, prokarbazin içeren tedavi rejimlerinin %88'e varan oranda Leydig hücresi hasarı ve %53 oranında spermatogenez disfonksiyonuna neden olduğu saptanmıştır (42).

Alkilleyici olmayan sitotoksik ilaçların erkek fertilitesi üzerine daha az yan etkileri vardır, sperm üretimindeki eksiklik genellikle geri dönüşümlüdür. Metotreksat, fludarabin, taksan, vinblastin ve etoposid kullanımının spermatogenezi kısa süreli baskıladığı, uzun dönem fertilitiyi etkilemediği yapılan çalışmalarda saptanmıştır (43-47). Tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib ile yapılan hayvan deneylerinde çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Lösemik farelerde yapılan bir çalışmada terapötik dozlarda imatinib tedavisinin folikülogenez ve spermatogenez üzerine etkisi saptanmamıştır (48). Farelerle yapılan başka bir çalışmada ise imatinib tedavisinin testosteron düzeylerini etkilediği ancak bunun geri dönüşümlü olduğu saptanmıştır. İlaç kesildikten 70 gün sonra germ hücreleri üzerine olan etkilerinin kaybolduğu görülmüştür (49). İmatinib tedavisi ile oligospermi görülen olgu raporları bulunmaktadır (50).

Kemoterapinin gonadotoksik etkisi yaşla da ilişkilidir. Prepubertal dönemde sitotoksik ilaçlara maruziyet daha az gonadotoksisiteye yol açmaktadır. Erişkinlerde de ileri yaş, kemoterapinin gonadal disfonksiyona neden olma riskini artırmaktadır. Bir çalışmada karboplatin, etoposid ve ifosfamid tedavisi alan 10 hasta azospermik ve non azospermik olmak üzere iki gruba bölünmüş. Azospermik olan hastaların ortalama yaşı 36,2, non azospermik olan hastaların yaşı 28,2 saptanmıştır (51).

### **Kombine Kemoterapi Protokolleri**

Genç erkekleri etkileyen kanserlerde daha az infertiliteye neden olan kemoterapi rejimlerinin kullanılması önerilmektedir. Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan mekloreタミン, vinkristin, prokarbazin, prednizolon (MOPP) ve doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) kemoterapi protokollerinin gonadal toksisite üzerine olan etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; azospermi MOPP verilen grupta %97, ABVD verilen grupta ise %54 oranında saptanmıştır. Kalıcı azospermi ABVD alan grupta saptanmazken, MOPP alan grupta yaklaşık %85 oranında saptanmıştır (52). Birçok çalışmada ABVD tedavisinin önemli derecede daha az gonadotoksik olduğu gösterilmiştir.

Akut lösemi tedavisinde verilen kemoterapi rejimlerinin uzun süreli gonadal toksisite etkisi lenfomaya göre daha azdır. Akut lenfoblastik lösemi ve akut undiferansiye lösemi tedavisi verilen 10 erkek ile yapılan bir çalışmada indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri sırasında bütün hastalarda azospermi ve folikül uyarıcı hormon (FSH) yüksekliği saptanmıştır. Ancak idame tedavisinin 2. yılında tüm hastalarda FSH düzeyi ve sperm sayısı normal sınırlarda saptanmıştır (53).

Otolog ve allojenik kök hücre nakli, konvansiyonel kemoterapi rejimlerine kıyasla daha fazla oranda gonadal toksisiteye neden olmaktadır.

### **Klinik Değerlendirme**

Sitotoksik ilaçlara bağlı infertilite tanısı için fizik muayene, sperm analizi ve hormonal değerlendirme yapılmalıdır. Gonadal disfonksiyon değerlendirilmesinde testis biyopsisinin yeri yoktur. Hormonal değerlendirmede luteinizan hormon (LH) , FSH, inhibin B ve total testosteron düzeylerine bakılmalıdır. Sperm analizi basit ve güvenilir bir tetkiktir. Sperm volümü, konsantrasyonu, morfolojisi, canlılığı, motilitesi ve total sperm sayısı değerlendirilebilir. Fertilitiyi belirleyen en önemli faktör sperm konsantrasyonudur. Folikül uyarıcı hormon, seminifer tübül hasarını gösteren duyarlı bir hormonal indikatördür. Sitotoksik kemoterapi alımına bağlı FSH düzeyi artar. Bu artışın nedeni sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin B düzeyinin azalmasıdır. Bir prospektif çalışmada hematolojik kanser nedeniyle kombinasyon kemoterapisi verilen hastalarda tedavi başladıktan sonra 4 ay içerisinde inhibin B

düzeyinde bazale göre %20 azalma ve FSH düzeyinde bazalin 5 katından daha fazla artış saptanmıştır (54).

### **2.2.2. Erkeklerde Fertilité Koruma Yöntemleri**

Son yıllarda kanser tedavisi sonrasında fertilitenin korunması amacıyla uygulanan yöntemlerde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu yöntemlerden sık kullanılanlar aşağıda özetlenmiştir.

#### **Sperm Kriyoprezervasyonu**

Pubertal ve postpubertal erkeklerde sitotoksik ilaçlar verilmeden önce fertilitéyi korumak için kullanılan en yaygın yöntemdir. İn- vitro fertilizasyon (IVF) ve intra sitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle kriyoprezervasyon uygulamasının başarısı artmıştır. Kanser hastalarından sperm kalitesine göre 2-3 kez örnek alınmalıdır. Sperm örneği veremeyen hastalar için elektroejakulasyon, perkutan epididimal sperm aspirasyonu ve testiküler sperm aspirasyonu gibi yöntemler uygulanabilir. Sperm kriyoprezervasyon yönteminin yeterince uygulanmamasının nedenleri hastaların yeterince bilgilendirilmemesi, hemen tedaviye başlama isteği, yöntemin zaman gerektirmesi ve maliyetli olması olabilir.

#### **Hormonal Tedavi**

Anti neoplastik ilaçlar hızlı bölünen hücreleri etkilediği için hormonal supresyon ile gonadal fonksiyonların korunabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Hayvan çalışlarında, GnRH agonisti kullanımının prokarbazin tedavisi verilenlerde efektif gonadal korunma sağladığı saptanmıştır (55). Başka bir hayvan çalışmasında GnRH kullanımının kalıcı testiküler hasarı önlediği saptanmıştır (56). Ancak hayvan çalışmalarının aksine insanlarda hormon supresyon tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edilememiştir (57).

### **2.2.3. Kadınlarda Kemoterapi İlişkili Over Yetmezliği**

Over toksisitesi kemoterapi ve radyoterapinin uzun dönemde ortaya çıkan önemli ve sık bir yan etkisidir. Over toksisitesinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle teka ve granuloza

hücrelerini etkiler. Ancak özellikle alkilleyici ilaçlar kullanıldığı zaman oositler doğrudan toksik etkiye bağlı etkilenebilir. Kemoterapi foliküler hücrelerde apoptozise ve foliküler atrofiye neden olur. Oositleri destekleyen stromal hücreler de kemoterapiye bağlı olarak hasara uğrar. Stromal fibrozis ve vasküler hasar fertilitede azalmaya neden olur. Özellikle alkilleyici ilaçlar tedaviye başladıktan sonra 1-2 ay içerisinde menstrüel siklus değişikliklerine yol açar. Hastaların hormon profili menopoz dönemindeki gibi düşük östrojen, yüksek FSH ve LH seviyeleri ile karakterizedir. Kemoterapi ile ilişkili amenore genellikle geçicidir ve tedavi bittikten 6-12 ay sonra normal menstrüel siklus görülür. Ancak bu durum kemoterapinin türüne, kümülatif dozuna ve hastanın yaşına bağlı olarak değişir. Bazı hastalarda prematür menopoz gelişebilir (58).

### **Spesifik İlaçlar**

Alkilleyici ilaçlardan siklofosfamid gonadotoksik kemoterapinin bir prototipidir. Siklofosfamid siklus spesifik olmadığı için oosit ve primordial folikülleri etkiler. Geçici veya kalıcı amenoreye neden olabilir, bu etkisi doz ve yaş bağımlıdır. Bir çalışmada 15-40 yaş arası Hodgkin lenfoma tanısı alan 460 hasta ortalama 16 yıl süreyle takip edilmiştir. Prematür over yetmezliği (POF) kümülatif riski alkilleyici ilaçlar ile %60, alkilleyici olmayan kemoterapi alanlarda (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) sadece %3 saptanmıştır. Yaş arttıkça, POF riskinin yıllık %23 artış gösterdiği görülmüştür (59). Başka bir çalışmada 5,2 gram ve daha fazla siklofosfamid tedavisi alan 40 yaş ve üzerindeki bütün kadınlarda amenore görülürken, daha genç yaş grubunda amenoreye neden olan siklofosfamid dozu 9,3 gram bulunmuştur (60). Antrasiklin grubu bir ilaç olan doksorubisin, topoizomeraz II'yi inhibe ederek nükleus ve mitokondride oksidatif stresi başlatır, oosit apoptozunu indükler. Bir hayvan çalışmasında farelere intraperitoneal tek doz doksorubisin uygulandığında tedaviden 1 ay sonra over boyutunda ve ağırlığında küçülme saptanmış, ve histolojik incelemede sekonder foliküllerde caspaz-3 aktivitesi gösterilmiştir. Doksorubisin içeren kemoterapi şemaları alan hastalarda amenore sıklığı hastanın yaşına göre %20-80 arasında değişmektedir (61). Sisplatin, orta derecede gonadal toksisiteye yol açmaktadır. Sisplatin p63 ve c-Abl tirozin kinaz aktivasyonu ile oosit ölümüne neden olur.

Sisplatin tedavisi sırasında primordial foliküllerin sayısında artmış apoptozise bağlı azalma olur (62). Taksan grubu kemoterapötikler hücre iskeletinde mikrotübül stabilizasyonuna neden olur ve polimerizasyon/depolimerizasyon dengesini bozarlar. Hücre siklusunun G2-M fazında etki ederler. Doseksel intrasellüler apoptotik yolağı (kaspaz 3, kaspaz 8, Bax ekspresyonu) aktive eder. Farelerde doseksel uygulamasının öncelikle büyüyen foliküllerdeki (transizyonel ve primer folikül) granuloza hücrelerini etkilediğı ve stromal hücre hasarına yol açtığı saptanmıştır (63). Meme kanseri tanısı konmuş premenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada farklı kemoterapi rejimlerinin amenore insidansı karşılaştırılmıştır. Kemoterapiyle ilişkili amenore sıklığı siklofosamid, metotreksat, 5-FU alanlarda %52,5, antrasiklinli tedavilerde %66,7, antrasiklin-taksan birlikte alan hastalarda %78,7 bulunmuştur. Kemoterapiyle ilişkili amenore sıklığı taksan içeren tedavi alan grupta diğer gruplara göre daha fazladır (64). Hayvan çalışmalarında vinblastin maruziyeti ile oositlerde anöploidi riskinde artış saptanmıştır. Ancak klinik çalışmalarda vinka alkaloidleri ile over yetmezliğı riskinde artış saptanmamıştır (65). Anti-metabolitlerin gonadal toksisitesi düşüktür, ancak bu konudaki veriler oldukça sınırlıdır. Ektopik gebelik tedavisinde metotreksat kullanımının over rezervini azaltmadığı saptanmıştır (66). Başka bir çalışmada meme kanserinde siklofosamid tedavisine metotreksat ve 5-FU eklenmesinin amenore insidansını artırmadığı gösterilmiştir (67).

