



maltepe üniversitesi
istanbul
TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ



maltepe *tip dergisi*
maltepe **medical journal**



Memenin fibrokistik değişikliği ile meme kanseri arasındaki ilişki

The relationship between fibrocystic change of the breast and breast cancer

Fadime Güllü Haydar¹, Reha Özgüven²

¹Ankara Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

İletişim: Fadime Güllü Haydar

Ankara Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

e-mail: gulluercahaydar@gmail.com

ORCID ID:

FGH 0000-0001-9134-5706

RÖ 0000-0002-3352-7760

Gönderim Tarihi: 15 Nisan 2022, **Kabul Tarihi:** 26 Ağustos 2022

9th International Istanbul Scientific Research Congress (May 14-15, 2022) isimli kongrede sunulmuştur.

ÖZET

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Bu çalışmamızda prospektif ve retrospektif değerlendirme ile memenin fibrokistik değişiminin prekanseröz olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metodlar: Çalışmamızda 1997-2000 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniklerinde opere edilen 47 meme kanserli hasta retrospektif olarak patoloji raporlarından ve aynı yıllarda memede kitle tanısı ile biyopsi yapılan 250 hasta prospektif olarak meme biyopsisi sonuçlarından değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerle memenin fibrokistik değişikliği ile meme kanseri arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır.

Bulgular: Memede kitle tanısı ile başvuran 250 hastanın tümüne meme biyopsisi yapıldı. 218 hastaya eksizyonel biyopsi, 28 hastaya insizyonel biyopsi, 2 hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), 2 hastaya ultrasonografi eşliğinde işaretleme yöntemini takiben insizyonel biyopsi tekniği uygulandı. 207 hastada fibrokistik değişiklik saptanırken, fibrokistik değişikliğe sahip hastaların 2'sinde atipik olmayan proliferasyon da mevcuttu. Hücre proliferasyonu bulunan ve bulunmayan toplam 207 hastada dört yıllık takip sonucunda malignite gelişimine rastlanmadı.

Retrospektif olarak taranan meme kanserli 47 hastanın 30'unun patoloji raporunda fibrokistik değişiklik de mevcuttu. Bu hastalardan 2'sinde daha önce yapılan meme biyopsisi sonucunda fibrokistik değişiklik ve epitelyal hiperplazi saptanmıştı (patoloji raporlarında; epitelyal hiperplaziye uğrayan hücre sayısı belirtilmemişken, atipik hiperplaziye rastlanmamıştı).

Fibrokistik değişiklik görülme oranı non kanseröz bireylerde, kanserli bireylere göre daha yüksektir ($p<0.01$). Kanserli bireylerin yaş ortalaması, non kanseröz bireylerden yüksektir ($p<0.001$). Gerek kanserli gerekse non kanseröz bireylerde üst dış kadranın diğer kadrardan daha yüksek oranda tutulduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Sonuç: Epitelyal proliferasyonun varlığının bilinmesi, erken tanı ve tedavi girişimlerinin başlatılması, mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından yararlı olabileceğine işaret etmektedir. Prekanseröz lezyonlar açısından, fibrokistik değişikliklerde epitelyal proliferasyonun dikkatli incelenmesi ve hastayı izleyen hekimlerin bu yönden bilgi ilendirmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Fibrokistik değişiklik, hücre proliferasyonu, meme kanseri

SUMMARY

Aim: Breast cancer is the most common cause of cancer-related death in women. In this study, we aimed to investigate whether fibrocystic change of the breast is precancerous with a prospective and retrospective evaluation.

Material and Methods: In our study, 47 patients with breast cancer who were operated on in the General Surgery Clinics of the General Surgery Clinics of Ankara Education and Research Hospital between 1997 and 2000 were evaluated retrospectively from the pathology reports and 250 patients who underwent biopsy with the diagnosis of breast mass in the same years were prospectively evaluated from the results of breast biopsy. With the data obtained, it was investigated whether there is a correlation between fibrocystic change of the breast and breast cancer.

Results: Breast biopsy was performed in all 250 patients admitted with the diagnosis of breast mass. Excisional biopsy was performed in 218 patients, incisional biopsy in 28 patients, fine needle aspiration biopsy (FNAB) in 2 patients, and incisional biopsy technique followed by ultrasonography-guided marking method in 2 patients. While detected, non-atypical proliferation was also present in 2 of the patients with fibrocystic changes. In a total of 207 patients with and without cell proliferation, no malignancy development was found at the end of a four-year follow-up.

Thirty of 47 patients with retrospectively screened breast cancer had fibrocystic changes in the pathology report. In 2 of these patients, fibrocystic change and epithelial hyperplasia were detected as a result of previous breast biopsy (in the pathology reports, while the number of cells undergoing epithelial hyperplasia was not specified, atypical hyperplasia was not found).

The incidence of fibrocystic changes is higher in non-cancerous individuals than in cancerous individuals ($p<0.01$). The mean age of cancerous individuals is higher than non-cancerous individuals ($p<0.001$).

Conclusion: It indicates that knowing the presence of epithelial proliferation may be beneficial in terms of initiating early diagnosis and treatment interventions, and reducing mortality and morbidity. In terms of precancerous lesions, it is important to carefully examine the epithelial proliferation in fibrocystic changes and to inform the physicians following the patient in this regard.

Keywords: Breast cancer, cell proliferation, fibrocystic change

GİRİŞ

Memede benign ya da kanserli lezyonlar sıklıkla görülmektedir. Kadınlar için en yaygın kanser türü olan meme kanseri aynı zamanda kanserden ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir (1,2,3). Özellikle benign sanılan lezyonların patolojik bulgularının ve seyrinin iyi bilinmesi ve aile öyküsünün iyi alınması çok önemlidir. Tanısal girişimlerin hemen başlatılması ve erken uygulanan tedavi yaklaşımları ile mortalite ve morbiditenin azaltılması söz konusudur. Kesin tanıya yönelik patolojik incelemelerde fibrokistik değişikliklerle birlikte epitelyal proliferasyon (prolifere hücre sayısı ile birlikte) ve atipik hiperplazinin iyi değerlendirilmesi ve hekimlerin bilgilendirilmesi hem hastanın prognozu hem de tedavinin başarısı açısından önemlidir. Atipi olsun veya olmasın proliferatif lezyonların yakın takipte olması gereklidir.

Kadınların bir sağlık kuruluşuna başvuru nedenleri arasında meme hastalıkları önemli bir yer tutar. Halen kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'i meme kanseri nedeniyle olmaktadır. Bu nedenle meme hastalıklarının teşhis, tedavi ve takipleri son derece önem kazanmıştır. Bu çalışmamızda meme kanserinin etyolojik faktörleri, memenin fibrokistik değişimi ve fibrokistik değişimin prekanseröz olup olmadığı araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOTLAR

Çalışmamızda 1997-2000 yılları arasında ülkemizin referans merkezlerinden biri olan Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul izni alındıktan sonra (karar numarası: 1998-03-4), genel cerrahi kliniklerinde meme kanseri tanısı ile opere edilen 47 hasta retrospektif olarak, aynı yıllarda memede kitle tanısı ile genel cerrahi kliniğine başvuran 250 hasta prospektif olarak çalışma kapsamına alındı.

Değerlendirilen tüm veriler hasta dosyaları, laboratuvar kayıtları ve patoloji raporlarından elde edildi. Çalışma grubunu oluşturan vakaların yaş ve cinsiyetleri, geliş şikayetleri, aile öyküleri, fizik ve laboratuvar inceleme bulguları, tanısal amaçla yapılan özel test ve girişimler ile verilen tedaviler hazırlanan bir forma kaydedildi. Sorgulanmayan veya eksik kaydedilen veriler 'bilinmiyor' olarak değerlendirildi. Diğer cerrahi kliniklerinden klinik bilgileri elde edilen hastaların patoloji raporları incelendi. Prospektif olarak değerlendirilen 250 vakada; fizik inceleme, ultrason (USG) ve mammografi tetkiklerini takiben saptanan kitleler; İİAB, eksizyonel biyopsi ve insizyonel biyopsi ile değerlendirildi. Lezyon çapının 3 cm'den büyük olduğu durumlarda insizyonel biyopsi, 3 cm'den küçük olduğu durumlarda ise eksizyonel biyopsi tercih edildi.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows (Statistical Package For Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde; Student's t testi ve Khi Kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Memede kitle tanısı ile başvuran 250 hastanın yaşları 25-73 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 37.2 idi ve prospektif çalışma grubundaki 250 hastanın tümüne meme biyopsisi yapıldı. 218 hastaya eksizyonel biyopsi, 28 hastaya insizyonel biyopsi, 2 hastaya İİAB, 2 hastaya USG eşliğinde işaretleme yöntemini takiben insizyonel biyopsi tekniği uygulandı. Hastalara biyopsi sonrası konulan kesin tanıları tablo 1'de verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların doku tanılarına göre dağılımı

Doku Tanısı	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Fibrokistik Değişiklik	207	82.8
Meme Ca	20	8
Fibroadenoma	19	7.6
Yağ Nekrozu	4	1.6
Toplam	250	100

Prospektif takip edilen 207 hastanın başvuru yakınmalarına göre; 107 hastada (%51.6) ağrı, 57 hastada (%27.5) memede kitle semptomu vardı ve kalan 43 hasta (%20.7) hormon replasman tedavisi alan, rutin kontrolleri için kliniğimize sevk edilen hastalardı.

