



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ İLE REMİSYONA GİREN LENFOMA
HASTALARINDAKİ FERTİLİTE ORANLARI**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan ÇONAY

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe Salihoğlu

İSTANBUL – 2024

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ İLE REMİSYONA GİREN LENFOMA
HASTALARINDAKİ FERTİLİTE ORANLARI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan ÇONAY

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe Salihoğlu

İSTANBUL – 2024

ÖNSÖZ

Asistanlığım ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, kıymetli zamanını ayırarak her türlü desteği veren, hastalara yaklaşımı, tutumu, bilgisi ve pratikliği ile örnek aldığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ayşe Salihoğlu'na,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimi süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle bizlere büyük katkılarda bulunan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Merih Dobrucalı olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Çalışmanın gerçekleştirilmesinde çok büyük katkıları olan başta Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Muhlis Cem Ar ve diğer tüm Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim süresince her anı paylaştığımız, beraber çalışmaktan keyif aldığım eş kıdemlerime ve çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmanın gerçekleşmesinde katkılarını esirgemeyen intörn ve stajyer hekim arkadaşlarıma,

Çalışmadaki verilerin istatistiksel analizini titizlikle yapan sınıf arkadaşım Dr. Abdülkerim Uygur'a,

Yıllardır hayatımı güzelleştiren, kötü günlerimde her zaman destek olan hayattaki en büyük şansım, kıymetli eşim Dr. İrem Gülşah Çonay'a,

Sonsuz minnet ve teşekkürlerim ile.

Dr. Erhan Çonay

İstanbul – 2024

İÇİNDEKİLER

Başlık	Sayfa
SİMGE VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ETİK KURUL ONAYI	XIII
ÖZET	XIV
ABSTRACT	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Lenfoma	4
2.1.1 Hodgkin Lenfoma	4
2.1.1.1 Epidemiyoloji ve Etyoloji	4
2.1.1.2 Histopatolojik sınıflama	5
2.1.1.3 Klinik özellikler, tanı ve evreleme	6
2.1.1.4 Prognoz	8
2.1.1.5 Tedavi	10
2.1.1.5.1 Erken evre iyi risk grubu	10
2.1.1.5.2 Erken evre kötü risk grubu	11
2.1.1.5.3 İleri evre	11
2.1.1.6 Takip	13
2.1.2 Hodgkin Dışı Lenfoma	14

2.1.2.1 Diffuz büyük B hücreli lenfoma	15
2.1.2.1.1 Epidemiyoloji	17
2.1.2.1.2 Etyoloji	17
2.1.2.1.3 Klinik	17
2.1.2.1.4 Tanı ve evreleme	18
2.1.2.1.5 Prognostik faktörler	19
2.1.2.1.6 Tedavi	21
2.1.2.1.7 Tedavi yanıtının değerlendirilmesi	21
2.1.2.2 Foliküler lenfoma	23
2.1.2.3 Marjinal zon lenfoma	25
2.1.2.3.1 Gastrik MALT lenfoma	26
2.1.2.4 Mantle hücreli lenfoma	28
2.1.2.5 Anaplastik büyük hücreli lenfoma	29
2.2. Fertilité ve değerlendirilmesi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. İstatistik	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ	81

SİMGE VE KISALTMALAR

ABHL: Anaplastik büyük hücreli lenfoma

ABVD: adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin

A-HIPI: Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma International Prognostic Index (İleri Evre Hodgkin Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks)

ARA-C: Sitozin arabinozid

BEACOPP: bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednison

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BV: Brentuksimab vedotin

CHOEP: Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, etopozid, prednison

DBBHL: Diffuz büyük B hücreli Lenfoma

DS: Deauville skoru

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBER: EBV ile kodlanmış küçük RNA'lar (EBV Encoded small RNAs)

EBV: Epstein-Barr Virus

ECOG performans skoru: Eastern-Cooperative Onkoloji grup performans skoru

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of Cancer)

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FL: Foliküler Lenfoma

G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor (Granulosit Koloni Stimulan Faktör)

GHSg: Alman Hodgkin Çalışma Grubu (German Hodgkin Study Group)

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

HL: Hodgkin Lenfoma

HDL: Hodgkin-dışı Lenfoma

HIV: Human Immundeficiency Virus

HKHN: Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HoLISTIC: Hodgkin Lymphoma International Study for Individual Care (Hodgkin **NHL:** Non-Hodgkin Lenfoma)

IPS: International Prognostic Score (Uluslararası Prognostik Skorlama)

IT: İntratekal

IVF: İn vitro fertilizasyon

kHL: Klasik Hodgkin Lenfoma

LDH: Laktat dehidrogenaz

LFkHL: Lenfositten Fakir Klasik Hodgkin Lenfoma

LMP-1: Latent Membran Protein 1

LZkHL: Lenfositten Zengin Klasik Hodgkin Lenfoma

MALT Lenfoma: Mukozal-assosiye lenfatik doku Lenfoması

MMR: mediastinal kitle oranı (mediastinal mass ratio)

MSkHL: Mikst Selüler Klasik Hodgkin Lenfoma

MSS Lenfoma: Merkezi sinir sistemi Lenfoması

MZL: Marjinal zon Lenfoma

MTX: Metotreksat

NCIC: Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute Canada)

Lenfoma Uluslararası Bireysel Bakım Çalışma Grubu)

NLPHL: Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

NOS: Not Otherwise Specified/Başka Şekilde Sınıflandırılmayan

NSkHL: Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin Lenfoma

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

POF: Prematür ovaryan yetmezlik

PTHL: Periferik T hücreli lenfoma

RA: Romatoid Artrit

R-Benda: Rituximab, Bendamustin

R-CHOP: Rituximab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednison

RTX: Rituximab

RT: Radyoterapi

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SS: Standart Sapma

THD: Türk Hematoloji Derneği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ann Arbor evrelemesi

Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu

Şekil 3. Cinsiyetlerin dağılımı

Şekil 4. Tanı yıllarına göre dağılımlar

Şekil 5. Tanıların dağılımı

Şekil 6. B semptom dağılımı

Şekil 7. Tanılara göre evrelerin Dağılımı

Şekil 8. Tedavi sonrası çocuk sahibi olanların, cinsiyet ve yöntemlere göre dağılımı

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. DSÖ Hodgkin lenfoma sınıflaması

Tablo 2. Evrelemede kullanılan Lugano sınıflaması

Tablo 3. Evrelemede kullanılan Ann Arbor sınıflaması (Cotswold modifikasyonlu)

Tablo 4. Erken evre Hodgkin lenfomada olumsuzluk faktörleri

Tablo 5. Deauville kriterleri

Tablo 6: Non-Hodgkin Lenfoma sınıflandırılması

Tablo 7. NHL'de International Prognostic Index (IPI) parametreleri

Tablo 8. DSÖ 2016 sınıflamasına göre büyük B hücreli lenfomalar

Tablo 9. ECOG performans skoru

Tablo 10. Uluslararası Prognostik Index (IPI) ve R-IPI skoru

Tablo 11. RECIL (Response Evaluation Criteria in Lymphoma) kriterleri

Tablo 12. Dünya Sağlık Örgütü'nün Foliküler lenfoma sınıflaması

Tablo 13. Modifiye GELF ve BNLI kriterleri

Tablo 14. Lugano gastrointestinal evreleme sistemi

Tablo 15. Tüm Hastaların demografik özelliklerinin dağılımları

Tablo 16. Tüm hastaların hastalığa ilişkin özelliklerinin dağılımları

Tablo 17. Tüm hastaların tanılara göre evrelerinin dağılımı

Tablo 18. Tüm hastaların çocuk durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımları

Tablo 19. Lenfoma tanılarında; tanı evrelerine göre çocuk sahibi olma yöntemlerinin dağılımı

Tablo 20. Tedavi öncesi fertilité açısından değerlendirilme ve kadın hastalar için adet düzeninin değerlendirilme durumu

Tablo 21. Tüm kriyoprezervasyon yapılan hastalarda çocuk sahibi olma durumu

Tablo 22. Kriyoprezervasyon yapılan olguların özelliklere göre dağılımı (n=51)

Tablo 23. Lenfoma tiplerinde evrelere göre kriyoprezervasyon yapılma oranları

Tablo 24. Spermiyogram yapılan olguların özelliklere göre dağılımı

Tablo 25. Lenfoma tiplerinde evrelere göre spermiyogram yapılma oranları

Tablo 26. Doğal yolla çocuk sahibi olan hastalarla infertil hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 27. Hodgkin lenfoma olgularında kemoterapi rejimine göre çocuk sahibi olma durumlarının karşılaştırılması (N=123)

Tablo 28. Hodgkin dışı lenfoma olgularında kemoterapi rejimine göre çocuk sahibi olma durumlarının karşılaştırılması (N=140)

Tablo 29. Lenfoma tiplerinde; tedavi sonrası menopoza girmeye göre dağılımlar

Tablo 30. Düzenli adet gören hastalarla menopoza giren hastaların özelliklerinin kıyaslanması

Tablo 31. Lenfoma tanısına göre tedavi sonrası menopoza girmeye durumlarının karşılaştırılması

Tablo 32. Tanı yaşına göre menopoza girme durumlarının karşılaştırılması

Tablo 33. Özgeçmiş, soygeçmiş ve alışkanlıklara ilişkin özelliklerin dağılımları

Tablo 34. Tanı yaşlarına göre çocuk edinme zamanı ve kullanılan yöntemler

Tablo 35. Çocuk sahibi olanlarda kullanılan yöntemin zaman ve cinsiyetlere göre dağılımı

Tablo 36. Radyoterapi alan olgularda lenfoma tanısına göre çocuk sahibi olma ve menopoza girmeye durumlarının karşılaştırılması (N=52)

Tablo 37. Hodgkin lenfomalı olgularda IPI skoruna göre çocuk sahibi olma, kemoterapi sonrası menopoza girmeye ve fertilizasyon durumlarının karşılaştırılması (N=123)

Tablo 38. Hodgkin dışı lenfomalı olgularda IPI skoruna göre çocuk sahibi olma durumu ve yöntemi, kemoterapi sonrası menopoz durumlarının karşılaştırılması (N=140)

Tablo 39. Hodgkin lenfomalı olgularda ECOG skoruna göre çocuk sahibi olma, kemoterapi sonrası menopoz ve fertilizasyon durumlarının karşılaştırılması (N=123)

Tablo 40. Hodgkin dışı lenfomalı olgularda ECOG skoruna göre çocuk sahibi olma, kemoterapi sonrası menopoz ve fertilizasyon durumlarının karşılaştırılması (N=140)

Tablo 41. Genital enfeksiyon öyküsüne göre çocuk sahibi olma, menopoz ve fertilizasyon durumlarının karşılaştırılması

Tablo 42. Cerrahi öyküsüne göre çocuk sahibi olma, menopoz ve fertilizasyon durumlarının karşılaştırılması

Tablo 43. Sigara kullanımına göre çocuk sahibi olma, menopoz ve fertilizasyon durumlarının karşılaştırılması

Tablo 44. Alkol kullanımına göre çocuk sahibi olma, menopoz ve fertilizasyon durumlarının karşılaştırılması

Tablo 45. Lenfoma türüne göre çocuk sahibi olan hastaların çocuk sahibi olma yöntemi, çocuk isteyip sahip olamayan hasta grubu ve kriyoprezervasyon yapılma oranlarının karşılaştırılması

ÖZET

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ İLE REMİSYONA GİREN LENFOMA HASTALARINDAKİ FERTİLİTE ORANLARI

Amaç: Bu çalışmada tanı anında reproduktif çağda (15-45 yaş) tanı alan ve birinci basamak tedavi uygulanan Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma hastalarının fertilitite oranları, fertilitenin korunması için uygulanan yöntemler, kriyoprezervasyon gerekliliği, çocuk sahibi olanlarda ek yöntem kullanma (in vitro fertilizasyon vb.) oranlarının araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı'nda 2005-2023 yılları arasında birinci basamak tedaviyle remisyona giren Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma hastaları dahil edilmiştir. Klinik veriler hasta dosyalarından ve elektronik arşiv sisteminden elde edilmiştir. Belirlenen hastaların tamamı telefon ile aranarak fertilitite durumları ile ilgili anket çalışması yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 263 hastanın (erkek n=142; kadın n=121) 10'u IVF, 64'ü doğal yolla olmak üzere 74'ü kemoterapi sonrası çocuk sahibi olmuştur. Ek yöntem denenmesine rağmen 7 hasta çocuk sahibi olamamıştır. Gonadotoksisite gelişen toplam 17 infertil hasta tespit edilmiştir. Bu 17 hastanın 6'sı HL, 11'i ise HDL tanılı hastalardır. Kemoterapi sonrası menopoza giren 33 vaka izlenmiştir. Menopoza giren hastaların 5'i HL, 28'i HDL olduğu görülmüştür. Kriyoprezervasyonla çocuk sahibi olan 10 hasta (%13,5) mevcuttur.

Sonuç: Birinci basamak tedaviyle remisyona giren HL hastalarında ABVD'ye ikincil infertilite ve menopoz oranlarında artış görülmezken; HDL olgularında R-CHOP tedavisine bağlı olarak infertilite ve menopoz oranları artmıştır. Kriyoprezervasyon yapılanların büyük bir kısmının bu materyali kullanmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Hodgkin Lenfoma, Hodgkin Dışı Lenfoma, kriyoprezervasyon spermiyogram oranları, ABVD rejimi, R-CHOP rejimi

ABSTRACT

EVALUATION OF FERTILITY RATES IN HODGKIN AND NON-HODGKIN LYPMHOMA PATIENTS ACHIEVING REMISSION AFTER FIRST-LINE STANDART THERAPHY

Aim: In this study, it was planned to investigate the fertility rates, fertility preservation methods, cryopreservation needs, use of additional methods (in vitro fertilization etc.) in patients with Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma aged 15-45 years, who were in reproductive age at the time of diagnosis, and who received first-line treatment regimen achieving remission.

Materials and Methods: Patients diagnosed between 2005-2023 in the department of hematology, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul University were included. Clinical data were obtained from patient files and electronic archive system. A questionnaire was conducted on the fertility status of the determined patients.

Results: Of the 263 patients (males, n=142; females, n=121), 74 had children after chemotherapy, 10 of whom had IVF and 64 of whom had spontaneous births. 7 patients were not able to have children despite trying additional methods. Accordingly, a total of 17 patients became infertile because of chemotherapy gonadotoxicity. Of these 17 patients, 6 had HL and 11 had NHL. A total of 33 patients entered menopause following chemotherapy. The main majority of patients having menopausal was comprised of NHL patients (28). There were 10 patients (13.5%) who had children with cryopreservation.

Conclusion: While there wasn't any increase in infertility and menopause rates following ABVD in HL patients in remission; Infertility and menopause rates had been increased in NHL patients following R-CHOP. It has been observed that a large proportion of those who have been cryopreserved do not use this material.

Keywords: Hodgkin Lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma, cryopreservation rates, fertility rates, spermiogram rates, ABVD treatment regimen, R-CHOP treatment regimen

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfoma lenf nodlarından ve ekstra-nodal diğer organlardan çıkan lenfositlerin klonal proliferasyonu ile oluşan malignitedir. İlk olarak 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından lenfadenopati, splenomegali, ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı olan 7 hastanın otopsi bulgularının raporlanması sonrasında tanımlanmıştır [1]. Lenfomaları 1930 yılından sonra morfolojik ve klinikopatolojik özelliklerine göre ayrı gruplara ayırma ihtiyacı doğmuştur.

Lenfomalar bu aşamada Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma olarak gruplanmıştır. 1898'de Dorothy Reed Mendenhall, 1902'de Cari Sternberg, Hodgkin lenfoma için tipik olan ve sonrasında Reed-Sternberg hücreleri olarak adlandırılacak hücreleri tanımlamıştır [2]. Önceleri Hodgkin hastalığı olarak tanımlanmış, 1990'ların sonlarına doğru germinal merkez veya postgerminal merkez B lenfositlerinden köken alan bir malignite olduğunun anlaşılması üzerine Hodgkin Lenfoma olarak adlandırılmıştır [3].

Hodgkin lenfomaların (HL) tamamı B lenfositlerinden köken alırken; Hodgkin dışı lenfomalar ise çoğunlukla B lenfositlerinden daha az bir kısmı T lenfositleri ve Natural-Killer (NK) hücrelerinden köken almaktadır [4].

Hodgkin dışı lenfomalar yüksek dereceli (agresif) ve düşük dereceli (indolan) lenfoma olarak gruplanmaktadır. İndolan lenfomaların bir kısmı tedavisiz takip edilebilmektedir [5]. Diğer taraftan Hodgkin lenfomalar (nodüler sklerozan, mikst selüler, lenfositten fakir, lenfositten zengin, lenfosit predominant tip) ve agresif tip Hodgkin dışı lenfomalar (başlıca diffuz büyük B hücreli lenfoma, T hücreli lenfomalar, mantle hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma) tedavisinde yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi, hedefe yönelik tedavi, immunokemoterapiler kullanılmaktadır [6].

Kemoterapi ile tedavi edilen Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma olgularında radyoterapi verilme bile gonadotoksik etki izlenebilmektedir. Birinci basamak tedavide Hodgkin lenfomalarda başlıca ABVD rejimi denilen adriamisin (doksorubisin), bleomisin, vinblastin, dakarbazin kombine kemoterapileri kullanılır. Lenfosit predominant tipte ise mevcut tedaviye ek olarak rituximab kullanılabilir [7]. Birinci basamak agresif tip B hücreli Hodgkin dışı lenfomalarda başlıca R-CHOP rejimi denilen rituximab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon kombine kemoterapisi kullanılmaktadır. T hücreli Hodgkin dışı lenfomalarda ise CHOP rejimi veya EPOCH rejimi (etopozid, prednizolon, vinkristin, siklofosamid, doksorubisin) kullanılır [8]. T lenfositler CD20 yüzey markerını içermediğinden dolayı kombine tedavide rituximab tercih edilmez.

Kullanılan kemoterapi rejimlerinde alkilleyici ve antrasiklin grubu ilaçlar içermelerinden dolayı gonadotoksik yan etki görülebilmektedir. Tedavi öncesi bu durumu önlemek için çeşitli fertilitte koruyucu yöntemler tercih edilebilmektedir. Kriyoprezervasyon yöntemleri (sperm-oosit dondurma, embriyo dondurma, testiküler ve ovaryan dokunun dondurulması) bu yöntemlerin başında gelmektedir [9].

Bu çalışmada birinci basamak yukarıda bahsedilen tedavi rejimlerini alan tanı anında reproduktif çağda olan(15-45 yaş), Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma hastaları araştırılmıştır. Birinci basamak alkilleyici ve antrasiklin içeren kombine kemoterapisi alıp remisyona giren hastalardaki fertilitte oranları, fertilitte koruma yöntemlerinin (kriyoprezervasyon vb.) uygulanma oranları ve gerekliliği, çocuk sahibi olanların ek yöntem kullanma (in vitro fertilizasyon vb.) oranlarının belirlenmesi hedeflenmiştir. Özellikle kriyoprezervasyonun reproduktif çağdaki lenfoma hastalarında yüksek maliyet oluşturmaktadır. Güncel bazı çalışmalarda özellikle B semptomları olmayan birinci basamak tedaviyle remisyona giren hastalarda fertilitte oranlarında belirgin düşüklük olduğu ve kriyoprezervasyonunun

tüm hastalarda önerilmesi gerektiğini savunmaktadır [10]. Bu çalışmayla birlikte hastalardaki cinsiyet, kemoterapi rejimi ve dozuna göre; fertilitte oranları, kriyoprezervasyon ihtiyacı ve hangi oranda kullanıldığının belirlenmesi hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lenfoma

Lenfomalar, klonal proliferasyon gösteren lenfoid neoplazilerdir. Başlıca lenf nodundan kaynaklanabileceği gibi ektranodal olarak temelde mide olmak üzere birçok dokudan kaynaklanabilmektedir. Temel olarak HL ve NHL olarak iki gruba ayrılmıştır.

2.1.1. Hodgkin Lenfoma

HL, 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından splenomegali, generalize lenfadenopati ve B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) olan hastaların otopsi bulgularının raporlanması ile tanımlanmıştır [1]. 1990'lı yıllara kadar Hodgkin hastalığı olarak adlandırılan hastalık lenf nodlarının germinal merkezi veya postgerminal merkezindeki B lenfositlerinden köken almasının anlaşılmasıyla Hodgkin Lenfoma (HL) olarak adlandırılmıştır [11, 12]. Karakteristik olarak malign hücreler ve bu hücrelerin etrafında lenfosit, plazma hücresi, eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu görülür. Bu çift nükleuslu malign dev hücreler Reed-Stenberg (RS) hücreleri olarak isimlendirilir ve KHL için patognomonik histopatolojik bulgudur [13]. RS hücreleri immüfenotipik olarak CD15+, CD30+ ve CD45- 'dir.

2.1.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

HL'nın Türkiye'deki insidansı kadınlarda 1.4/100.000 iken, erkeklerde 2.1/100.000 bulunmuştur [14]. HL sıklıkla 20-40 yaş arasında görülürken, 55 yaşından sonra ikinci bir artış gösterir [15].

HL alt tiplerinin dağılımı coğrafya, sosyoekonomik faktör, aile öyküsü ve immünsüpresyona neden olan hastalıklara göre değişkenlik gösterir. KHL tipleri

arasında NSkHL erkek ve kadın cinsiyette eşit oranda görülürken; diğer kHL tiplerinin erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır [16].

HL gelişimini etkileyen birçok risk faktörü mevcuttur. Bunlardan başlıcaları aile öyküsü, solid organ transplantasyonu, immünsüpresyon, otoimmünite (RA, SLE, sarkoidoz vb.), HIV enfeksiyonu ve EBV enfeksiyonudur [17].