Hedefe yönelik ilaçlardan imatinib kullanımının gonadotoksik etkisi tartışmalıdır. İmatinib tedavisi alanlarda olgu raporları şeklinde primer ovaryan yetmezlik bildirilmiştir, ancak prospektif çalışmalar yapılmamıştır (68). Farelerde yapılan bir çalışmada folikülogenez üzerine etkisi saptanmamıştır (69). Buna rağmen gebelik öncesinde ve gebelik sırasında kullanılmamalıdır, konjenital malformasyon riskinde artışa neden olur.

Trastuzumab adjuvan ve metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Fertilite üzerine etkisiyle ilgili yeterli veri yoktur. Bir klinik çalışmada meme kanserinde mevcut tedaviye trastuzumab eklenmesinin amenore oranını etkilemediğı saptanmıştır (70). Gebelik sırasında trastuzumab kullanımı oligohidramnios, prematür doğum, vajinal kanama, ciddi solunum sıkıntısı ile ilişkilidir (71).

### **Kombine Kemoterapi Protokolleri**

Kemoterapi protokolleri, farklı oranlarda prematür over yetmezliği ve amenore riskine yol açmaktadır. Hodgkin lenfoma tedavisinde ABVD ve bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinristin, prokarbazin, prednizon (escalated BEACOPP) sıkça kullanılan kemoterapi protokolleridir. Kümülatif menopoz riski ABVD tedavisi alanlarda %1,4'tür (72). Escalated BEACOPP protokolü ile kalıcı amenore oranı yaklaşık %50 civarında görülür ve standart BEACOPP tedavisine göre daha yüksek amenore oranına sahiptir (73).

Meme kanseri tedavisinde siklofosfamid, metotreksat, 5-FU (CMF) ve doksorubisin, siklofosfamid (AC) protokolleri sıkça kullanılmaktadır. Prematür menopoz CMF tedavisi alan 40 yaş altındaki kadınlarda %30-40 oranında, 40 yaş üzerindeki kadınlarda ise %80'den daha fazla görülmektedir. Menopoz riski AC tedavisinde ise daha düşüktür, 40 yaş altındaki kadınlarda %13 ve 40 yaş üzerindeki kadınlarda %57-63 oranında görülür (74). Premenopozal meme kanseri olan kadınlarda yapılan bir çalışmada AC tedavisini takiben taksan verilmesinin >40 yaş üzerindeki kadınlarda kemoterapi ilişkili amenore riskini artırdığı ancak 40 yaş ve altındaki kadınlarda amenore görülme oranına ek katkısının olmadığı saptanmıştır (75).

### **Klinik Değerlendirme**

Kanser tedavisine bağlı infertilite kalıcı veya geçici olabilir. Prematür over yetmezliği tanısı klinik ve laboratuvar bulgularıyla konulmalıdır. Prematür over yetmezliğinin en önemli sonucu infertilitedir ancak ek olarak sıcak basması, atrofik vajinit, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıkların görülme riski artar ve yaşam kalitesi etkilenir. Özellikle 40 yaşından sonra POF riski artmaktadır. Over rezervi ultrason ve serum anti- müllerian hormon (AMH), FSH ve inhibin B düzeyi ile değerlendirilir. Transvajinal ultrason ile antral folikül sayısı ve over volümü değerlendirilir. Klinik değerlendirmede menstrüel siklus sorgulanmalıdır. Normal menstrüel siklus fertilitenin normal olduğunu göstermez ancak amenore infertilitenin en güçlü prediktörüdür (76).

#### **2.2.4. Kadınlarda Fertilite Koruma Yöntemleri**

Fertilite korunmasında gonadotoksik tedavinin türü, hastanın yaşı, uygun zamanlama, tedavi maliyeti, dondurulmuş embriyo veya gametlerin kullanılması ve saklanması, hastanın partnerinin olup/olmaması gibi durumlar göz önünde bulundurularak uygulanacak yöntem bireyselleştirilmelidir.

##### **GnRH Analogları**

Fertilite koruma yöntemi olarak GnRH agonisti kullanımı önerilmemektedir. Bazı klinisyenler kriyoprezervasyon yöntemleri uygulanamayan hastalarda kullanılmasını önermektedir. Ancak hastalara bu tedavi yönteminin faydasının kanıtlanmadığı söylenmelidir. GnRH analogları, kemoterapi alırken kullanılır. Gonadotropinler antral folikül üzerine etki eder, ancak primordial folikülleri etkilemezler. Siklofosfamid içeren kemoterapi şemaları alan meme kanseri hastalarında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada; GnRH analogu kullanılmasının kontrol grubuna göre amenore oranında azalmaya ve over rezervinin göstergesi olan AMH düzeyi ve antral folikül sayısında artışa neden olmadığı saptanmıştır. Kemoterapi ile eş zamanlı GnRH analogu kullanımının over fonksiyonları üzerine koruyucu etkisinin olmadığı gösterilmiştir (77). Lenfomalı hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise hastalar ortalama 5 yıl süreyle takip edilmiştir. Ancak GnRH kullanımının kemoterapiyle ilişkili over yetmezliğini önlemede etkisinin olmadığı saptanmıştır (78).

##### **Embriyo Kriyoprezervasyonu**

Embriyo kriyoprezervasyonu yöntemi, en başarılı fertilite koruma yöntemidir. Yaklaşık 30 yıldır uygulanmaktadır. Embriyo, kriyoprezervasyon hasarına dayanıklıdır, çözülme sonrası canlılık oranı yaklaşık %35-90 ve implantasyon oranı %8-30 saptanmıştır. Çoklu embriyo kriyoprezervasyonunda gebelik oranı %60'dır, canlı embriyo ile yapılan IVF oranına benzerdir (79). Embriyo kriyoprezervasyonu için over stimülasyonu ve oosit elde edilmesi genellikle 2-3 hafta gerektirmektedir. İn-vitro fertilizasyon için uygun fertil partner ya da sperm donasyonu gerekmektedir.

### **Oosit Kriyoprezervasyonu**

Partneri olmayan veya sperm donasyonunu kabul etmeyen hastalar için fertilitte korumada matür oosit kriyoprezervasyonu yöntemi önerilebilir. Bu yöntem için de hormonal stimülasyon gerekmektedir, bu durum kanser tedavisinde gecikmeye neden olabilir. Oosit kriyoprezervasyonu sperm veya embriyoya göre daha zordur, çünkü sıvı içeriği daha fazladır. Soğutma işleminden özellikle zona pellusida, hücre iskeleti ve kortikal granüller gibi yapılar zarar görür. Kriyoprezervasyon için yavaş dondurmak ve vitrifikasyon yöntemleri uygulanabilir. Canlı doğum oranı yaş, dondurma yöntemi, dondurulan yumurta sayısı gibi faktörlere göre değişmektedir (80).

Teorik olarak oosit kriyoprezervasyonunun metafaz içiğine zarar vererek karyotip anomalilerinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Literatür taramasında oosit kriyoprezervasyonu yöntemi ile 1986-2008 yılları arasında doğan 936 canlı doğumda, konjenital anomali sıklığında artış saptanmamıştır (81).

İmmatür oosit kriyoprezervasyonu, partneri olmayan, acil tedavi endikasyonu olan veya hormonal stimülasyon yapılamayan genç kadınlarda uygulanabilecek fertilitte koruma yöntemlerinden biridir. İmmatür oositlere in vitro maturasyon ve vitrifikasyon işlemi uygulanır. İmplantasyon oranları düşüktür ve konvansiyonel IVF tedavisine göre erken gebelik kayıpları fazladır. İmmatür oositler ile canlı doğum bildirilmiştir ancak sayıları azdır (82).

### **Ovaryan Doku Kriyoprezervasyonu**

Kadınlarda fertilitte koruma yöntemlerinden biri de over kortikal dokusunun kriyoprezervasyonu ve daha sonra heterotopik veya ortotopik implantasyonudur. Eksperimental bir yöntemdir, uzun dönem sonuçları bilinmemektedir. Acil gonadotoksik tedavi başlanması gerektiğinde veya prepubertal kızlarda kullanılabilir. Embriyo kriyoprezervasyonu ile karşılaştırıldığında ovaryan stimülasyona ve partnere gerek yoktur.

Ovaryan doku transplantasyonu ile ilgili sınırlı sayıda olgu raporları mevcuttur, çalışmalarda hasta sayısı azdır. Retrospektif bir analizde farklı kanser tanıları olan 20 hastaya kanser tedavisinden sonra ortotopik kriyoprezerve over dokusu transplante edilmiştir. Gebelik planlayan 7 hastada; 4 canlı doğum ve 1 tane

düşük meydana gelmiştir (83). 2017 yılında yayınlanan bir meta analizde 1999-2016 yılları arasında yapılan 10 çalışma incelenmiş; toplam 309 ovaryan doku transplantasyonunun 84 canlı doğum ve devam eden 8 gebelikle sonuçlandığı görülmüştür. Kümülatif klinik gebelik ve birleşik gebelik (canlı doğum ve devam eden gebelik) oranı %57,5 ve %37,5'tir. Hastaların %64'ünde endokrin fonksiyonlar normale dönmüştür (84). Zamanla ovaryan doku kriyoprezervasyonu ve transplantasyonu seçilmiş hastalarda fertilitate korumada rutin yöntemlerden biri olarak uygulanabilir.

### **2.3. Kolorektal Kanser ve Kadınlarda Fertilitate**

Kolorektal kanser tedavisi cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarını içerir.

#### **2.3.1. Cerrahi ve Fertilitate**

Literatürde kolorektal kanser cerrahisi ve kadın fertilitesi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Özellikle anterior, low anterior ve abdominoperineal rezeksiyonlarda kadın infertilite oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Ancak ülseratif kolit ve familial adenomatöz polipozis gibi hastalıklarda pelvik cerrahi uygulamasının fertilitateyi etkilediğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada reproduktif çağda olup restoratif proktokolektomi ve ileal poş anal anastomoz (İPAA) yapılan 300 kadının operasyon öncesi ve sonrası fertilitate oranları incelenmiştir. Pre- operatif infertilite oranı %38, post- operatif infertilite oranı %56 saptanmıştır (85). Bir meta-analizde ise ülseratif kolit tanısıyla takip edilen kadın hastalara İPAA yapıldıktan sonra infertilite oranı %15'ten %48'e yükselmiş, operasyon sonrası relatif infertilite riski 3,1 kat artmıştır (86). İnfertilitenin etyolojisi ile ilgili en önemli hipotez overler ve fallop tüpleri arasındaki normal anatomik yapının post- operatif yapışıklıklara bağlı bozulmasıdır. İleal poş anal anastomoz sonrası yapılan histerosalpingografide hastaların çoğunda anormal bulgular, özellikle fallop tüplerinde obstrüksiyon saptanmıştır (87). Açık cerrahinin fertilitate üzerine daha fazla etkisi olduğu öne sürülmektedir. Ancak laparoskopik cerrahi ve adezyon bariyerleri kullanılması ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır (88). Kolorektal kanser tedavisinde uygulanan farklı cerrahi prosedürlerin fertilitate ile ilişkisini karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 2.3.2. Kemoterapi ve Fertilite

Kolon kanserinde adjuvan kemoterapi protokollerinin uygulanma şekilleri aşağıda belirtilmiştir;

5 FU+FA (de Gramont rejimi): 1. ve 2. günler 2 saat süreyle folinik asit 200 mg/m<sup>2</sup> intravenöz (iv) uygulandıktan sonra 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> iv bolus, 600 mg/m<sup>2</sup> sürekli infüzyon (22 saat) 15 günde bir, 12 siklus uygulanır.