Meme biyopsisi ile fibrokistik değişiklik tanısı alan (hücre proliferasyonu bulunan ve bulunmayan) toplam 207 hastanın dört yıllık izlemleri; mamografi (35 yaşın üzerindeki vakalarda) ve USG ile yapıldı. Fibrokistik değişikliğe sahip 2 hastaya, takiplerindeki mamografi sonucuna dayanarak USG eşliğinde iğne ile işaretleme yöntemi kullanılarak total kitle eksizyonu yapıldı. Bu 2 hastanın patolojik incelemesinde; hücre proliferasyonu tespit edilmiş olup, atipik hiperplaziye ve malign hücreye rastlanmadı, bu hastalar 6 aylık aralarla izleme alındı. İzlemede olan 207 hastada; dört yıllık süreçte malignite gelişimine rastlanmadı.

Cerrahi kliniklerinde opere edilerek meme kanseri tanısı alan ve çalışmamızda retrospektif inceleme grubuna dahil edilen 47 hastanın ortalama yaşı 50.74 olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grubu	N	%
<=30	1	2.13
31-40	13	27.66
41-50	9	19.15
51-60	9	19.15
61-70	12	25.53
>70	3	6.38
Toplam	47	100.00

İncelenen 47 kanseröz memede; kanserli bireylerin yaş ortalaması, non kanseröz bireylerden ($X=37.2$) daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Kanserlin memelere göre dağılımı incelendiğinde; sol memede 22 (%46.8), sağ memede 25 (%53.2) hastada lezyon görülmüştür. Kanserli ve non kanseröz bireylerde kadranlara göre dağılım Tablo 3'de görülmektedir. Gerek kanserli, gerekse non kanseröz bireylerde üst dış kadranın tutulumunun diğer kadranlardan daha yüksek oranda olduğu ($p<0.001$), diğer kadran oranlarının farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0.05$). Ayrıca kadran dağılımları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 3. Kanserli ve non-kanseröz bireylerde kadranlara göre dağılım

Kadran	Kanserli		Non-Kanseröz		P
	n	%	n	%	
Üst- dış kadran	26	55.32	106	51.21	$p<0.001$
Alt- dış kadran	9	19.15	45	21.74	$p<0.001$
Üst-iç kadran	7	14.89	40	19.32	$p<0.001$
Alt-iç kadran	2	4.26	10	4.83	$p<0.001$
Areola	3	6.38	6	2.90	$p<0.001$
Toplam	47	100.00	207	100.00	

Evrelere göre dağılım incelendiğinde; Evre 2b ve Evre3a'da diğer evrelere göre daha yüksek oranda birey bulunduğu tespit edilmiştir. Hastaların %80-85'inde ilk bulgu memede kitle, %6.38'inde ilk bulgu meme başında akıntı, %4.26'sında memede inflamasyon bulguları (meme derisinde kızarıklık, ödem, portakal kabuğu görünümü), %2.13'ünde tek taraflı meme başı ve areolada egzatiform lezyon olup bu yakınmalarla doktora başvurdukları görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4. Kanserli bireylerin preoperatif semptomlarına göre değerlendirilmesi

Preoperatif Semptomlar	n	%
Memede kitle	38	80.85
Memede ağrı	3	6.38
Meme başı akıntısı	3	6.38
Meme inflamasyon bulguları (meme derisinde kızarıklık, ödem, portakal kabuğu görünümü)	2	4.26
Meme başında ve areolada egzatiform lezyon	1	2.13

Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı alan 47 hastanın 30'unda (%63.83) beraberinde fibrokistik değişiklik rapor edildiği saptandı (Tablo 5). Bu hastalardan ikisi daha önce yapılan meme biyopsisi sonucunda fibrokistik değişiklik tanısı almıştı. Hastalardan her ikisinde de fibrokistik değişikliğe ait patoloji raporunda atipik hiperplazi bulunmamasına rağmen epitelial hiperplazi saptanmıştı. Olgulardan biri 1,5 yıl, diğeri 10 yıl sonra meme kanseri tanısı ile opere edilmişlerdi. Her iki grupta fibrokistik değişiklik görülme oranı karşılaştırıldığında non kanseröz bireylerde oran, kanserli bireylere göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 5. Kanserli ve non kanseröz bireylerde fibrokistik değişiklik görülme oranları

GRUP	Fibrokistik Değişiklik	
	Yok	Var
	n (%)	n (%)
Kanserli	17 (36.17)	30 (63.83)
Non Kanseröz	43 (17.20)	207 (8.80)

TARTIŞMA

Günümüzde toplumların sosyal, ekonomik ve kültürel yaşamındaki değişiklikler, koruyucu hekimlik ve temel sağlık hizmetlerine ağırlık verilmesi sonucunda; enfeksiyon ve beslenme bozukluklarına bağlı hastalıklar önemli derecede azalmıştır. Bunun sonucu olarak kanserler ağırlık kazanmış ve tanımlanabilen ve tedavi olanağı bulunan kanserlerin sayısı giderek artmıştır. Meme kanserleri de son yıllarda görülme sıklığı giderek artan ve kadınların yaşamını önemli ölçüde etkileyen hastalıklardan biridir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de son yıllarda yüksek oranlarda bulunan bu grubun takip ve tedavisi oldukça önemlidir. Çoğu kez meme ile ilgili yakınmalarının göz ardı edilmesi ve düzenli muayene yapılmaması tanıyı geciktirmekte, hatta bazen hastalar henüz tanı almadan, uzak metastazlarla doktora başvurmaktadır. Meme kanserlerinde tanı konmada gecikmenin hayatı tehdit eden sonuçlara yol açabileceği gibi, tedavi güçleşmekte ve tedavi sonrası yaşam süreleri kısalmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yürütülen yakın periyodik inceleme programları bu nedenle koruyucu hekimliğin bir parçası olarak sayılabilir (1).

Bu çalışma Ocak 1996-Ocak 2000 tarihleri arasında 'memede kitle' şikayeti ile kliniğimize (3. cerrahi kliniği) başvuran hastalar ile Ekim 1996-Ocak 2000 tarihleri arasında 1. 2. ve 3. cerrahi kliniklerinde postoperatif meme kanseri tanısı alan hastaların dosyaları incelenerek yapılmıştır. Bu hastaların değerlendirilmesi sonucunda meme kanserinin erken tanısı amaçlanmış olup, memenin fibrokistik değişikliğinin prekanseröz olup, olmadığı değerlendirilmiştir.

Prospektif çalışmaya alınan hastalar arasında toplam 207 fibrokistik değişiklik saptanmıştır. Retrospektif çalışmaya alınan postop meme kanseri tanısı alan hastaların tanı anında yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde sadece bir hasta (%2.13) 30 yaşın altında bulunmuştur. Aynı hastanın aile hikayesinde kız kardeşinde de meme kanseri tanısı ile mastektomi öyküsü mevcuttur. Lynch ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada meme kanserinin erken ortaya çıkışı ailesinde (anne ve kızkardeşler) meme kanseri olanlarda sık görülmektedir (2). Çalışmamız bu görüşü desteklemektedir. Meme kanseri 30 yaşından önce nadir olup bu yaşı izleyen yıllarda hızlı bir artış göstermektedir. Özellikle 40 yaşından sonra meme kanseri gelişme riski artmaktadır. Kanseröz bireylerde yapılan değerlendirmede yaş ortalaması 50.74 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu literatürle uyumlu bulunmuştur (3,4). Fibrokistik değişiklik

ise 20-50 yaş arasında sık olup çalışmamızdaki ortalama yaş 37.2 olarak saptanarak bir çok çalışma ile uyumlu bulunmuştur (2,5).

Meme kanserleri bazı herediter sendromlarla veya sistemik hastalıklarla birlikte görülebilir (2,6,7). Bazı çalışmalarda tiroid hastalıkları ile meme kanserleri arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Meme kanserli hastaların %10'unda geçirilmiş tiroid hastalığı vardır (7). Serimizde arasında meme kanseri ile birlikte dört olguda (%8.51) nodüler hiperplazik guatr, beş hastada (%8.91) myoma uteri saptanmıştır. Veriler literatür bulgularını desteklemektedir.

Hutter ve ark'nın yaptığı çalışmada incelenen 300 kanserli, 200 kansersiz memeli olgu karşılaştırıldığında; non kanseröz memelerde daha çok kiste rastlanmıştır (%53'e karşı %57) (5). Çalışmamızda da non kanseröz memelerde kanserli memelere göre fibrokistik değişiklik görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Yapılan iki ayrı çalışmada fibrokistik değişiklik ile metilksantin ve tütün kullanımı ile doğru orantılı korelasyon gösterilmiştir. Metilksantinlerin fosfodiesterazı etkileyerek siklik adenozin monofosfatın 5 adenozin monofosfata dönüşümünü ve siklik guanozin monofosfatın, 5 guanozin monofosfata dönüşümünü inhibe ederek artmış intranükleer monofosfatlar yoluyla kistik meme dokusunun proliferasyonu ile sonuçlanan protein kinazların stimülasyonuna neden olduğu bilinmektedir (8). Buna karşın bazı çalışmalar da ilişki gösterilmemiştir (9). Bizim çalışmamızda da fibrokistik değişiklikler ile metilksantin ve tütün kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır.