2.1.1.2. Histopatolojik Sınıflama

HL, immunhistokimyasal ve morfolojik özelliklere göre iki alt gruba ayrılır[18]: kHL ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL). Vakaların %90'dan fazlasını agresif seyir gösteren kHL oluştururken; kalan kısmını bazı morfolojik özellikler bakımından kHL'ya benzerken, bazı biyolojik özellikler açısından indolen Hodgkin dışı lenfomaya daha çok benzeyen NLPHL oluşturur [15, 16, 18].

kHL ise histolojik olarak 4 alt gruba ayrılır [18]: nodüler sklerozan kHL (NSkHL), mikst selüler kHL (MSkHL), lenfositten zengin kHL (LZkHL), lenfositten fakir kHL (LFkHL) (Tablo 1).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Hodgkin lenfoma sınıflaması [18]

Hodgkin Lenfoma
1- Klasik Hodgkin Lenfoma (~%95)
a. Nodüler Sklerozan (%70)
b. Mikst Selüler (%20-25)
c. Lenfositten Zengin (%5)
d. Lenfositten Fakir (<%1)
2- Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (~%5)

2.1.1.3. Klinik Özellikler, Tanı ve Evreleme

HL olguları en sık asemptomatik ağrısız konglomere yapan boyutu gittikçe artan lenfadenopati ile prezente olurlar. Servikal lenfadenopati en sık görülen tutulum şeklidir. Servikal lenfadenopati dışında özellikle dalak, aksiller lenf nodları, hiler lenf nodları, abdominal ve ingüinal lenf nodları tutulumu görülebilir [19]. Lenfadenopati ve splenomegaliye ek olarak hastaların yaklaşık %30'unda B semptomları (gece terlemesi, ateş ve istemsiz kilo kaybı) eşlik edebilir. B semptomları daha sık olarak ileri evre hastalıkta (evre 3-4) görülür. İleri evre hastalıkta kemik iliği, karaciğer veya akciğer gibi ektranodal tutulumlar görülebilir. Bir diğer klinik bulgu açıklanamayan dirençli kaşıntı şikayetidir [20]. Hastaların bir kısmında alkol alımını takiben lenf nodlarında ağrı gelişebilir [21].

Biyokimyasal markerlara bakıldığında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) artışı, nötrofilik lökositöz, eozinofili, beta-2 mikroglobulin artışı, poliklonal gamapati gibi bulgular eşlik edebilir.

Tanı için ekzisyonel lenf nodu biyopsisi tercih edilir. Ekzisyonel biyopsi ile tanı konulmasının yanı sıra lenfoma alt tipinin belirlenmesine de olanak sağlar. KHL'de biyopside tipik olarak CD15 ve CD30 pozitif Reed-Stenberg hücreleri izlenir. NLPHL'da ise klasik tipten farklı olarak biyopside CD20 pozitifliği beklenir.

Evreleme için Cotswolds modifikasyonu yapılan Ann Arbor sistemi ve Lugano evreleme sistemi kullanılmaktadır [22]. Ann Arbor sınıflamasında evreleme; fizik muayene, akciğer grafisi, kemik iliği biyopsisi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmekteydi [23]. Lugano sınıflaması ile evrelemede standart olarak Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) kullanımı önerilmiştir [22].

Lugano sınıflamasına göre evreleme kriterleri Tablo 2'de verilmiştir. Evre 1 ve 2, *Bulky* olmayan hastalık; erken evre kabul edilirken evre 3 ve 4; ileri evre olarak kabul edilir. Evre 2 *Bulky* hastalık ise histoloji ve prognostik faktörlere göre erken evre veya ileri evre olarak değerlendirilir ve tedavi edilir [22]. Ann Arbor evrelemesi Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 2. Evrelemede kullanılan Lugano sınıflaması [22]

Evre	Tutulum	Ekstranodal (E)
1	Bir lenf nodu veya bir grup bitişik lenf nodlarında tutulum (tek bir lenf nodu bölgesinde)	1E: nodal tutulum olmaksızın tek bir ekstranodal lezyon
2	Diaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinde tutulum	2E: Evre 1 veya 2'ye uygun lenf nodu tutulumu ve nodun ekstranodal dokuya sınırlı miktarda bitişik uzanımı
3	Diaframın her iki tarafındaki lenf nodu bölgelerinde tutulum	İleri evre hastalıkta E kullanılmaz
4	Ek olarak lenf noduna bitişik olmayan ekstranodal tutulum veya E terimini karşılamayacak düzeyde diffüz ekstranodal tutulum	İleri evre hastalıkta E kullanılmaz
B semptomları: <ul style="list-style-type: none">- Sebebi açıklanamayan >38 °C ateş- Gece terlemesi- Son 6 ay içerisinde, istemsiz, %10'dan fazla kilo kaybı B: B semptomlarının varlığı A: B semptomlarının yokluğu		
Lenf nodu bölgeleri: <ul style="list-style-type: none">- Oksipital, preauriküler,- Servikal ,supraklavikular, infraklaviküler, aksiller- Mediastinal (timus, prevasküler, aortopulmoner; paratrakeal, pretrakeal, subkarinal ve posterior mediastinal; mediastendeki tüm nodal tutulum tek bir lenf nodu bölgesi olarak kabul edilir),- Hiler (mediastinal lenf nodu bölgesinden ayrı olarak değerlendirilir. Sağ ve sol hiler lenf nodu bölgesi ayrı lenf nodu bölgeleri olarak kabul edilir),- Paraaortik, iliak, mezenterik, inguinal, femoral- Epitrohear ve brakial- Popliteal- Dalak ve waldeyer halkası da ayrı birer lenf nodu bölgesi olarak kabul edilir.		
Bulky hastalık: tek bir nodal kitlenin, 10 cm'den büyük olması veya kitlenin aynı seviyedeki transtorasik çapın 1/3'ünden büyük olması		

Tablo 3. Evrelemede kullanılan Ann Arbor sınıflaması (Cotswold modifikasyonlu) [24]

Evre

- 1** → Bir lenf nodu veya bir grup bitişik lenf nodlarında tutulum (tek bir lenf nodu bölgesinde)
- 2** → Diaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinde tutulum veya bir veya daha fazla lokal ekstralenfatik yayılım gösteren lenf nodu bölgesi
- 3** → Diaframın her iki tarafındaki lenf nodu bölgelerinin tutulumu, eğer ekstralenfatik alana yayılım olursa (3E)
- 4** → Bir veya daha fazla ekstralenfatik organın diffuz tutulumu

Ek değişkenler

- A** → B semptomlarının olmaması
- B** → B semptomlarının varlığı (ateş, gece terlemesi, istemsiz kilo kaybı)
- X** → Bulky kitle varlığı (>10 cm lezyon veya mediastinal bölgenin 1/3'ünden daha geniş olması)

2.1.1.4. Prognoz

HL'de güncel tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile hastaların sağ kalımları ve prognozları daha iyiye gitsede refrakter seyreden kötü prognozla giden hastalar da mevcuttur. Prognoz belirlemede birçok faktör değerlendirilir. En önemli prognostik faktör tanı anındaki evredir. Erken evre hastalıkta (evre 1 ve 2) 5 yıllık sağ kalım oranları ortalama %90'ı bulurken, ileri evre hastalıkta (evre 3 ve 4) bu oran %60 civarına kadar düşmektedir [15]. Kombine kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapiler ile sağ kalım oranları gittikçe artış göstermektedir.

Erken evre Hodgkin Lenfoma için kötü prognoz faktörleri; Bulky hastalık varlığı, tutulan lenf nodu bölge sayısının fazla olması (>3), sedimentasyon hızının yüksek olması (B semptomu varsa >30, B semptomu yoksa >50), yaş >50 olması olarak sayılabilir. İleri evre HL için uluslararası prognostik faktörlerde ise yaş (>45), cinsiyet, evre 4 hastalık, hemogloblin düzeyi, serum albümin düzeyi, lökosit ve lenfosit sayısı olarak söylenebilir [25]. Erken evre hastalıkta kötü prognostik hastaları tanımak için geliştirilen modeller Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Erken evre Hodgkin lenfomada olumsuzluk faktörleri [26]

Olumsuzluk faktörü	EORTC	GHSB	NCIC
Yaş	≥50	-	≥40
Sedimentasyon ve B semptomu	B semptomları varlığında sedimentasyon >30 mm/saat veya B semptomları yokluğunda sedimentasyon >50 mm/saat	B semptomları varlığında sedimentasyon >30 mm/saat veya B semptomları yokluğunda sedimentasyon >50 mm/saat	Sedimentasyon >50 mm/saat veya B semptom varlığı
Mediastinal kitle	MMR > 0.35	MMR > 0.33	MMR > 0.33 veya >10 cm
Nodal alan sayısı	≥4	≥3	≥4
Ekstranodal lezyon	-	Var	-
Histoloji	-	-	Mikst selüler veya lenfositten fakir tip

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of Cancer); GHSB: Alman Hodgkin Çalışma Grubu (German Hodgkin Study Group); NCIC: Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute Canada); MMR: mediastinal kitle oranı (mediastinal mass ratio)

Tablo 4'te bahsi geçen olumsuzluk faktörlerinden herhangi birinin varlığı durumunda hasta erken evre kötü risk olarak değerlendirilir [27]. Erken evre hastalıkta risk gruplandırması için bahsedilen prognostik modellerin birbirine üstünlüğü bulunmamıştır ve herhangi biri kullanılabilir.

2.1.1.5. Tedavi

Tedavi belirlenmesinde erken evre ve ileri evre hastalık olarak ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Erken evre hastalıkta kHL ile NLPHL arasında majör bir yaklaşım farklılığı yoktur. Temelde iki farklılık mevcuttur. NLPHL'da CD20 pozitif hücrelerin varlığından dolayı rituximab tedavisi daha yaygın kullanımı izlenir. Bir diğer farklılık ise NLPHL'da evre 1A hastalıkta sadece RT ile tedavi edilebildiğini belirten çalışmalar mevcuttur [28]. Erken evre ve ileri evre ayırımından sonra olumsuzluk faktörleri de değerlendirildiğinde 3 risk grubuna ayrılır:

- 1) Erken evre iyi risk (evre 1 veya evre 2, yukarıdaki tablo 4'teki olumsuzluk faktörleri yok)
- 2) Erken evre kötü risk (evre 1 veya evre 2, yukarıdaki tablo 4'teki olumsuzluk faktörlerinden en az bir tanesi mevcut)
- 3) İleri evre hastalık (evre 3 veya evre 4)

2.1.1.5.1. Erken Evre İyi Risk Grubu

Erken evre iyi risk grubu hastalarda tedavi yaklaşımının değerlendirildiği çalışmalarda ortak öneri 2-4 kurs ABVD rejiminde kemoterapi ve 20-30 Gy radyoterapi (RT) kombinasyonudur[29]. Kemoterapi tedavisi sonrası remisyon değerlendirilmesinde Deauville skoru (DS) 1-3 olanlar negatif, DS 4-5 olanlar pozitif olarak kabul edilmiştir [29]. Deauville skorlaması Tablo-5'te gösterilmiştir.

THD (Türk Hematoloji Derneği); eğer risk değerlendirilmesi EORTC, NCIC, NCCN'ye göre yapılıyorsa RAPID ve H10 çalışmalarının önerilerini sunarken; eğer risk değerlendirmesi GHSG'ye göre yapılıyorsa GHSG grubunun yürüttüğü HD10 ve HD16 çalışmalarının önerilerini esas almaktadır [26]. Bu çalışmalar ışığında temel öneriler aşağıdaki gibi özetlenebilir.

Temel olarak 2 kür ABVD sonrası ara değerlendirmede[30];

- DS 1-2 ise 1 kür ABVD + 30 Gy RT,
- DS 3 ise 2 kür ABVD + 20 Gy RT veya 2 kür ABVD + 30 Gy RT,
- DS 4 ise 2 kür ABVD + 30 Gy RT veya 2 kür BEACOPP + 30 Gy RT veya 2 kür ABVD sonrası PET kontrolde DS 1-3 olan hastalarda 6 kür ABVD ile tedavi tamamlanabilir,
- DS 5 olan hastalarda tekrar biyopsi yapılır sonuç pozitif gelirse hasta refrakter hasta olarak değerlendirilip 2.basamak tedaviye geçilmelidir veya 2 kür BEACOPP + 30 Gy RT şeklinde yaklaşılabilir [31].

2.1.1.5.2. Erken Evre Kötü Risk Grubu

Erken evre kötü risk (evre 1 veya evre 2, yukarıdaki tablo 204'teki olumsuzluk faktörlerinden en az bir tanesi mevcut) grubu hastalarında standart tedavi 4 kür ABVD ve kemoterapi sonrası 30 Gy RT uygulamasıdır[32]. 2 kür ABVD sonrası PET/BT ile ara değerlendirmede DS 1-3 arasında olanlarda planlandığı gibi 4 kür ABVD tedavisi tamamlanır. Eğer ara değerlendirmede DS 4-5 olması halinde 2 kür yüksek doz BEACOPP tedavisi ve bu tedavi sonrası 30 Gy RT planlanır [26].

2.1.1.5.3. İleri Evre

İleri evre HL'de başlangıç tedavisi olarak kombine kemoterapiler tercih edilmektedir. Bu kemoterapiler içerisinde uzun dönem yan etki riski ve hastalık kontrolü göz önüne alındığında en çok ABVD rejimi tercih edilmektedir [31, 32]. Hastalıkta kombine kemoterapilerin ilk kullanıldığı dönemlerde MOPP (muscargen, oncovin, prokarbazin, prednizon) rejimi tercih edilmekteydi. ABVD rejiminin ise

MOPP'tan çok daha üstün olduğununun gösterilmesi 20 yıl sonra gerçekleşebildi [33, 34]. ABVD kabul gördükten sonra birçok tedavi rejimi ile etki, hastalık kontrolü, PFS ve OS açısından kıyaslanmıştır. Hastalık kontrolü açısından ABVD yüksek doz BEACOPP hariç tüm rejimlere üstün gelmiştir. Yalnızca yüksek doz BEACOPP rejimi OS açısından ve hastalığın kontrol altına alınması açısından ABVD'ye üstün görülmüştür [35]. Ancak ilerleyen çalışmalarda yüksek doz BEACOPP her ne kadar ABVD'ye göre daha efektif olduğu görülsede, nüks eden olgularda ikinci basamak tedavi ilk basamakta ABVD alanlarda daha etkili olduğu gösterilmiş olup buna göre OS açısından yüksek doz BEACOPP rejiminin ABVD'ye üstünlüğü gösterilememiştir [36, 37] Bu sonuçlardan hareketle uzun dönemde toksisite riski ve sonraki dönemde kurtarma rejimlerine daha etkili cevap alınması açısından Türkiye'de ve Amerika Birleşik Devletleri'nde standart başlangıç tedavisi ABVD olarak kabul görmüştür.

Standart yaklaşım olarak ileri evre HL'de 2 kür ABVD tedavisi sonrası tedavi yanıtı ve devam tedavisini planlayabilmek adına PET/BT çekilmesi önerilmektedir [38]. 2 kür ABVD sonrası interim PET/BT'de DS 1-3 arası olan hastalarda bleomisin pulmoner fibrozis toksisitesinden kaçınmak için 4 kür AVD tedavisi önerilebilir[33]. Tedavi tamamlandıktan sonra kontrol PET/BT'de remisyona giren hastalarda RT önerilmez. Ancak DS 4-5 olan hastalarda ekstra 2 kür ABVD (toplam 4 kür) sonrası tekrar interim PET/BT ile değerlendirilebilirken; alternatif olarak 4 kür yüksek doz BEACOPP tedavisinde benzer PFS (progresyonsuz sağkalım) oranları saptandığından tercih edilebilir [39].

İleri evre kHL'de bir diğer alternatif yaklaşım monoklonal antikor ile kombine kemoterapi rejimidir. Reed-Stenberg hücreleri CD30 molekülü eksprese ettiğinden bu moleküle karşı geliştirilen Brentuximab vedotin (BV), kemoterapi rejimiyle beraber kullanılması denenmiştir. İlk çalışmalarda BV, ABVD ile kombine edildiğinde hastalarda pulmoner fibrozis geliştiği gözlemlenirken; Bleomisinsiz yani BV+AVD kombinasyonunda ise pulmoner fibrozis hiç gözlenmemiştir. Sonuç olarak BV'in bleomisinle kombinasyonu önerilmemiştir [40].

İleri evre HL’de radyoterapi tedavisi tedavi sonrası rezidü hastalığı olan vakalar veya başlangıçta *Bulky* hastalığı bulunan hastalarda tercih edilebilmektedir. Eğer kemoterapi sonrası kontrol PET/BT’de remisyona girdiği izlenmişse rutin RT önerilmez [33].

2.1.1.6. Takip

PET/BT tedavi yanıtının değerlendirilmesinde esas olarak önerilen modalitedir[41]. PET/BT ile tedavi değerlendirilmesinde standardizasyona ulaşmak amacıyla 5 puanlı ölçek olarak geliştirilen Deauville kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlere göre lezyonun FDG tutulumu mediastinal bölge ve karaciğerin FDG tutulumu ile karşılaştırılır. Bu karşılaştırma sonucunda 1-5 arasında skorlanır. Deuaville kriterleri Tablo-5’te gösterilmiştir. DS 1-3 arası olanlar tedavi yanıtı mevcut olarak kabul edilirken, DS 4,5 olan vakalar tedavi yanıtı olarak değerlendirilir ve biyopsi yapılması önerilir [26].

Tablo 5. Deauville kriterleri [26]

Deauville kriterleri
Skor 1 : Tutulum yok
Skor 2: Tutulum \leq mediasten
Skor 3: Tutulum $>$ mediasten \leq karaciğer
Skor 4: Tutulum $>$ karaciğer (orta derece artmış)
Skor 5: Tutulum $>$ karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları skor X: Lenfoma ile ilişkili durmayan yeni tutulum alanları

Remisyona giren hastalarda; ilk 2 yıl 3 ayda bir, 2-5 yıl arasında 6 ayda bir, 5. yıldan sonra yıllık rutin takip önerilmektedir [26]. Takiplerde anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri kullanılmakta olup PET/BT veya BT rutin önerilmemektedir [42, 43].

2.1.2 Hodgkin Dışı Lenfoma

HDL, lenf nodlarından veya ektranodal dokulardaki lenfositlerin (B lenfosit, T lenfosit veya NK hücreleri) farklı olgunlaşma basamaklarından köken alan malignitedir. HL'ya göre daha sık olarak izlenmektedir. Risk faktörleri arasında immünsüpresyon, otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromu başta olmak üzere), Helikobakter Pylori enfeksiyonu, hepatit C enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu, EBV enfeksiyonu sayılabilir [44]. HL ile kıyaslandığında HDL histolojik olarak çok daha fazla çeşit içermektedir. Histolojik, immunhistokimyasal yöntemler ve genetik analiz ile HDL'nin alt tipi belirlenebilmektedir. HDL alt tipleri Tablo-6'da özetlenmiştir [45].

Tablo 6. Hodgkin dışı lenfoma (HDL) sınıflandırılması [46]

B hücreli	T hücreli
Lenfoplazmositik lenfoma	Ektranodal NK/T hücreli lenfoma
Splenik marjinal zon lenfoma	Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma
Nodal marjinal zon lenfoma	Hepatosplenik T hücreli lenfoma
MALT lenfoma	Mikozis fungoides
Foliküler lenfoma	Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma
Mantle hücreli lenfoma	Anaplastik büyük hücreli lenfoma
Diffuz büyük B hücreli lenfoma	
Burkitt lenfoma	
Plazmoblastik lenfoma	
Primer efüzyonel lenfoma	
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma	

HDL'de temel olarak indolent seyirli ve agresif seyirli olarak iki gruba ayrılabilir. T hücreli lenfomalar, DBBHL, Burkitt lenfoma, MCL agresif seyirli kabul edilirken diğerleri genellikle indolent seyir gösterir. Agresif seyirli HDL'lar hızlı seyirli olduğundan mümkün olan en kısa sürede tedavi başlama endikasyonu mevcuttur. HDL'de prognozunun belirlenmesinde IPI skoru (International Prognostic Index) kullanılır. IPI skorunun hesaplanmasında kullanılan parametreler Tablo-7'de gösterilmiştir [47].

Tablo 7. NHL'de International Prognostic Index (IPI) parametreleri

Yaş (>60)

Serum laktat dehidrogenaz düzeyi (*yüksek olması*)

Performans skoru (*ECOG >2 veya Karnofsky <70*)

Ann Arbor evre 3 veya 4

Ekstranodal tutulum (*>1 alan*)

2.1.2.1 Diffuz Büyük B Hücreli Lenfoma

HDL tipleri arasında en sık görülen lenfoma tipi DBBHL'dir. Histolojik olarak diffuz gelişme paternine sahip olup normal lenfositeler göre 2 kat büyük boy B hücrelerinden kaynaklanan lenfoid neoplazidir [48]. DBBHL heterojen bir hastalık grubu olup 2016 yılında DSÖ tarafından immunhistokimyasal, morfolojik ve moleküler genetik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır [47]. DBBHL tipleri Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. DSÖ 2016 sınıflamasına göre büyük B hücreli lenfomalar

Diffuz büyük B hücreli lenfoma, NOS

- Germinal merkez B hücre tipi
- Aktive B hücre tipi

Diffuz büyük B hücreli lenfoma, alt tipleri

- T hücre/histiyosit zengin büyük B hücreli lenfoma
- Santral sinir sisteminin primer DBHHL'sı
- Primer kutanöz DBHHL
- EBV pozitif DBHHL
- HHV8 pozitif DBHHL
- Kronik inflamasyon ilişkili DBHHL

Diğer büyük B hücreli lenfomalar

- Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma
- İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
- EBV pozitif mukokutanöz ülser
- ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma
- Plazmoblastik lenfoma
- Primer efüzyon lenfoması
- Multisentrik Castleman hastalığı

Yüksek dereceli büyük-B hücreli lenfoma

B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan

- B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan, DBHHL ve kHL arasında özellikleri taşıyan

2.1.2.1.1 Epidemiyoloji

HDL alt tipleri içerisinde en sık görüleni DBHHL'dir. DBHHL diğer birçok HDL alt tiplerinde olduğu gibi erkeklerde kadınlara göre hafifçe fazla görülmektedir [49]. Ortalama tanı yaşı 65'dir, ancak hastaların %30'u 75 yaş üzerindedir [50]. ABD'de DBHHL insidansı 7/100.000 olarak bildirilmiştir [51].

2.1.2.1.2 Etyoloji

DBHHL'nin neden olan risk faktörleri çok çeşitli olup multifaktöriyel sebeplere bağlı gelişmektedir. Başlıca neden olan faktörler; yüksek vücut kitle indeksi, immünsüpresyon (HIV enfeksiyonu, solid organ transplantasyonu vb.), B lenfosit aktivasyonuna neden olan otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromu, RA, SLE vb.), radyoterapi öyküsü, enfeksiyonlar (EBV, Hepatit C), artmış risk faktörlerindedir. Kan transfüzyonu, güneş maruziyeti, alkol tüketimi, atopik bozukluk, yüksek sosyoekonomik düzey ise azalmış risk ile ilişkilidir[52]. DBHHL'ye sebep olan bir diğer durum ise indolent lenfoma (foliküler lenfoma, MALT lenfoma vb.), kronik lenfosit lösemi gibi hastalıkların varlığıdır. Bu hastalıklar DBHHL'a transforme olabilirler [53].