Kapesitabin: 1250 mg/m<sup>2</sup>/gün oral yoldan 14 gün süreyle kullanılır, 7 gün ara verilir. 8 siklus uygulanır.

FLOX: Haftada bir 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> iv 6 kez ve haftada bir folinik asit 500 mg/m<sup>2</sup> iv 6 kez (1, 8, 15, 22, 29, 36. gün) ve her 8 haftalık siklusta 1, 3 ve 5. haftalarda oksaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> iv uygulanır. 8 haftada bir, 3 siklus uygulanır.

FOLFOX-6: 1. gün oksaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> 2 saat süreyle iv, 1. gün folinik asit 400 mg/m<sup>2</sup> 2 saat süreyle iv ve 1. gün 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> iv bolus sonrasında 2 gün süreyle 1200 mg/m<sup>2</sup>/gün infüzyon şeklinde uygulanır. 2 haftada bir, 12 siklus uygulanır.

FOLFOX-4: 1. gün oksaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> 2 saat süreyle iv, 1. ve 2. gün folinik asit 200 mg/m<sup>2</sup> 2 saat süreyle iv ve ardından fluorourasil 400 mg/m<sup>2</sup> iv bolus uygulamasını takiben 600 mg/m<sup>2</sup> 22 saat süreyle verilir. Oksaliplatin sadece 1. gün verilir. 2 haftada bir, 12 siklus uygulanır.

CAPOX: 1. gün oksaliplatin 130mg/m<sup>2</sup> 2 saat süreyle iv, 14 gün süreyle kapesitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> oral yoldan verilir. 3 haftada bir, 8 siklus uygulanır.

### 2.3.3. Adjuvan Kemoterapi ve Fertilite

Kolon kanserinde cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanmasının amacı mikrometastazları eradike etmek, tam iyileşme oranını artırmak ve rekürrens olasılığını azaltmaktır. Yüksek riskli evre II kolon kanserinde ve evre III kolon kanserinde adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. Kolorektal kanserde kullanılan adjuvan kemoterapi protokollerinin gonadotoksik etkileri ile ilgili yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur. Florourasil tedavisi, kolorektal kanserde adjuvan tedavinin temel taşlarından biridir. Oral fluoropirimidin olan kapesitabin, 5-FU ile benzer etkinliğe sahiptir. Florourasil tedavisinin gonadotoksik etkisinin olmadığı veya zayıf gonadotoksik olduğu düşünülmektedir. Literatürde adjuvan 5-FU kullanımı ile ilişkili infertilite sadece bir olgu raporu şeklinde bildirilmiştir (89).

Son yıllarda adjuvan kemoterapide folinik asit, 5-FU, oksaliplatin (FOLFOX) rejiminin kullanımı artmıştır. Oksaliplatin içeren kombinasyon tedavilerinin hastaliksız sağkalımı artırdığı ve rekürrens riskini azalttığı bilinmektedir. Oksaliplatin orta derecede gonadotoksik etkiye sahiptir. Farelerde yapılan bir çalışmada intraperitoneal oksaliplatin veya salin enjeksiyonundan 1 hafta, 1 ay ve 3 ay sonra fikse edilmiş over dokusu incelendiğinde oksaliplatin enjeksiyonu ile over ağırlığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serum AMH düzeyinin 1 ay sonra anlamlı derecede arttığı ancak tedaviden 3 ay sonra normal sınırlara döndüğü saptanmıştır. Oksaliplatin enjeksiyonundan 3 ay sonra yapılan ileri immünohistokimyasal boyama ile over dokusunun etkilenmediği gösterilmiştir (90).

Oksaliplatin içeren tedavi rejimleri almış olan KRK'li hastalarda amenore/infertilite riski ile ilgili veriler kısıtlıdır. Cercek ve ark (91) tarafından yapılan bir çalışmada 50 yaşın altında, evre II ve III kolon kanseri olup FOLFOX kemoterapisi alan 49 kadın hastada kemoterapiye bağlı amenore insidansı araştırılmıştır. Hastaların %41'inde kemoterapi alırken amenore saptanmıştır. Kemoterapi alırken amenore sıklığı 40 yaşın üstündeki hastalarda %59, 40 yaş ve altındaki hastalarda %31 saptanmıştır. Hastaların %16'sında kemoterapiden bir yıl sonra amenore kalıcı hale gelmiştir. Başka bir çalışmada ise evre II ve III kolorektal kanser tanısı alan 40 yaş ve altındaki kadın hastalarda kemoterapi (FOLFOX, CAPOX ve kapesitabin) ve kemoradyoterapiye bağlı amenore insidansı karşılaştırılmıştır. Kemoterapi alırken amenore oranı %9,7, kalıcı amenore ise %4,2 saptanmıştır. Rektum kanseri tanısı alan hastalarda ise kemoradyoterapi alırken ve kemoradyoterapiden 1 yıl sonra amenore sıklığı %94,1'dir (92). Evre II ve III kolon kanseri tedavisinde adjuvan FOLFOX kemoterapi protokolüne bevasizumab eklenmesinin etkinliğinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir faz III çalışmada; FOLFOX alan hastaların %2,3'ünde, FOLFOX+ bevasizumab alan hastaların %34'ünde kemoterapiyle ilişkili over yetmezliği saptanmıştır (93).

Oksaliplatin içeren tedavi planlanan hastalarda gonadal toksisite, infertilite riski ve potansiyel risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavi öncesi alınması gereken önlemlerle ilgili hastalara yeterli bilgilendirmenin yapılabilmesi için bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastaların Seçimi ve Genel Özellikleri

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. Kolon kanserinin adjuvan tedavisinde oksaliptin içeren tedavi rejimleri 2004 yılından beri kullanıldığı için çalışmaya son 13 yılda evre I, II, III kolorektal kanser tanısı alan, 50 yaş ve altındaki kadın hastalar dahil edildi. Hastalara ait bilgiler, 01.07.2016-31.07.2017 tarihleri arasında uygun özelliklere sahip hastalara poliklinik kontrolü sırasında anket uygulanarak ve hasta dosyalarından elde edildi. Hastalardan yazılı onam alındı. Uygulanan anket Ek-1'de verilmiştir. Radyoterapi alan, daha önce herhangi bir nedenle histerektomi ve/ veya bilateral salpingoofektomi yapılan veya kolorektal kanser tanısı konmadan önce menopoza giren hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalara ek laboratuvar tetkiki yapılmamıştır.

#### 3.2. Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, düzenli olarak kullandığı ilaçlar ve sigara kullanımı, boy ve kilosu, ilk adet yaşı kaydedildi. Hastaların tanı tarihi, operasyon tarihi, tümör patolojisi, tümör diferansiasyonu, adjuvan kemoterapi uygulanıp uygulanmama durumu, uygulanan kemoterapi türü, ilk ve son kemoterapi tarihi, kemoterapi kür sayısı gibi bilgileri elektronik kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından elde edildi. Hastaların aldığı kemoterapi protokolleri fluorourasil içeren (infüzyonel FUFA, haftalık FUFA, kapesitabin) ve oksaliptin içeren (FOLFOX, CAPOX) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Adjuvan kemoterapi türüne bağlı amenore insidansını değerlendirmek için hastaların kemoterapi almadan önce, kemoterapi alırken ve kemoterapi bittikten bir yıl sonra adet görüp görmedikleri (Kalıcı amenore) ve adet düzenleri sorgulandı. Mevcut çocuk sayısı, kemoterapi bittikten sonra çocuk isteği, canlı doğum yapma sıklığı ve yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı sorgulanarak hastaların fertilitte durumları ve fertilitte koruma yöntemlerinin uygulanma sıklığı değerlendirildi.

Kemoterapi sonrası takip sürecinde hastaların menopoza girip girmediği, girdiyse menopoza girme yaşları kaydedildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

### **3.3. İstatistiksel Yöntemler**

Hastaların demografik ve klinik özellikleri, tümör özellikleri kaydedildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov- Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, oranların karşılaştırılmasında Ki- Kare testi kullanıldı. Kalıcı amenore riskini belirleyen prediktif faktörlerin belirlenebilmesi için hastalar kemoterapi sonrası 1. yılda kalıcı amenoresi olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı ve klinik ve tümör özellikleri 2 grup arasında karşılaştırıldı. Bu analiz sonucunda p değeri 0,2'nin altında bulunan değişkenler, bağımlı değişkenin "1. yılda kalıcı amenore varlığı" olduğu lojistik regresyon analizine alındı. Sayısal değişkenlerin dikotomize edilebilmesi için Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi yapıldı. Tüm analizler SPSS 13.0 kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

### **3.4. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 16/ 238 proje no'su ile 31/05/2016 tarihinde onay alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 01.07.2016- 31.07.2017 tarihleri arasında başvuran 60 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterildi. Hastaların ortalama yaşı 40 bulundu. Tanı esnasında %82'si evli, %83'ü çocuk sahibi idi. Hastaların %40'ında en az bir komorbid hastalık vardı ve en sık komorbid hastalıklar guatr (%10) ve hipertansiyon (%11,4) idi. En sık kullanılan ilaçlar ise anti- hipertansif ilaçlar (%13,3) ve levotiroksin sodyum (%10) idi. Ortanca ilk adet yaşı 13 (min. 11, maks. 21) bulundu. Hastaların %30'u fazla kilolu, %15'i obezdi.

Çalışmaya alınan hastaların tümör özellikleri Tablo 4.2.'de belirtildi. Tümörlerin çoğu inen kolon- sigmoid kolon yerleşimliydi. Hastaların %57'sinin evre II hastalığı vardı.