Memedeki fibrokistik değişikliklerin prekanseröz olup olmadığı halen tartışma konusudur. Yapılan pek çok çalışmada bu konu tartışılmış, ancak halen kesin bir fikir birliğine varılamamıştır (4,10-13). American Cancer Society tarafından kabul edilen bir bildirmede fibrokistik değişikliklerin prekanseröz lezyon olup olmadıklarına dair bazı kriterler belirlenmiştir (10,11). Buna göre;

Adenozis; sklerozis, apokrin metaplazi, makro veya mikro kist, duktal ektazi, fibroadenoma, fibrozis, hiperplazi (2'den fazla 4'den az epitelyal hücre değişimi), mastitis (inflamasyon) periduktal mastit, skuamöz metaplazi lezyonlarında hiç meme biyopsisi yapılmamış kadınlarla, meme biyopsisi yapılmış hastalar arasında risk artışı açısından hiç fark yoktur.

Hiperplazi (orta derecede veya florid); solid veya papiller, fibrovasküler çekirdekli papilloma lezyonlarında, hiç meme biyopsisi yapılmamış kadınlarla nazaran, meme biyopsisi yapılmış hastalarda hafif derecede (1.5-2 kat) risk artışı vardır.

Atipik hiperplazi; duktal veya lobüler karsinomanın bazı özelliklerini taşır, ancak yeterli değildir. Bu yüzden

'Borderline lezyonlar' denmektedir. Atipik hiperplazili kadınlarda kanser riski normal popülasyona göre orta derecede (beş kat) artmıştır (11).

Karsinoma insitu; atipik hiperplazinin son hali olarak kabul edilmiştir. Meme biyopsisinde karsinoma insitu tanısı konulmuş ve ileri tedavi verilmemiş hastalarda invaziv karsinoma riski biyopsi yapılmamış kadınlara nazaran 8-10 kat artmıştır (11).

İnvaziv karsinoma için risk grubunda olan kadınlar, insitu karsinoma için de risk grubunda kabul edilmiştir.

Günümüzde artan 'IMAGE DETECTED' biyopsilerin kullanımı ductal karsinoma in situ ve yüksek riskli proliferatif meme lezyonlarının teşhisini sağlamıştır (14). Kadınlardaki klinik meme değişiklikleri sıklıkla benignedir, yalnızca %3-%6 vakada kanser gelişir. Kompleks kistler %23-%31, papiller lezyonlar %16, radial skarlar %7 malignensi riski taşır (15).

Fibrokistik değişiklik ile meme kanseri ilişkisini araştıran pek çok çalışmaya dayalı konsensusa göre; atipik epitelyal hiperplazinin belirgin derecede artmış risk teşkil ettiği ancak tek başına meme kanseri gelişimine neden olabileceği görüşü için yeterli olmadığı sonucu çıkarılmıştır. Buna karşın fibrokistik değişikliğin proliferatif formunun meme kanserinin en erken morfolojik gösterimi olabileceği konusunda veriler bulunduğundan bu bulguların mevcut olduğu tüm kadınlar meme kanseri gelişimi için artmış risk kabul edilerek takip edilmelidir. Sonuçta atipik hiperplazi meme biyopsisi yapılan hastalarda meme kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğundan, bu kadınlar yakın takip ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile izlenmelidir (3,4,11-13). Fibrokistik hastalık tam olarak meme kanseri gelişiminde risk faktörü değildir. Basit kist proliferatif olmayan benign formda iken, atipili veya atipisiz ductal hiperplazili fibrokistik hastalık malign potansiyele sahiptir. Fibrokistik hastalık ve meme kanseri arasındaki bu ilişki karmaşıktır. Meme kitlelerinin uygun tanı ve tedavisi geleneksel yöntemler halen temeldir (16).

Meme kistlerinin prognozu altta yatan lezyonun etyolojisine bağlı olarak değişir. Kist katı bileşenler içermeyen ve aspirasyonla çözülen, basit meme kisti ise tamamen iyi huyludur. Kist katı bileşenlere sahipse veya aspirasyondan sonra tekrar ediyorsa bu durum altta yatan bir maligniteyi yansıtabilir (16). Atipik kistlerden gelen sıvının sitolojik bir değerlendirmesi olmalıdır (17). Cerrahi müdahale ultrasonda katı görünüme sahip olan veya sitopatolojik değerlendirme sonucunda atipik hücreler bulunan kistler için endikedir (18).

İncelemeye alınan vakalarımızda 207 fibrokistik değişikliğin hiçbirinde atipik hiperplazi saptanmazken iki hastada (%0.97) proliferatif özelliği olan lezyon saptanmıştır. Hastaların dört yıllık izlemi süresince malignite görülmemekle birlikte özellikle proliferatif lezyonu olan vakalar yakın gözlem altında olmuştur.

Literatür verileri incelendiğinde fibrokistik değişikliği bulunan hastalarda %30'a varan oranlarda epitelyal proliferasyon saptanırken çalışma grubumuzda bu oranın düşüklüğü dikkat çekici bir bulgudur. Bu sonuç patolojik spesmenlerde fibrokistik değişiklik saptandığında benign bir lezyon olarak yorumlanıp fibrokistik lezyona dair detaylı bilgi vermenin gerekli görülmemesi ile yorumlanabilir. Ancak bugüne kadar yapılan tüm çalışmalarda belirtildiği üzere epitelyal proliferasyon malignite riski taşıyacağından gerek hastaları izleyen hekimlerin, gerekse spesmenleri değerlendiren patoloğların bu konuda hassas ve dikkatli olmaları önerilmektedir.

Pek çok çalışmada proliferasyon veya atipik hiperplazi bulunmayan hastalardaki kistik değişikliklerin kanser riskini arttırmadığı bildirilmektedir, buna rağmen kanseröz lezyonu olan vakaların retrospektif incelenmesinde fibrokistik değişikliğin yüksek oranda görülmesi uyarıcı olmalıdır (19).

SONUÇ

Meme kistlerinin prognozu altta yatan lezyonun etiyojisine bağlı olarak değişir. Kist katı bileşenlere sahipse veya aspirasyondan sonra tekrar ediyorsa altta yatan malignite akla getirilmelidir.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: FGH, RÖ, Veri Toplama: FGH, Yazı Taslağı: FGH, RÖ, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: FGH, RÖ, Son Onay ve Sorumluluk: FGH, RÖ
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Budny BK, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(4):549–53. doi: 10.26444/aaem/75943.
- Lynch HT, Fusaro RM, Lynch J. Hereditary cancer in adults. *Cancer Detect Prev.* 1995;19(3):219-33.
- Dupont WD. Converting relative risks to absolute risks: a graphical approach. *Stat Med.* 1989;8(6):641-51. doi: 10.1002/sim.4780080603.
- Khurana KK, Loosmann A, Numann PJ, Khan SA. Prophylactic mastectomy: pathologic findings in high-risk patients. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(3):378-81. doi: 10.5858/2000-124-0378-PMPFIH.
- Hutter RVP, Albores-SJ, Anderson E, et al. Is 'fibrocystic disease' of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med.* 1986 Mar;110(3):171-3.
- Libson S, Lippman M. A review of clinical aspects of breast cancer. *Int Rev Psychiatry.* 2014;26(1):4-15. doi: 10.3109/09540261.2013.852971.
- Dong L, Lu J, Zhao B, Wang W, Zhao Y. Review of the possible association between thyroid and breast carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2018;16:130. doi: 10.1186/s12957-018-1436-0.
- Allen SS, Froberg DG. The effect of decreased caffeine consumption on benign proliferative breast disease: a randomized clinical trial. *Surgery.* 1987;101(6):720-30.
- Lubin F, Ron E, Wax Y, Black M, Funaro M, Shitrit A. A case-control study of caffeine and methylxanthines in benign breast disease. *JAMA.* 1985;253:2388-92.
- Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol.* 1992;23(10):1095-7. doi: 10.1016/0046-8177(92)90026-y.
- Haagensen DE Jr. Is cystic disease related to breast cancer? *Am J Surg Pathol.* 1991;15(7):687-94. doi: 10.1097/0000478-199107000-00010.
- Bodian CA. Some limitations on studies about the relation between gross cystic disease and risk of subsequent breast cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;586:259-65. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb17814.x.
- Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer.* 1993; 71(4):1258-65.
- Masood S, Rosa M. Borderline breast lesions: diagnostic challenges and clinical implications. *Adv Anat Pathol.* 201;18(3):190-8. doi: 10.1097/PAP.0b013e31821698cc.
- Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(33-34):565-574. doi: 10.3238/arztebl.2019.0565.
- De León Antoni E. Es la enfermedad fibrocística precancerosa? Is fibrocystic disease precancerous? *Bol Asoc Med. P R.* 1989;81(11):451-4.
- Miner N, Meng K. Mammographic architectural distortion caused by cyst aspiration. *Acta Radiol Open.* 2019;8(6) 1–4. doi: 10.1177/2058460119859353.
- Youlten DR, Baade PD, Walker R, Pyke CM, Roder DM, Aitken JF. Breast Cancer Incidence and Survival Among Young Females in Queensland, Australia. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2020 Jun;9(3):402-9. doi: 10.1089/jayao.2019.0119.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-48. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.