2.1.2.1.3 Klinik

DBHHL agresif bir HDL olduğundan hızla büyüyen nodal veya ektranodal kitle ile prezente olurlar. En sık görülen NHL tipidir ve aynı zamanda ektranodal tutulum oranları gittikçe artmaktadır [54]. En sık ektranodal tutulum bölgesi gastrointestinal sistem bölgesidir ve bu sistemde en sık mide tutulumu izlenir. Diğer tutulum alanları; akciğer, karaciğer, kemik, dalak, cilt, böbrek, Waldeyer halkasıdır [55].

Hematojen yayılımdan ötürü hastaların birçoğu ileri evrede tanı alır. İleri evre hastalarda kemik iliği tutulumu siktir, buna ek olarak B semptomlarının (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) sıklığı artmıştır. Ektranodal tutulum bölgesine klinik bulgular değişkenlik göstermektedir [56].

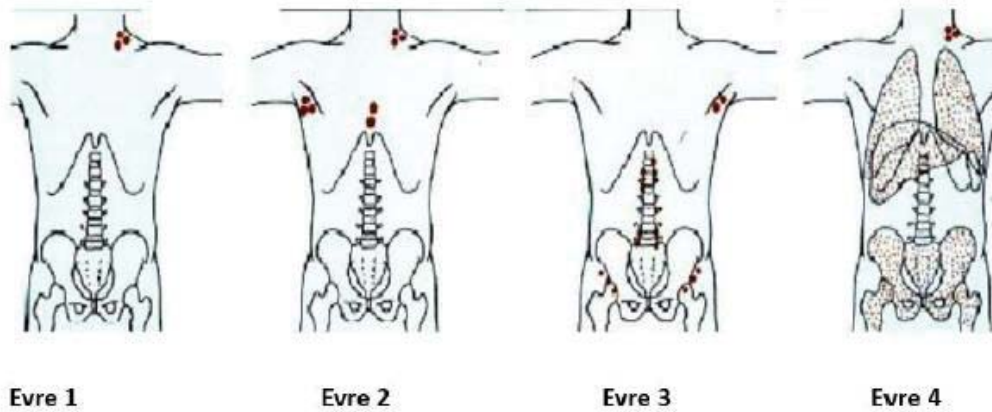
2.1.2.1.4 Tanı ve evreleme

DBBHL'nın esas tanısı histopatolojik inceleme ile mümkündür. Etkilenen lenf nodundan veya ektranodal organlardan ekzisyonel biyopsi alınması önerilmektedir. Morfolojik tanımlamanın yapılabilmesi için immunhistokimyasal, sitogenetik, akış sitometri gibi ek yöntemlerin kullanılması gerekmektedir.

Histopatolojik incelemeye ek olarak hastalarda fizik muayene, ECOG performans skoru, B semptomlarının sorgusu, laboratuvar incelemeleri (hemogram, sedimentasyon, LDH, beta-2 mikroglobulin, immunglobulinler, serum protein elektroforezi, serum albümin düzeyi, viral seroloji) ve kemik iliği incelemesi yapılması önerilmektedir.

Evreleme yapılabilmesi için mutlaka PET/BT gerekmektedir. PET/BT'nin evrelemede bilgisayarlı tomografiye üstünlüğü bildirilmiştir[57]. Evrelemede başlıca kullanılan sınıflama Ann-Arbor sınıflamasıdır (Tablo-3)(Şekil-1).

Şekil 1. Ann Arbor evrelemesi



*Dana-Farber Cancer Institute Atlas of Diagnostic Oncology. 1991

2.1.2.1.5 Prognostik faktörler

DBBHL’da prognozu belirlemede 1993 yılında IPI skoru geliştirilmiştir [58, 59]. IPI skorunda hastanın yaşı, tanı anındaki evresi, serum LDH düzeyi, ECOG performans skoru, ektranodal tutulum varlığı/yokluğu değerlendirilmektedir[58]. Her birinin varlığı veya yokluğuna göre puan verilmekte olup; 0-1 puan arası düşük risk, 2 puan düşük- orta risk, 3 puan orta-yüksek ve 4-5 puan yüksek risk grubuna girmektedir. ECOG performans skoru tablo-9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. ECOG performans skoru

0	Asemptomatik hasta, günlük aktivitelerini kısıtlamasız yapabiliyor
1	Semptomatik hasta, günlük aktivitelerini yerine getirebiliyor
2	Semptomatik hasta, gününün %50’den daha az kısmını yatakta geçiriyor
3	Semptomatik hasta, gününün %50’den fazlasını yatakta geçiriyor
4	Yatağa bağımlı hasta

Yüksek riskli DBBHL hastalarında IPI skoru risk belirlemede yetersiz olduğundan bu skora sistemi R-IPI olarak yenilenmiştir. R-IPI skorlamasında IPI skorlamasındaki parametreler ve puanlar geçerlidir ancak prognostik gruplar birbirinden farklılık göstermektedir. R-IPI prognostik skorlama sistemine göre; 0 puan alan hastalar ‘çok iyi’, 1-2 puan alan hastalar ‘iyi’, 3-4-5 puan alan hastalar ‘kötü’ gidişatlı olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 10). R-IPI skorlama sisteminin IPI skorlamasıyla karşılaştırıldığı R-CHOP tedavisi alan DBBHL hastalarının retrospektif çalışmasında R-IPI skoru IPI skoruna prognostik açıdan üstün bulunmuştur [60].

Tablo 10. Uluslararası Prognostik Index (IPI) ve R-IPI skoru

Prognostik faktörler (Her biri 1 puan)			
<ul style="list-style-type: none">• Yaş >60• Performans skoru (ECOG \geq2)• Serum LDH yüksekliği• Ekstranodal tutulum varlığı (>1)• Hastalığın evresi (evre 3 ve evre 4)			
Risk grubu			
IPI skoru		R-IPI skoru	
0-1	Düşük risk	0	Çok iyi
2	Düşük-orta risk	1-2	İyi
3	Orta-yüksek risk	3-4-5	Kötü
4-5	Yüksek risk		

2.1.2.1.6 Tedavi

DBBHL agresif seyirli HDL olduğundan hızla tedavi planı yapılmalıdır. Tedavi planlanırken hastanın evresi, yaşı, performans skoru, prognostik faktörler, alt tip ve tutulum yeri göz önüne alınmalıdır. 1990 yılında CHOP rejimi DBBHL’da altın standart başlangıç tedavisi olarak kabul edilmiş ve ilerleyen yıllarda anti-CD20 monoklonal antikor olan rituximabın tedaviye eklenmesi sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir [61].

Erken evre hastalık (evre 1 ve 2) vakaların %45’ini oluşturmaktadır. SWOG (Southern Oncology Group) çalışmasına göre bulky hastalık olmayan ve ektranodal tutulumu olmayan erken evre hastalıkta 3 kurs CHOP + RT tedavisinin 8 kurs CHOP tedavisine göre daha üstün olduğu saptanmıştır (5 yıllık PFS %77, %64; OS %82, %72) [62]. Bu çalışmalara göre DBBHL’da geç relaps riskinin devam ettiği bildirilmiştir. MInT (Mabthera International Trial) grubunun yürüttüğü çalışmada ise 3 kurs R-CHOP sonrası RT tedavisinin sağkalımı artırdığı saptanmıştır [63]. Bir başka çalışmada ise bulky kitle olmadan erken evre DBBHL’da tek başına R-CHOP tedavisi ile R-CHOP+ RT tedavisi alanlara göre sağ kalım açısından fark olmadığını göstermiştir. Buna göre bulky kitlesi olmayan grupta sadece R-CHOP tedavisinin verilmesi daha uygun bir yaklaşımken; bulky kitlesi olan erken evre DBBHL’da R-CHOP rejimine ek olarak RT uygulanması durumunda nüks riski daha düşük olacağı bildirilmiştir [64].

İleri evre hastalık (evre 3 ve 4)’ta temel tedavi R-CHOP kemoterapi rejimidir. Rituximablı CHOP rejimini alan hasta grubunda sadece CHOP rejimi alan hasta grubuna göre sağkalımda yaklaşık %10 civarında bir artış olduğu saptanmıştır [65]. R-CHOP rejimini 14 günde bir alan ve 21 günde bir alan şeklinde iki ayrı grupta yapılan çalışmalarda etkinlik ve sağkalım açısından farklılık saptanmamış ancak R-CHOP tedavisini 14 günde bir alanlarda daha sık transfüzyon ihtiyacı olduğundan rutin tedavide R-CHOP 21 günde bir verilmesi daha uygun bulunmuştur [66].

2.1.2.1.7 Tedavi yanıt değerlendirilmesi

Hem ara tedavinin değerlendirilmesinde hem de tedavi bitiminde refrakter/remisyon hastalığın değerlendirilmesinde PET/BT altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır. Yanıt kriterlerini standardize etmek için DS oluşturulmuştur.

(Tablo 5) [26] Yıllar içerisinde tedavi yanıt değerlendirilmede çeşitli kriterler kullanılmış olup lenfoma için 2017 yılında 'RECIL kriterleri' geliştirilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. RECIL (Response Evaluation Criteria in Lymphoma) kriterleri

Tam yanıt	Tüm lezyonların kaybolması ve lenf nodlarının uzun aksının <10 mm olması PET/BT'de DS 1-3 olması Kemik iliği tutulumu olmaması Yeni gelişen lezyon olmaması
Parsiyel yanıt	Lezyonların uzun çaplarının toplamının >%30 küçülme olup tam yanıt kriterlerinin karşılanamaması PET/BT'de DS 4-5 olması Kemik iliği tutulumu Yeni gelişen lezyon olmaması
Minör yanıt	Lezyonların uzun çapları toplamının >%10 küçülme olması Herhangi bir PET/BT bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Stabil hastalık	Lezyonların uzun çapları toplamında <%10 küçülme veya ≤ %20 büyüme Herhangi bir PET/BT bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Progresif hastalık	Lezyonların uzun çapları toplamında >%20 büyüme Tedavi sonrası <15 mm olan lenf nodlarında en az 5 mm'lik boyut artışı ve uzun çapının 15 mm'yi geçmesi Herhangi bir PET/BT bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olması veya olmaması durumu

2.1.2.2 Foliküler lenfoma

HDL alt grupları içerisinde DBBHL'dan sonra en sık görüleni foliküler lenfomadır [67]. En sık görülen indolen lenfoma olup, indolen lenfomaların %70'ini oluştururken tüm NHL'ların yaklaşık %35'ini oluşturmaktadır [68]. Ortalama tanı yaşı 65 civarı olup aile öyküsü olanlarda sıklık artmaktadır.

İndolen lenfoma olduğundan dolayı hastaların çoğunluğu asemptomatiktir ve genellikle ileri evre (evre 3 ve 4) tanı alırlar. Ancak son yıllarda görüntüleme yöntemleri (PET/BT) başta olmak üzere tanısal yöntemlerin gelişmesiyle daha erken dönemde de tanı alabilmektedir. Asemptomatik lenfadenopati uzun yıllar boyu görülen başlıca semptomudur. Lenfadenopatiye eşlik eden B semptomları daha nadirdir (%20) ve serum LDH düzeyleri genellikle normaldir. B semptomları ve LDH yüksekliğinin varlığı DBBHL'ya transforme olduğunu düşündürebilmektedir. Duodenal tutulum hastalığın özel bir prezentasyon şeklidir[69]. Hastaların yaklaşık %70'inde kemik iliği tutulumu eşlik edebilmektedir [68].

Tanıda ekzisyonel lenf nodu biyopsisi önerilmektedir. Germinal merkezdeki B lenfositlerinin proliferasyonunun görülmesine ek olarak immunfenotiplendirmede CD10, CD20 pozitif; CD5 ve CD23 ise negatif beklenir. Hastaların %85'inde t(14;18) translokasyonu görülür. Bu translokasyon sonucunda antiapoptotik gen olan BCL-2 geninde aşırı ekspresyon izlenir [70, 71].

Foliküler lenfoma mikroskopik incelemede saptanan büyük çentiksiz folikül hücreleri (sentroblast) sayısına göre grade 1, 2 ve 3 olarak ayrıştırılır (Tablo 12) [26]. Grade 3 foliküler büyük hücreli tip olarak isimlendirilip 3B alt tipi DBBHL gibi yaklaşımları önerilmektedir [72].

Tablo 12. Dünya Sağlık Örgütü'nün Foliküler lenfoma sınıflaması

Grade	Tanım
1	0-5 sentroblast
2	6-15 sentroblast
3A	>15 sentroblast, sentroblast + sentrosit
3B	>15 sentroblast, solid sentroblast organizasyonu

Evrelemede PET/BT kullanılmakta olup Ann-Arbor sınıflamasına göre yapılmaktadır (Tablo-3). Özellikle PET/BT hastaların bir kısmında görülebilen DBBHL'ya transformasyonu hakkında uyarıcı bilgiler verebilmektedir [73].

Prognozun belirlenmesinde revize edilmiş modeller denensede hala FLIPI (foliküler lenfoma uluslararası prognostik index) kullanılmaktadır. FLIPI modelinde hastanın yaşı, hastalığın evresi, tutulan nodal alanların sayısı, serum LDH düzeyi ve hemoglobin düzeyi yer almaktadır[74, 75]. Bu sınıflamaya göre 0-1 puan alanlar düşük risk, 2 puan orta risk, 3 ve üzeri ise yüksek risk grubuna girmektedir. FLIPI sınıflaması ve hastalığın grade düzeyi prognoz açısından önem arz etmektedir.

Erken evre tedavide radyoterapi tercih edilirken, hasta RT almak istemiyorsa RT ilişkili toksisite riski yüksekse bekle gör veya rituximab monoterapisi (375 mg/m²/haftalık, 4 hafta süre ile) önerilebilir [76, 77]. İleri evre hastalıkta tedaviye başlamadan önce modifiye GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) kriterleri ve BNLI (British National Lymphoma Investigation) kriterleri kullanılır (Tablo 13) [26, 78].

Tablo 13. Modifiye GELF ve BNLI kriterleri

Modifiye GELF kriterleri	BNLI kriterleri
<ul style="list-style-type: none">- ≥ 3 bölgede ≥ 3 cm olacak şekilde tutulum- ≥ 7 cm nodal veya ektranodal tutulum- B semptomları- Semptomatik splenomegali- Plevral efüzyon veya asit varlığı- Sitopeni varlığı- Lösemi	<ul style="list-style-type: none">- Son 3 ayda hastalık progresyonu- Hayati organ tutulumu- Kemik lezyonları- B semptomlarının varlığı veya kaşını- Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler

ileri evre, GELF kriterlerine sahip hastada CD20 monoklonal antikoru (obinituzumab, rituximab) içeren kemoimmunoterapi temel tedavidir [79]. Yapılan bazı çalışmalarda Grade 3 FL hariç diğer gruplarda R-Benda tedavisinin R-CHOP ile benzer etkinlikte olduğu ve yan etki profilinin daha az olduğunu göstermiştir [80, 81]. Anti CD20 monoklonal antikorumun etkinliği karşılaştırıldığında obinituzumab rituximaba göre daha etkin bulunsada yan etki profili ve toksisitesi daha fazla olduğu gösterilmiştir [82]. R-CHOP veya R-CVP ile remisyona giren hastalarda 2 yıl boyunca 2 ayda bir rituximab idame dozu önerilirken; R-Benda ile remisyona giren hastalarda rituximabın idame tedavide devam edilmesi hususunda yeterli veri mevcut değildir [83].

2.1.2.3 Marjinal Zon Lenfoma

Foliküler lenfomadan sonra en sık görülen ikinci indolen HDL türü marjinal zon lenfoma (MZL)'dir. HDL'ların yaklaşık %10'unu oluşturur ve ortalama tanı yaşı 60 civarındadır [84]. Başlıca 3 ana gruba ayrılır: MALT lenfoma, Splenik MZL, Nodal MZL. Etkilenen dokudan alınan histopatolojik örneğin incelenmesiyle tanı konulur.

Nodal MZL klinik ve prognoz açısından foliküler lenfomaya benzerlik gösterir. Histopatolojik incelemede marjinal zondaki B lenfositlerinin klonal çoğalması izlenirken immunfenotiplendirmede CD19, CD20 pozitif; CD5 ve CD10 ise negatif

saptanmaktadır [85]. Splenik MZL ise özellikle hepatit C hastalarında lenfositoz ve splenomegali ile prezente olan tipidir [86]. Hastaların çoğunda akış sitometrisi ve kemik iliği biyopsisi ile tanı netleştirilmektedir. Seçilmiş vakalarda splenektomi yapılabilmektedir.

Ekstranodal MZL (MALT lenfoma) lenf nodu dışındaki dokulardan kaynaklanan ve genellikle mukozal dokulardan kaynaklanan B hücreli NHL'dır. En sık izlendiği bölge midedir ve vakaların yaklaşık %30'unu oluşturur [87]. Diğer sık görüldüğü alanlar cilt, tükürük bezleri, tiroid bezi, konjunktivadır [88]. Kronik enfeksiyonlar (H.Pylori (gastrik), Borrelia Burgdorferi (cilt), C.psittaki (konjunktiva)) ve otoimmün hastalıklarla (Sjögren (tükürük bezi), Hashimoto (tiroid)) ilişkilidir. Tanısında etkilenen dokudan alınan örneğin histopatolojik incelemesi, immunfenotiplendirme ve genetik analizi gereklidir. MALT lenfomada klonal hücrelerde CD19 ve CD20 pozitifken CD5 ve CD10 negatif izlenir. Vakalarda en sık t(11;18) translokasyonu izlenir [89].

2.1.2.3.1 Gastrik MALT lenfoma

H.pylori ilişkili olan bu lenfoma türü en sık görülen ekstranodal MZL'dır [87]. Vakaların evresinin ve prognozunun belirlenmesinde IPI yetersiz olduğundan Lugano gastrointestinal evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo-14)[26].

Tablo 14. Lugano gastrointestinal evreleme sistemi

Evre I: Tümör gastrointestinal sistemde sınırlı

- **I1:** Mukozaya sınırlı
- **I2:** Muskularis propria ve/veya serozaya ulaşmış

Evre II: Tümör batin içine yayılmış

- **II1:** Lokal lenf nodu tutulumu (gastrik lenfoma için paragastrik, intestinal lenfoma için paraintestinal lenf nodu)
- **II2:** Uzak lenf nodu tutulumu (Paraaortik, parakaval, pelvik lenf nodları)

Evre IIE: Tümör komşu organ veya dokunun serozasını penetre etmiş (Evre III hastalık bu sistemde yoktur)

Evre IV: Dissemine ektranodal tutulum veya supradiyafragmatik lenf nodu tutulumu

Hastalığın prognozunun belirlenmesinde ise MALT international prognostik index adı verilen MALT-IPI kullanılır. Bu indekste ileri evre, ileri yaş ve LDH düzeyinin yüksek olması kötü prognoz göstergelerindedir [90].

Tedavide lokalize hastalıkta (Lugano I-II) H.Pylori eradikasyon tedavisi verilmelidir[87]. Sistemik hastalığı olan gastrik MALT lenfomada (Lugano IV) ise bulky kitle varlığı, kanama ve semptomlar sorgulanmalıdır. Kanaması yoksa, bulky kitle yoksa ve hastada semptom yoksa tedavisiz izlenebilir. Diğer durumda ise rituximab içeren R-Benda, R-Klorambusil gibi tedaviler verilebilir [84].

2.1.2.4 Mantle hücreli lenfoma

Gelişmiş ülkelerdeki tüm lenfomaların yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır ve 60 yaş civarı erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır [91]. Nodal tutulum dışında ektranodal tutulum (kemik iliği, karaciğer, dalak, gastrointestinal tutulum (lenfomatöz polipozis)) görülebilir. Hastaların büyük bir kısmında kemik iliği tutulumu ve dalak tutulumu eşlik eder [92].

Hastalığın tutulum yerine göre klinik bulgular değişkenlik göstermekle birlikte tanı için lenf nodu veya tutulan dokudan biyopsi alınması gerekmektedir. Histopatolojik incelemede düzensiz sınırlı çekirdekleri olan küçük orta boy monomorfik B lenfositleri görülmesi beklenir. İmmunfenotipik incelemede CD5 ve CD20 pozitif saptanırken; CD10 negatif saptanmaktadır. Genetik incelemede t(11;14) translokasyonu en sık izlenen genetik anomalidir ve Siklin D1'in aşırı ekspresyonuna neden olur [93].

Evrelemede gözden geçirilmiş Ann-Arbor evrelemesi kullanılır (Tablo 3)(Şekil-1). PET/BT çekilmesi zorunlu olmamakla birlikte lokalize hastalığın tespiti için önemli olup özellikle RT planlanan hastalarda çekilmelidir. PET/BT kemik iliği tutulumunu göstermede yetersiz kaldığından kemik iliği biyopsi incelemesi mutlaka yapılmalıdır [94].

Prognostik faktörlerde mantle hücreli international prognostik indeks (MIPI) skoru kullanılmaktadır. MIPI skoru IPI skoruna göre prognozu daha doğru gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur [95]. MIPI skorlamasında hastanın yaşı, ECOG performans skoru, serum LDH değeri, lökosit sayısı yer almaktadır. ECOG skoru 0 veya 2 puan alırken diğer her bir değer 0-3 arası puanlanır ve maksimum 11 puan verilebilir. 0-3 puan arası düşük risk, 4-5 puan orta risk, 6-11 puan yüksek risk olarak değerlendirilmektedir.

Tedavide altın standart bir yaklaşım mevcut değildir. Hastanın evresi, performansı, MIPI skoruna göre tedavi yaklaşımı değerlendirilmelidir. İndolen seyirli hastalar (SOX11 negatif, düşük tümör yükü olan, Ki-67 indeksi <%10) tedavisiz yakın izlenebilir [96]. Evre 1-2 hastalıkta bulky hastalık olmayan grupta izole RT veya RT'ye eş olarak kemoterapi uygun bir tedavi seçeneği olabilir [97]. İleri evre (evre 3-4)

hastalıkta R-CHOP kemoterapisi ve tutulum yerine göre RT uygulanabilmektedir. Özellikle genç hastalarda uygun indüksiyon kemoterapisi sonrası otolog kök hücre nakli yapılan hasta grubunda sağkalım artmaktadır [98].

2.1.2.5 Anaplastik büyük hücreli lenfoma

ABHL lenf nodu tutulumu veya en sık cilt olmak üzere ektranodal tutulumla karakterize periferik T hücreli lenfoma tiplerinden biridir. Daha çok pediatrik ve genç erişkinlerde ortaya çıkmakta olup erkeklerde daha sık görülmektedir [99]. Lenfoma hücrelerinin histolojik yapısında büyük lenfositler görülmekle birlikte immunhistokimyasal olarak CD30 eksprese ettiği izlenmektedir. Genetik analizinde en sık görülen mutasyon anaplastik lenfoma kinaz (ALK) mutasyonudur. T hücreli lenfoma grubundan olduğundan B hücreli NHL'ların aksine tedavide rituximab kullanılmaz. Tedavide başlıca CHOP tedavisi tercih edilir. CD30 ekspresyonu olanlarda BV +CHP veya BV+CHOP tedavisi tercih edilebilir. ALK+ gruplarda ise tedavide krizotinib mevcut kemoterapiye eklenebilir [100].