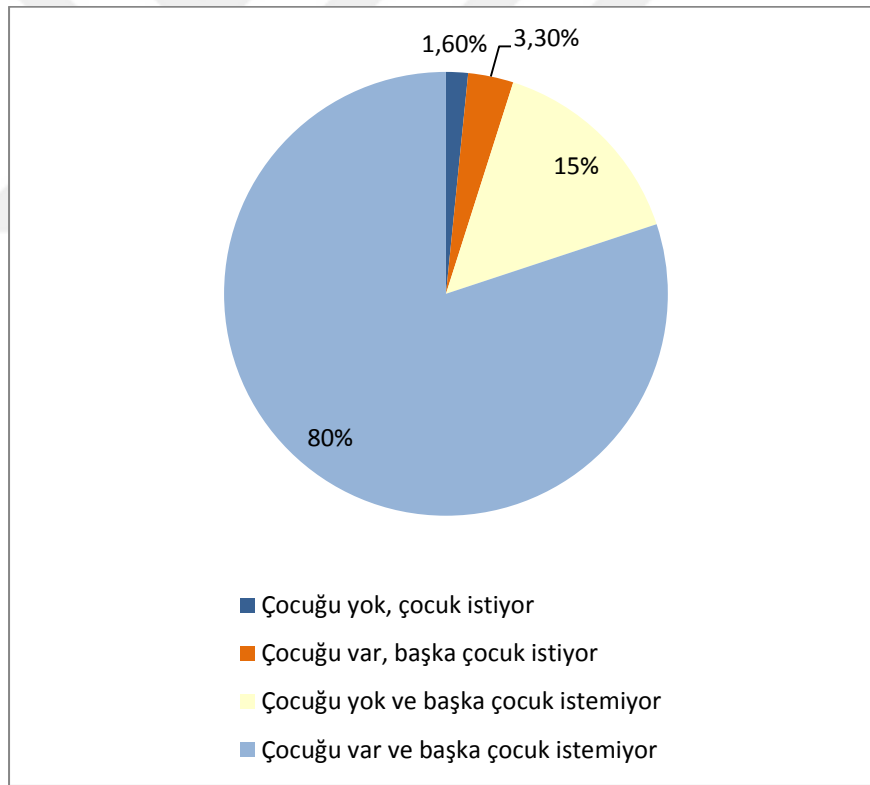
**Tablo 4.1.** Çalışma hastalarının özellikleri.

	<b>Hasta sayısı (%)</b>
<b>Ortalama tanı yaşı (min-maks)</b>	40 (19-50)
<b>Medeni hali</b>	
Evli	49 (%81,6)
Bekar	11 (%18,3)
<b>Tanı esnasında çocuk sayısı</b>	
0	10 (%16,6)
1	10 (%16,6)
2	18 (%30)
≥3	22 (%36,6)
<b>Komorbid Hastalıklar</b>	
Yok	36 (%51,4)
Diyabetes mellitus	5 (%7,1)
Hipertansiyon	8 (%11,4)
Kalp Hastalıkları	1 (%1,4)
Guatr	7 (%10)
Diğer	13 (%18,5)
<b>İlaç Kullanımı</b>	
Yok	38 (%63,3)
Anti diyabetik	5 (%8,3)
Anti hipertansif	8 (%13,3)
Tiroksin	6 (%10)
Diğer	11 (%18,3)
<b>Sigara Kullanımı</b>	
Halen içiyor	6 (%10)
Bırakmış	14 (%23,3)
Hiç içmemiş	40 (%66,6)
<b>Ortalama VKİ (min-maks)</b>	24,6 ( 15,6-49,0)
<b>İlk adet yaşı</b>	
<14	45 (%75)
≥14	15 (%25)

**Tablo 4.2.** Tümör özellikleri.

	<b>Hasta sayısı (%)</b>
<b>Yerleşim yeri</b>	
Çekum-çıkan kolon	17 (%28,3)
Transvers kolon	4 (%6,6)
İnen kolon-sigmoid kolon	32 (%53,3)
Bilinmeyen	7 (%11,6)
<b>Diferansiasyon</b>	
İyi	19 (%31,6)
Orta	23 (%38,3)
Kötü	2 (%3,3)
Bilinmeyen	16 (%26,6)
<b>T evresi</b>	
T1	3 (%5)
T2	6 (%10)
T3	26 (%43,3)
T4	18 (%30)
Bilinmeyen	7 (%11,6)
<b>N evresi</b>	
N0	40 (%66,6)
N1	7 (%11,6)
N2	6 (%10)
Bilinmeyen	7 (%11,6)
<b>Evre</b>	
I	6 (%10)
II	34 (%56,6)
III	13 (%21,6)
Bilinmeyen	7 (%11,6)

Çalışmaya katılan hastalardan 48'inin (%80) çocuğu vardı ve başka çocuk istemediğini belirtti. Hastaların mevcut çocuk sayısı ve çocuk isteği Şekil 4.1.'de gösterildi. Tanı ve tedavi süreci sonrasında çocuk isteyen ve çocuk yapmayı deneyen 3 hasta saptandı. Bu hastaların özellikleri Tablo 4.3.'te gösterildi. Bu 3 hastadan ikisinin zaten çocuğu vardı, birinin yoktu. Çocuğu olan iki hastanın kemoterapi öncesi, kemoterapi alırken ve kemoterapi aldıktan 1 yıl sonra adet döngüleri düzenliydi. Ancak bu 2 hastadan birinin 9 yıllık diğerinin ise 4 yıllık takip süresi sonunda başka çocuğu olmadığı görüldü. Üçüncü hastanın ise Sjögren hastalığı ve primer biliyer siroz nedeniyle takip edildiği, kemoterapi süreci tamamlandıktan sonra POF tanısı aldığı ve 2 kez başarısız IVF denemesi olduğu görüldü. Dolayısıyla tedavi süreci sonrasında çocuk isteyen ve çocuk yapmayı deneyen bu 3 hastanın hiçbirinin izlemde çocuk sahibi olamadığı saptandı.



**Şekil 4.1.** Hastaların mevcut çocuk sayısı ve çocuk isteği.

**Tablo 4.3.** Çocuk isteği olan hastaların özellikleri.

	<b>Hasta 1</b>	<b>Hasta 2</b>	<b>Hasta 3</b>
Yaş	32	36	31
Çocuğu var mı?	Evet	Evet	Hayır
Evre	II	II	II
Aldığı kemoterapi	FOLFOX	İnfüzyonel FU/FA	FOLFOX
Komorbid hastalık	Yok	Yok	Sjögren ve primer biliyer siroz
İlaç kullanımı	Yok	Yok	Ursodeoksikolik asit, estradiol+noretindron
Kemoterapi alırken amenore	Yok	Yok	Yok
1. yıl amenore	Yok	Yok	Yok
Sonuç	9 yıllık takip sonunda halen premenopozal ve çocuğu olmamış.	4 yıllık takip sonunda halen premenopozal ve çocuğu olmamış.	Tanıdan 2 yıl sonra POF tanısı var,2 kez IVF denemesi başarısız.

FOLFOX: Folinik Asit, 5-FU, Oksaliplatin, FU: Florourasil, FA: Folinik Asit

Çalışmaya katılan 11 hastaya sadece cerrahi uygulanmıştı, kemoterapi verilmemişti. Yaş ve kemoterapi rejimlerine göre, kemoterapiyle ilişkili kalıcı amenore oranları Tablo 4.4.'te gösterildi. Tüm grupta, oksaliplatin içeren tedavi alan 27 hastanın 6'sında (%22,2), sadece 5-FU içeren tedavi alan 22 hastanın 4'ünde (%18,1) 1.yılda kalıcı amenore olduğu görüldü ( $p=0,727$ ). Yaş değişkeninin dikotomize edilebilmesi için ROC analizi yapıldı ve 44 yaş, amenore ile olan ilişkiyi göstermede %90 duyarlılık ve %68 özgüllük ile sınır değer olarak belirlendi. Hastalar 44 yaşın altındakiler ve üstündekiler olarak 2 gruba ayrıldığında; 44 yaşın altındaki hastalarda sadece 5-FU içeren tedavi alan 12 hastanın hiçbirinde (%0), oksaliplatinli tedavi alan 16 hastanın sadece 1'inde (%6) kalıcı amenore saptandı ( $p=1$ ). 44 ve üzeri yaştaki hastalarda ise sadece 5-FU içeren tedavi alan 10 hastanın

4'ünde (%40), oksaliplatinli tedavi alan 11 hastanın 5'inde (%45) kalıcı amenore saptandı (p=1).

**Tablo 4.4.** Yaş ve kemoterapi ilişkili amenore oranları.

	<44 yaş (n=28)				≥44 yaş (n=21)			
	FU alanlar (n=12)		Oksaliplatin bazlı rejim (n=16)		FU alanlar (n=10)		Oksaliplatin bazlı rejim (n=11)	
	Bazal	1. yıl	Bazal	1. yıl	Bazal	1. yıl	Bazal	1. yıl
Düzenli adet döngüsü	12	11	15	13	9	6	8	6
Düzensiz adet döngüsü	-	1	1	2	1	-	3	-
Amenore	-	-	-	1	-	4	-	5

FU: Florourasil

Tedaviden 1 yıl sonra kalıcı amenoresi olan hastaların özellikleri, bu süreçte adet görmeye devam eden hastalarla karşılaştırılarak kalıcı amenoreyi predikte edebilecek potansiyel faktörler belirlenmeye çalışıldı (Tablo 4.5.). Kalıcı amenoresi olan hastalarda ortalama yaş 48, amenore görülmeyen hastalarda ise 39 olarak bulundu. Yine tedaviden 1 yıl sonra kalıcı amenoresi olan hastalarda, kemoterapi alırken amenore görülme sıklığı, kalıcı amenoresi olmayan hastalardan daha yüksek bulundu (%60'ı karşın %15, p< 0,001). Diğer potansiyel faktörlerden tek değişkenli analizde anlamlılık sınırına ulaşmayan ancak p değeri 0,2'nin altında olan 2 faktör “ ilk adet yaşının 14'ün altında olması” ve “ kemoterapi kullanımı” idi. Kalıcı amenoresi olan hastaların tamamı kemoterapi aldığı için “ kemoterapi kullanımı” değişkeni çok değişkenli analize dahil edilmedi. Dolayısıyla çok değişkenli analize sadece “ ileri yaş” (yaş ≥ 44 olması), “ kemoterapi alırken amenore olması” ve “ ilk adet yaşının 14 ve üzerinde olması” değişkenleri dahil edildi. Çok değişkenli analiz sonucunda “ ileri yaş” (yaş ≥ 44 olması) ve “ ilk adet yaşının 14 ve üzerinde olması” bağımsız olarak artmış kalıcı amenore riski ile ilişkili bulundu (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.5.** Kalıcı amenore görülen ve görülmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.

	<b>Kalıcı amenore görülen (n=10)</b>	<b>Kalıcı amenore görülmeyen (n=50)</b>	<b>P değeri</b>
Ortalama yaş (min-maks)	48 (43-50)	39 (19-48)	<0,001
Sigara kullanımı			1,00
İçiyor	1 (%10)	5 (%10)	
İçmiyor	9 (%90)	45 (%90)	
İlk adet yaşı			0,102
<14	5 (%50)	40 (%80)	
≥14	5 (%50)	10 (%20)	
Evre			0,424
I	0 (%0)	6 (%13,3)	
II	5 (%62,5)	29 (%64,4)	
III	3(%37,5)	10 (%22,2)	
Kemoterapi			0,183
Yok	0 (%0)	11 (%22)	
Var	10 (%100)	39 (%78)	
Fluorourasil bazlı	4 (%40)	18 (%46,1)	1,00
Oksaliptatin bazlı	6 (%60)	21 (%53,8)	
Ortalama VKİ	24 (18-49)	24 (16-36)	0,736
Kemoterapi alırken adet düzeni			0,008
<b>Amenore (+)</b>	6 (%60)	6 (%15,3)	
<b>Amenore (-)</b>	4 (%40)	33 (%84,6)	
Tümör yerleşimi			0,792
Sağ kolon	0 (%0)	14 (%31,1)	
Transvers kolon	3 (%37,5)	4 (%8,8)	
Sol kolon	5 (%62,5)	24 (%53,3)	
Rektum	0	3 (%6,6)	
Komorbidite			0,178
Var	6 (%60)	18 (%36)	
Yok	4 (%40)	32 (%64)	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

**Tablo 4.6.** Kalıcı amenore riskini artıran faktörler: Çok değişkenli analiz.

	HR	%95 CI	p değeri
İlk adet yaşının 14 ve üzerinde olması	5,5	0,8- 36	0.076
Yaşın 44 ve üzerinde olması	29,4	2,8 – 311,6	0.005

HR: Risk Oranı, CI: Güven Aralığı

Çalışmaya katılan hastalardan kemoterapi alan ve almayan grupta menopoza girme oranı ve ortalama menopoz yaşı Tablo 4.7.'de gösterildi. Kemoterapi alan grupta ortalama menopoz yaşı kemoterapi almayan grupta benzer bulundu (sırasıyla 48,4'e karşın 46,2, p=0,13). Oksaliptin içeren ve sadece 5-FU içeren kemoterapi alan hastaların ortalama menopoz yaşı benzerdi (p=0,797), Tablo 4.8.'de gösterildi.