Servikal sitoloji anormalliğinde human papilloma virus ile endoservikal örnekleme prevalansının araştırılması-vaka kontrol çalışması

Investigation of the prevalence of human papilloma virus and endocervical sampling in cervical cytology abnormalities-case control study

Burcu Bıçakçı¹, İsa Kaplan², Emre Zafer³

¹Medinova Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Aydın, Türkiye

²Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

³Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

İletişim: İsa Kaplan

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

e-mail: isakaplan_48@hotmail.com

ORCID ID:

BB 0000-0002-8717-3507

İK 0000-0002-0861-319X

EZ 0000-0001-9262-2947

Gönderim Tarihi: 12 Haziran 2022, **Kabul Tarihi:** 30 Ağustos 2022

ÖZET

Amaç: Servikal kanser dördüncü sıklıkta görülen ve önlenebilir bir kanserdir. Bu nedenle birçok tarama programı geliştirilmiştir. Çalışmamızda anormal servikal sitolojide anormal endoservikal patoloji ve Human Papilloma Virus (HPV) prevalansını ve endoservikal örnekleme öneminin saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metodlar: Çalışmamız Ocak 2013 ve Nisan 2016 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesinde yapılmıştır. Çalışmamız HPV DNA bakılmış ve endoservikal küretaj ile örneklem yapılmış hastalar üzerinde yapılmıştır. Servikal sitoloji anormalliği olan 215 hasta ile 175 kontrol grubu mevcuttur. Servikal sitoloji Bethesda 2001 sınıflandırma sistemine göre yorumlanmıştır. İstatistiksel analiz SPSS 22.0 for Windows programı ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 390 hasta üzerinde yapılmıştır. 215 (%55) hastada anormal Pap smear, 175 (%45) hastada normal Pap smear saptanmıştır. Olguların ortalama yaşı 45.5±9'dur. Anormal Pap smearli olgularda HPV pozitifliği prevalansı %68.8, endoservikal örneklem patoloji prevalansı %40 olarak saptandı. Kontrol grubunda HPV pozitifliği prevalansı %53.7 idi. Endoservikal örneklem sonucu anormal olan hastaların prevalansı %2.8 idi. Anormal smear sitolojisi ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.002). Servikal sitoloji anormalliği ile anormal endoservikal örnekleme patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0.001). Servikal sitoloji anormalliğinin derecesi arttıkça endoservikal örneklem anormallikleri ve HPV DNA pozitifliğinin sıklığında artma olduğu görüldü (p=0.002).

Sonuç: HPV pozitifliği servikal sitoloji anormalliği ile ilişkili bulunmuştur. Anormal servikal sitoloji ile anormal endoservikal patoloji arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Servikal sitoloji anormalliğinin derecesi arttıkça endoservikal örneklem anormallikleri ve HPV DNA pozitifliğinin sıklığında artma olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Anormal smear, endoservikal örnekleme, HPV, serviks kanseri

SUMMARY

Aim: Cervical cancer is the fourth most common cancer and is preventable. Therefore, many screening programs have been developed. In our study, we aimed to determine the prevalence of abnormal endocervical pathology and Human Papilloma Virus (HPV) in abnormal cervical cytology, and the importance of endocervical sampling.

Material and Methods: Our study was carried out at Aydın Adnan Menderes University Hospital between January 2013 and April 2016. Our study was carried out on patients whose HPV DNA was examined and sampled by endocervical curettage. There were 215 patients with cervical cytology abnormalities and 175 controls. Cervical cytology was interpreted according to the Bethesda 2001 classification system. Statistical analysis was done with SPSS 22.0 for Windows program.

Results: Our study was conducted on 390 patients. Abnormal Pap smear was found in 215 (55%) patients, and normal Pap smear was found in 175 (45%) patients. The mean age of the cases was 45.5±9 years. The prevalence of HPV positivity in cases with abnormal Pap smear was 68.8%, and the prevalence of endocervical sample pathology was 40%. The prevalence of HPV positivity in the control group was 53.7%. The prevalence of patients with abnormal endocervical sampling results was 2.8%. A statistically significant correlation was found between abnormal smear cytology and HPV DNA positivity (p=0.002). A statistically significant correlation was found between cervical cytology abnormality and abnormal endocervical sampling pathology results (p<0.001). As the degree of cervical cytology abnormality increased, it was observed that the frequency of endocervical sample abnormalities and HPV DNA positivity increased (p=0.002).

Conclusion: HPV positivity was found to be associated with cervical cytology abnormality. A significant correlation was found between abnormal cervical cytology and abnormal endocervical pathology. As the degree of cervical cytology abnormality increased, it was determined that the frequency of endocervical sample abnormalities and HPV DNA positivity increased.

Keywords: Abnormal smear, cervical cancer, endocervical sampling, HPV

GİRİŞ

Serviks kanserinin görülme oranı yaklaşık %3 civarındadır. Bu oran gelişmekte olan ülkelerde daha fazladır. Serviks kanseri ağırlıklı olarak gelişmekte olan ülkelerin hastalığıdır (1-3). Tüm dünya genelinde ise kadınlarda görülen en sık dördüncü kanserdir (4). Dünya genelinde yılda 529.828 yeni tanı almış olan serviks kanseri vakası olduğu düşünülmektedir (5). Servikal neoplaziler sıklıkla 30 yaş ve üstü kadınların hastalığı olarak bilinir. Dünya genelinde mortalite insidansı ise %52'dir. Serviks kanseri yılda ortalama olarak 275.000 kişinin ölümüne yol açmaktadır (4). T.C. Sağlık Bakanlığı datalarına bakacak olursak 2013 senesinde servikal kanserinin ülkemizde görülme insidansı 100.000'de 4'tür. Türkiye'de kadınlarda görülen en sık 9. kanserdir (6). Serviks kanserinin erken teşhisi ise günümüzde tarama testleri ile mümkündür. Serviks anatomik olarak ulaşılması gayet kolay olan bir organdır. Bu sebeple serviksin muayenesi gayet kolaydır. Basit bir jinekolojik muayene esnasında alınacak Pap smear ile lezyonların preinvaziv dönemde saptanması ise taramadaki en önemli avantajdır. Bu sebeple erken teşhise uygun ve teoride ise neredeyse %100'e yakın önlenilebilir bir hastalıktır. İnvaziv kanserin insidans ve mortalitesinde önemli derecede azalma sağlayan servikal kanserin tarama yöntemleri, risk altında olan hastalarda ağırlıklı olmak üzere toplum genelinde düzenli aralıklarla yapılmalıdır. Tarama testlerinde anormallik saptanan hastalar ise daha ileri bir inceleme için endikasyonlar çerçevesinde gerekli tedaviler için özelleşmiş merkezlere refere edilmelidir. Tarama testlerindeki esas amaç ise servikal intraepitelial neoplazi (CIN) olarak adlandırılan prekanseröz servikal lezyonları tespit ve tedavi etmektir. Aynı zamanda büyük bir cerrahi operasyon gerekmeden basit tedavi yöntemleriyle invaziv servikal kanser sonucu oluşabilecek morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Serviks kanseri taramasındaki son değişiklikler servikal karsinogenezis hakkında gelişen son literatür bilgilerini yansıtmaktadır (1,2,5).

Bu çalışmamızda servikal smear tarama sonucunda anormallik saptanan hastalarda anormal endoservikal küretaj (ECC) ve onkojenik human papilloma virüs (HPV) tiplerinin prevalansını araştırmayı amaçlamaktayız.

MATERYAL VE METOTLAR

Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışma Ocak 2013 ile Nisan 2016 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi hastanesinde yapılmıştır.

Araştırma Evren ve Örneklemi

Çalışmamız vaka kontrol çalışması olup iki grup olarak tasarlanmıştır. 20 yaş ve üzerinde, histerektomi operasyonu geçirmemiş, gebelik dışlanmış, DES maruziyeti öyküsü olmayan, anormal Pap smear sonucu olan, HPV pozitifliği saptanan ve endoservikal örnekleme=küretaj (ECC) işlemi yapılmış hastalar çalışma grubu olarak alınmıştır. 20 yaş ve