2.2. Fertilite ve değerlendirilmesi

Lenfoma hastalarında günümüzde tedavi oranlarında belirgin artış olması ve yaşam beklentisinin artması sonucunda hayat kalitesinin artırılması önem kazanmıştır. Hayat kalitesini etkileyen önemli durumlardan birisi fertilitenin korunması ve tedaviye bağlı etkilenme riskinin belirlenmesidir.

Kadınlarda intrauterin hayatta overler primordiyal foliküller içerirler. Doğumda 1-2 milyon olan primordiyal foliküller, puberteye ulaştığında 400.000'e düşer. 37 yaşından sonra primordiyal folikül sayısında belirgin azalma olur ve ortalama 50.4 yaşında menopoza gelişmesiyle foliküller tükenir [101]. Primordiyal foliküller over rezervini oluşturur ve tükenmeleri halinde hipergonadotropik hipogonadizm gelişir. Prematür ovaryan yetmezlik (POF) 40 yaşın altında ovaryan fonksiyonların durması anlamına gelmektedir [102]. POF'un en önemli nedenlerinden birisi sitotoksik ajana maruziyettir. Kemoterapi sonrası kadınlarda fertilite değerlendirilmesinde transvajinal ultrasonografi ve hormon testleri kullanılmaktadır. Bu testler içerisinde en değerli hormon markerı Anti-Mülleriyen Hormon (AMH)'dir. AMH menstürel siklustan bağımsız olarak salınır ve over rezervini göstermede kullanılır [103]. AMH

düzelelerinin düşük olması over rezervi ve infertilite açısından önemli bir prediktör belirteçtir. Günümüzde fertilite ve menopoz açısından en doğru yöntem olarak transvajinal ultrason ve AMH düzeylerinin beraber değerlendirilmesidir.

Erkeklerde spermatogenez pubertal dönemde testislerin içerisinde seminifer tübüllerdeki spermatogonyumların farklılaşmasıyla başlar. Spermatogenez siklusu 74 günde bir yenilenir. Kemoterapi sonrası spermatogenezin tekrar başlaması kişiye, aldığı tedavi rejimine ve tedavi dozu gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Fertilite açısından hormon panel ile spermiyogram beraber değerlendirilmelidir.

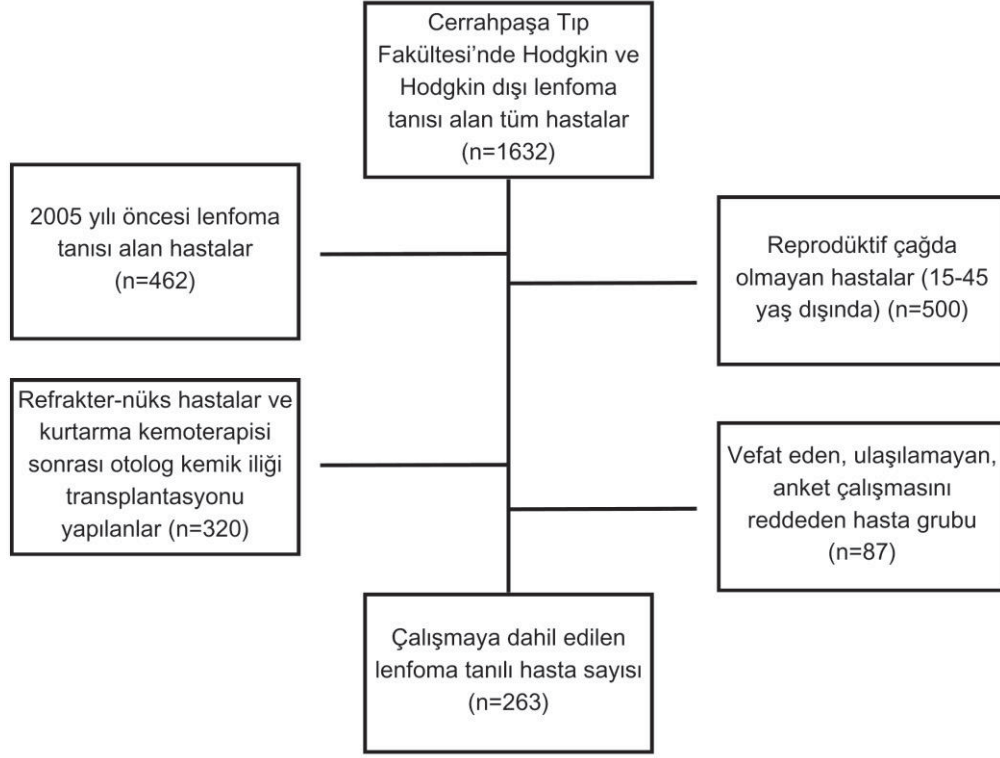
Fertilite koruma metodlarına bakıldığında hastanın isteği, yaşı ve partner durumuna göre farklı yöntemler ön plana çıkmaktadır. Bunların başında kriyoprezervasyon metodları gelmektedir [104, 105]. Embriyoprezervasyonu, gonad prezervasyonu veya sperm-oosit prezervasyonu yapılabilmektedir. Embriyoprezervasyonunun avantajı gebelik oranlarının yüksek olması; partnere ihtiyaç olması, over stimülasyonu için süre gerekmesi gibi dezavantajları vardır. Sperm-oosit matürasyonunda gebelik oranları daha düşük bulunmuştur. Gonadal organların prezervasyonunda cerrahi ihtiyacı matürasyon sorunu gibi durumlar dezavantajlı kılmaktadır [106].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

20/10/2023 tarihli 83088843-604.01.01-816534 sayılı akademik kurul onayı ve 02/01/2024 tarihli 83045809-604.01-900923 sayılı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı ile veriler geriye dönük olarak taranmaya başlanmıştır.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 01.2005-01.2023 tarihleri arasında tanı konulmuş, takibi devam Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma hastaları tarandı. Tanı anında reproduktif çağıdaki (15-45 yaş) HL ve NHL hastaları ayrıştırıldı. Birinci basamak tedavi (Hodgkin lenfoma hastalarında başlıca ABVD tedavi rejimi; B hücreli Hodgkin dışı lenfoma hastalarında başlıca R-CHOP tedavi rejimi; T hücreli Non-Hodgkin Lenfoma hastalarında başlıca CHOP veya EPOCH tedavi rejimi) ile remisyona giren ve düzenli takibe gelen hasta grubu incelendi. Refrakter ve nüks lenfoma olguları, takiplere düzenli gelmeyen hasta grubu, kurtarma kemoterapisi sonrası otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar, tedavisiz takip edilen indolen Hodgkin dışı lenfoma hastaları, yaşı uygun olmayan hasta grubu çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen grup şekil 2’de özetlenmiştir.

Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu



Hematoloji Bilim Dalı arşiv dosyaları ve İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı (İSHOP) kullanılarak hastaların; demografik verileri, tanı yaşları, histolojik alt tipleri, hastalığın evresi, B semptomlarının (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) varlığı, sedimentasyon hızı, laktat dehidrogenaz düzeyi, albümin düzeyi ve diğer laboratuvar tetkikleri, aldığı tedavi modaliteleri, aldığı tedavilerin süresi ve dozu, medikal tedaviye ek olarak radyoterapi alma durumu, radyoterapi alan hasta grubunda hangi bölgeye kaç seans uygulandığı, komorbid hastalıkların varlığı, IPI skoru, ECOG performans skoru, geçirilmiş cerrahi öyküsü, genital enfeksiyon öyküsü verileri incelendi. Hastaların evresinin belirlenmesinde PET/BT görüntüleri ve kemik iliği biyopsi sonuçları incelendi.

Tedavi sonrası remisyona giren hastaların belirlenmesinde kontrol PET/BT sonuçları incelendi. Tedavi yanıtı için PET-BT veya BT ile değerlendirilen hastalarda; hastalığın tam rezolüsyonunun değerlendirilmesinde RECIL kriterleri baz alınmıştır (Tablo-11). Remisyona giren hastalar ilk 2 yıl 3 ayda bir, 2-5 yıl arası 6 ayda bir, 5 yıldan sonra yılda bir takip edilmiştir [26].

Yukarıdaki tanımlamaya uygun hasta gruplarına fertilité anketi yapılmıştır. Bu ankette hastaların medeni hali, çocuk sahibi olma durumu, ne zaman çocuk sahibi olduğu, çocuk sahibi olanların ne kadarının doğal yol ile ne kadarının ek yöntem kullanarak çocuk sahibi olduğu, çocuk sahibi olmak isteyip olamama durumu olanlarda ek tıbbi yöntem kullanılıp kullanılmadığı, tedavi öncesi fertilité açısından değerlendirilme durumu, kriyoprezervasyon yapılma durumu, spermiyogram yapılma durumu (erkek hasta), jinekolojik muayene yapılma durumu (kadın hasta), hormon paneli bakılma durumu, tedavi öncesi ve sonrası adet düzensizliği varlığı (kadın hasta), tedavi sonrası ne kadar süre sonra adet görme durumu (kadın hasta), tedavi sonrası menopoza girme durumu (kadın hasta), partnerinde infertiliye yol açan kronik hastalık varlığı, ergenliğe zamanında girme durumu, daha önce hormon tedavisi alma durumu, sigara ve alkol kullanım durumu ile güncel kullandığı ilaçlar sorgulanmıştır. Anketin örneği aşağıda verilmiştir [107]. Anket örneği lenfoma hastalarındaki kullanılan tedavi, tedavi süresi, tedavi öncesi fertilité bakımından değerlendirilmesi açılarından revize edilmiştir.

Kadın hastalarda adet düzensizliği 21 günden kısa, 35 günden daha uzun sürelerde adet olması; adet kanama süresinin 2 günden kısa veya 7 günden uzun olması; menstürel siklus dönemleri dışında vajinal kanamalarının olması şeklinde çalışmada tanımlanmıştır. Menopoz durumu ise en az 1 yıllık süreçte menstürel kanamanın olmaması şeklinde tanımlanmıştır.

İNFERTİLİTE ANKETİ (ERKEK-KADIN HASTA)

GENEL BİLGİLER

TARİH:

TELEFON:

AD-SOYAD:

YAŞ:

MEDENİ HALİ:

FERTİLİTE ÖYKÜSÜ

✓ **ÇOCUĞU VAR MI? EVET HAYIR**

• **EVET İSE → TEDAVİ ÖNCESİ İSE DOĞAL YOL MU, IVF Mİ**

TEDAVİ SONRASI İSE DOĞAL YOL MU, IVF Mİ

ÇOCUKLARININ YAŞI ...

TEDAVİ SONRASI ÇOCUK NE KADAR SÜRE SONRA

OLDU? ... YIL

• **HAYIR İSE → İSTEMİŞ Mİ**

EVET İSE → IVF UYGULANMIŞ MI

✓ **DAHA ÖNCE FERTİLİTE AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMİŞ Mİ? EVET HAYIR**

○ **EVET İSE YAPILAN TESTLER NELER?**

▪ **KRİYOPREZERVASYON YAPILMIŞ MI?**

▪ **JİNEKOLOJİK MUAYENE YAPILMIŞ MI?(KADIN HASTA İÇİN)**

• **EVET İSE PATOLOJİK BULGU VAR MI?**

▪ **SPERMİOGRAM YAPILMIŞ MI?(ERKEK HASTA İÇİN)**

• **EVET İSE PATOLOJİK BULGU VAR MI?**

▪ **HORMON PANEL BAKILMIŞ MI?**

• **EVET İSE PATOLOJİK BULGU VAR MI?**

✓ **ADET DÜZENSİZLİĞİ VAR MI?(KADIN HASTA İÇİN) EVET HAYIR**

○ **EVET İSE SEBEBİ ARAŞTIRILMIŞ MI; EK TEDAVİ ALMIŞ MI**

✓ **KEMOTERAPİDEN NE KADAR SÜRE SONRA ADET GÖRMEKTE (KADIN HASTA İÇİN) ...**

✓ **DAHA ÖNCE FERTİLİTE TEDAVİSİ ALMIŞ MI? EVET HAYIR**

○ **EVET İSE HANGİ TEDAVİLERİ ALMIŞ?**

✓ **PARTNERİNDE SORUN VAR MI? EVET HAYIR**

○ **EVET İSE SORUN NEDİR VE HANGİ TEDAVİLER UYGULANDI?**

✓ **ERGENLİĞE ZAMANINDA GİRDİ Mİ? EVET HAYIR**

○ **HAYIR İSE HERHANGİ BİR SEBEP ARAŞTIRILDI MI, TEDAVİ ALDI MI**

MEDİKAL ÖYKÜSÜ

- **LENFOMA DIŞINDA HERHANGİ BİR HASTALIĞI VAR MI? EVET HAYIR**
 - EVET İSE → HANGİ HASTALIKLAR VE HANGİ TEDAVİLER UYGULANDI
- **GÜNCEL KULLANILAN İLAÇLAR NELER?**
- **DAHA ÖNCE HORMON TEDAVİSİ ALDI MI? EVET HAYIR**
 - EVET İSE HANGİ HORMONEL TEDAVİLER KULLANILDI
- **DAHA ÖNCE CERRAHİ UYGULANDI MI? EVET HAYIR**
 - EVET İSE → HANGİ CERRAHİLER UYGULANDI
- **GENİTAL ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ VAR MI? EVET HAYIR**
 - EVET İSE → NE ENFEKSİYONU OLMUŞTU
- **LENFOMA TEDAVİSİNDE KEMOTERAPİYE EK OLARAK RADYOTERAPİ UYGULANDI MI? EVET HAYIR**
 - EVET İSE → HANGİ BÖLGEYE KAÇ SEANS?
- **SİGARA ALKOL KULLANIMI VAR MI? EVET HAYIR**
 - EVET İSE → NE SIKLIKLA VE NE KADAR SÜREDİR KULLANILMAKTA
- **ECOG SKORU?**
 - **0** → NORMAL AKTİF
 - **1** → AĞIR EGZERSİZLER KISITLI ANCAK GÜNLÜK AKTİVİTELERİ YAPMAKTA
 - **2** → GÜNÜN %50'DEN AZINI YATAKTA GEÇİRİYOR
 - **3** → GÜNÜN %50'DEN FAZINI YATAKTA GEÇİRİYOR
 - **4** → YATAĞA BAĞIMLI
- **AİLEDE İNFERTİL BİREY VAR MI? EVET HAYIR**
 - EVET İSE → KİMLER?

3.1 İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde, Statistical Package for the Social Science (SPSS) 26.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, minimum, maksimum, ortalama, ortanca, dağılım aralığı, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanılmıştır.

Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arası değerlendirmelerinde Bağımsız gruplar t testi; normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup arası değerlendirmelerinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikiden fazla grup arası değerlendirmelerinde ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher's exact test kullanıldı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmış ve gruplar arasındaki farklılıklar log rank testi kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

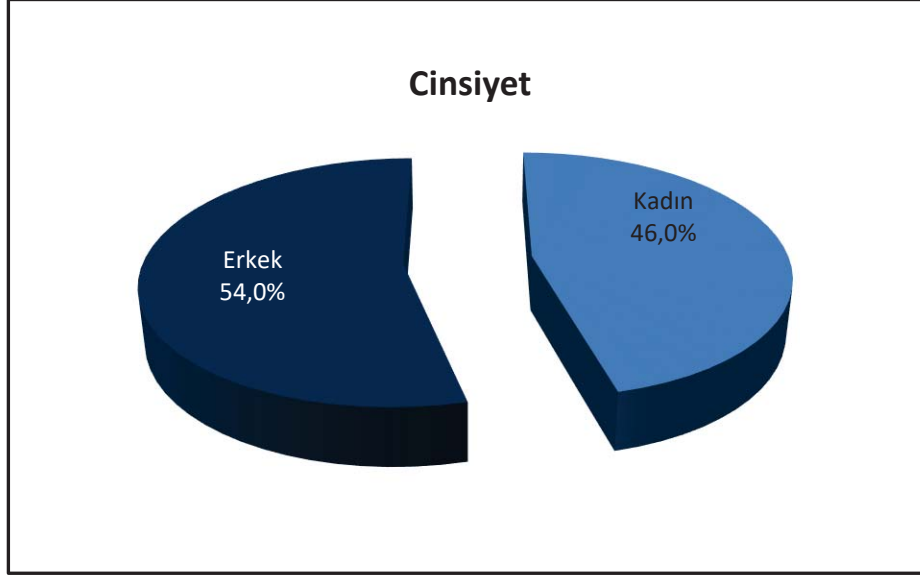
4. BULGULAR

Araştırma 23.01.2024- 23.03.2024 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Anabilim Dalı'nda %46'sı (n=121) kadın, %54'ü (n=142) erkek olmak üzere toplam 263 olguyla yapılmıştır. Olguların mevcut yaşları 21 ile 69 arasında değişmekte olup; ortalaması 43,29±10,13 yıldır.

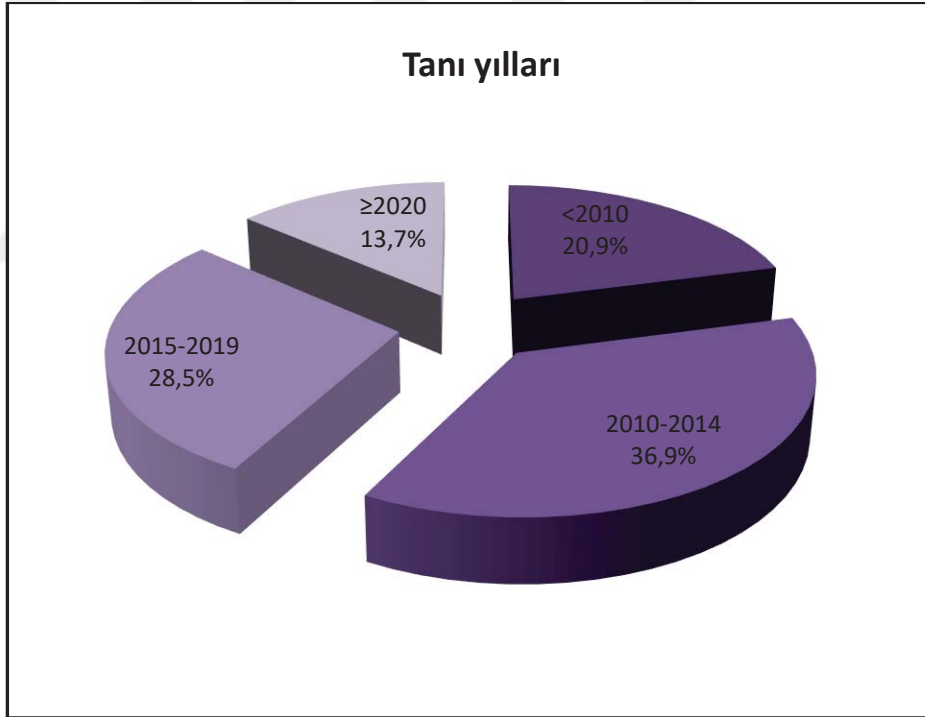
Tablo 15. Tüm hastaların demografik özelliklerinin dağılımları

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	121 (46,0)
	Erkek	142 (54,0)
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	43,29±10,13
	<i>Ortanca (Min-Maks)</i>	43 (21-69)
Medeni durum	Evli	204 (77,6)
	Bekar	59 (22,4)
Tanı Yaşı	<i>Ort±Ss</i>	32,66±9,11
	<i>Ortanca (Min-Maks)</i>	33 (15-45)
	<i>15-25 yaş</i>	74 (28,1)
	<i>26-35 yaş</i>	74 (28,1)
	<i>36-45 yaş</i>	115 (43,8)
Tanı Yılı	<2010	55 (20,9)
	2010-2014	97 (36,9)
	2015-2019	75 (28,5)
	≥2020	36 (13,7)

Tablo 15'te özetlendiği üzere olguların tanı yaşları 15 ile 45 arasında olup ortalaması 32,66±9,11 yıldır. Yaşları 15-25 arası olan %28,1 (n=74) olgu; 26-35 arası olan %28,1 (n=74) olgu ve 36-45 arası olan %43,8 (n=115) olgu vardır. Medeni durumları ise %77,6 (n=204) evli; %22,4 (n=59) bekar. Tanı yılları incelendiğinde; %20,9'u (n=55) 2010 yılı öncesinde; %36,9 (n=97) 2010-2014 yılları arası; %28,5'i (n=75) 2015-2019 yılları arası ve %13,7'si (n=36) 2020 yılı ve sonrasında tanı almıştır.