**Tablo 4.7.** Kemoterapi alan ve almayan grupta ortalama menopoz yaşı ve menopoza giren hastaların oranı.

	Kemoterapi alan n=49 (%)	Kemoterapi almayan n=11 (%)
Menopoza giren	22 (%44,8)	4 (%36,3)
Menopoza girmeyen	27 (%55,1)	7 (%63,6)
Ortalama menopoza yaşı (min-maks)	48,4 (42-54)	46,2 (45-48)

**Tablo 4.8.** Fluorourasil ve oksaliplatin içeren kemoterapi alan grupta ortalama menopoza yaşı ve menopoza giren hastaların oranı.

	Fluorourasil içeren kemoterapi alan n=22 (%)	Oksaliplatin içeren kemoterapi alan n=27 (%)
Menopoza giren	11 (%50)	11 (40,7)
Menopoza girmeyen	11 (%50)	16 (59,2)
Ortalama menopoza yaşı (min-maks)	48,2 (42-54)	48,5 (43-54)

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada erken evre kolon kanseri nedeniyle adjuvan kemoterapi alan 50 yaşın altındaki kadınlarda sadece 5-FU içeren ya da oksaliplatin içeren adjuvan kemoterapi sonrasında kalıcı amenore sıklığı %20,4 bulundu. Adjuvan kemoterapi türlerine göre hastalar ayrı ayrı analiz edildiğinde sadece 5-FU içeren kemoterapi alanlarda kalıcı amenore sıklığı %18,1 , oksaliplatin içeren tedavi alanlarda kalıcı amenore sıklığı %22,2 bulundu. Tanı esnasında yaşın 44 ve üzerinde olmasının ve ilk adet yaşının 14 ve üzerinde olmasının, kalıcı amenore riskini anlamlı olarak artırdığı saptandı.

Üreme çağındaki kadınlarda kolorektal kanser insidansının ve sağkalım oranlarının artmasıyla, tedavilerin fertilité üzerine olan etkileri büyük önem kazanmıştır. Sitotoksik ilaçlara bağı folikül hasarı prematür over yetmezliğı ve infertiliteye neden olmaktadır. Kemoterapiyle ilişkili amenore, adjuvan kemoterapinin uzun süre sonra ortaya çıkabilen bir yan etkisidir. Çalışmamızda kemoterapiyle ilişkili kalıcı amenore, kemoterapi bittikten sonra en az 1 yıl süreyle adet görülmemesi olarak tanımlanmıştır. Bu tanım kadınlarda kemoterapinin fertilité üzerine olan etkisini araştıran farklı çalışmalarda 3ay, 6 ay veya 12 ay olarak kabul edilmiştir. Ancak kemoterapi bittikten sonraki 1 yıl içinde bazı kadınlarda adet döngüsü normale dönebilir (94). Kemoterapi sonrasında 12 ay süreyle adet görmeyen kadınların daha sonraki süreçte tekrar adet görmeye başlama olasılığı son derece düşük olduğu için bizim çalışmamızda da kalıcı amenore tanısı için 12 aylık süre esas alınmıştır.

Literatürde kolorektal kanser tedavisinde adjuvan kemoterapinin kadın fertilitesi üzerine olan etkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Cercek ve arkadaşları (91), kolorektal kanser tanısı konan premenopozal kadınlarda adjuvan FOLFOX kemoterapisine bağı amenore insidansını belirlemeyi hedeflemişlerdir. Tek merkezde yapılan bu çalışmada evre II ve III kolorektal kanser tanısı konan ve adjuvan FOLFOX kemoterapisi alan 50 yaş ve altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Radyoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalara elektronik posta yoluyla ulaşılmıştır ve 10 sorudan oluşan bir anket gönderilmiştir. Çalışmaya 21- 50 yaş arası toplam 49 hasta alınmıştır. Hastaların 20'sinde (%41) kemoterapi alırken amenore görülmüş, 8 (%16) hastada ise kalıcı amenore

gelişmiştir. Kemoterapi alırken amenore 40 yaş ve üzerindeki hastalarda %59, 40 yaş altında %31 oranında görülmüştür. Kalıcı amenore ise 40 yaş ve üstünde %24, 40 yaş altında ise %13 oranında görülmüştür. FOLFOX kemoterapisi alan hastalarda, yaş arttıkça kemoterapi alırken görülen amenore insidansında anlamlı artışın olduğu saptanmıştır. Ancak kalıcı amenore ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda kemoterapi alırken amenore görülme oranı bu çalışmadan daha düşüktür (%24'e karşın %41). Fakat kalıcı amenore oranlarının yakın olduğu görülmektedir (%20'ye karşın %16).

Kemoterapiyle ilişkili amenore ile ilgili ikinci çalışmada ise evre II ve III kolorektal kanser tanısı alan 40 yaşın altındaki premenopozal kadınlarda kemoterapi ve kemoradyoterapiyle ilişkili amenore sıklığı araştırılmıştır. Kalıcı amenore, kemoterapi bittikten sonra en az 1 yıl süreyle adet görmeme olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya alınan 123 hastanın 72'si (%59) kolon kanseri, 51'i (%41) rektum kanseridir. Kolon kanserli hastalara cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi, rektum kanserli hastalara ise neoadjuvan veya adjuvan kemoradyoterapi uygulanmıştır. Kolon kanserinde 18 (%25) kişiye FOLFOX, 41 (%57) kişiye CAPOX ve 13 (%18) kişiye kapesitabin kemoterapisi verilmiştir. Kolon kanseri olan hastaların ortalama yaşı 35,1'dir (Minimum 17- maksimum 40). Kemoterapi alırken amenore 7 hastada (%9,7), kalıcı amenore ise 3 hastada (%4,2) saptanmıştır. Adjuvan FOLFOX ve CAPOX kemoterapisi alan hastalarda amenore insidansı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (%4,9'a karşın %5,6). Rektum kanseri olan 51 hastanın %94'ünde kemoradyoterapi sırasında amenore gelişmiştir ve tüm bu hastalarda amenore kalıcı hale gelmiştir (92). Bizim çalışmamızda 40 yaşın altında 23 hasta vardır ve kemoterapi alırken 3 (%13) hastada amenore görülürken, hiçbir hastada kalıcı amenore gelişmemiştir. Kalıcı amenore oranlarının bu iki çalışmada 40 yaşın altındaki hastalarda birbirine yakın olduğu görülmektedir (%0'a karşın %4,2).

The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 (NSABP C08) isimli randomize kontrollü faz 3 çalışmada evre II ve III kolorektal kanser tedavisinde adjuvan FOLFOX tedavisine bevasizumab eklenmesinin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmanın 179 hastalık bir alt grup analizinde hastalarda tedaviyle ilişkili amenore insidansı da karşılaştırılmıştır. Çalışmada en az 3 ay süreyle adet görmeme ve FSH düzeyinin  $\geq 30$  mIU/ml olması kemoterapiyle ilişkili over

yetmezliği olarak tanımlanmıştır. Çalışmadaki 179 hastadan 84'üne FOLFOX ve 95'ine FOLFOX+ bevasizumab kemoterapisi verilmiştir. Over yetmezliği FOLFOX alan 2 hastada (%2,3), FOLFOX+ bevasizumab alan 32 hastada (%34) saptanmıştır (93). Çalışmamızın ve yukarıda özetlenen diğer üç çalışmanın genel özellikleri ve sonuçları Tablo 5.1.'de gösterilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırma yapılabilmesi için, bizim çalışmamızdaki amenore oranları 40 yaşın altındaki ve üzerindeki hastalarda ayrı ayrı hesaplanarak tabloya eklenmiştir.

**Tablo 5.1.** Farklı çalışmaların hasta özellikleri ve amenore insidans oranları.

	<b>Şahin ve ark.</b>	<b>Cercek ve ark. (91)</b>	<b>Wan ve ark. (92)</b>	<b>NSABP C-08 (93)</b>
<b>Hasta sayısı</b>	<b>49</b>	<b>49</b>	<b>72</b>	<b>84</b>
<b>Ortalama yaş</b>	<b>40 (19-50)</b>	<b>31-35 (21-50)</b>	<b>35,1 (17-40)</b>	
<b>Kemoterapi türü</b>	<b>Florourasil bazlı 22 (%44,8) Oksaliplatin bazlı 27 (%55,1)</b>	<b>FOLFOX 49 (%100)</b>	<b>FOLFOX 18 (%25) CAPOX 41 (%57) Kapesitabin 13 (%18)</b>	<b>FOLFOX 84 (%46,9) FOLFOX + Bevasizumab 95 (%53,07)</b>
<b>Kemoterapi alırken amenore</b>	<b>12 (%24,4)</b>	<b>20 (%41)</b>	<b>7 (%9,7)</b>	
<b>Kalıcı amenore</b>	<b>10 (%20,4)</b>	<b>8 (%16)</b>	<b>3 (%4,2)</b>	<b>2 (%2,3)</b>
<b>Kalıcı amenore &lt;40 yaş</b>	<b>0 (%0)</b>	<b>4 (%13)</b>	<b>3 (%4,2)</b>	
<b>Kalıcı amenore ≥40 yaş</b>	<b>10 (%38,4)</b>	<b>4 (%24)</b>		

FOLFOX: Folinik Asit, 5-FU, Oksaliplatin, CAPOX: Kapesitabin, oksaliplatin

Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak amenore ile ilişkili olabilecek başka veriler de toplanmıştır. Hastalarımızın %40'ında eşlik eden bir komorbid hastalık ve %36,6'sında sürekli kullanılan ilaç öyküsü mevcuttur. Diyabetes mellitus, guatr gibi bazı sık görülen sistematik hastalıkların amenore/erken menopoz ile ilişkili olabileceği bilinmektedir (95-97). Çalışmamızda bu hastalıkların ya da ilaçların amenore ile ilişkisini ayrı ayrı sorgulayacak sayıda hasta olmadığı için bu analizler yapılmamıştır ancak genel olarak bir komorbid hastalık varlığı ya da ilaç kullanımıyla kalıcı amenore arasında ilişki saptanmamıştır. Hastaların öyküsünde amenore riskini artıracak sistemik hastalıkları ya da ilaç kullanım öyküleri varsa bu hastalarda kemoterapi sonrası kalıcı amenore riskinin daha yüksek olabileceği düşünülmelidir.