üzerinde, histerektomi operasyonu geçirmemiş, gebelik dışlanmış, DES maruziyeti öyküsü olmayan, normal Pap smear sonucu olan hastalar ise kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışma grubunda 215 ve kontrol grubunda 175 hastamız vardır. Her iki grupta aynı risk faktörleri açısından tek tek değerlendirilmiştir. Tüm hastalar HPV pozitifliği durumu, HPV pozitif olanlarda ise yüksek riskli HPV pozitifliği ve anormal endoservikal örnekleme sonucu prevalansı güncel literatürlerle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Hastaların tüm smear sonuçları (Konvansiyonel ve likid bazlı=thin prep) Bethesda 2001 sistemine göre değerlendirilmiştir. Bazı değişiklikler yapılarak 2001'de yeniden düzenlenen Bethesda yöntemine göre raporda örnek tipi, örnek yeterliliği, genel sınıflandırma, yapıldıysa ek testler (HPV DNA), yorum/sonuçlar ve öneriler bulunmaktadır. Ayrıca benign değişikliklerden (spesifik enfeksiyonlar, endometriyal hücre varlığı) söz edilmesi önerilmektedir. Yine 2001 Bethesda sınıflamasında servikal lezyonlar ASC: Atipik skuamöz hücreler, ASC-US: Atypical squamous cells undetermined significance=Atipik skuamöz hücreler önemi belirlenememiş, ASC-H: Atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion=Atipik skuamöz hücreler yüksek dereceli intraepitelial lezyon ekarte edilememektedir, LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon, HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon, AGC: Atipik Glandüler Hücreler, AGC-NOS: Atypical Glandular Cells, Not Otherwise Specified= Başka şekilde belirtilmeyen endoservikal veya endometriyal kaynaklı atipik glandüler hücre, AGC-"Favor neoplasia": Neoplaziye benzeyen endoservikal veya endometriyal kaynaklı atipik glandüler hücre, AIN: Adenocarcinoma in situ=Adenokarsinom insitu, Adenokarsinom ve endometriyal hücreler, 40 yaş ve üzeri kadınlarda yapılmış ise ek testler olarak sınıflandırılmaktadır. ECC alım şekline göre küretaj ve brush tekniği ayırt edilmeksizin çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm endoservikal örneklemeler hastanemiz bünyesinde mevcut patoloji kliniğince değerlendirilmiştir. HPV DNA taramasında Polymerase Chain Reaction (PCR) yöntemi kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken değişkenlerin analizinde for Windows SPSS 22.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu hassaslığı daha yüksek ve daha güçlü olan Shapiro Wilk Testi ile varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için Spearman's Rho testi kullanıldı. Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki nedenselliği matamatiksel model şeklinde ortaya koyabilmek için Linear Regression analizi Forward Stepwise metodu ile verilere dönüşüm uygulanarak test edilmiştir. Nicel değişkenler tablolarda ortalama±std. (standart sapma) ve medyan range (maximum-minimum), kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.02.2016 Tarih ve 53043469/050.04-87 sayılı onayı alınmıştır. Bu çalışmalarda Helsinki bildirgesi ilkeleri'ne uyulmuştur. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma 505 hasta üzerinde kurgulanmıştır. Fakat verileri eksik olan hastalar çalışmadan çıkartıldığında değerlendirilen olgu sayısı ise 390'dır. Çalışma 390 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda anormal Pap smear sonucuna sahip hasta sayısı 215 (%55)'tir. Normal Pap smear sonucuna sahip hasta sayısı ise 175 (%45) olarak saptanmıştır. Olguların yaşları 24 ile 69 arasında değişmektedir. Olguların yaş ortalaması ise 45.5(±9)'dur. Olguların parite sayıları ise 0 ile 8 arasında değişmektedir. Olguların ortalama paritesi ise 2.2'dir. Olguların ilk cinsel ilişki yaşı 11-41 yaş arasındadır. Olguların ortalama cinsel ilişki yaşı ise 20'dir. HPV DNA hastalarımızın %62'sinde pozitif olarak saptanmıştır. HPV alt tipleri incelendiğinde hastalarımızın %27.6'sında HPV 16 pozitif, %4.8'inde HPV 18 pozitif, %1.8'inde HPV 16-18 pozitif ve %27.6'sında diğer HPV tipleri pozitif olarak saptanmıştır. Anormal endoservikal örnekleme sonucu olan olgularımız populasyonun %23.3 oranında saptanmıştır. ASCUS tanısı olan 116 (%29.79) hasta saptanmıştır. ASCUS tanılı hastalar ise anormal servikal sitolojili sonucu olan hastalar arasında %53.9 oranında bir prevalansa sahiptir. LSIL tanısı olan 81 (%20.7) hasta saptanmıştır. LSIL tanılı hastalar anormal servikal sitolojili hastalar arasında %37.6 prevalansa sahiptir. ASC-H tanısı olan 3 (%0.76) hasta saptanmıştır. ASC-H tanısı olan hastalar anormal servikal sitoloji tanılı hastalar içinde %1.39 prevalansa sahiptir. HSIL tanısı olan 10 (%2.5) hasta saptanmıştır. HGSIL tanısı olan hastalar anormal servikal sitoloji tanılı hastalar içinde %4.6 prevalansa sahiptir. AGC tanısı olan 5 (%1.2) hasta saptanmıştır. AGC tanılı hastalar anormal servikal sitoloji tanılı hastalar arasında %2.3'lük bir orana sahiptir. Kontrol grubu hastaların yaşları 24-69 arasında değişmektedir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 45'dir. Kontrol grubunu normal smear sonucuna sahip 175 hasta oluşturmuştur. Kontrol grubu hastalarda ise HPV pozitifliği prevalansı %53.7 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda HPV pozitif hastaların %44'ünü HPV 16, %9.3'ünü HPV 18, %3.2'sini HPV 16-18 ve %43'ünü ise diğer HPV tipleri oluşturmaktadır. Anormal endoservikal örnekleme patoloji prevalansı %2.8 olarak saptanmıştır. Hastaların genel özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Genel özellikler	N (%)
Smear Sonuçları	
Anormal	215 (55)
Normal	175 (45)
HPV Prevalansı	
HPV Pozitif	242 (62)
HPV Negatif	148 (38)
HPV Tip Prevalansı	
HPV 16	108 (27.6)
HPV 18	19 (4.8)
HPV 16+HPV 18 +	7 (1.8)
HPV Diğer	108 (27.6)
ECC Sonuçları	
Normal	299 (76.7)
Anormal	91 (23.3)
Yaş Ortalaması	45±9.07
Parite	
0	34 (8.7)
1-2	221 (56.7)
3 ve üzeri	135 (34.6)
Cinsel İlişki Yaşları	
17 Yaş ve altı	98 (27.4)
17 Yaş üzeri	259 (72.5)

*HPV: Human Papilloma Virüs, ECC: Endoservikal Küretaj

Servikal smear sonucu anormalliğinde en sık risk faktörü olan HPV DNA pozitifliğini değerlendirirken hastalar HPV DNA pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup ki-kare yöntemi ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.002) (%95 güven aralığında, Ki-kare testi). HPV DNA ile servikal smear sonucu anormalliği arasındaki ilişki tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Servikal sitoloji anormalliği ile HPV DNA arası ilişki

HPV	Grup N(%)		Toplam N(%)	p
	Smear Normal	Smear Anormal		
Pozitif	94 (53.7)	148 (68.8)	242 (62)	0.002*
Negatif	81 (46.3)	67 (31.2)	148 (38)	
Toplam	175 (100)	215 (100)	390 (100)	

*HPV: Human Papilloma Virüs, †Ki-Kare testi,%95 güven aralığında P<0.05 anlamlı

Tüm gruplarda servikal sitoloji anormalliğinin tipine göre HPV DNA varlığı ile ilişkisi ki-kare ile analiz yapıldığında smear patolojik tanı tipleri ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.001) (%95 güven aralığında, Ki-kare testi). Tablo 3'de servikal sitoloji tanı tipleri ile HPV pozitifliği arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 3. Servikal sitoloji anormalliği tipleri ile HPV DNA ilişkisi

Smear Tanı Tipi	HPV DNA		Toplam N (%)	p
	Pozitif N (%)	Negatif N (%)		
Normal Smear	94 (38.9)	81 (54.7)	175 (44.8)	0.001†
ASCUS	69 (28.5)	47 (31.8)	116 (29.7)	
LSIL	63 (26)	18 (12.2)	81 (20.8)	
ASC-H	3 (1.2)	0 (0)	3 (0.8)	
HGSIL	8 (3.3)	2 (1.3)	10 (2.6)	
AGC	5 (2.1)	0 (0)	5 (1.3)	
Toplam	242 (100)	148 (100)	390 (100)	

*HPV: Human Papilloma Virüs, ASCUS: Atipik skuamöz hücreler önemi belirlenememiş, ASC-H: Atipik skuamöz hücreler yüksek dereceli intraepitelial lezyon ekarte edilememektedir, LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon, HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon, AGC: Atipik glandüler hücreler †Ki-Kare testi %95 güven aralığında P<0.05 anlamlı

Servikal sitoloji anormallikleri olan hastalarda bakılan ECC patoloji anormallikleri arasındaki ilişki ki-kare yöntemiyle karşılaştırıldığı zaman iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p < 0.001$) (%95 güven aralığında, Ki-kare testi). Tablo 4'de servikal sitoloji anormallığı ile ECC arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4. Servikal sitoloji anormallığı ile ECC patolojik tanı arasında ilişki

ECC Sonucu	Grup N(%)		Toplam N(%)	p
	Smear Sonucu	Smear Sonucu		
	Normal	Anormal		
Normal	170 (97.1)	129 (60)	299 (76.7)	0.001*
Anormal	5 (2.9)	86 (40)	91 (23.3)	
Toplam	175 (100)	215 (100)	390 (100)	

*ECC: Endoservikal Küretaj, †Ki-Kare testi, %95 güven aralığında $P < 0.05$ anlamlı