Şekil 3. Cinsiyetlerin dağılımı

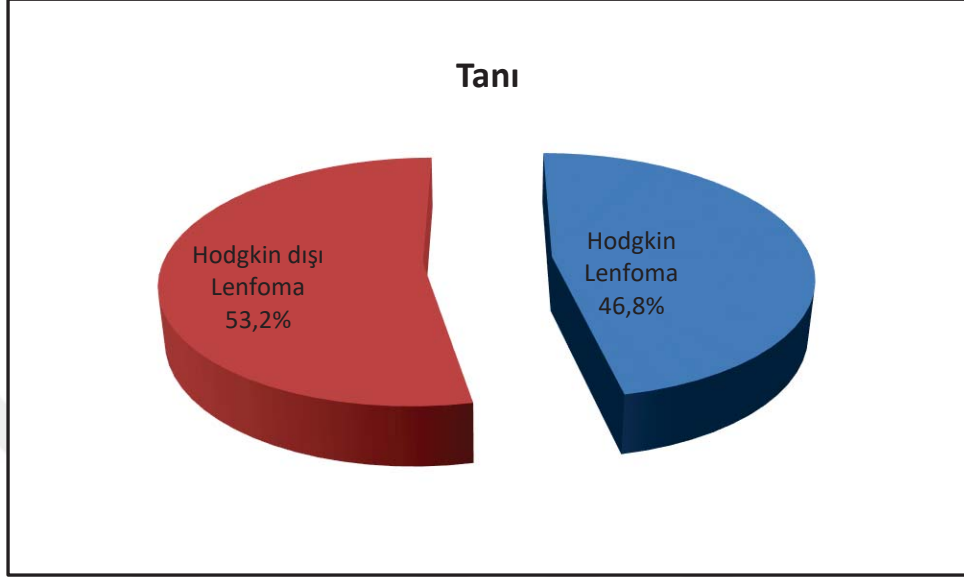


Şekil 4. Tanı yıllarına göre dağılımlar

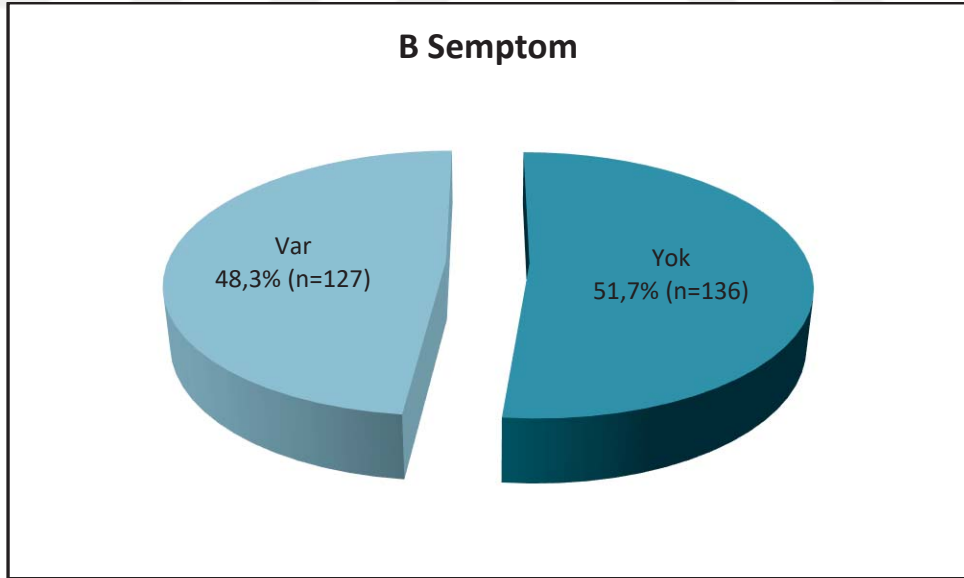
Tablo 16. Tüm hastaların hastalığa ilişkin özelliklerinin dağılımları

		n (%)
Tanı	Hodgkin Lenfoma	123 (46,8)
	Hodgkin Dışı Lenfoma	140 (53,2)
	DBBHL	95 (36,1)
	FL	23 (8,7)
	MZL	11 (4,2)
	T (ABHL)	6 (2,3)
	Burkitt	5 (1,9)
B Semptomları	Var	127 (48,3)
	Yok	136 (51,7)
Tanı evresi	Evre 1	23 (8,7)
	Evre 2	107 (40,7)
	Evre 3	89 (33,8)
	Evre 4	44 (16,7)
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	<i>Ort±Ss</i>	38,12±29,92
	<i>Ortanca (Min-Maks)</i>	31 (2-140)
Albümin (g/dL)	<i>Ort±Ss</i>	4,25±0,59
	<i>Ortanca (Min-Maks)</i>	4,3 (1,9-5,4)
LDH (U/L)	<i>Ort±Ss</i>	223,03±91,30
	<i>Ortanca (Min-Maks)</i>	202 (98-846)

Tablo 16’da belirtildiği üzere hastalık tanıları incelendiğinde; Hodgkin lenfoma olguların %46,8’inde; Hodgkin dışı lenfoma ise %53,2’sinde görülmektedir. Hodgkin dışı lenfoma olgularını %36,1’i (n=95) DBBHL; %8,7’si (n=23) FL; %4,2 (n=11) MZL; %2,3’ü (n=6) T hücreli lenfoma ve %1,9 (n=5) Burkitt lenfoma oluşturmaktadır. Tanı evreleri incelendiğinde ise %8,7’si (n=23) Evre 1; %40,7’si (n=107) Evre 2; %33,8’i (n=89) Evre 3 ve %16,7’si (n=44) Evre 4’dür. Sedimentasyon hızı düzeyleri 2 ile 140 mm/saat arasında olup ortalaması 38,12±29,92; Serum albümin düzeyleri 1,9 ile 5,4 arasında olup ortalaması 4,25±0,59 ve serum LDH düzeyleri 98 ile 846 arasında olup 223,03±91,30 olarak saptanmıştır.



Şekil 5. Tanıların dağılımı

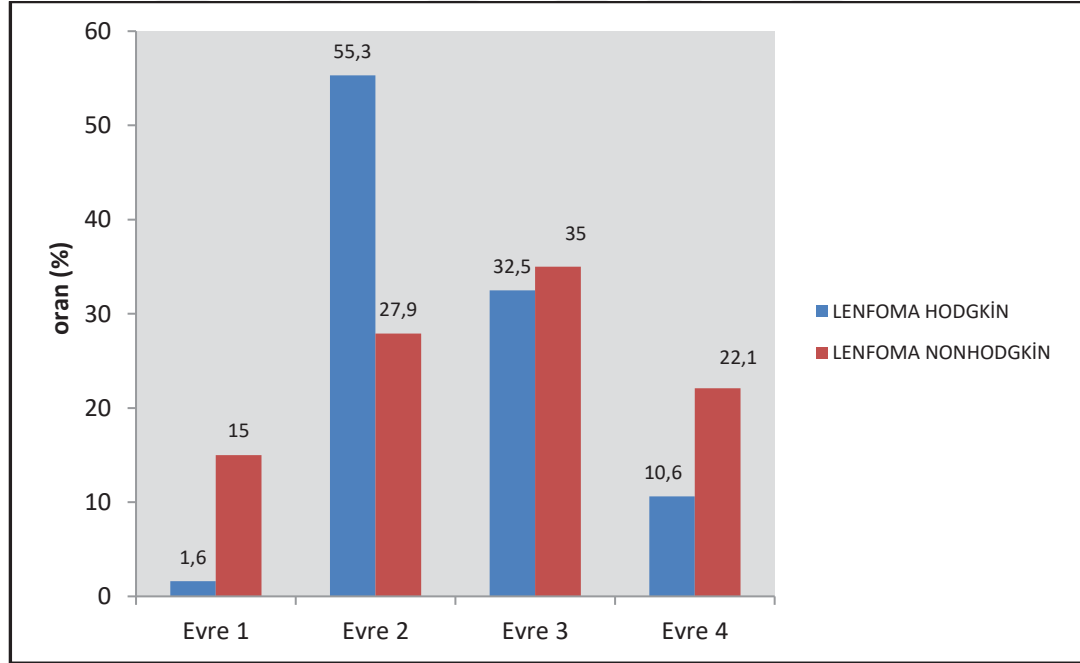


Şekil 6. B semptom dağılımı

Tablo 17. Tüm hastaların tanılara göre evrelerinin dağılımı

LENFOMA				
Tanı	Anındaki Evre	HODGKİN	HODGKİN DIŞI	Toplam
		n(%)	LENFOMA n(%)	
	Evre 1	2 (1,6)	21 (15)	23 (8,7)
	Evre 2	68 (55,3)	39 (27,9)	107 (40,7)
	Evre 3	40 (32,5)	49 (35)	89 (33,8)
	Evre 4	13 (10,6)	31 (22,1)	44 (16,7)

Tanılara göre tanı anındaki evrelerin dağılımı tablo 17 ve Şekil 8'de gör÷lmektedir. Hodgkin lenfoma olgularının tanı evreleri incelendiğinde ise %1,6'sı (n=2) evre 1; %55,3'ü (n=68) evre 2; %32,5'i (n=40) evre 3 ve %10,6'sı (n=13) evre 4'dür. Hodgkin dışı lenfoma olgularında %15'i (n=21) evre 1; %27,9'u (n=39) evre 2; %35'i (n=49) evre 3 ve %22,1'si (n=31) evre 4'dür.



Şekil 7. Tanılara göre evrelerin dağılımı

Tablo 18. Tüm hastaların çocuk durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımları

		n (%)
Çocuk sahibi olma durumu	Evet	187 (71,1)
	Hayır	76 (28,9)
Çocuk varsa; Ne zaman (n=187)	Tedavi sonrası	39 (20,9)
	Tedavi öncesi	113 (60,4)
	Önce ve sonrası	35 (18,7)
Tedavi sonrası çocuk olma süreleri (n=74)	Ort±SD	3,04±1,91
	Ortanca (min-mak)	3 (1-15)
Çocuk sahibi olma yöntemi	IVF gibi ek yöntem	11 (5,9)
	Kadın	2 (18,1)
	Erkek	9 (81,9)
	Yaş	
	15-25 yaş	4 (36,5)
	26-35 yaş	6 (54,5)
	36-45 yaş	1 (9)
	Doğal yolla	176 (94,1)
Çocuk Sayısı	1 çocuk	39 (21,0)
	2 çocuk	83 (44,6)
	3 çocuk	53 (28,5)
	4 çocuk	11 (5,9)
Çocuk sahibi olmayan hastalar	Çocuk sahibi olmayı istemeyen	69 (90,8)
	Ek yöntem kullanmasına rağmen çocuk sahibi olamayanlar	7 (9,2)

Tablo 18'e göre olguların %71,1 (n=187) çocuk sahibidir. Çocukları olanların %20,9'u (n=39) tedavi sonrası; %60,4'ü (n=113) tedavi öncesi ve %18,7 (n=35) hem tedavi öncesi hem de sonrası çocuk sahibi olmuştur. Tedavi sonrası çocuk sahibi olanların çocuk sahibi olma süreleri 1 ile 15 yıl arasında olup ortalaması 3,04±1,91 yıldır.

Çocuk sahibi olanların %94,1'i (n=176) doğal yöntem ile çocuk sahibi olurken %5,9'u (n=11) IVF yönteminin kullanımı ile çocuk sahibi olmuştur. IVF yöntem kullanan olguların 2'si kadın 9'u erkektir. Bu olguların 4'ü 15-25 yaş aralığında; 6'sı 26-35 yaş aralığında ve 1'i 36-45 yaş aralığındadır. IVF ile çocuk sahibi olan olguların 10'u tedavi sonrası; 1 tanesi ise tedavi öncesi IVF yöntemi kullanmıştır.

Çocuk sayıları incelendiğinde ise tek çocuğu olan %21 olgu; 2 çocuğu olan %44,6 olgu; 3 çocuk sahibi %28,5 olgu ve 4 çocuk sahibi %5,9 oranında olgu bulunmaktadır.

Çocuk sahibi olmayan grup incelendiğinde ise %90,8'i (n=69) çocuk sahibi olmayı istemezken; %9,2 (n=7) ek yöntem kullanmasına rağmen çocuk sahibi olamamıştır.

Tablo 19. Lenfoma tanılarında; tanı evrelerine göre çocuk sahibi olma yöntemlerinin dağılımı

		Tanı Evreleri	
		Erken evre	İleri evre
Hodgkin Lenfoma	Tedavi Sonrası çocuk sahibi olan; n	26	21
	IVF gibi ek yöntem ile	2 (7,7)	2 (9,5)
	Doğal yol ile	24 (92,3)	19 (90,5)
	Çocuk isteyip olamayan	0	2
Hodgkin Dışı Lenfoma	Tedavi Sonrası çocuk sahibi olan; n	12	15
	IVF gibi ek yöntem ile	2 (17)	4 (27)
	Doğal yol ile	10 (83)	11 (73)
	Çocuk isteyip olamayan	2	3

Tablo 19'daki verilere göre Hodgkin Lenfoma olgularında tedavi sonrası çocuk sahibi olma durumları incelendiğinde; erken evre 26 olgunun 2'si IVF gibi ek yöntem ile 24 olgu ise doğal yolla çocuk sahibi olmuştur. İleri evre olan 21 olguda ise; 2 IVF yöntemi ile kalan 19'u doğal yolla çocuk sahibi olmuştur. Çocuk isteyip çocuk sahibi olamayan 2 olgu vardır. Bu verilere göre HL olgularında evreye göre fertilité açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Hodgkin dışı lenfoma olgularında tedavi sonrası çocuk sahibi olma durumları incelendiğinde; erken evre 12 olgunun 2'si IVF gibi ek yöntem ile 10 olgu ise doğal yolla çocuk sahibi olmuştur. Erken evre olup çocuk isteyip çocuk sahibi olamayan

2 olgu vardır. İleri evre olan 15 olguda ise; 4'ü IVF yöntemi ile kalan 11'i doğal yolla çocuk sahibi olmuştur. Çocuk isteyip çocuk sahibi olamayan 3 olgu vardır. Bu verilere göre HDL olgularında evreye göre fertilité açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 20. Tedavi öncesi fertilité açısından değerlendirilme ve kadın hastalar için adet düzeninin değerlendirilme durumu

		n (%)
Tedavi öncesi fertilizasyon açısından değerlendirme	Evet	96 (36,5)
	Hayır	167 (63,5)
Kriyoprezervasyon yapılma durumu	Evet	51 (19,4)
	Hayır	212 (80,6)
Jinekolojik Muayene (Kadın; n=121)	Evet	67 (55,3)
	Hayır	54 (44,7)
Spermiyogram bakılma durumu (Erkek; n=140)	Evet	49 (35,0)
	Hayır	91 (65,0)
Hormon paneli bakılma durumu	Evet	89 (33,8)
	Hayır	174 (66,2)
Tedavi öncesi Adet düzensizliği (Kadın n=121)	Evet	23 (19,1)
	Hayır	98 (80,9)
Tedavi sonrası Adet düzensizliği (Kadın n=121)	Evet	59 (48,8)
	Hayır	62 (51,2)
Kemoterapi sonrası Menopoz	Kemoterapi sonrası adet gören	64 (51,6)
	Menopoz	33 (26,6)
	Kemoterapi esnasında adet gören	27 (21,8)

Tablo 20'deki veriler incelendiğinde olgularımızın %36,5'inde (n=96) tedavi öncesi fertilizasyon açısından değerlendirme yapılmıştır. Kadınlarda jinekolojik muayene yapılma oranı %55,3 (n=67); erkeklerde ise %35'inde (n=49) spermiyogram yapılmıştır. Tüm hastalarda kriyoprezervasyon yapılma oranı %19,4 (n=51)'dür.

Hormon paneli incelenen %33,8 (n=89) vaka vardır. Kadınlarda tedavi öncesi adet düzensizliği %19,1 (n=23) oranındayken; tedavi sonrası adet düzensizliği %48,8 (n=59) olguda izlenmiştir.

Kemoterapi sonrası adet gören %51,6 (n=64) kadın; menopozda olan %26,6 (n=33) kadın ve kemoterapi esnasında adet gören %21,8 (n=27) kadın olgu vardır.

Tablo 21. Tüm kriyoprezervasyon yapılan hastalarda çocuk sahibi olma durumu

		Kriyoprezervasyon				<i>p^a</i>
		Evet		Hayır		
		n	%	n	%	
Çocuk varlığı	Evet	24	47,1	163	76,9	0,001
	Hayır	27	52,9	49	23,1	

^aPearson ki kare test

Tablo 21'e göre kriyoprezervasyon yapılan olguların %47,1'inin (n=51) çocuk sahibi olduğu saptanırken; kriyoprezervasyon yapılmayan olgularda (n=212) ise çocuk sahibi olma oranı %76,9 olarak saptanmıştır.

Tablo 22. Kriyoprezervasyon yapılan olguların özelliklere göre dağılımı (n=51)

		Kriyoprezervasyon yapılan (n=51)
		n (%)
Cinsiyet	Kadın	17 (33,3)
	Erkek	34 (66,7)
Tanı Yaşı	<i>15-25 yaş</i>	28 (54,9)
	<i>26-35 yaş</i>	23 (45,1)
	<i>36-45 yaş</i>	0 (0)
Tanı Yılı	<2010	6 (11,8)
	≥2010	45 (88,2)
Tanı	Hodgkin Lenfoma	34 (66,7)
	Hodgkin dışı Lenfoma	17 (33,3)
B Semptomları	Var	28 (54,9)
	Yok	23 (45,1)
Tanı evresi	Erken evre	26 (51)
	İleri evre	25 (49)
Çocuk sahibi olma durumu	IVF gibi ek yöntem ile	6 (17,8)
	Doğal yol ile	18 (35,3)
	İsteyip sahip olamayan	5 (9,8)
	Çocuk istemeyen	22 (37,1)

Tablo 22’de kriyoprezervasyon yapılan 51 olgu incelenmiş olup; %33,3’ü (n=17) kadın; %66,7’si (n=34) erkektir. Tanı yaşlarına göre dağılımlara bakıldığında ise; %54,9 (n=28) 15-25 yaş; %45,1 (n=23) 26-35 yaş olarak saptanmış; tanı yıllarında ise %11,8’inin (n=6) 2010 yılı öncesi; %88,2’sinin (n=45) 2010 yılı ve sonrasında tanı aldıkları görülmüştür.

Kriyoprezervasyon yapılanlarda Hodgkin lenfoma tanısı alan %66,7 (n=34) olgu; Hodgkin dışı lenfoma tanısı alan %33,3 (n=17) olgu vardır. Olguların %54,9’unda (n=28) B semptomu vardır. Tanı evrelerine göre incelendiğinde; %51,0 (n=26) erken evre; %49,0 (n=25) ileri evre vakalardır.

Çocuk sahibi olma durumuna bakıldığında; %17,8'i (n=6) IVF gibi ek yöntem ile çocuk sahibi olmaktadır; %35,3'ü (n=18) kriyoprezervasyon yaptırmış olmalarına rağmen materyali kullanmayıp doğal yol ile çocuk sahibi olmuştur. %9,8 (n=5) çocuk isteyip çocuk sahibi olamayan olgulardan oluşurken; %37,1'i (n=22) çocuk istemeyen olgulardan oluşmaktadır.

Tablo 23. Lenfoma tiplerinde evrelere göre kriyoprezervasyon yapılma oranları

		Kriyoprezervasyon		
	Tanı Evresi	Hayır	Evet	<i>p</i> ^a
Hodgkin Lenfoma	Evre 1	2 (100)	0 (0)	0,909
	Evre 2	48 (70,6)	20 (29,4)	
	Evre 3	30 (75,0)	10 (25,0)	
	Evre 4	9 (69,2)	4 (30,8)	
Hodgkin Dışı Lenfoma	Evre 1	18 (85,7)	3 (14,3)	0,368
	Evre 2	36 (92,3)	3 (7,7)	
	Evre 3	40 (81,6)	9 (18,4)	
	Evre 4	29 (93,5)	2 (6,5)	

^aFisher Freeman Halton test

Tablo 23'te özetlenen verilere göre Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma olgularında tanı evreleri ile kriyoprezervasyon yapılma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$). HL'de evre 2'de %29,4; evre 3'te %25 ve evre 4'de %30,8 oranında kriyoprezervasyon uygulaması vardır. HDL'de evre 1'de %14,3; evre 2'de %7,7; evre 3'de %18,4 ve evre 4'de %6,5 oranında kriyoprezervasyon uygulaması yapılmıştır.

Tablo 24. Spermioyogram yapılan olguların özelliklere göre dağılımı

		Spermioyogram bakılma durumu (n=49)
		n (%)
Tanı Yaşı	<i>15-25 yaş</i>	24 (49,0)
	<i>26-35 yaş</i>	19 (38,8)
	<i>36-45 yaş</i>	6 (12,2)
Tanı Yılı	<2010	11 (22,4)
	≥2010	38 (77,6)
Tanı	Hodgkin Lenfoma	29 (59,2)
	Hodgkin dışı Lenfoma	20 (40,8)
B Semptomları	Var	25 (51)
	Yok	24 (49)
Tanı evresi	Erken evre	26 (53,1)
	İleri evre	23 (46,9)
Çocuk sahibi olma durumu	IVF gibi ek yöntem ile	6 (12,2)
	Doğal yol ile	21 (42,9)
	İsteyip sahip olamayan	5 (10,2)
	Çocuk istemeyen	17 (34,7)
Kriyoprezervasyon	Yapılan	31 (63,3)
	Yapılmayan	18 (36,7)

Tablo 24'te spermioyogram yapılan 49 erkek olgu incelenmiş olup, tanı yaşlarına göre dağılımlara bakıldığında hastaların %49'u (n=24) 15-25 yaş; %38,8'i (n=19) 26-35 yaş ve %12,2'si (n=6) 36-45 yaşında bulunmuştur. Tanı yılları incelendiğinde ise %22,4'ünün (n=11) 2010 yılı öncesi; %77,6'sının (n=38) 2010 yılı ve sonrasında tanı aldıkları görülmektedir.

Spermioyogram yapılan hastaların %59,2'sinde (n=29) Hodgkin lenfoma %40,8'inde Hodgkin dışı lenfoma tanısı mevcuttu. Olguların %51'inde (n=25) B

semptomu olduğu görüldü. Tanı evrelerine göre incelendiğinde hastaların %53,1'i (n=26) erken evre; %46,9'u (n=23) ileri evre vakalarıdır.

Çocuk sahibi olma durumuna bakıldığında; %12,2'si (n=6) IVF gibi ek yöntemler ile çocuk sahibi olmuş; %42,9'u (n=21) doğal yol ile çocuk sahibi olmuştur. Spermiyogram yaptıran hastalar arasında çocuk isteyip çocuk sahibi olamayan %10,2 (n=5) hasta mevcutken; %34,7'i (n=17) çocuk istemeyen olgulardır.

Tablo 25. Lenfoma tiplerinde evrelere göre spermiyogram yapılma oranları

Erkek olgular;	Tanı Evresi	Spermiyogram		<i>p</i> ^a
		Hayır	Evet	
Hodgkin Lenfoma	Evre 1	2 (100)	0 (0)	0,753
	Evre 2	16 (50,0)	16 (50,0)	
	Evre 3	12 (54,5)	10 (45,5)	
	Evre 4	4 (57,1)	3 (42,9)	
Hodgkin dışı Lenfoma	Evre 1	8 (72,7)	3 (27,3)	0,429
	Evre 2	17 (70,8)	7 (29,2)	
	Evre 3	20 (69,0)	9 (31,0)	
	Evre 4	12 (92,3)	1 (7,7)	

^aFisher Freeman Halton test

Tablo 25'e göre Hodgkin lenfomalı erkek olgularda; tanı evreleri ile spermiyogram yapılma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$). Evre 2 de %50; Evre 3'te %45,5 ve Evre 4 de %42,9 oranında spermiyogram uygulaması vardır.

Hodgkin dışı lenfomalı erkek olgularında tanı evreleri ile spermiyogram yapılma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$). Evre 1 de %27,3; Evre 2 de %29,2; Evre 3'te %31 ve Evre 4 de %7,7 oranında spermiyogram uygulaması vardır.