Çalışmamızda vücut kitle indeksi ile kalıcı amenore arasında ilişki bulunamamıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. İleri evre meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada obez hastalarda siklofosfamid klirensinin azaldığı, kemoterapiyle ilişkili amenore sıklığının arttığı saptanmıştır (98). Başka bir çalışmada ise obez kadınların ortalama 1,7 yıl daha erken doğal menopoza girdikleri saptanmıştır (99). Çalışmamızda ise vücut kitle indeksi ile kalıcı amenore arasında ilişki bulunmamıştır. Çin'de yapılan bir çalışmada premenopozal meme kanseri tanısıyla adjuvan kemoterapi alan hastalarda yüksek vücut kitle indeksi (fazla kilolu veya obez) ile erken menopoz arasında ilişki saptanmamıştır (100). Başka bir çalışmada; premenopozal evre II ve III meme kanseri olup CMF kemoterapisi alan hastalarda obezitenin kemoterapiyle ilişkili amenore insidansını etkilemediği gösterilmiştir (101). Retrospektif bir kohort çalışmasında da premenopozal meme kanseri tanısı alıp standart adjuvan kemoterapi verilen hastalarda vücut kitle indeksi ve kalıcı amenore arasında ilişki bulunmamıştır (102).

Meme kanseri tanısı konan 431 premenopozal kadında kemoterapiyle ilişkili amenoreyi etkileyen risk faktörlerinin değerlendirildiği bir retrospektif kohort çalışmasında kalıcı amenore, kemoterapi bittikten sonra en az 6 ay süreyle adet görmeme olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada geç menarş yaşı ve nikotin kullanımının kalıcı amenore riskini artırdığı bulunmuştur (102). Çalışmamızda sigara kullanımı ve kalıcı amenore arasında ilişki saptanmamıştır. Hasta sayısının az olması etken olabilir. Bir çalışmada kanser tanısı olmayan sağlıklı bireylerden sigara

içenlerin, hiç sigara içmeyenlere göre ortalama 1,7 yıl daha erken menopoza girdiği saptanmıştır (103). Abusief ve ark. (102) çalışmasında sigara içen meme kanserli hastalarda kemoterapi sonrası kalıcı amenore riskinin hiç içmeyenlere göre 2,4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda kalıcı amenore riskini etkileyen en önemli faktörlerden birinin tedavi esnasındaki yaş olduğunu gösterdik. Yaşın 44 ve üzerinde olması kalıcı amenore riskini yaklaşık 30 kat artırmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda da benzer şekilde yaş arttıkça prematür over yetmezliği riski artmıştır. Meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, doksorubisin içeren adjuvan kemoterapi alan hastalarda; kemoterapiyle ilişkili amenore saptananların %96'sının 40-49 yaş aralığında olduğu görülmüştür. Otuz yaşın altındaki hastalarda ise kemoterapiyle ilişkili amenore saptanmamıştır (104). Başka bir çalışmada ise epirubisin ve taksan içeren kemoterapi alan meme kanserli hastalarda kemoterapiyle ilişkili amenore sıklığı; 40 yaşın üzerindeki hastalarda %64,3, 40 yaş ve altındaki hastalarda %10,9 bulunmuştur (105). Non-hodgkin lenfoma tanılı hastalarda kemoterapi sonrası over yetmezliği, 40 yaşındaki hastalarda 18 yaşında olanlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir (106). Meme kanseri olan premenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada tanı anında 35 yaşından büyük olanlarda kalıcı amenore görülme riskinin 5 kat arttığı saptanmıştır (100). Yaşlı kadınlarda kemoterapiye bağlı amenore insidansının fazla olmasının nedeni oosit sayısının nispeten daha az olmasıdır. Doğumda yaklaşık 2 milyon olan oosit sayısı, pubertede 200.000'e, menopozda ise 400'e düşmektedir. Kemoterapi uygulanması oosit sayısındaki azalmayı hızlandırmaktadır.

Çalışmamızda sadece 5-FU içeren ve oksaliplatin içeren kemoterapi alan gruplar arasında kalıcı amenore oranı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (%18-%22). Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı az olduğu için sıklık benzer bulunmuş olabilir. Florourasil tedavisinin gonadotoksik etkisinin minimal olduğu ya da hiç olmadığı, oksaliplatin tedavisinin ise orta dereceli gonadotoksik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konuyla ilgili yapılan çok az sayıda çalışma vardır. Meme kanserinde siklofosamid tedavisine metotreksat ve 5-FU eklenmesinin amenore insidansını artırmadığı gösterilmiştir (67). Farelerde yapılan bir çalışmada oksaliplatin enjeksiyonu sonrasında over dokusunun önemli derecede etkilenmediği

saptanmıştır ve oksaliplatin tedavisinin hafif-orta dereceli gonadotoksik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (90). Literatürde 5-FU tedavisinin gonadotoksik etkisi göz ardı edilsede çalışmamızda 5-FU ve oksaliplatin tedavisinin özellikle yaşı 44 ve üzerindeki hastalarda gonadotoksik potansiyele sahip olduğu saptanmıştır. Kolorektal kanserde oksaliplatin ve 5-FU tedavilerinin gonadotoksik etkilerini saptamak için büyük prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmada kalıcı amenore riskini etkileyen faktörlerden biri de kemoterapi alırken amenore görülmesidir. Çin’de yapılan bir çalışmada meme kanseri tanısı konan 45 yaş ve altındaki kadınların %91’inde adjuvan kemoterapi alırken amenore, %49’unda ise kalıcı amenore saptanmıştır. Kemoterapi alırken amenore görülen hastaların yaklaşık %50’sinde kalıcı amenore görülmüştür (100). Bizim çalışmamızda ise kemoterapi alırken amenore görülen hastaların %83’ünde kalıcı amenore görülmüştür. Çalışmamızdaki hastaların yaş grubunun farklı (50 yaş ve altı) olması nedeniyle bu oran daha yüksek saptanmış olabilir.

Çalışmamızda menarş yaşının 14 ve üzerinde olmasının kalıcı amenore riskini 5,5 kat arttırdığını gösterdik. Menarş ve menopoz yaşı arasındaki ilişkiyi saptamak oldukça güçtür. Epigenetik, genetik ve çevresel faktörler reproduktif süreci etkilemektedir. Sağlıklı bireylerde menarş-menopoz yaşı ilişkisini araştıran çalışmaların incelendiği bir derlemede, incelenen 36 çalışmanın 24’ünde menarş yaşı ve doğal menopoz yaşı arasında ilişki gösterilememiştir. On çalışmada ise menarş yaşı ve doğal menopoz yaşı arasında doğru orantı olduğu bulunmuştur (107). Meme kanserli kadınlarda yapılan bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde menarş yaşının 13’ten büyük olmasının, kemoterapiyle ilişkili kalıcı amenore görülme riskini 2,5 kat arttırdığı saptanmıştır. Geç menarş yaşının, overdeki toplam folikül sayısının az olmasına bağlı olabileceği, bunun da uzun vadede kalıcı amenore riskini arttırabileceği öne sürülmüştür, ama bu hipotezi teyid eden bir çalışma yoktur (102).

Çalışmamıza katılan hastaların %83,3’ü kolorektal kanser tanısı almadan önce çocuk sahibiydi. Kolorektal kanser tanısı aldıktan sonra sadece 3 hastanın çocuk isteği mevcuttu. Bu hastaların ikisinin tanı öncesinde çocuğu vardı. Üçüncü hastanın ise tanı öncesi çocuğu yoktu ve başarısız IVF denemeleri vardı. Çocuk isteği olan bu 3 hastada tedavi sonrasındaki dönemde gebelik meydana gelmedi. Cercek ve

arkadaşlarının çalışmasında (91) kemoterapi sonrası 2 hastanın gebelik isteği olup, hastalardan birinde kemoterapi bittikten 18 ay sonra gebelik ve sağlıklı doğum meydana gelmiştir. Daha önce bahsedilen diğer çalışmalarda ise hastalara mevcut çocuk sayısı, çocuk isteği, kanser tanısı konduktan sonra canlı gebelik olup olmadığı sorulmamıştır. Kemoterapi almış olan hastalarda menstruasyon fertilitenin dolaylı bir göstergesi olup, bir hastanın kemoterapi sonrası adet görmüyor olması bu süreçte gebe kalmayacağı anlamına gelmediği gibi adet görüyor olması da gebelik şansının sağlıklı bireyler ile benzer olduğu anlamına gelmez. Dolayısıyla her ne kadar kemoterapi sonrası fertilitenin etkilenip etkilenmediğini belirlemede amenore bir surrogat belirteç olarak kullanılsa da, bu hastalarda daha doğru bir yorum yapılabilmesi için kemoterapi sonrası çocuk isteyen ve deneyen hastalarda sağlıklı gebelik ve doğum olasılığını araştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Stensheim ve ark. (108) çalışmasında kanser tedavisi alan kadınlarda tedavi sonrası gebelik oranları genel popülasyona göre daha düşük bulunmuştur. Ancak düşük gebelik oranının nedeni sadece kemoterapi nedeniyle değil, kadınların tedavi sonrası gebelik istememesi ile de ilişkili olabilir.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu hasta sayısının az olmasıdır. Bu nedenle daha detaylı analiz yapma şansı olmamıştır. Ayrıca amenorenin ötesinde, tedavi sonrasında çocuk isteyen hasta sayısı da az olduğundan, bu hastalarda başarılı gebelik oranı konusunda yorum yapabilmek mümkün olmamıştır. Genel olarak çalışmaya alınan hasta özelliklerine bakıldığında kolon kanseri tanısı alan, 50 yaşın altında olan ve erken evre hastalığı olan kadın hastalar tüm kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Ayrıca bu kriterleri sağlayan hastaların bir kısmının takip dışı kalması nedeniyle verilerine ulaşılamamıştır. Bu nedenle toplam hasta sayısı 60'a ulaşabilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarda da hasta sayıları benzerdir. Hastaların kemoterapi dozları ve aldıkları kür sayısı bilgilerine de birçok hastada ulaşılamadığı için bu değişkenlerle fertilité ilişkisini araştırmak mümkün olmamıştır. Fertilitéyi değerlendirmek için hastaların amenoresi olup olmadığı sorgulanmıştır. Over rezervini değerlendirmeye yönelik östradiol, FSH, LH, AMH, inhibin B gibi biyokimyasal belirteçler ile değerlendirme yapılamamıştır. Bazı kadınlar adet görmemesine rağmen, östradiol sentezi gibi over fonksiyonları devam etmektedir. Meme kanseri olan ve kemoterapi sonrası amenore ortaya çıkan

hastalarda overden östrojen üretiminin 1 yıl veya daha uzun süreyle devam ettiği gösterilmiştir (109).



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kemoterapötiklerin gonadlar üzerinde sitotoksik etkileri olduğu bilinmektedir ancak kolorektal kanser tanısıyla takipli kadınlarda adjuvan kemoterapi protokollerinin fertilité üzerine olan etkileri hakkında çok az veri bulunmaktadır. Bu çalışmada, premenopozal kolorektal kanser tanısı alan kadınlarda adjuvan kemoterapiye bağıli amenore sıklığı ve kalıcı amenore ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi araştırılmak istenmiştir.