ECC patolojik tanısı olan hastalarda HPV DNA ile ECC patolojik tanı arasındaki ilişkiye bakıldığı zaman istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.001$) (%95 güven aralığında, Ki-kare testi). Tablo 5'de ECC Patolojik tanısı ile HPV DNA arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 5. ECC patolojik tanı ile HPV DNA arasındaki ilişki

ECC Sonucu	Grup N(%)		Toplam N(%)	p
	HPV Pozitif	HPV Negatif		
Normal	131 (88.5)	168 (69.4)	299 (76.7)	0.001*
Anormal	17 (11.5)	74 (30.6)	91 (23.3)	
Toplam	148 (100)	242 (100)	390 (100)	

*ECC: Endoservikal Küretaj, †Ki-Kare testi, %95 güven aralığında $P < 0.05$ anlamlı

TARTIŞMA

Servikal kanser sık görülen ve kadınlarda önemli bir kanser türüdür. Erken tanı ise servikal kanserde mümkündür. Bu sebeple çalışmamızda servikal sitoloji sonuçları, HPV DNA pozitifliği ve ECC patolojik tanı anormalliklerinin prevalansına bakılmıştır. Servikal kanserin toplum taramasında klinisyenlere yol gösterecek belirteçlere çalışmamızda ağırlık verilmiştir. Yapılmış farklı çalışmalara baktığımız zaman HPV DNA pozitifliği ile servikal kanser gelişmesi arasındaki ilişki %96-99 oranında ispat edilmiştir (5,7). Servikal lezyonun ortaya çıkması için HPV'nin olması gerektiği fakat bunun tek başına yeterli ve anlamlı olmadığı bilinmektedir (8). Servikste persiste devam etmeyen HPV enfeksiyonları servikal preinvasiv ve invaziv lezyonlara yol açmamaktadır. Lezyon gelişimi için HPV'nin servikste persiste kalması gerektiği aşıkardır (9). ABD Hastalıkları Kontrol Etme ve Önleme Merkezi (CDC) verilerine göre cinsel olarak aktif olan kişilerin neredeyse en az yarısının hayatları boyunca en az bir kez HPV enfeksiyonunu geçirdiği belirtilmiştir. Yine CDC kadınların neredeyse en az %80 civarının 50 yaşına varıncaya kadar HPV enfeksiyonunu

taşıdığını ve cinsel partnerine bulaştırdığını tahmin etmektedir. ABD'de yapılan epidemiyolojik araştırmalarda ise kişilerin %10'unda aktif HPV enfeksiyonunun varlığı, %4'ünde ise servikal sitoloji anormalliklere neden olan bir enfeksiyonun varlığı ve %1'inde ise anogenital siğillere yol açan HPV enfeksiyonunun olduğu tahmin edilmektedir (10). Çalışmalarda ise smear sonucunda ASCUS prevalansı %4.3, LSIL prevalansı % 2.4, ASC-H prevalansı %0.27-0.6, HSIL prevalansı %0.7 ve AGUS prevalansı %0.4 olarak bildirilmiştir (11,12). LSIL saptanan hastalarda %76 oranlarına varan bir HPV DNA pozitifliği saptanmıştır. HPV alt tiplerinden ise en sık HPV 16'nın pozitifliği bildirilmiştir (11,12). Polat ve arkadaşlarının yaşları 19-65 arasında değişen 500 hasta üzerinde yaptıkları HPV DNA pozitifliği ile anormal servikal sitoloji prevalansına yönelik yaptıkları bir çalışmada ise %10 menapoz saptanan popülasyon da servikal sitoloji anormallığı prevalansı %23 saptanmıştır. Aynı toplumda HPV DNA pozitifliği prevalansı %23 olarak bulunmuştur. Servikal sitoloji anormallığı olan hastalarda ise HPV DNA saptanma oranı %36 olarak tespit edilmiştir. %9.6 ASCUS prevalansı, %10.6 LSIL prevalansı ve %2.4 HSIL prevalansı saptanmıştır. Servikal sitoloji anormallikleri olan hastalar arasında %43 ASCUS, %46 LSIL ve %11 HSIL sıklığı saptanmıştır. ASCUS'da %21 HPV DNA pozitifliği, LSIL'da %51 HPV DNA pozitifliği, HSIL'da %60 HPV DNA pozitifliği olduğu görülmüştür. Servikal sitolojisi normal olan hastalarda ise %20 oranında HPV DNA pozitifliği rapor edilmiştir. Her iki hasta grubunda (normal servikal sitoloji ve anormal servikal sitolojisi olanlar) en sık HPV 16 pozitifliği görülmüştür (13). Sabit ve arkadaşları 2009 ile 2010 yıllarında 28 ile 50 yaş arasında üreme çağındaki 615 kadın hastanın HPV DNA sonuçlarını ve servikal smear sitoloji sonuçlarını karşılaştırmışlardır. HPV DNA pozitifliği prevalansını %4 olarak bulmuşlardır. Anormal Pap smear sitoloji prevalansını ise %6.6 olarak bulmuşlardır. Çalışma sonucunda sitolojik anormalliklerin prevalansı sıra ile %5.6 ASCUS, %0.6 LSIL, %0.6 HSIL ve %0.6 AGC olarak bulunmuştur (14). İnal ve arkadaşlarının 2002 ile 2005 yıllarında 26 ile 43 yaş arası üreme çağındaki 1953 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada HPV prevalansı ve servikal intraepitelyal neoplazi birlikteliği değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda ise HPV pozitifliği prevalansı %2.4 olarak bulmuşlardır (15). Abike ve arkadaşları 2008 ile 2011 yıllarında 2161 hastayı içeren bir çalışma yapmışlardır. HPV prevalansını, HPV subtiplerini ve HPV ile servikal displazi ilişkisini değerlendirmişlerdir. Servikal Pap smear sonuçlarının %86.8'i normal sitoloji olarak bildirilmiştir. Çalışmada anormal servikal sitoloji prevalansı %13.2 olarak bildirilmiştir. %8.7 ASCUS, %3 LSIL ve %1.5 HSIL prevalansları bildirilmiştir. HPV DNA pozitifliği prevalansı %12.6 olarak bildirilmiştir. ASCUS tanısı olanlarda HPV pozitifliği %60 iken LSIL tanısı olanlarda %79, HSIL tanısı olanlarda ise %92 oranında bildirilmiştir. Normal Pap smear sitolojili hastalarda ise HPV DNA pozitifliği %8.1 olarak bildirilmiştir. %5 oran ile en sık HPV 6 subtipi pozitifliği görülmüştür. HPV 18 pozitifliği insidansı %2.9, HPV 16 pozitifliği insidansı %2.4 olarak saptanmıştır. HPV DNA pozitifliğinin yaşla insidansı karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir istatistiksel ilişki

bulunmamıştır (16). ALTS çalışmasında ise LSIL tanılı grupta yüksek riskli HPV DNA saptanma oranı %83 olarak rapor edilmiştir (5). Sotrios ve arkadaşlarının yapmış olduğu sitolojik ve histolojik tanı ile birlikte HPV DNA pozitifliğinin PCR ve aynı zamanda Hybride Capture 2 test ile karşılaştırması ile ilgili çalışmasında 1270 olgu değerlendirilmiştir. Değerlendirilen olguların %19'unda servikal sitoloji anormalliği saptanmıştır. ASCUS, LSIL ve HSIL prevalansları sırasıyla %8, %9.4 ve %0.8 olarak bulunmuştur. HPV DNA prevalansı PCR ile bakıldığı zaman %31, HC2 testi bakıldığı zaman ise %20.4 olarak bulunmuştur. Normal servikal sitolojiye sahip hastalarda HPV prevalansı ise HC2 testi ile bakıldığı zaman %10, PCR ile bakıldığı zaman %17 olarak bulunmuştur. Her iki yöntemde de en sık HPV 16 saptanmıştır (17). Uluslararası Kanser Araştırma ajansının (IARC) 2002 yılında 1561 servikal kanser tanısı olan ve 292 in situ servikal neoplazi tanısı olan hasta üzerinde bir çalışma yapmıştır. Çalışmaya 1916 kontrol grubu alınmıştır. Multisentrik bir vaka kontrol çalışması yapılmıştır. Servikal kanserli kadınların %94'ünde HPV DNA pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca in situ servikal kanserli hastaların ise %72'sinde HPV DNA pozitifliği görülmüştür. Servikal sitoloji sonucunda malignite olamayan kontrol grubunda ise HPV DNA pozitifliğinin prevalansı %13 olarak bulunmuştur (18). Rivera M ve arkadaşlarının normal servikal Pap smear sitolojili kadınlarda HPV DNA pozitifliği prevalansını değerlendirdiği çalışmasında HPV DNA pozitifliği prevalansı %23.5 olarak bulunmuştur. Otuz yaş altı kadınlarda HPV prevalansı %38 saptanırken 60 yaş civarlarına geldikçe bu oran %11'lere düşmüştür. Fakat yaş ile HPV DNA arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p=0.379$) (19). Angela ve arkadaşlarının Portekiz'de CLEOPATRE isimli çalışmalarında ise 2326 hasta irdelenmiştir. Çalışmada HPV DNA prevalansı %19.4 olarak bulunmuştur. HPV pozitifliğinin pik yaptığı yaş grubu ise 18 ile 24 yaş grubu olarak bulunmuştur. HPV pozitifliği ile servikal sitoloji anormalliği arasında ise istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.001$) (20). Çalışmamızda normal servikal sitolojiye sahip hastalarda HPV pozitifliği prevalansı %53.7 olarak bulunmuştur. Servikal sitoloji anormalliği olan hastalarda ise %68.8 olarak bulunmuştur. Her iki grup HPV DNA açısından karşılaştırıldığı zaman HPV pozitifliği ile servikal sitoloji anormalliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.002$). Çalışmamızda %29.7 ASCUS, %20.7 LSIL, %0.76 ASC-H, %2.5 HGSIL ve %1.2 AGC prevalansı saptanmıştır. Anormal servikal sitoloji tanısı olan hasta grubunda %53.9 ASCUS, %37.6 LSIL, %1.39 ASC-H, %4.6 HGSIL ve %2.3 AGC prevalansı saptanmıştır. HPV DNA pozitifliği prevalansı %62.1 olarak saptanmıştır. HPV alt tip oranları HPV 16 %27.6, HPV 18 %4.8, HPV 16-18 prevalansı %1.8 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak servikal sitoloji anormalliği ile HPV DNA pozitifliği ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$). ECC ile ilgili yapılmış çok fazla çalışma olmamasına rağmen ACOG, ACP ve ASCCP gibi dernekler servikal kanser taramalarında kullanımını önermektedirler. ECC örnekleme sitolojik ve HPV DNA taramalarında ortaya çıkabilecek yanlış negatif sonuçlarda azalmaya faydası olacağına ilişkin veriler