Tablo 26. Doğal yolla çocuk sahibi olan hastalarla infertil hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

		Kontrol (n=64)	İnfertil hastalar (n=17)	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	30 (47)	4 (24)	^a 0,083
	Erkek	34 (53)	13 (76)	
Tanı Yaşı	15-25 yaş	28 (44)	8 (47,1)	^b 0,860
	26-35 yaş	27 (42)	8 (47,1)	
	36-45 yaş	9 (14)	1 (5,8)	
Tanı Yılı	<2010	21 (33)	4 (24)	^b 0,461
	≥2010	43 (67)	13 (76)	
Tanı	Hodgkin Lenfoma	43 (67)	6 (35)	^a 0,017
	Hodgkin dışı Lenfoma	21 (33)	11 (65)	
B Semptomları	Var	38 (59)	8 (47)	^a 0,362
	Yok	26 (41)	9 (53)	
Tanı evresi	Erken evre	34 (53)	7 (41)	^a 0,381
	İleri evre	30 (47)	10 (59)	
Kemoterapi ajanları	ABVD	43 (67)	6 (35)	^b 0,017
	R-CHOP	18 (28)	10 (59)	
	Diğer ajanlar	0 (0)	1 (5,9)	
	CHOP	3 (5)	0 (0)	
Kemoterapi ajanları kür sayıları	ABVD			^b 0,303
	4	5 (12)	2 (33)	
	5	2 (4)	0 (0)	
	6	20 (47)	1 (17)	
	8	16 (37)	3 (50)	

R-CHOP				<i>^b0,999</i>
	4	1 (5,4)	1 (10)	
	5	0 (0)	0 (0)	
	6	7 (39,1)	4 (40)	
	8	10 (55,5)	5 (50)	
Diğer ajanlar				<i>^b>0,999</i>
	4	0 (0)	0 (0)	
	5	0 (0)	0 (0)	
	6	2 (66,7)	0 (0)	
	8	1 (33,3)	1 (100)	
RT aldı mı?	Evet	18 (28)	3 (18)	<i>^b0,538</i>
	Hayır	46 (72)	14 (82)	
Pelvik bölge RT	Evet	0 (0)	0 (0)	<i>^b>0,999</i>
	Hayır	18 (100)	3 (100)	
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	<i>Ort±Ss</i>	43±30	38±37	<i>^c0,208</i>
	<i>Ortanca (Min-Maks)</i>	37 (2-130)	23 (5-133)	
Albümin (g/dL)	<i>Ort±Ss</i>	4,11±0,77	4,32±0,75	<i>^c0,234</i>
	<i>Ortanca (Min-Maks)</i>	4,20 (1,90-5,40)	4,70 (2,60-5,22)	
LDH (U/L)	<i>Ort±Ss</i>	208±96	210±63	<i>^c0,490</i>
	<i>Ortanca (Min-Maks)</i>	186 (103-846)	205 (101-393)	

^aPearson Ki-kare testi ^bFisher'in kesin testi ^cMann-Whitney U testi

Tablo 26'nın incelemesinde, infertil olan 17 olgu (IVF ile çocuk sahibi olan veya ek yöntem kullanmaya rağmen çocuk sahibi olamayan) 64 kontrol (tedavi sonrası doğal yolla çocuk sahibi) hastası ile karşılaştırılıp aşağıdaki noktalar önemli bulunmuştur.

Kontrol hastaların %47'si (n=30) kadın, %53'ü (n=34) erkek iken, infertil hastaların %24'ü (n=4) kadın, %76'sı (n=13) erkektir. Cinsiyet açısından kontrol ve infertil hastalar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,083).

Tanı yaşlarına göre dağılımlara bakıldığında kontrol hastalarının %44'ü (n=28) 15-25 yaş, %42'si (n=27) 26-35 yaş ve %14'ü (n=9) 36-45 yaş olarak saptanmışken, infertil hastaların %47,1'i (n=8) 15-25 yaş, %47,1'i (n=8) 26-35 yaş

ve %5,8'i (n=1) 36-45 yaş olarak saptanmıştır. Tanı yaşı açısından kontrol ve infertil hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,860).

Tanı yıllarına göre incelendiğinde kontrol hastalarının %33'ünün (n=21) 2010 yılı öncesi; %67'sinin (n=43) 2010 yılı ve sonrasında tanı aldıkları görülürken, infertil hastaların %24'ünün (n=4) 2010 yılı öncesi; %76'sının (n=13) 2010 yılı ve sonrasında tanı aldıkları görülmektedir. Tanı yılı açısından kontrol ve infertil hastalar arasında anlamlı farklılık yoktur(p=0,999).

Kontrol hastalarının %67'si (n=43) Hodgkin lenfoma %33'ü (n=21) HDL tanısı olan hastalardı. İnfertil hastalardan Hodgkin lenfoma tanısı alan %35 (n=6) olgu; Hodgkin dışı lenfoma tanısı alan %65 (n=11) olgu mevcuttu. Lenfoma tanıları açısından kontrol ve infertil hastalar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,017). İnfertil hastaların daha büyük çoğunluğu HDL olgularından oluşmaktadır.

Kontrol olgularının %59'unda (n=38) B semptomu varken, %41'inde (n=26) B semptomu yoktur. İnfertil olguların %47'sinde (n=8) B semptomu varken, %53'ünde (n=9) B semptomu yoktur. B semptomları varlığı açısından kontrol ve infertil hastalar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,362).

Tanı evrelerine göre incelendiğinde kontrol hastalarının %53'ü (n=34) erken evre (evre 1-2); %47'si (n=30) geç evre (evre3-4) olgulardır. İnfertil hastaların %41'i (n=7) erken evre; %59 (n=10) geç evre vakalardır. Tanı evreleri bakımından kontrol ve infertil hastaların arasında anlamlı fark yoktur(p=0,381).

Kemoterapi ajanlarının dağılımına bakıldığında kontrol hastalarının %67'si (n=43) ABVD tedavisi, %28'i (n=18) R-CHOP tedavisi, %5'i (n=3) CHOP tedavisi almıştır. İnfertil hastaların %35'i (n=6) ABVD, %49'u (n=10) R-CHOP, %5,9'u (n=1) diğer ajanlar ile tedavi edilmiştir. Kemoterapi rejimleri açısından kontrol ve infertil hastalar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,017). İnfertil hastaların daha büyük kısmının R-CHOP tedavisi aldığı görülmüştür.

Hastaların kür sayıları karşılaştırıldığında kontrol hastalarından ABVD kullanan 43 olgunun %12'si (n=5) dört kür; %4'ü (n=2) beş kür kemoterapi; %47'si (n=20) altı kür kemoterapi; %37'si (n=16) sekiz kür kemoterapi almışken; infertil hastalardan ABVD kullanan 6 olgunun %33'ü (n=2) dört kür; %17'si (n=1) altı kür kemoterapi; %50'si (n=3) sekiz kür kemoterapi almıştır. ABVD tedavisinde kür sayısı bakımından kontrol ve infertil hastaların arasında anlamlı fark yoktur (p=0,303).

Kontrol hastalarından R-CHOP kullanan 18 olgunun %5,4'ü (n=1) dört kür; %39,1'i (n=7) altı kür kemoterapi; %55,5'i (n=10) sekiz kür kemoterapi almışken; infertil hastalardan R-CHOP kullanan 10 olgunun %10'u (n=1) dört kür; %40'ı (n=4) altı kür kemoterapi; %50'si (n=5) sekiz kür kemoterapi almıştır. R-CHOP tedavisinde kür sayısı bakımından kontrol ve infertil hastalar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,999).

Kontrol hastalarından diğer ajanları kullanan 3 olgunun %66,7'si (n=2) altı kür kemoterapi; %33,3'ü (n=1) sekiz kür kemoterapi almışken; infertil hastalardan diğer ajanları kullanan 1 olgu sekiz kür kemoterapi almıştır. Diğer ajanlarla tedavide kür sayısı bakımından kontrol ve infertil hastalar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,999$).

Kontrol olgularının %28'i (n=18) kemoterapiye ek radyoterapi alırken, infertil olguların %18'inin (n=3) RT aldığı görüldü. RT alma açısından kontrol ve infertil hastaların arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,999$).

Kontrol hastalarından ve infertil gruptaki hastalardan hiçbiri pelvik bölgeye radyoterapi öyküsü olmadığından pelvik bölgeye RT alması açısından kıyaslama yapılamamıştır.

Kontrol olguların; sedimentasyon düzeyi 2 ile 130 mm/saat arasında olup ortalaması 43 ± 30 mm/saat; albümin düzeyi 1,9 ile 5,4 g/dL arasında olup ortalaması $4,11\pm0,64$ ve LDH düzeyi 103 ile 846 U/L arası olup ortalaması 208 ± 96 'dır. İnfertil olguların; sedimentasyon düzeyi 5 ile 133 mm/saat arasında olup ortalaması 38 ± 37 ; albümin düzeyi 2,6 ile 5,22 g/dL arasında olup ortalaması $4,32\pm0,75$ ve LDH düzeyi 101 ile 393 U/L arası olup ortalaması 210 ± 63 'tür. Biyokimyasal parametreler açısından kontrol ve infertil hastaların arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,664$; $p=0,376$; $p=0,690$).

Tablo 27. Hodgkin lenfoma olgularında kemoterapi rejimine göre çocuk sahibi olma durumlarının karşılaştırılması (N=123)

		Kemoterapi Rejimi		p
		ABVD	Diğer	
Çocuk	Var	83 (68,0)	1 (100)	^c 1,000
	Yok	39 (32,0)	0 (0)	
Yöntem (n=86)	IVF gibi ek yöntem	5 (5,9)	0 (0)	^c 1,000
	Doğal yol	78 (91,8)	1 (100)	
	Çocuk isteyip olamayan	2 (2,4)	0 (0)	

^cFisher Freeman Halton Test

Tablo 27'ye göre Hodgkin lenfoma tanısı olan olguların kemoterapi rejimine göre çocuk sahibi olma durumları ve çocuk sahibi olanların yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Diğer rejimlerde yeterli hasta sayısı olmadığından karşılaştırma uygun değildir.

Tablo 28. Hodgkin dışı lenfoma olgularında kemoterapi rejimine göre çocuk sahibi olma durumlarının karşılaştırılması (N=140)

		Kemoterapi Rejimi			p
		R-CHOP	Diğer	CHOP	
Çocuk	Var	86 (71,1)	12 (92,3)	5 (83,3)	*0,262
	Yok	35 (28,9)	1 (7,7)	1 (16,7)	
Yöntem (n=103)	IVF gibi ek yöntem	5 (5,5)	1 (8,3)	0 (0)	*0,865
	Doğal yol	81 (89,0)	11 (91,7)	5 (100)	
	Çocuk isteyip olamayan	5 (5,5)	0	0 (0)	

*Fisher Freeman Halton Test

Tablo 28'e göre Hodgkin dışı lenfoma olan olguların kemoterapi rejimine göre çocuk sahibi olma durumları ve çocuk sahibi olanların yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmemiştir (p>0,05).

Tablo 29. Lenfoma tiplerinde tedavi sonrası menopoz durumuna göre dağılımlar

	Tedavi Sonrası Menopoz		Menopoz Yaşı	
	n	%	Ort±SD	Ortanca (min-mak)
Hodgkin Lenfoma (n=61)	5	8,2	40,28±3,68	40 (34-45)
Hodgkin Dışı Lenfoma (n=63)	28	44,4	42,68±2,53	43 (36-45)
Tüm olgular (n=124)	33	26,6	42,23±2,87	43 (34-45)

Tablo 29'daki verilere göre, Hodgkin lenfomalı kadın olguların tedavi sonrası menopoz oranı %8,2 (n=5) olarak saptanmıştır; bu olguların menopoz yaşları ise 40,28±3,68'dir.

Hodgkin dışı lenfomalı kadın olguların tedavi sonrası menopoz oranı %44,4 (n=28) olarak saptanmıştır; bu olguların menopoz yaşları ise 42,68±2,53'tür.

Tüm olgularda ise tedavi sonrası menopoz oranı %26,6 (n=33) olarak saptanmıştır; bu olguların menopoz yaşları ise 42,23±2,87'dir.

Tablo 30. Düzenli adet gören hastalarla menopoza giren hastaların özelliklerinin kıyaslanması

		Kontrol (n=64)	Menopoz (n=33)	p
		n (%)	n (%)	
Tanı Yaşı	15-25 yaş	31 (48)	0 (0)	^a <0,001
	26-35 yaş	24 (38)	1 (3,0)	
	36-45 yaş	9 (14)	32 (97)	
Tanı Yılı	<2010	9 (14)	5 (15)	^a >0,999
	≥2010	55 (86)	28 (85)	
Tanı	Hodgkin lenfoma	41 (64)	5 (15)	^b <0,001
	Hodgkin-dışı lenfoma	23 (36)	28 (85)	
B Semptomları	Var	35 (55)	12 (36)	^b 0,087
	Yok	29 (45)	21 (64)	
Tanı evresi	Erken evre	36 (56)	13 (39)	^b 0,116
	İleri evre	28 (44)	20 (61)	
Kemoterapi ajanları	ABVD	40 (62)	5 (15)	^a <0,001
	R-CHOP	17 (27)	23 (70)	
	Diğer ajanlar	5 (7,8)	4 (12)	
	CHOP	2 (3,2)	1 (3)	
Kemoterapi ajanları kür sayıları	ABVD			^a >0,999
	4	6 (15)	0 (0)	
	5	3 (8)	0 (0)	
	6	24 (60)	4 (80)	
	8	7 (18)	1 (20)	
	R-CHOP			
4	2 (12)	5 (21,7)		
5	0 (0)	2 (8,7)		

		6	10 (59)	8 (34,8)	
		8	5 (29)	8 (34,8)	
		Diğer ajanlar			^a >0,999
		4	1 (20)	0 (0)	
		5	1 (20)	1 (25)	
		6	3 (60)	3 (75)	
RT aldı mı?	Evet		13 (19)	8 (24)	^b 0,526
	Hayır		52 (81)	25 (76)	
Pelvik bölge RT	Evet		0 (0)	1 (12)	^a 0,381
	Hayır		13 (100)	7 (88)	
Sedimentasyon hızı	<i>Ort±Ss</i>		43±32	34±25	^c 0,253
	<i>Ortanca (Min-Maks)</i>		36 (3-140)	28 (7-100)	
Albumin (g/dL)	<i>Ort±Ss</i>		4,08±0,57	4,36±0,41	^c 0,121
	<i>Ortanca (Min-Maks)</i>		4,14 (2,50-5,06)	4,40 (3,60-5,00)	
LDH (U/L)	<i>Ort±Ss</i>		217±69	246±83	^c 0,106
	<i>Ortanca (Min-Maks)</i>		202 (103-451)	216 (143-469)	

^aFisher'in kesin testi ^bPearson Ki-kare testi ^cMann-Whitney U testi

Tablo 30'daki verilere göre, kemoterapi sonrası klinik olarak menopoza giren 33 olgu, 64 kontrol (kemoterapi sonrası düzenli adet gören) hastası ile karşılaştırıldı.

Tanı yaşlarına göre dağılımlara bakıldığında kontrol hastalarının %48'i (n=31) 15-25 yaş, %38'i (n=24) 26-35 yaş ve %14'ü (n=9) 36-45 yaş olarak saptanmışken; menopoza girmiş hastaların %3'ü (n=1) 26-35 yaş ve %97'si (n=32) 36-45 yaş olarak saptanmıştır. Tanı yaşı açısından kontrol ve menopoza girmiş hastalar arasında anlamlı fark vardır (p<0,001).

Tanı yıllarına göre incelendiğinde kontrol hastalarının %14'ünün (n=9) 2010 yıl öncesi; %86'sının (n=55) 2010 yıl ve sonrasında tanı aldıkları görülürken, menopoza girmiş hastaların %15'inin (n=5) 2010 yılı öncesi; %85'inin (n=28) 2010 yılı ve sonrasında tanı aldıkları görülmektedir. Tanı yılı açısından kontrol ve menopoza girmiş hastalar arasında anlamlı fark yoktur (p>0,999).

Kontrol hastalarında Hodgkin lenfoma tanısı alan %64 (n=41) olgu; Hodgkin dışı lenfoma tanısı alan %36 (n=23) olgu varken, menopoza girmiş hastalardan Hodgkin lenfoma tanısı alan %15 (n=5) olgu; Hodgkin dışı lenfoma

tanısı alan %85 (n=28) olgu vardır. Lenfoma tanıları açısından kontrol ve menopoza girmiş hastalar arasında anlamlı fark vardır ($p<0,001$). HDL olgularında tedavi sonrası menopoza girme oranı daha yüksektir.

Kontrol olgularının %55'inde (n=35) B semptomu varken, menopoza girmiş olguların %36'sında (n=12) B semptomu vardır. B semptomları varlığı açısından kontrol ve menopoza giren grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,087$).

Tanı evrelerine göre incelendiğinde kontrol hastalarının %56'sı (n=56) erken evre; %44'ü (n=28) geç evre vakalarken, menopoza girmiş hastaların %39'u (n=13) erken evre; %61'i (n=20) geç evre vakalardır. Tanıdaki evreler bakımından kontrol ve menopoza girmiş hastalar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,116$).

Kemoterapi protokollerinin dağılımına bakıldığında kontrol hastalarının %62'sinin (n=40) ABVD %27'sinin (n=17) R-CHOP tedavisi, %3,2'sinin (n=2) CHOP, %7,8'inin (n=5) diğer protokoller aldığı görülürken, menopoza girmiş hastaların %15'inin (n=5) ABVD, %70'inin (n=23) R-CHOP, %3'ünün (n=1) CHOP tedavisi, %12'sinin (n=4) diğer ajanlar aldığı görüldü. Kemoterapi protokolleri açısından kontrol ve menopoza giren hastalar arasında anlamlı fark vardır ($p<0,001$). R-CHOP rejimi alan hastalarda menopoz oranı daha yüksektir.

Hastaların kür sayıları karşılaştırıldığında kontrol hastalarından ABVD tedavisi alan 40 olgunun %15'i (n=6) dört kür; %8'i (n=3) beş kür kemoterapi; %60'ı (n=24) altı kür kemoterapi; %18'i (n=7) sekiz kür kemoterapi alırken, menopoza giren hastalardan ABVD tedavisi alan 5 olgunun %80'i (n=4) altı kür kemoterapi; %20'si (n=1) sekiz kür kemoterapi almıştır. ABVD kür sayısı bakımından kontrol ve menopoza giren olgular arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,999$).

Kontrol hastalarından R-CHOP tedavisi alan 17 olgunun %12'si (n=2) dört kür; %59'u (n=10) altı kür kemoterapi; %29'u (n=5) sekiz kür kemoterapi alırken, menopoza giren hastalardan R-CHOP kullanan 23 olgunun %21,7'si (n=5) dört kür; %8,7'si (n=2) beş kür kemoterapi; %34,8'i (n=8) altı kür kemoterapi; %34,8'i (n=8) sekiz kür kemoterapi almıştır. R-CHOP kür sayısı bakımından kontrol ve menopoza giren hastalar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,485$).

Kontrol hastalarından diğer ajanlarla tedavi edilen 5 olgunun %20'si (n=1) dört kür; %20'si (n=1) beş kür kemoterapi; %60'ı (n=3) altı kür kemoterapi almışken, menopoza giren hastalar arasında diğer ajanlarla tedavi edilen 4 olgunun %25'i (n=1) beş kür kemoterapi; %27'i (n=3) altı kür kemoterapi almıştır. Diğer protokollerin kür sayısı bakımından kontrol ve menopoza giren olgular arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,999$).

Kontrol olgularının %19'u (n=13) kemoterapiye ek RT alırken, menopoz olgularının %24'ü (n=8) RT aldı. RT alma açısından kontrol ve menopoza giren olgular arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,526$).

Kontrol hastalarından RT alan 13 olgunun hiçbiri pelvik bölgeye RT almazken, menopoz olgularından RT alan 8 olgunun %12'si (n=1) pelvik bölgeye RT aldı. Pelvik bölgeye RT alma açısından kontrol ve menopoz olguları arasında anlamlı fark yoktur (p=0,381).

Kontrol olgularının; sedimentasyon düzeyi 3 ile 140 mm/saat arasında değişmekte olup ortalaması 43±32; albümin düzeyi 2,5 ile 5,06 g/dL arasında olup ortalaması 4,08±0,57 ve LDH düzeyi 103 ile 451 U/L arası değişmekte olup ortalaması 217±69'dur. Menopoz olguların sedimentasyon düzeyi 7 ile 100 mm/saat arasında değişmekte olup ortalaması 34±25; albümin düzeyi 3,6 ile 5,0 g/dL arasında olup ortalaması 4,36±0,41 ve LDH düzeyi 143 ile 469 U/L arası değişmekte olup ortalaması 246±83'tür. Sedimentasyon hızı, serum albümin düzeyi ve LDH düzeyleri kontrol ve menopoz olguları arasında anlamlı farklılık yoktur (p=0,253; p=0,106; p=0,121).

Tablo 31. Lenfoma tanısına göre tedavi sonrası menopoz durumlarının karşılaştırılması

		Tanı		p
		Hodgkin Lenfoma (n=46)	Hodgkin Dışı Lenfoma (n=51)	
Kemoterapi sonrası menopoz	Düzenli adet	41 (89)	23 (45)	<i>^a<0,001</i>
	Menopoz	5 (11)	28 (55)	

^aPearson Chi-Square Test

^bFisher Exact Test

Tablo 31'e göre Hodgkin dışı lenfoma tanılı olgularda kemoterapi sonrası menopoz olma oranı, Hodgkin lenfoma olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p<0,001). HDL'de menopoz oranı daha yüksektir.

Tablo 32. Tanı yaşına göre menopoza girme durumlarının karşılaştırılması

	Kemoterapi sonrası menopoz	Tanı yaşı			p
		15-25 yaş	26-35 yaş	36-45 yaş	
Tüm olgularda	Düzenli adet	31 (100)	24 (96)	9 (22)	<0,001
	Menopoz	0 (0)	1 (4)	32 (78)	
Hodgkin Lenfoma Olgularında	Düzenli adet	19 (100)	19 (95)	3 (43)	0,001
	Menopoz	0 (0)	1 (5)	4 (57)	
Hodgkin Dışı Lenfoma Olgularında	Düzenli adet	12 (100)	5 (100)	6 (22)	<0,001
	Menopoz	0 (0)	0 (0)	28 (78)	

^cFisher Freeman Halton Test

Tablo 32'ye göre tüm olgularda tanı yaşları ile kemoterapi sonrası menopoza girme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). Menopoza girme oranı 36-45 yaş arasındakilerde diğer yaş gruplarından daha fazladır.

Hodgkin lenfoma olgularında tanı yaşları ile kemoterapi sonrası menopoza girme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,001$). Menopoza girme oranı 36-45 yaş arasında diğer yaş gruplarından daha fazladır.

Hodgkin dışı lenfoma olgularında tanı yaşları ile kemoterapi sonrası menopoza girme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). Menopoza girme oranı 36-45 yaş arasındakilerde diğer yaş gruplarından daha fazladır.