Çalışmaya dört farklı merkezde evre I, II, III kolorektal kanser tanısı konan 50 yaş ve altındaki premenopozal kadınlar dahil edilmiştir. Çalışma kriterlerine uyan 115 hastanın 60'ına ulaşılmıştır. Bu çalışmada 11 hastanın adjuvan kemoterapi alma öyküsü yoktur. Adjuvan kemoterapi alan 49 hastada, sadece fluorourasil içeren ve 5-FU+ oksaliptatin içeren protokoller arasında 1. yılda kalıcı amenore sıklığı benzer bulunmuştur (%18'e karşın %22). Yaşa göre kemoterapiyle ilişkili kalıcı amenore sıklığı incelendiğinde 44 yaşın altındaki hastalarda %3,5, 44 yaş ve üzerindeki hastalarda %42,8 kalıcı amenore saptanmıştır. Kolorektal kanser tanısı konduktan sonra sadece 3 hastanın çocuk isteğı olmuş ancak başarılı gebelik gerçekleşmemiştir.

Tanı yaşı, kemoterapi almak, kemoterapi alırken amenore olması ve ilk adet yaşı kalıcı amenoreyi etkileyen en önemli faktörlerdir. Tanı yaşının 44 ve üzerinde olması kalıcı amenore riskini yaklaşık 30 kat, ilk adet yaşının 14 ve üzerinde olması ise 5,5 kat arttırmaktadır. Sigara kullanımı, vücut kitle indeksi ve komorbid hastalıklar ile kalıcı amenore arasında ilişki saptanmamıştır. Kemoterapi alan ve almayan hastaların ortalama menopoz yaşı arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Kolorektal kanserde adjuvan kemoterapinin kadın fertilitésine olan etkisi ve amenore insidansını değerlendirmek için hasta sayısının fazla olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Hasta sayısı fazla olan çalışmalarda komorbid hastalıklar, vücut kitle indeksi ve ilk adet yaşı gibi kalıcı amenore riskini predikte edebilecek faktörlerin etkisi daha doğru değerlendirilebilir. Adjuvan tedavi kararı verilirken etkinlik kadar tedaviye bağıli toksisite de gözönüne alınmalıdır. Kolorektal kanser tanısı konan premenopozal kadınlara, kemoterapi başlamadan önce adjuvan kemoterapinin gonadotoksik etkisi hakkında bilgilendirme yapılmalı, gerekirse fertilité koruma yöntemleri için yönlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
2. Ferlay J, Islami M, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
4. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA.* 1988;259(24):3571-8.
5. Fassas AB, Gattani AM, Morgello S. Cerebral demyelination with 5-fluorouracil and levamisole. *Cancer Invest.* 1994;12(4):379-83.
6. Savarese DM, Gordon J, Smith TW, Litofsky NS, Licho R, Ragland R, et al. Cerebral demyelination syndrome in a patient treated with 5-fluorouracil and levamisole. The use of thallium SPECT imaging to assist in noninvasive diagnosis--a case report. *Cancer.* 1996;77(2):387-94.
7. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(23):2343-51.
8. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, Braud Fd, Price T, Cutsem EV, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(11):1465-71.
9. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):177-93.
10. Howlader N, NA, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2016.
11. Surveillance E, and End Results (SEER) Program, SEER\*Stat Database: Mortality – All COD AWS, Total U.S. (1969-2010) <Katrina/Rita Population Adjustment>, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2013. Underlying mortality data provided by NCHS 2013. [
12. Surveillance E, and End Results (SEER) Program, SEER\*Stat Database: Mortality – All COD AWS, Total U.S. (1969-2010) <Katrina/Rita Population Adjustment>, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2013. Underlying mortality data provided by NCHS 2013. [
13. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology.* 2010;138(3):877-85.

14. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Colorectal cancer surveillance in patients with inflammatory bowel disease: What is new? *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2012;4(4):108-16.
15. Santos SCDd, Barbosa LER. Crohn's disease: risk factor for colorectal cancer. *Journal of Coloproctology*. 2017;37(1):55-62.
16. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. SECONDARY GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES IN CHILDHOOD CANCER SURVIVORS: A COHORT STUDY. *Annals of internal medicine*. 2012;156(11):757-260.
17. Vilar L, Naves LA, Caldato C, Caldato M. Acromegaly and colorectal cancer. *Translational Gastrointestinal Cancer*. 2014;4(1):28-38.
18. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2015;181(11):832-45.
19. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Colon Cancer and Rectal Cancer? *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(11):1911-22.
20. Chiavarini M, Bertarelli G, Minelli L, Fabiani R. Dietary Intake of Meat Cooking-Related Mutagens (HCAs) and Risk of Colorectal Adenoma and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(5):514.
21. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(23):2765-78.
22. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology*. 2011;22(9):1958-72.
23. Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(23):1760-70.
24. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(20):1548-61.
25. van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, et al. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1441-52.
26. Lee JE, Willett WC, Fuchs CS, Smith-Warner SA, Wu K, Ma J, et al. Folate intake and risk of colorectal cancer and adenoma: modification by time. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;93(4):817-25.
27. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(2):113-25.

28. Ko HJ, Youn CH, Kim HM, Cho YJ, Lee GH, Lee WK. Dietary magnesium intake and risk of cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Nutr Cancer*. 2014;66(6):915-23.
29. Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2012;125(6):551-9 e5.
30. Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Cross AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(7):1340-50.
31. Benson AB. Adjuvant chemotherapy of stage III colon cancer. *Semin Oncol*. 2005;32(6 Suppl 9):S74-7.
32. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010;116(3):544-73.
33. Surveillance E, and End Results (SEER) Program (seer.cancer.gov). SEER\*Stat Database: Incidence-SEER 18 Regs Research Data with Delay-Adjustment, Malignant Only, Nov. 2015 Sub (2000-2013) <Katrina/Rita Population Adjustment>-Linked To County Attributes-Total US, 1969-2014 Counties. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Department of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch; 2016. [
34. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2017;3(2):211-9.
35. Vassilakopoulou M, Boostandoost E, Papaxoinis G, de La Motte Rouge T, Khayat D, Psyrris A. Anticancer treatment and fertility: Effect of therapeutic modalities on reproductive system and functions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:328-34.
36. Pryzant RM, Meistrich ML, Wilson G, Brown B, McLaughlin P. Long-Term Reduction in Sperm Count After Chemotherapy With and Without Radiation Therapy for Non-Hodgkin's Lymphomas. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(5):1007-.
37. Meistrich ML. The Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on Spermatogenesis in Humans. *Fertility and sterility*. 2013;100(5):10.1016/j.fertnstert.2013.08.010.
38. Spitz S. The histological effects of nitrogen mustards on human tumors and tissues. *Cancer*. 1948;1(3):383-98.
39. Meistrich ML, Wilson G, Brown BW, da Cunha MF, Lipshultz LI. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1992;70(11):2703-12.

40. Richter P, Calamera JC, Morgenfeld MC, Kierszenbaum AL, Lavieri JC, Mancini RE. Effect of chlorambucil on spermatogenesis in the human with malignant lymphoma. *Cancer*. 1970;25(5):1026-30.
41. Schrader M, Heicappell R, Müller M, Straub B, Miller K. Impact of Chemotherapy on Male Fertility. *Oncology Research and Treatment*. 2001;24(4):326-30.
42. Bramswig JH, Heimes U, Heiermann E, Schlegel W, Nieschlag E, Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer*. 1990;65(6):1298-302.
43. Gutierrez JC, Hwang K. The toxicity of methotrexate in male fertility and paternal teratogenicity. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2017;13(1):51-8.
44. Chatterjee R, Haines GA, Perera DMD, Goldstone A, Morris ID. Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. *Human Reproduction*. 2000;15(4):762-6.
45. Chatzidarellis E, Makrilia N, Giza L, Georgiadis E, Alamara C, Syrigos KN. Effects of taxane-based chemotherapy on inhibin B and gonadotropins as biomarkers of spermatogenesis. *Fertil Steril*. 2010;94(2):558-63.
46. Meistrich ML, Wilson G, Mathur K, Fuller LM, Rodriguez MA, McLaughlin P, et al. Rapid recovery of spermatogenesis after mitoxantrone, vincristine, vinblastine, and prednisone chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1997;15(12):3488-95.
47. Meistrich ML. Male Gonadal Toxicity. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53(2):261-6.
48. Schultheis B, Nijmeijer BA, Yin H, Gosden RG, Melo JV. Imatinib mesylate at therapeutic doses has no impact on folliculogenesis or spermatogenesis in a leukaemic mouse model. *Leukemia Research*. 36(3):271-4.
49. Prasad AM, Ramnarayan K, Nalini K, Bairy KL. Effect of imatinib on the biochemical parameters of the reproductive function in male Swiss albino mice. *Indian Journal of Pharmacology*. 2011;43(4):389-92.
50. Seshadri T, Seymour JF, McArthur GA. Oligospermia in a Patient Receiving Imatinib Therapy for the Hypereosinophilic Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(20):2134-5.
51. Ishikawa T, Kamidono S, Fujisawa M. Fertility after high-dose chemotherapy for testicular cancer. *Urology*. 63(1):137-40.
52. Viviani S, Santoro A, Ragni G, Bonfante V, Bestetti O, Bonadonna G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1985;21(5):601-5.
53. Kreuser ED, Hetzel WD, Heit W, Hoelzer D, Kurrle E, Xiros N, et al. Reproductive and endocrine gonadal functions in adults following multidrug

chemotherapy for acute lymphoblastic or undifferentiated leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1988;6(4):588-95.

54. Wallace EM, Groome NP, Riley SC, Parker AC, Wu FC. Effects of chemotherapy-induced testicular damage on inhibin, gonadotropin, and testosterone secretion: a prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(9):3111-5.

55. Ward JA, Robinson J, Furr BJ, Shalet SM, Morris ID. Protection of spermatogenesis in rats from the cytotoxic procarbazine by the depot formulation of Zoladex, a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Cancer Res*. 1990;50(3):568-74.

56. Hild SA, Meistrich ML, Blye RP, Reel JR. Lupron depot prevention of antispermatogenic/antifertility activity of the indenopyridine, CDB-4022, in the rat. *Biol Reprod*. 2001;65(1):165-72.

57. Meistrich ML, Shetty G. Hormonal Suppression for Fertility Preservation in Males and Females. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2008;136(6):691-701.

58. Codacci-Pisanelli G, Del Pup L, Del Grande M, Peccatori FA. Mechanisms of chemotherapy-induced ovarian damage in breast cancer patients. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. 113:90-6.

59. van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, et al. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):291-9.

60. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*. 1977;39(4):1403-9.

61. Ben-Aharon I, Bar-Joseph H, Tzarfaty G, Kuchinsky L, Rizel S, Stemmer SM, et al. Doxorubicin-induced ovarian toxicity. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*. 2010;8:20-.

62. Chang EM, Lim E, Yoon S, Jeong K, Bae S, Lee DR, et al. Cisplatin Induces Overactivation of the Dormant Primordial Follicle through PTEN/AKT/FOXO3a Pathway which Leads to Loss of Ovarian Reserve in Mice. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0144245.