mevcuttur (21). Buna karşın yapılmış bazı çalışmalarda ECC yapılmasının gereksiz olduğu savunulmuştur (22). ABD'de Baylor Üniversitesinde yapılmış bir çalışmada servikal intraepitelyal neoplazilerin yönetiminde anormal servikal sitoloji ve endoservikal örnekleme değerlendirilmiştir. Çalışmada 2100 hastanın kolposkopi sonuçları, servikal biyopsi ve ECC sonuçları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Olguların %87'sinde ECC sonucu normal olarak bulunmuştur. Kolposkopisi yetersiz olarak raporlanan kadınların %33'ünde, yeterli olarak raporlanan hastaların ise %10'unda ECC anormalliğine rastlanmıştır. Servikal biyopsi sonucu negatif gelen hastaların %21'inde ECC anormalliği saptanmıştır. Hastaların yaşına bağlı artmış anormal ECC sonuçlarında bariz bir artış görülmüştür. Ektoservikal hastalık için ECC'nin %86 gibi yüksek pozitif prediktif değeri olduğu görülmüştür. Aynı zamanda ECC'nin endoservikal hastalık için %90 gibi yüksek bir negatif prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır. ECC kullanımının, rutin kolposkopi ve biyopsi ile gözden kaçan hastalıkların saptanmasında yardımcı olacağına değinilmiştir. Yine ECC'nin endoservikal hastalıktan çok ektoservikal hastalığı saptamada daha yararlı olduğu çalışma sonucunda belirtilmiştir (23). Türkiye'de Deha ve arkadaşları 2013'de ECC ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Minimal servikal sitoloji anormalliklerinde kolposkopik muayenenin normal ve yeterli olarak raporlandığı olgularda ECC'nin yeri ve önemini değerlendirmişlerdir. Kolposkopiyle değerlendirilen 951 kadın retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 510 kişide ASCUS ve LSIL saptanmıştır. ECC sonucunda ASCUS tanılı hastalarda %3.2, LSIL tanılı hastalarda ise %3.7 oranında endoservikal patoloji sonucunda anormallik saptanmıştır (24). Çalışmamızda ise servikal sitolojisi anormalliği olan hastalarda ECC patoloji anormalliği prevalansı %40 olarak bulunmuştur. Servikal sitoloji anormalliği ile anormal ECC sonuçları arasındaki anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). ASCUS tanısı olan hastalarda %41.3, LSIL tanısı olan hastalarda %34.5, ASC-H tanısı olan hastalarda %66, HSIL tanısı olan hastalarda %60, AGC tanısı olan hastalarda ise %40 oranında ECC anormallikleri saptanmıştır. Kontrol grubunda anormal ECC patoloji prevalansı %2.8 olarak saptanmıştır. HPV DNA pozitifliği ile anormal ECC patoloji sonuçları karşılaştırıldığında HPV pozitifliği ile ECC sonuç anormalliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Çalışmamızın sonuçları güncel literatür ile uyumludur.

SONUÇ

HPV DNA pozitifliği ile servikal sitoloji anormalliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Servikal sitoloji anormalliği ile anormal ECC sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Servikal sitoloji anormalliğinin derecesi arttıkça ECC patolojik tanı ve HPV pozitifliğinde artma olduğu bulunmuştur.

Yazar Katkıları: alıştırma Konsepti/Tasarımı: BB,İK,EZ, Veri Toplama: BB,İK,EZ, Yazı Taslağı: BB,İK,EZ, İçeriğın Eleştirilme İncelemesi: BB,İK,EZ, Son Onay ve Sorumluluk: BB,İK,EZ.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar bu çalışırma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sawaya GF, Smith-McCune K. Cervical Cancer Screening. *Obstet Gynecol.* 2016;127(3):459-67. doi: 10.1097/AOG.0000000000001136. PMID: 26855089; PMCID: PMC6585413.
2. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health.* 2019;9(4):217-22. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001. PMID: 31854162; PMCID: PMC7310786.
3. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(1):1-17. doi: 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003. PMID: 12525422; PMCID: PMC145302.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Colin Mathers C, Rebeloet M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25220842.
5. Mayeaux Jr EJ, Cox JT, Modern Kolposkopi Konu El Kitabı Güneş Tıp 2014.
6. Sağlık Bakanlığı, yıl bazında kanser istatistikleri, kadınlarda en çok görülen 10 kanser türü, 2014 (<http://www.saglik.gov.tr>, <http://www.tkhk.gov.tr/Dosyalar/9cbd459370024ac6a19d7bc0f23aae8.pdf>)
7. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human Papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology.* 2005;32:16-24.
8. Chattopadhyay K. A comprehensive review on host genetic susceptibility to human Papillomavirus infection and progression to cervical cancer. *Indian Journal Genetic.* 2011;17(3):132-44.
9. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 2008;168(2):123-37.
10. Kevin A. Ault Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections in the Female Genital Tract. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2006;2006: 40470. doi: 10.1155/IDOG/2006/40470.
11. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001;285(11):1500-5. doi: 10.1001/jama.285.11.1500.
12. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M, ASCUS LSIL Triage Study Group. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol.* 2001;116(3):386-94. doi: 10.1309/JM3V-U4HP-W8HJ-68XV.
13. Dursun P, Senger SS, Arslan H, Kuşçu E, Ali Ayhan A. Human Papillomavirus (HPV) prevalence and types among

Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC Infect Dis.* 2009;9:191.

14. Özalp SS, Us T, Arslan E, Oge T, Kaşifođlu N. HPV DNA and Pap smear test results in cases with and without cervical pathology. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012;13(1):8-14.
15. Inal MM, Köse S, Yıldırım Y, Özdemir Y, Töz E, Ertopçu K, et al. The relationship between human Papilloma virus infection and cervical intraepithelial neoplasia in Turkish women. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(6):1266-70.
16. Abike F, Bingöl B, Yılmaz A, Temizkan O, Tapısız OL, Dunder I, et al. HPV Infection and HPV Subtypes in Normal and Abnormal Cervical Cytology in Turkish Women. *IBIMA Publishing Journal of Virology & Microbiology Vol.* 2013;640873. doi: 10.5171/2013.640873
17. Tsiodras S, Georgoulakis J, Chranioti A, Voulgaris Z, Psyrris A, Tsvilika A, et al. Hybrid capture vs. PCR screening of cervical human Papilloma virus infections. Cytological and histological associations in 1270 women. *BMC Cancer.* 2010;10:53.
18. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JMM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human Papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359(9312):1085-92.
19. Rivera MGL, Flores MOM, Villalba JD, Monroy VS. Prevalence of Human Papillomavirus in Women from Mexico City. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2012;2012:384758. doi: 10.1155/2012/384758. Epub 2012 Jul 2.
20. Pista A, Oliveira CF, Cunha MJ, Paixao MT, Real O, CLEOPATRE Portugal Study Group. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Women in Portugal: The CLEOPATRE Portugal Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(6):1150-8.
21. Depuydt CE, Benoy IH, Bailleul EJ, Vandepitte J, Vereecken AJ, Bogers JJ. Improved endocervical sampling and HPV viral load detection by Cervex-BrushCombi. *Cytopathology.* 2006;17(6):374-81.
22. Lambert B, Bovoin Y, Lepage Y. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): clinical-cytological significance. *International Journal of Gynecological Cancer.* 1999;9(4):329-32.
23. Moniak CW, Kutzner S, Adam E, Kaufman RH. Endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology. *J Reprod Med.* 2000;45(4):285-92. PMID: 10804483.
24. Keskin DD, Keskin S, Erdoğan E, Özdemir Ö, Yucel O. Endoservikal Küretaj: Minimal Servikal Sitolojik Anormalliklerde Kolposkopik Muayene Normal ve Yeterli Olduğunda. *Yeni Tıp Dergisi.* 2014;31:177-9.