Tablo 33. Özgeçmiş, soygeçmiş ve alışkanlıklara ilişkin özelliklerin dağılımları

		n (%)
Tedavi öncesi fertilitte tedavisi alma durumu	Evet	3 (1,1)
	Hayır	260 (98,9)
Partnerinde infertiliteye yol açan kronik hastalık sorunu	Evet	5 (2,0)
	Hayır	258 (98,0)
Ergenliğe zamanında girme	Evet	260 (98,9)
	Hayır	3 (1,1)
Daha önce hormon kullanma	Evet	12 (4,6)
	Hayır	251 (95,4)
Daha önce cerrahi öykü	Evet	104 (60,5)
	Hayır	159 (39,5)
Genital enfeksiyon öyküsü	Evet	33 (12,6)
	Hayır	230 (87,4)
Sigara	Evet	85 (32,3)
	Hayır	178 (67,7)
<i>Evet ise süre (n=85)</i>	Ort±SD	16,98±9,64
	Ortanca (min-mak)	15 (4-60)
Alkol	Evet	36 (13,7)
	Hayır	227 (86,3)
Ailede İnfertilite öyküsü	Evet	26 (9,9)
	Hayır	237 (90,1)
<i>Evet ise; n=26</i>	1.derece	16 (61,5)
	2.derece	10(38,5)

Tablo 33'teki verilere göre; olgularımızın tedavi öncesi fertilitte tedavisi görme durumu %1,1'inde (n=3) saptanırken; partnerinde kronik hastalık görülme durumu %2 (n=5) olguda; ergenliğe zamanında girememe sorunu %1,1 (n=3)

olguda; daha önce hormon kullanma durumu %4,6 (n=12) olguda saptanmıştır. Daha öncesinde cerrahi öyküsü olan %39,5 (n=104) olgu; genital enfeksiyon öyküsü olan %12,6 (n=33) olgu vardır.

Sigara kullanan %32,3 (n=85) vaka vardır. Kullanım süreleri 4 ile 60 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 16,98±9,64 dür. Alkol kullanımını %13,7 (n=26) oranındadır.

Ailede infertilite öyküsü %9,9 (n=26) oranında olup; bunların 16'sı birinci derece, 10'u ise ikinci derece akrabasıdır.

Tablo 34. Tanı yaşlarına göre çocuk edinme zamanı ve kullanılan yöntemler

		Tanı Yaşı			p
		15-25 yaş	26-35 yaş	36-45 yaş	
Çocuk varsa;	Ted Sonrası	24 (72,7)	13 (22,8)	2 (2,1)	0,001
	Ted Öncesi	1 (3,0)	24 (42,1)	88 (90,7)	
Ne zaman	Önce ve Sonrası	8 (24,2)	20 (35,1)	7 (7,2)	
Çocuk varsa;	IVF gibi ek yöntem ile	4 (12,1)	6 (10,5)	1 (1,0)	0,011
	Doğal yol ile	29 (87,9)	51 (89,5)	96 (99,0)	

Pearson Ki kare test

Tablo 34'te çocuk sahibi olanlarda; tanı yaşları ile çocuk sahibi olma durumları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,01). Tanı yaşı 15-25 arası ve 26-35 arası olanlarda tedavi sonrası çocuk sahibi olma oranı yüksek iken; tanı yaşı 36-45 arası olanların tedavi öncesi çocuk sahibi olma oranları yüksek bulunmuştur.

Çocuk sahibi olanlarda; tanı yaşları ile çocuk olma yöntemleri arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,05). Tanı yaşı 15-25 arası ve 26-35 yaş arası olanlarda IVF gibi ek yöntem ile çocuk sahibi olma oranı yüksek iken; tanı yaşı 36-45 arası olanların doğal yolla çocuk sahibi olma oranları yüksek bulunmuştur. IVF ile çocuk sahibi olan 11 olgudan sadece 1 tanesine tedavi öncesi IVF uygulanmışken; diğer 10 olgu tedavi sonrası infertil olduğu için IVF ile çocuk sahibi olmuştur.

Tablo 35. Çocuk sahibi olanlarda kullanılan yöntemin zaman ve cinsiyetlere göre dağılımı

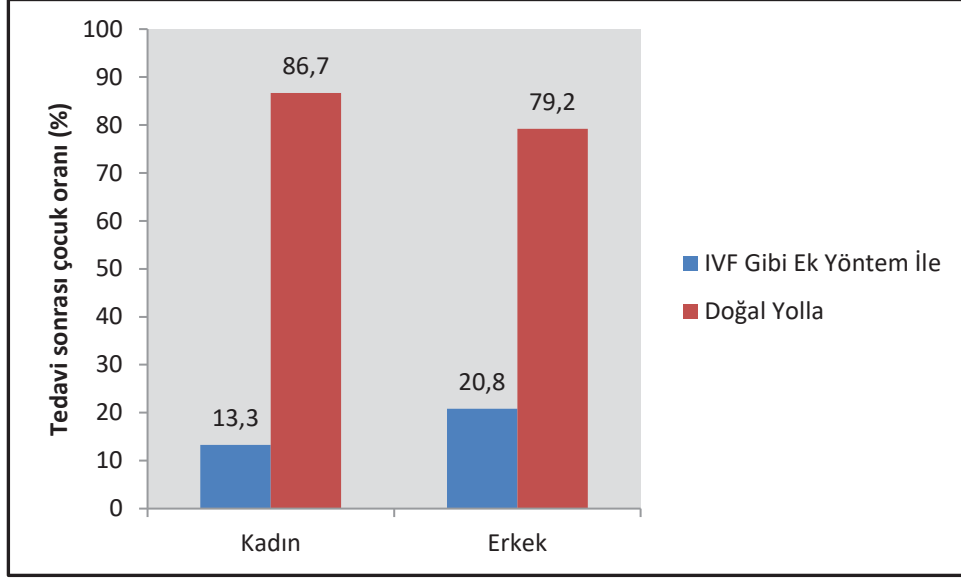
		Cinsiyet			
		Kadın		Erkek	
	Yöntem	n	%	n	%
Tedavi Sonrası	IVF Gibi Ek Yöntem ile	2	13,3%	5	20,8%
	Doğal Yolla	13	86,7%	19	79,2%
Tedavi Öncesi	IVF Gibi Ek Yöntem ile	0	0,0%	1	1,7%
	Doğal Yolla	54	100,0%	58	98,3%
Önce ve Sonrası	IVF Gibi Ek Yöntem ile	0	0,0%	3	14,2%
	Doğal Yolla	17	100,0%	18	85,8%

Tablo 35'teki veriler incelendiğinde kadınlarda tedavi sonrası IVF gibi ek yöntem ile çocuk sahibi olma oranı %13,3, doğal yolla olma oranı ise %86,7 dir. Erkeklerde ise bu oranlar IVF gibi ek yöntem ile çocuk sahibi olma oranı %20,8, doğal yolla olma oranı ise %79,2 dir.

Tedavi öncesi kadınlarda IVF gibi ek yöntem ile çocuk sahibi olan saptanmazken, doğal yolla olma oranı ise %100'dür. Erkeklerde ise bu oranlar IVF gibi ek yöntem ile çocuk sahibi olma oranı %1,7, doğal yolla olma oranı ise %98,3 dir.

Tedavi öncesi ve sonrasında çocuk sahibi olanlarda ise IVF gibi ek yöntem ile çocuk sahibi olan kadın hasta saptanmazken, erkeklerde %14,2 oranında (n=3) saptanmıştır. Doğal yolla hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası çocuk sahibi olma oranı erkeklerde %85,8'dir.

Çocuk sahibi olanlarda yöntem, zaman ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 8. Tedavi sonrası çocuk sahibi olanların, cinsiyet ve yöntemlere göre dağılımı

Tablo 36. Radyoterapi alan olgularda lenfoma tanısına göre çocuk sahibi olma ve menopoz durumlarının karşılaştırılması (N=52)

		Tanı		p
		Hodgkin Lenfoma	Hodgkin Dışı Lenfoma	
Çocuk	Var	20 (83,3)	21 (75,0)	^a 0,463
	Yok	4 (16,7)	7 (25,0)	
Yöntem (n=42)	IVF gibi ek yöntem	0 (0)	2 (9,1)	^c 0,486
	Doğal yol	20 (100)	19 (84,4)	
	Çocuk isteyip olamayan	0	1 (4,5)	
Kemoterapi sonrası menopoz (n=20)	Düzenli adet	9 (82)	3 (33)	^b 0,065
	Menopoz	2 (18)	6 (67)	

^aPearson Chi-Square Test

^bFisher Exact Test

^cFisher Freeman Halton Test

Tablo 36'ya göre radyoterapi alan olgularda lenfoma tanısına göre çocuk sahibi olma durumları, çocuk sahibi olanların yöntemleri ve kemoterapi sonrası menopoz durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Pelvik bölgeye radyoterapi alan 4 hasta mevcut olup, hiçbirinde fertilitte bozukluğu saptanmamıştır. Pelvik bölgeye tedavi alan bir olguda tedavi sonrası menopoz izlenmiştir. Yeterli hasta sayısı olmadığından korelasyon değerlendirilememiştir.

Tablo 37. Hodgkin lenfomalı olgularda IPI skoruna göre çocuk sahibi olma durumu ve yöntemi, kemoterapi sonrası menopoza girme oranının karşılaştırılması (N=123)

		IPI Skoru			p
		Skor 0	Skor 1	Skor ≥ 2	
Çocuk	Var	37 (72,5)	34 (65,4)	13 (65)	^a 0,735
	Yok	14 (27,5)	18 (34,6)	7 (35)	
Yöntem	Doğal yol	35(94,6)	33 (97)	11 (84,6)	^c 0,295
	IVF gibi ek yöntem	2(5,4)	1 (3)	2 (15,4)	
Kemoterapi sonrası menopoz	Düzenli adet	20 (95)	16 (89)	5 (71)	^c 0,216
	Menopoz	1 (5)	2 (11)	2 (29)	

^aPearson Chi-Square Test

^cFisher Freeman Halton Test

Tablo 37’de Hodgkin lenfoma olgularında IPI skoruna göre çocuk sahibi olma durumları ve çocuk sahibi olanların yöntemleri, kemoterapi sonrası menopoz olma oranı ve tedavi öncesi fertilizasyon açısından değerlendirme istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 38. Hodgkin dışı lenfomalı olgularda IPI skoruna göre çocuk sahibi olma durumu ve yöntemi, kemoterapi sonrası menopoza girme oranlarının karşılaştırılması (N=140)

		IPI Skoru			p
		Skor 0	Skor 1	Skor ≥ 2	
Çocuk	Var	24 (75)	57 (72,2)	22 (75,9)	^a 0,903
	Yok	8 (25)	22 (27,8)	7 (24,1)	
Yöntem	Doğal yol	23(95,8)	53 (93)	21 (95)	^c 0,999
	IVF gibi ek yöntem	1 (4,2)	4 (7)	1 (5)	
Kemoterapi sonrası menopoz	Düzenli adet	3 (33)	15 (56)	5 (33)	^a 0,290
	Menopoz	6 (67)	12 (44)	10 (67)	

^aPearson Chi-Square Test

^cFisher Freeman Halton Test

Tablo 38’de verilen HL tanılı olan olguların IPI skoruna göre çocuk sahibi olma durumları ve çocuk sahibi olanların yöntemleri, kemoterapi sonrası menopoz olma, fertilité oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 39. Hodgkin lenfomalı olgularda ECOG skoruna göre çocuk sahibi olma, kemoterapi sonrası menopoz ve fertilizasyon durumlarının karşılaştırılması (N=123)

		ECOG			p
		ECOG 0	ECOG 1	ECOG ≥ 2	
Çocuk	Var	63 (66,3)	18 (75)	3 (75)	^c 0,782
	Yok	32 (33,7)	6 (25)	1 (25)	
Yöntem	Doğal yol	61(96,8)	15(83)	3 (100)	^c 0,101
	IVF gibi ek yöntem	2 (3,2)	3 (17)	0 (0)	
Kemoterapi sonrası menopoz	Düzenli adet	33 (97)	7 (64)	1 (100)	^c 0,013
	Menopoz	1 (3)	4 (36)	0 (0)	
Fertilite	Kontrol	37 (94,9)	5 (55,6)	1 (100)	^c 0,012
	İnfertil	2 (5,1)	4 (44,4)	0 (0)	

^aPearson Chi-Square Test

^cFisher Freeman Halton Test

Tablo 39'daki verilere göre Hodgkin lenfoma olgularında ECOG skoruna göre kemoterapi sonrası menopoza girme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,013). ECOG skoru 1 olan olgularda menopoz görülme oranı daha fazladır. Ayrıca kontrol (tedaviden sonra doğal yol ile çocuk sahibi olan grup) ve infertilite hastaları arasında ECOG skoru anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,012). ECOG skoru 1 olan olgularda infertilite görülme oranı daha fazladır.

Tablo 40. Hodgkin dışı lenfomalı olgularda ECOG skoruna göre çocuk sahibi olma, kemoterapi sonrası menopoz ve fertilizasyon durumlarının karşılaştırılması (N=140)

		ECOG			P
		ECOG 0	ECOG 1	ECOG ≥ 2	
Çocuk	Var	75 (28,6)	26 (21,2)	2 (0)	^c 0,730
	Yok	30 (71,4)	7 (78,8)	0 (100)	
Yöntem	Doğal yol	72(97,3)	22 (85)	2 (100)	^c 0,073
	IVF gibi yöntem	2 (2,7)	4 (15)	0 (0)	
Kemoterapi sonrası menopoz	Düzenli adet	18 (47)	5 (38)	-	^a 0,749
	Menopoz	20 (53)	8 (62)	-	
Fertilite	Kontrol	18 (75)	3 (37,5)	0 (100)	^c 0,088
	İnfertil	6 (25)	5 (62,5)	0 (0)	

^aPearson Chi-Square Test

^cFisher Freeman Halton Test

Tablo 40'a göre verilere göre HL tanılı olan olguların ECOG skoruna göre çocuk sahibi olma durumları ve çocuk sahibi olanların yöntemleri, kemoterapi sonrası menopoza girme durumları ve fertilite açısından değerlendirme oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 41. Genital enfeksiyon öyküsüne göre çocuk sahibi olma, menopoz ve fertilizasyon durumlarının karşılaştırılması

		Genital Enfeksiyon Öyküsü		p
		Yok	Var	
Çocuk	Var	159 (69,4)	27 (81,8)	^a 0,143
	Yok	70 (30,6)	6 (18,2)	
Kemoterapi sonrası menopoz	Düzenli adet	55 (69)	9 (53)	^a 0,212
	Menopoz	25 (31)	8 (47)	
Fertilite	Kontrol	54 (77)	10 (90,9)	^b 0,443
	İnfertil	16 (23)	1 (9,1)	

^aPearson Chi-Square Test ^bFisher'in kesin testi

Tablo 41'deki verilere göre genital enfeksiyon öyküsü olma durumuna göre çocuk sahibi olma durumları, kemoterapi sonrası menopoz durumları ve fertilite açısından değerlendirmeleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 42. Cerrahi öyküsüne göre çocuk sahibi olma, menopoz ve fertilizasyon durumlarının karşılaştırılması

		Cerrahi Öykü		p
		Yok	Var	
Çocuk	Var	107 (67,3)	80 (76,9)	^a 0,092
	Yok	52 (32,7)	24 (23,1)	
Kemoterapi sonrası menopoz	Düzenli adet	40 (69)	24 (62)	^a 0,449
	Menopoz	18 (31)	15 (48)	
Fertilite	Kontrol	42 (82)	22 (73)	^a 0,621
	İnfertil	9 (18)	8 (27)	

^aPearson Chi-Square Test

Tablo 42'deki verilere göre cerrahi öyküsü olma durumuna göre çocuk sahibi olma durumları, kemoterapi sonrası menopoz durumları ve fertilite açısından değerlendirmeleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 43. Sigara kullanımına göre çocuk sahibi olma, menopoz ve fertilizasyon durumlarının karşılaştırılması

		Sigara		p
		Yok	Var	
Çocuk	Var	123 (69,1)	64 (75,3)	^a 0,300
	Yok	55 (30,9)	21 (24,7)	
Kemoterapi sonrası menopoz	Düzenli adet	54 (70)	10 (50)	^a 0,090
	Menopoz	23 (30)	10 (50)	
Fertilite	Kontrol	41 (79)	23 (79,3)	^a 0,961
	İnfertil	11 (21)	6 (20,7)	

^aPearson Chi-Square Test

Tablo 43'deki verilere göre sigara kullanma durumuna göre çocuk sahibi olma durumları, kemoterapi sonrası menopoz durumları ve fertilite açısından değerlendirmeleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 44. Alkol kullanımına göre çocuk sahibi olma, menopoz ve fertilizasyon durumlarının karşılaştırılması

		Alkol		p
		Yok	Var	
Çocuk	Var	161 (70,9)	26 (72,2)	^a 0,873
	Yok	66 (29,1)	10 (27,8)	
Kemoterapi sonrası menopoz	Düzenli adet	64 (67)	0 (0)	^b 0,113
	Menopoz	31 (33)	2 (100)	
Fertilite	Kontrol	53 (80,3)	11 (73,3)	^b 0,506
	İnfertil	13 (19,7)	4 (26,7)	

^aPearson Chi-Square Test ^bFisher'in kesin testi

Tablo 44'e göre alkol kullanma durumuna göre çocuk sahibi olma durumları, kemoterapi sonrası menopoz durumları ve fertilite açısından değerlendirmeleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 45. Lenfoma türüne göre çocuk sahibi olan hastaların çocuk sahibi olma yöntemi, çocuk isteyip sahip olamayan hasta grubu ve kriyoprezervasyon yapılma oranlarının karşılaştırılması

		Tanı		P
		Hodgkin Lenfoma	Hodgkin Dışı Lenfoma	
Çocuk	Var	84 (68)	103 (74,0)	^a 0,346
	Yok	39 (32)	37 (26,0)	
Yöntem (n=81)	IVF gibi ek yöntem	4 (8,2)	6 (19)	^c 0,055
	Doğal yol	43 (87,7)	21 (65)	
	Çocuk isteyip olamayan	2 (4,1)	5 (16)	
Kriyoprezervasyon yapılma durumu	Evet	34 (28)	17 (12)	^b 0,002
	Hayır	89 (72)	123 (88)	

^aPearson Chi-Square Test

^bFisher Exact Test

^cFisher Freeman Halton Test

Tablo 45'te verilen bulgulara göre HL olgularının %68'inin (n=84) çocuğu varken; HDL olgularının %74'ünün (n=103) çocuğu vardır. Tedavi sonrası çocuk sahibi olanlar incelendiğinde HL olgularının %87,7'si (n=43) doğal yol ile; %8,2'si (n=4) IVF gibi ek yöntem kullanılarak çocuk sahibi olmuştur. Çocuk isteyip çocuk sahibi olamayanlar ise %4,1'ini (n=2) oluşturmaktadır. HDL olgularının %65'i (n=21) doğal yol ile; %19'u (n=6) IVF yöntemiyle çocuk sahibi olmuştur. Çocuk isteyip çocuk sahibi olamayanlar ise %16'sını (n=5) oluşturmaktadır. Kriyoprezervasyon açısından bakıldığında HL olgularında %28 (n=34) olguda kriyoprezervasyon yapılırken; HDL olgularının %12'sinde (n=17) kriyoprezervasyon yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

Güncel lenfoma tedavileriyle yüksek oranlarda kür elde edilip sağkalım ve remisyon süreleri uzadığından, özellikle genç hastalarda hayat kalitesinin korunması ve fertilité gibi sosyal konuların önemi artmıştır.

Çalışmadaki tüm hastalar incelendiğinde 263 hastanın 187'sinin çocuk sahibi olduğu ve bunların 176'sının doğal yol ile, kalan 11 hastanın ise IVF gibi ek yöntem ile çocuk sahibi olduğu saptandı. On bir hastanın 2'si kadın, 9'u erkek olduğu ve bu 11 hasta içerisinde 10'u tedavi sonrası, 1'i ise tedaviden önce IVF ile çocuk sahibi olduğu belirlendi. Tedavi sonrası çocuğu olan hastalara bakıldığında toplam 74 hastadan 10 hasta IVF ile kalan 64'ü doğal yol ile çocuk sahibi olmuştur. Yedi hasta ise çocuk sahibi olmak isteyip ek yöntemler kullanılmasına rağmen çocuk sahibi olamamıştır.

Ek yöntem kullanan hastaların çoğunluğunu erkek hastalar (%81,9) ve 35 yaşın altında tanı alan grup (%91) oluşturmaktadır. Bu sonuç muhtemelen 35 yaş üzerindeki grupta çocuk sahibi olma isteğinin daha az olması ve bu yaş grubundaki çoğunluğun tedavi öncesinde doğal yol ile çocuk sahibi olmuş olmasından kaynaklandığı düşünölmüştür.

Yaş grubuna göre bakıldığında beklendiği üzere 15-25 yaş ve 26-35 yaş arası grupta tedavi sonrası çocuk sahibi olma oranı anlamlı derecede yüksek saptanırken, 36-45 yaş grubunda beklendiği üzere tedavi öncesi çocuk sahibi olma oranı yüksektir.

Tedavi sonrası çocuk sahibi olan hasta grupları incelendiğinde kadın hastaların %13,3'ü; erkek hastaların ise %20,8'i IVF gibi ek yöntemlerle çocuk sahibi olmuştur. Bundan hareketle erkeklerdeki fertilité oranlarının kadınlara göre daha fazla etkilendiği yorumu yapılabilir.

Literatür verilerine göre lenfoma tedavisi sonrası ilk 2 yıllık sürede çocuk sahibi olunmaması daha uygundur [108]. Çalışmamızdaki tüm hasta gruplarında tedavi sonrası ortalama çocuk sahibi olma süreleri $3,04 \pm 1,91$ yıl olarak bulunmuştur. Machet A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi sonrası çocuk

sahibi olma süresi çalışmamıza yakın olarak literatüre benzer şekilde yaklaşık 4 yıl bulunmuştur [108]. Sadece Hodgson D. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HL hastalarındaki tedavi sonrası gebe kalma süresi ortalama 2.5 ay olarak bulunmuş olup bu durum çalışmaya dahil edilen hasta grubunu çocuk sahibi olmayı isteyen ve cinsel açıdan aktif olan bireylerin oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmüştür [109].

Erken ve ileri evre HL hastalarında tedavi sonrası doğal yol ile çocuk sahibi olma oranları (%92,3; 90,5) yüksek olup evrenin fertilité üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur [109–111].