63. Lopes F, Smith R, Anderson RA, Spears N. Docetaxel induces moderate ovarian toxicity in mice, primarily affecting granulosa cells of early growing follicles. *Molecular Human Reproduction*. 2014;20(10):948-59.

64. Najafi S, Djavid GE, Mehrdad N, Rajaii E, Alavi N, Olfatbakhsh A, et al. Taxane-based regimens as a risk factor for chemotherapy-induced amenorrhea. *Menopause*. 2011;18(2):208-12.

65. Pacchierotti F, Tiveron C, Mailhes JB, Davisson MT. Susceptibility to vinblastine-induced aneuploidy and preferential chromosome segregation during meiosis I in Robertsonian heterozygous mice. *Teratog Carcinog Mutagen*. 1995;15(5):217-30.

66. Boots CE, Desai S, Hill M, Feinberg EC, Fowler SA, Jungheim ES. Impact of methotrexate on ovarian reserve. *Fertility and Sterility*. 102(3):e116.
67. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1718-29.
68. Christopoulos C, Dimakopoulou V, Rotas E. Primary Ovarian Insufficiency Associated with Imatinib Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(10):1079-80.
69. Schultheis B, Nijmeijer BA, Yin H, Gosden RG, Melo JV. Imatinib mesylate at therapeutic doses has no impact on folliculogenesis or spermatogenesis in a leukaemic mouse model. *Leuk Res*. 2012;36(3):271-4.
70. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer*. 2010;116(4):791-8.
71. Witzel ID, Muller V, Harps E, Janicke F, Dewit M. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol*. 2008;19(1):191-2.
72. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, et al. Risk of Premature Menopause After Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(9):dju207-dju.
73. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. Secondary Amenorrhea After Hodgkin's Lymphoma Is Influenced by Age at Treatment, Stage of Disease, Chemotherapy Regimen, and the Use of Oral Contraceptives During Therapy: A Report From the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7555-64.
74. Rosenberg SM, Partridge AH. Premature menopause in young breast cancer: effects on quality of life and treatment interventions. *Journal of Thoracic Disease*. 2013;5(Suppl 1):S55-S61.
75. Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol*. 2007;30(2):126-32.
76. Biasoli I, Falorio S, Luminari S, Spector N, Federico M. Fertility in female survivors of Hodgkin's lymphoma. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2012;34(1):48-53.
77. Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, Ismail EI, Abdelgawad M, Sallam HN, et al. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;121(1):78-86.
78. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(22):2568-74.
79. Spanos CP, Mamopoulos A, Tsapas A, Syrakos T, Kiskinis D. Female fertility and colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(8):735-43.

80. Cil AP, Bang H, Oktay K. AGE-SPECIFIC PROBABILITY OF LIVE-BIRTH WITH OOCYTE CRYOPRESERVATION: AN INDIVIDUAL PATIENT DATA META-ANALYSIS. *Fertility and sterility*. 2013;100(2):492-9.e3.
81. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009;18(6):769-76.
82. Chian RC, Huang JY, Gilbert L, Son WY, Holzer H, Cui SJ, et al. Obstetric outcomes following vitrification of in vitro and in vivo matured oocytes. *Fertil Steril*. 2009;91(6):2391-8.
83. Dittrich R, Hackl J, Lotz L, Hoffmann I, Beckmann MW. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertil Steril*. 2015;103(2):462-8.
84. Pacheco F, Oktay K. Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis. *Reprod Sci*. 2017;24(8):1111-20.
85. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, Thornton J, Bast J, Hull TL, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery*. 2004;136(4):795-803.
86. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55(11):1575-80.
87. Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, Berndtsson I, Crona N, Hulten L. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis*. 1994;9(2):77-81.
88. Bhardwaj R, Parker MC. Impact of adhesions in colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2007;9 Suppl 2:45-53.
89. Azem F, Amit A, Merimsky O, Lessing JB. Successful transfer of frozen-thawed embryos obtained after subtotal colectomy for colorectal cancer and before fluorouracil-based chemotherapy. *Gynecologic Oncology*. 2004;93(1):263-5.
90. Levi M, Shalgi R, Brenner B, Perl G, Purim O, Amit L, et al. The impact of oxaliplatin on the gonads: from bedside to the bench. *Mol Hum Reprod*. 2015;21(12):885-93.
91. Cercek A, Siegel CL, Capanu M, Reidy-Lagunes D, Saltz LB. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal women treated with adjuvant FOLFOX for colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2013;12(3):163-7.
92. Wan J, Gai Y, Li G, Tao Z, Zhang Z. Incidence of chemotherapy- and chemoradiotherapy-induced amenorrhea in premenopausal women with stage II/III colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(1):31-4.
93. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Colangelo LH, Lopa SH, et al. Initial Safety Report of NSABP C-08: A Randomized Phase III Study of Modified FOLFOX6 With or Without Bevacizumab for the Adjuvant Treatment of Patients With Stage II or III Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(20):3385-90.

94. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence, Time Course, and Determinants of Menstrual Bleeding After Breast Cancer Treatment: A Prospective Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(7):1045-51.
95. Arrais RF, Dib SA. The hypothalamus-pituitary-ovary axis and type 1 diabetes mellitus: a mini review. *Hum Reprod*. 2006;21(2):327-37.
96. Sekhar TV, Medarametla S, Rahman A, Adapa SS. Early Menopause in Type 2 Diabetes - A Study from a South Indian Tertiary Care Centre. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(10):OC08-10.
97. Koutras DA. Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;816:280-4.
98. Powis G, Reece P, Ahmann DL, Ingle JN. Effect of body weight on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1987;20(3):219-22.
99. Beser E, Aydemir V, Bozkaya H. Body mass index and age at natural menopause. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;37(1):40-2.
100. Liem GS, Mo FKF, Pang E, Suen JJS, Tang NLS, Lee KM, et al. Chemotherapy-Related Amenorrhea and Menopause in Young Chinese Breast Cancer Patients: Analysis on Incidence, Risk Factors and Serum Hormone Profiles. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0140842.
101. Mehta RR, Beattie CW, Das Gupta TK. Endocrine profile in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;20(2):125-32.
102. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. Relationship Between Reproductive History, Anthropometrics, Lifestyle Factors, and the Likelihood of Persistent Chemotherapy-Related Amenorrhea in Women with Premenopausal Breast Cancer. *Fertility and sterility*. 2012;97(1):154-9.
103. Mc KS, Bifano NL, Mc KJ. SMoking and age at menopause in women. *Annals of Internal Medicine*. 1985;103(3):350-6.
104. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Marcus CE, Smith TL. Immediate and long-term toxicity of adjuvant chemotherapy regimens containing doxorubicin in trials at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *NCI Monogr*. 1986(1):105-9.
105. Zhou W, Ding Q, Liang X, He Z, Zha X, Liu X, et al. The Risk of Amenorrhea Is Related to Chemotherapy-Induced Leucopenia in Breast Cancer Patients Receiving Epirubicin and Taxane Based Chemotherapy. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37249.
106. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer*. 2012;118(7):1933-9.
107. Forman MR, Mangini LD, Thelus-Jean R, Hayward MD. Life-course origins of the ages at menarche and menopause. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 2013;4:1-21.

108. Stensheim H, Cvancarova M, Moller B, Fossa SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer*. 2011;129(5):1225-36.

109. ark. BSv. Serum estradiol above the postmenopausal level after chemotherapy-induced amenorrhea in breast cancer patients (Internet) 2006 [Available from: <http://www.openaccessjournals.com/articles/serum-estradiol-above-the-postmenopausal-level-after-chemotherapyinduced-amenorrhea-in-breast-cancer-patients.pdf>].



**EKLER****EK- 1: Etik Kurul İzin Belgesi**

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -644

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 31.05.2016 SALI  
**Toplantı No** : 2016/12  
**Proje No** : GO 16/238 (Değerlendirme Tarihi : 14.04.2016)  
**Karar No** : GO 16/238 – 36

Üniversitemiz Kanser Enstitüsü Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ömer DİZDAR'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Tevhide ŞAHİN'in tezi olan, GO 16/238 kayıt numaralı ve *"Kolorektal Kanser Tanısı Alan Premenopozal Kadınlarda Adjuvan Kemoterapiye Bağlı Amenore Sıklığı ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi"* başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, idari izinlerin tamamlanması kaydı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |  |  |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)      |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye)         | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)          |
| İZİNLİ                                   |  |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye)      | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGIN (Üye)            |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAÇLAM (Üye)         | İZİNLİ                                     |
|  | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)        |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye)  | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)      |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)       | İZİNLİ                                     |
|  | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)       | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)         |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye)     | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye)        |
| İZİNLİ                                   |  |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)   | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye)                |

**EK- 2: Hasta Anketi**

<b>KOLOREKTAL KANSER TANISI ALAN PREMENOPAZAL KADINLARDA ADJUVAN KEMOTERAPİYE BAĞLI AMENORE SIKLIĞI</b>	
AD-SOYAD:	
Hangi Hastane:	
TC NO:	DOSYA NO:
DOĞUM TARİHİ:	
TANI TARİHİ:	TANI YAŞI:
OPERASYON TARİHİ:	Tümörün YERLEŞİM YERİ: (REKTUM, SİGMOİD, İNEN, TRANSVERS,ÇIKAN,ÇEKUM)
DİFERANSİYASYON/GRADE (BİLİNMIYOR/iyi/orta/kötü)	
EVRE: (mümkünse T N M olarak)	
İLK KT TARİHİ:	SON KT TARİHİ:
KT TÜRÜ: (infüzyonel FUFA,haftalık FU/FA, xeloda, FOLFOX, XELOX, kt almamış)	
KÜR SAYISI:	
RADYOTERAPİ:	
ŞU ANDAKİ MEDENİ DURUM:	
EK HASTALIKLAR, KAÇ YILDIR VAR:	
DÜZENLİ KULLANDIĞI İLAÇLAR, KAÇ YILDIR KULLANIYOR:	
SİGARA İÇİYOR ( ) HIÇ İÇMEMİŞ ( )	İÇTİĞİ MİKTAR (PAKET.YIL):
BIRAKMIŞ ( ) → KAÇ YIL ÖNCE:	

KEMOTERAPİ ALDIĞI ZAMANKİ BOYU VE KİLOSU:	
İLK ADET YAŞI:	
KANSER TANISI ALMADAN ÖNCE ADET DÖNGÜSÜ: (Düzenli/düzensiz/menopoz)	
KEMOTERAPİ ALIRKEN ADET DÖNGÜSÜ: (Normal/düzensiz/adet görmeme)	
KEMOTERAPİ BİTTİKTEN 1 YIL SONRA ADET DÖNGÜSÜ: (Normal/düzensiz/adet görmeme)	
ÇOCUĞUNUZ VAR MI:	KAÇ TANE:
KT DEN ÖNCE ÇOCUĞUNUZ VAR MIYDI:	KAÇ TANE:
KEMOTERAPİ BİTTİKTEN SONRA ÇOCUK SAHİBİ OLMAYI DENEDİNİZ Mİ:	
KEMOTERAPİ BİTTİKTEN SONRA HİÇ HAMİLE KALDINIZ MI:	
DOĞAL YOL-YARDIMCI YÖNTEMLER?:	
MENOPOZA GİRDİYSENİZ KAÇ YAŞINDA GİRDİNİZ:	