Erken ve ileri evre HDL olgularında tedavi sonrası doğal yol ile çocuk sahibi olma oranları (%83 vs. %73) HL'de olduğu gibi yüksek bulunmuştur. Bu hasta grubunda da hastalık evresinin çocuk sahibi olma üzerine belirgin etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Bazı çalışmalar ileri evre HDL olgularında infertilite oranlarının daha yüksek olduğunu savunmaktadır[112]. Bu durum ileri evre vakalarda nüks oranlarının daha fazla olması, alkilleyici ajan dozunun fazla olması, kurtarma tedavilerine ihtiyaç duyulmasına bağlı olarak infertilite daha yüksek oranda görülebilir. Ancak bizim çalışmamızda bundan farklı sonuçlar çıkmasının başlıca sebepleri; birinci basamak tedaviyle remisyona giren grubun dahil edilmesi, dirençli hastalığa bağlı kurtarma rejimlerini alan hastaların çalışma grubunda olmaması, olog kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların dahil edilmemesi gibi durumlara bağlı olduğu düşünülmüştür.

Tedavi sonrası doğal yol ile çocuk sahibi olan (n=64) ve infertil grup (n=17) karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamasına rağmen infertil hastaların %76'sının (n=13) erkek hasta olduğu görüldü. İnfertil hastaların %94,2'sinin 35 yaş ve 35 yaş altı grupta olduğu görüldü. İnfertil hastaların bu kadar genç olmasının sebebi 36-45 yaş arası grubun çocuk sahibi olmayı düşünmemesi veya çalışma hastalarının fertilité açısından biyokimyasal, radyolojik parametrelerle değilde anket sorularıyla değerlendirilmesinden kaynaklandığı şeklinde yorumlanabilir.

İnfertil hasta grubunun %65'ini HDL oluşturmakta olup HL olgularına göre infertilite oranlarının daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p<0.05$). Bu farklılık büyük olasılıkla HDL'nin birinci basamak tedavisinde siklofosfamid gibi alkilleyici ajan içeren kemoterapi rejimlerinin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Christine Decanter ve arkadaşlarının yaptığı HL ve HDL hastalarını içeren çalışmada HDL hastalarında tedavi sonrası infertilite ve menopoza girme oranlarının daha fazla olduğunu ortaya koymuştur [113].

Tedavi sonrası doğal yol ile çocuğu olan grup ile infertil hasta grubundaki olgular aldıkları tedavi rejimine göre karşılaştırıldığında, HL hastalarında ABVD tedavisi alan olgularda infertilite oranlarında belirgin artış saptanmamıştır [106]. ABVD kür sayıları ile karşılaştırıldığında ABVD kür sayısı ile infertilite oranları arasında korelasyon bulunmamaktadır. Kür sayısından bağımsız olarak ABVD rejimi alan hastalarda infertilite oranlarında artış izlenmemiştir [114]. Literatür verisiyle uyumlu olarak ABVD tedavisi planlanan HL hastalarında evresi farketmeksizin fertilitate koruma yöntemlerinin önerilmesi gerekmeyebilir [115]. Hasta bazında spesifik durumlarda fertilitenin korunmasıyla ilgili önlemler alınabilir. Özellikle dirençli giden veya nüks eden olgularda, yüksek doz alkilleyici ajan içeren kemoterapi protokolleri planlanan hastalarda ve otolog hematopoietik kök hücre nakli planlanan hastalarda önerilebilir. Literatürde ABVD dışı tedavi alan (BEACOPP vb.) hastalarda gonadotoksik yan etkilerin daha sık görüldüğünü belirtilmekle birlikte bizim çalışmamızda yeterli sayıda ABVD dışı tedavi alan HL hasta sayısı az olduğundan herhangi bir karşılaştırma yapılamamıştır [116].

HDL'de tedavi rejimi ve kür sayısı ile karşılaştırıldığında R-CHOP rejimi alan hastalarda infertilite oranları diğer rejim alan hastalara göre belirgin olarak daha yüksektir. İnfertil 17 olgunun %59'unun R-CHOP rejimi aldığı görülmüştür. Kür sayısı değerlendirildiğinde, kür sayısının fazla olmasıyla infertilite arasında korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Eldad J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada R-CHOP tedavisinde verilen siklofosfamid dozu kümülatif toksisite yapacak seviyede olmadığından kür sayısı ile infertilite arasında bir ilişki olmadığı ileri sürülmüştür [117].

B semptomlarının varlığına göre infertil grup değerlendirildiğinde literatürün aksine B semptomu olan hastalarda infertilite oranlarında artış saptanmamıştır [106]. Literatürden farklı olmasının temel sebebi çalışmamızda sadece birinci basamak tedavi ile remisyona giren hasta grubunun dahil edilmiş olması, diğer çalışmalarda dirençli ve nakilli hastaların da dahil edilmesinden kaynaklanabilir.

Tüm lenfoma vakalarına bakıldığında infertilite gelişen olguların %59'unun (n=10) ileri evre olduğu görülmüştür. Ancak ileri evrede infertilite oranlarının yüksek olduğu istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır ($p=0.381$).

Radyoterapi alan olgular incelendiğinde, tedavi sonrası doğal yol ile çocuğu olan 18 olgu varken, yalnızca 3 olguda infertilite geliştiği gözlemlendi. 3 olgunun da HDL olgusu olduğu görüldü. Literatürdeki bazı çalışmaların aksine radyoterapi alan hastalarda infertilite ile ilgili anlamlı bir artış saptanmadı ($p=0.538$). Bizim olgularımızda infertilite gelişen hastalar içerisinde pelvik bölgeye RT alan hasta bulunamadı. Bazı çalışmalarda özellikle pelvik bölgeye RT alan hastalarda infertilite oranlarında artış olduğu iddia edilmektedir [118]. Çalışmamızda RT ile infertilite arasında korelasyon olmamasının muhtemel sebebi pelvik bölgeye RT alan hastaların az sayıda olmasıdır.

Doğal yol ile tedavi sonrası çocuk sahibi olanlar ile infertil olan bireyler biyokimyasal parametreler açısından kıyaslandığında, serum albümin, LDH düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı açısından infertilite ile ilişki bulunamamıştır ($p=0.234$, $p=0.490$, $p=0.208$). Bazı çalışmalarda hipoalbüminemi varlığı, sedimentasyon hızının yüksek olması inflamatuvar yanıtın ve proinflamatuvar sitokinlerin fazla olmasından dolayı infertilite oranlarının da yüksek olabileceğini savunmaktadır. Bazı çalışmalarda ise yüksek serum LDH düzeyinin artmış tümör büyüme hızını yansıması ve bu hastalarda infertilite oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir [106].

Tedavi öncesi kadın hastaların %19,1'inde menstürel siklusta düzensizlik saptanmışken; tedavi sonrası bu oranın %48,8'e yükseldiği görülmektedir. Tedavi sonrası menstürel siklusta düzensizliği olan hastaların %55'inin menopoza girdiği görülmüştür.

HL olgularının %8,2'sinde menopoz durumu görülürken, HDL olgularının ise %44,4'ünde menopoz geliştiği izlenmiştir. HL olgularındaki ortalama menopoz yaşı 40,28 iken, HDL'de ortalama yaş 42,68'dir.

Tedavi sonrası düzenli adet görmeye devam eden hasta grubu (n=64) ile menopoza giren hasta grubu (n=33) karşılaştırıldığında, 36-45 yaş arası hastalar menopoz olguların %97'sini oluşturmaktadır. Menopoza giren olguların %85'ini HDL oluştururken, %15'ini HL oluşturmaktadır. Marie L de Bruin ve arkadaşlarının yaptığı 5 yıllık sağkalımı olan 518 kadın HL hastasındaki menopoz durumlarına göre ABVD alan 27 kadın hastadan 2 kişide menopoz görüldüğü ve ABVD tedavisinin menopoz riskini artırmadığı sonucuna ulaşılmıştır [119]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ABVD alan HL hastalarında menopoz oranlarında belirgin artış görülmemiştir. Brusamolino ve arkadaşları ABVD sonrası menopoz gelişme oranının yüksek olduğunu (%44) belirtmiştir. Ancak bu çalışmadaki menopoza giren hastaların 40 yaş üstünde olduğu ve pelvik RT oranının yüksek olmasından kaynaklanması muhtemeldir [110].

Eldad J. ve arkadaşlarının 58 CHOP alan HDL tanılı kadın hastada yaptığı çalışmada fertilité oranlarının etkilenmediği ve menopoza girme oranlarında artış olmadığı gösterilmiştir [117]. Bizim çalışmamızda Hodgkin dışı lenfomalarda reproduktif çağın ileri dönemlerindeki hastalarda menopoz gelişme riski belirgin olarak artmıştır ($p<0.01$). Bu durumun temel sebebi Eldad J. ve arkadaşlarının çalışmaya dahil ettiği hastaların GnRH analogu alıyor olması ve hastaların 4 kür CHOP tedavisi almalarından kaynaklı olabilir. Kemoterapi sırasında GnRH analoglarının kullanımının kadınlarda oositler üzerinde koruyucu etkisi olduğunu savunan yayınlar bulunsa da bu konuda ileri inceleme gerekmektedir [117, 120]. Çalışmamızda HDL olgularında menopoza girme oranı HL olgularına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Bu durum R-CHOP rejiminin

siklofosfamid gibi alkilleyici ajan içermesinden dolayı ABVD rejimine göre gonadotoksik etkisinin daha yüksek olmasıyla açıklanabilir.

Menopoza giren hastaların aldığı kemoterapi rejimi ve kür sayısı verilerine göre, R-CHOP rejimi alan hastalar tüm menopoza giren hastaların %70'ini oluşturmakta olup, R-CHOP alan hastalarda menopoza girme oranı belirgin yüksektir ($p < 0.001$). ABVD rejimi alan hastalarda ise bu oran %15'tir. ABVD kür sayısı ile menopoza girme durumu arasında ilişki bulunamamıştır. R-CHOP kür sayısına göre ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmasa da 6 veya 8 kür kemoterapi alan grup R-CHOP tedavisiyle menopoza giren grubun %69'unu ($n=16$) oluşturmaktadır. Altı veya sekiz kür R-CHOP tedavisi alacak olan 36-45 yaş HDL'li hastalarda menopoza girme riski yüksektir. Verilen alkilleyici ajanın total dozunun artması menopoz oranını artırmaktadır [117, 121]. Özellikle siklofosfamid için $8-12 \text{ g/m}^2$ 'den daha fazla dozda alınması riski artırır. Salooja ve arkadaşlarının yaptığı anket çalışmasına göre özellikle hematopoietik kök hücre transplantasyonu öncesi yüksek doz alkilleyici verilen hastalarda tedavi sonrası ovarian yetmezlik riski en yüksektir [117].

B semptomlarının varlığına göre menopoza girme durumu değerlendirildiğinde, menopoza giren hastaların %36'sında B semptomlarının olduğu saptandı. B semptom varlığıyla menopoz riski arasında literatüre uygun şekilde korelasyon bulunamadı ($p=0.087$) [117, 119].

Radyoterapi alan hastalardaki menopoz oranlarına bakıldığında menopoza giren hastaların %24'ünün radyoterapi aldığı ve bu radyoterapi alan hastalar içerisinde sadece 1 vakanın pelvik bölgeye RT aldığı görülmüştür. RT alan ve menopoza giren hastalarla düzenli adet görenler karşılaştırıldığında HL hastalarının %18'inin, HDL olgularının ise %67'sinin menopoza girdiği görülmüştür. Menopoza giren hastalar içerisinde pelvik bölgeye RT alan hasta sayısı yetersiz olmasından dolayı menopoz ile RT tedavisi arasında ilişki bulunamamıştır. RT alan ve menopoza giren olgular içerisinde HDL olgularının çoğunlukta olmasının ana sebebi RT'den ziyade R-CHOP tedavi protokolü almış olmasına bağlanmıştır.

Tedavi sonrası düzenli adet gören grup ile menopoza giren grup biyokimyasal parametreler açıdan kıyaslandığında, serum albümin, LDH düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızının menopoz üzerine etkisi ile ilgili bir ilişki bulunamamıştır (p=0.121, p=0.106, p=0.253).

Kriyoprezervasyon yapılan ve yapılmayan hastalar kıyaslandığında kriyoprezervasyon yapılmayan olgularda çocuk sahibi olma oranı anlamlı şekilde (p değeri 0.001) yüksek bulunmuştur. Bu durum kriyoprezervasyon yapılmayan çoğu hastanın tedavi öncesi çocuk sahibi olması ve çoğunluğun tedavi sonrası doğal yol ile çocuk sahibi olması ile açıklanabilir.

Kriyoprezervasyon yapılan hastaların çoğunluğu erkek hastalardan (%66,7) ve 35 yaş altı hastalardan oluşmaktadır. 36-45 yaş hasta grubunun çoğunluğunun tedavi öncesi doğal yol ile çocuğunun olması ve ileri yaş olan bu grubun fertilitte isteğinin olmamasından dolayıdır.

Kriyoprezervasyon yapılan olguların %88,2'sinin 2010 yılı ve sonrasında tanı alan hastalardan oluştuğu görülmüştür. Son yıllarda lenfoma tedavi modalitelerinin gelişmesi, sağkalımların artması ve yaşam beklentisinin yüksek olması nedeniyle hayat kalitesini etkileyen fertilitte konusunun öneminin artmasına bağlı olduğu söylenebilir.

Kriyoprezervasyon yapılan olguların %66,7'sini HL, %33,3'ünü HDL oluşturmaktadır. Bu olguların yaklaşık yarısı erken evre (evre 1-2), diğer yarısı da ileri evre (evre 3-4) olgulardan oluşur. Özellikle evre 4 hastalıkta HL'lerin %30'unda HDL'lerde ise %6,5 oranında kriyoprezervasyon yapıldığı görülmektedir. Bu durum evre 4 hastalıkta kemik iliği, akciğer, karaciğer gibi hayatı tehdit edici organ tutulumlarının varlığında tedaviyi geciktirmeme adına fertilitte koruma yöntemlerinin arka plana atılmasına bağlı olabilir. Kriyoprezervasyon yapılabilmesi için belirli bir zamana ihtiyaç vardır. Özellikle kadınlarda matür oosit elde edilmesi için yaklaşık 4 hafta süreye ihtiyaç duyulması bu durumun tedaviyi geciktireceğinden tercih edilmeyebilir.

B semptomlarına göre sınıflandırıldığında, kriyoprezervasyon yapılan olguların %54,9'unda ateş, gece terlemesi veya kilo kaybı bulgularından en az bir

tanisinin olduğu gör÷lmektedir. Bazı çalışmalarda özellikle ateş ve gece terlemesi olan hastalarda proinflatuvar sitokinlerin fazla salgılanmasından dolayı infertilite riskinin daha y÷ksek olduğu ve bu y÷zden özellikle bu grup hastalarda fertilite koruyucu yöntemlerin öneminin arttığı savunulmaktadır [106]. Bu bilgiler ışığında B semptomu olan olgularda fertilite koruyucu yöntemlerin daha fazla uygulandığı sonucuna ulaşılabilir.

Kriyoprezervasyon yapılan hastalar ocuk sahibi olma durumuna göre değerlendirildiklerinde; %17,8'i kriyoprezervasyon r÷n÷n÷ kullanarak ocuk sahibi olmuşken, %35,3'÷ doğal yol ile ocuk sahibi olmuştur. %9,8'i ocuk sahibi olmak isteyip bu materyal kullanılmasına rağmen ocuk sahibi olamamıştır. ocuk sahibi olamama durumu kullanılan yönteme (oosit-sperm dondurma, embriyo dondurma, gonad dondurma), materyalin bekleme s÷resi ve partner sorunlarına bağlı olarak gelişebilir. %37,1'lik olguda hastalar kriyoprezervasyon işlemi yaptırmasına rağmen ocuk istememiştir. Bu grup hastanın çoğunluğu genç hastalardan oluşmaktadır. Gelecekte ocuk sahibi olmak istemesi ve olası bir tedavi sonrası gonadotoksisite durumunda kullanılmak üzere dondurulmasını istediği izlenmiştir.

Spermiyogram yapılan hastaların %87,8'inin 35 yaş ve altında olduğu gr÷lmekte olup, kalan kısım 36-45 yaş arasındadır. İleri yaşta çoğu hastanın çocuğu olduğundan fertilite ile ilgili önlemlerin daha geri plana d÷řt÷đ÷ söylenebilir. Tanı yılları açısından kriyoprezervasyonda olduğu gibi 2010 yılı ve sonrasında tanı alan hastalarda spermiyogram yapılma oranı (%77,6) belirgin y÷ksek çıkmıştır. Lenfoma tedavi modalitelerinin gelişmesiyle sağkalımın artması ve hayat kalitesinin y÷kseltilebilmesi adına fertiletinin öneminin arttığı d÷ř÷n÷lebilir. B semptomlarının varlığı ve tanı evresi açısından spermiyogram yapılma durumu arasında korelasyon bulunamamıştır. Spermiyogram yapılan hastaların %63,3'÷nde sonrasında kriyoprezervasyon işlemi yapıldığı saptandı. B÷y÷k çoğunluğuna kriyoprezervasyon yapılmasının tedavi sonrası fertilite ihtimalini korumak amacıyla olduğu söylenebilir. Spermiyogram yapılip kriyoprezervasyon yapılmaması ise kriyoprezervasyon maliyetlerinin y÷ksek olması, ocuk sahibi olma isteklerinin olmaması gibi nedenlerle açıklanabilir.

Spermiyogram yapılan hastaların tedavi sonrası %12,2'si IVF ile çocuk sahibi olmuş, %42,9'unun doğal yol ile çocuğu olmuştur. Hastaların %34,7'si çocuk sahibi olmayı istememiş ve %10,2'si çocuk sahibi olmayı istemesine rağmen çocuk sahibi olamamıştır.

Genital enfeksiyon öyküsü olan hastalara fertilité açısından bakıldığında 33 hastada genital enfeksiyon öyküsü olduğu bu 33 vakanın sadece 1'inde infertilite geliştii gözlenmiştir. Pelvik inflamatuvar hastalık ve epididimorşit geçirmek infertilite riskini artırsa da lenfoma olgularında fertilité açısından anlamlı bulgu saptanmamıştır[122, 123]

Sigara ve alkol kullanımı germ hücre yapısını, sayısını ve motilitesini etkileyerek infertiliteye neden olabilmektedir[124, 125]. Bu çalışmadaki hastalar incelendiğinde sigara ve alkol kullanımına göre infertilite oranlarında artış saptanmamıştır.

Prognozun belirlenmesinde kullanılan International Prognostik Skor (IPI)'a göre hastalardaki fertilité ve menopoz durumları incelendi. Hem Hodgkin hem de Hodgkin dışı lenfomada IPI skoruyla infertilite ve menopoz arasında korelasyon bulunamadı. İleri evre vakalarda özellikle HDL'de infertilite ve menopoz oranları yüksek beklenir. İleri evre hastalarda IPI skoru genellikle daha yüksek beklenmesine rağmen infertilite ve menopoza girme durumuyla arasında ilişki bulunamadı (HL için $p=0.295$, $p=0.216$; HDL için $p=0.999$, $p=0.290$). Bu durumun muhtemel sebebi IPI skorunun farklı değişkenlerden oluşmasıdır.

ECOG performans skoru IPI skorunun hesaplanmasında kullanılan parametrelerden biridir. Tüm hastaların tanı anındaki ECOG performans skorları dosyalarından tarandı ve dosyada bulunamayan değerler için anket formuna tanı anındaki ECOG performans skoru eklendi. Bu çalışmada tüm hastaların ECOG performans skoruna göre fertilité ve menopoz durumları incelendi. Hastaların remisyona girmesi ve genç olması sebebiyle çoğu hastanın ECOG skoru <2 olarak sonuçlandı. HDL olgularında ECOG performans skoruyla fertilité ve menopoz arasında bağlantı bulunamadı. Ancak HL olgularında ECOG 1 olan olgularda menopoz ve infertilite oranı yüksek bulundu ($p=0.013$; $p=0.012$). Bu durumun

hasta sayısındaki dengesizlikle iliřkisi olabileceđi dūřünūldū. Analizin ilerleyen dōneminde ECOG <2 ve ≥2 řeklinde tekrar yapılması planlandı.



6. SONUÇ

Günümüzde lenfoma tedavisinin gelişmesi ve hastaların sağkalımının artması sonucu hayat kalitesini etkileyen fertilitate koruma metodlarının önemi artmıştır.

Çalışmamızda 263 hasta geriye dönük olarak kendi oluşturduğumuz bir anket ile kemoterapi sonrası fertilitate açısından değerlendirilmiştir. Hastaların %18,6'sında kemoterapi sonrası gonadal toksisite geliştiği görülmüştür. Kemoterapi sonrası çocuğu olan hasta grupları incelendiğinde %13,6'sının IVF gibi ek yöntem kullanarak çocuk sahibi olduğu izlendi. IVF yapılan gruptaki erkek hastaların oranının kadın hastalara göre daha fazla olduğu görüldü (%81,8 vs 18,2). IVF yapılan grubun %40'ını HL, %60'ını HDL hastaları oluşturduğu saptandı. IVF ile çocuk sahibi olan gruptaki hastalar B semptomu, evre, serum albümin, LDH, sedimentasyon hızı, radyoterapi alma durumuna göre karşılaştırıldığında anlamlı veri elde edilmedi. Altı veya sekiz kür R-CHOP alan HDL hastalarında IVF ile çocuk sahibi olma oranlarında artış izlendi.

Çocuk sahibi olmayan grup incelendiğinde kemoterapi sonrası gonadal toksisite gelişen olgular %9,2'sini oluşturmuştur. Bu hastaların %28,5'i HL, %71,5'i HDL tanısına sahiptir. Bu grupta da HDL olgularının daha baskın olduğu izlendi.

Kemoterapi sonrası menopoz gelişme oranı %26,6'dır. Bu hastaların çoğunluğunu 36-45 yaş arası hastalardır (%96,9). Yaş ilerledikçe kemoterapi sonrası menopoz oranlarında belirgindir. Menopoza giren hasta grubunun çoğunluğunu HDL olguları (%84,8) oluşturmaktadır. Menopoza giren HDL olgularının %64'ünün 6 veya 8 kür R-CHOP tedavisi aldığı görülmüştür.

Sonuç olarak hem infertilite hem de menopoz gelişme oranı R-CHOP tedavisi alan HDL hastalarında artmıştır. Bu hasta grubu tedavi öncesi fertilitate koruma yöntemleri (kriyoprezervasyon vb.) ve menopoz gelişebilme durumu açısından değerlendirilmelidir. HL'de ise ABVD'nin gonadotoksik etkisi sınırlı olduğundan infertilite ve menopoz oranlarında belirgin artışa yol açmamıştır.

Genç hastalarda hastanın tedavi aciliyeti, tutulum alanları, verilecek tedavi rejimi, tedavi dozları göz önüne alınarak kriyoprezervasyon ve fertilitte koruma yöntemleri açısından hastalar değerlendirilmelidir.