A chronic myeloid leukemia case diagnosed following acute kidney injury

Akut böbrek hasarını takiben tanı konan kronik miyeloid lösemi olgusu

Ayşe Nur Kucukali¹, Fatih Oner Kaya¹, Figen Atalay², İtir Yegenaga³

¹Department of Internal Medicine, Maltepe University Faculty of Medicine Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Hematology, Baskent University Faculty of Medicine Hospital, Istanbul, Turkey

³Department of Nephrology, Maltepe University Faculty of Medicine Hospital, Istanbul, Turkey

Correspondence: Ayşe Nur Kucukali
Department of Internal Medicine, Maltepe University Faculty of Medicine Hospital, Istanbul, Turkey
e-mail: aysekucukali95@gmail.com

ORCID ID:
ANK 0000-0001-6937-237X
FOK 0000-0001-5472-7465
FA 0000-0003-4384-2913
IY 0000-0003-1078-0445

Submitted Date: 08 February 2022, **Accepted Date:** 07 March 2022

SUMMARY

A chronic myeloid leukemia (CML) case following acute kidney injury (AKI) was reported here.

80 year old man, admitted to the clinic with oliguria and increasing in serum urea and creatinine levels. He was diagnosed as acute kidney injury (AKI) and treated supportively, but recovered partly; no renal replacement therapy was required. Four months later he was referred to the clinic again because of significant, persistent leukocytosis; after peripheral blood smear, bone marrow biopsy and BCR-ABL gene scanning examination, he was diagnosed as chronic myeloid leukemia.

Keywords: Acute kidney injury, chronic myeloid leukemia, BCR-ABL gene, KDIGO criteria

ÖZET

Bu yazıda akut böbrek hasarını (ABH) takiben tanı alan bir kronik miyeloid lösemi (KML) vakası bildirilmiştir.

80 yaşında erkek hasta, oligüri ve serum kreatinin düzeylerinde yükselme ile kliniğe başvurdu. Akut böbrek hasarı (ABH) teşhisi kondu ve destekleyici tedavi verildi, kısmen iyileşme sağlandı, renal replasman tedavisi gerekmedi. Dört ay sonra persistan lökositoz nedeniyle tekrar kliniğe başvurdu; periferik yayma, kemik iliği biyopsisi ve BCR-ABL gen tarama incelemesi sonrasında kronik miyeloid lösemi tanısı kondu.

Anahtar kelimeler: Akut böbrek hasarı, kronik miyeloid lösemi, BCR-ABL geni, KDIGO kriterleri

INTRODUCTION

Acute kidney injury (AKI) is a syndrome characterized by the rapid loss of kidney function. Recently acute kidney injury was described and classified by KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) guideline (1). Acute kidney injury is a common complication and causes to increase in mortality rate significantly in hospitalized and critically ill patients (2). It was reported that AKI may be responsible for 2 million deaths per year in the United States, and furthermore, 50% of critically ill patients in intensive care may develop AKI (3).

Chronic myeloid leukemia (CML) is a disease in the class of chronic myeloproliferative diseases defined as chronic, accelerated and blastic phase. In the pathogenesis of the disease; As a result of t (9:22), the BCR gene in the 11q band of the 22nd chromosome and the ABL gene located in the q34 band of the 9th chromosome are combined on the 22nd chromosome (Ph chromosome), and the formation of the BCR-ABL1 fusion gene is responsible. Ph chromosome causes cell clone proliferation and leukocytosis. (4)

Chronic myeloid leukemia accounts for approximately 15% of adult leukemias, with an annual incidence of approximately 1.6 / 100,000(5). Most patients typically present with splenomegaly, anorexia or abdominal pain, but 30-40% of patients are asymptomatic and the diagnosis is made after a routine blood test. (6).

AKI is a common complication in malignancy; the incidence of AKI among cancer patients was reported between 11% and 20%. Hematologic malignancies especially leukemia, lymphoma, and multiple myeloma have higher risks to develop AKI (7). However; malignant cell infiltration and AKI development was not reported as common complication for CML.

We report here an acute on chronic kidney injury case with diabetes, hypertension and previous prostate adenocarcinoma operation. Surprisingly few weeks later he applied to the clinic with persistent leucocytosis and diagnosed as CML.

CASE REPORT

An 80 years old male presented to the outpatient clinic with epigastric pain and anuria. Patient has a history of prostate adenocarcinoma two years ago, also has a history of hypertension and diabetes mellitus.

First day of the admission as shown on the table I, the blood chemistry analyses demonstrated evidence of acute renal failure as follows: Creatinin 7,19 mg/dl, blood urea nitrogen 72 mg/dl, sodium 126 mEq/L, potasium 4,8 mEq/L, phosphate 6,2 mg/dl. Total blood count shows

WBC $9,97 \times 10^3$ cells per mm^3 , with %77.2 neutrophils, hemoglobin 14,1 g/dl, trombocyte 209×10^3 cells per mm^3 . Spot urine analysis revealed proteinuria (+1).

Table 1. Laboratory feature of the patient

	Discharge	CML Diagnosed
BUN(mg/dl)	51	25
Creatinin(mg/dl)	2.2	1.5
Sodium	140	137
Potasium	2.8	4.9
Calcium(mg/dl)	8.9	9.6
Phosphor(mg/dl)	3	4.8
Uric acid(mg/dl)	7.1	9.3
Proteinuria(24-hour urine(mg/day)	562	382
Leukocyte (K/mm ³)	10.6	23.9
Hemoglobin(g/dL)	14.6	15.3
Platelet(K/mm ³)	285	589

*BUN: Blood Urea Nitrogen, WBC: White Blood Cell, Hb: Hemoglobin, PLT: Platelet

Urinary system ultrasound showed that the size of the right kidney was measurement was 129x53 mm, and pelvicalyceal ectasia was observed in the middle-lower pole of the right kidney. Renal parenchyma echogenicity increased in both kidneys consistent with grade 1 renal parenchymal disease.

Further examination of rheumatological and oncological markers resulted negative. Rheumatoid factor 14,5 IU/ml(0-18 IU/ml), ANA(anti nuclear antibody) were negative, Anti ds DNA (anti-double stranded DNA) and ANCA(Anti-neutrophil cytoplasmic antibody) were negative, Complement C3 0,89 g/L(0,75-1,8 g/L), Complement C4; 0,29 g/L(0,1-0,4 g/L), PSA total (prostate specific antigen) 5.13 ng/mL (0-6,5 ng/mL), PSA free 0,76 ng/mL (0-1,5 ng/mL), AFP(alpha-fetoprotein) 2,22 ng/mL(0-7 ng/mL), CEA (carcino embryogenic antigen) 4,92 ng/mL(0-5.5 ng/mL), CA 125 (cancer antigen) 13,69 U/mL(0-35 U/mL), CA 15-3 15,01 U/mL (0-25 U/mL), CA 19-9 22,06 U/ml(0-37 U/mL), CA 72-4 1,06 U/mL(0-6,9 U/mL).

After seven days of treatment with hydration and forced diuresis with furosemide (200mg/d), urine amount increased; urea, creatinine levels returned to baseline level. As he needed he was supported with polystyrene sulfonate, calcium carbonate, sodium hydrogen carbonate and allopurinol. Serum creatinine level stabilized between 2,2- 1,5 mg/dl, serum electrolytes level returned to normal level, however kidney function recovered partly (Table I).

During the follow up in the hospital, he had mild leukocytosis (15,000) without an underlying infection. Further laboratory tests; peripheral blood smear, bone marrow biopsy and abdominal CT were recommended but patient refused to do it.

4 months later during the routine control examination, it was noticed that WBC was still increased moderately so a peripheral blood smear was decided to perform.

Peripheral smear results ; band neutrophil :2 , neutrophil :64 (hypersegmented) , lymphocyte :18 , eosinophil : 3 , monocyte : 2 , basophil:6, metamyelocyte :1 ,myelocyte :4 , thrombocyte: increased , morphology of erythrocytes : normochrome, normocyte. This blood smear examination suggested that he might be suffering from chronic myeloid leukemia and patient was referred to the hematology clinic. The results of tests in hematology clinic were as follows:

Bone marrow biopsy performed:

Bone marrow aspiration and biopsy resulted with myeloid hyperplasia without observing blast increase. Bone marrow biopsy was compatible with chronic phase chronic myeloid leukemia. Bone marrow cytogenetic with karyotyping revealed that 46,XY;t(9;22), gene rearrangement of BCR-ABL was 25,1316 IS%(133358 copies/ μ g RNA) and FISH t(9;22) was detected %100.

He was accepted as Chronic Phase CML.

DISCUSSION

AKI is a frequent complication in oncology (8); In a 7-year Study; the 1-year risk of AKI as defined KDIGO classification was found 17,5% (1). Whereas among the critical ill patient AKI incidence found to be increased up to 54% (2). AKI in cancer patient is associated with substantial morbidity and mortality. 8 weeks mortality was found 13.6% in AKI with risk category, and 61.7% with AKI in failure category who required dialysis therapy, on the contrary in the same study the patients with no AKI mortality were found 3.8% (7).

There are cancer-related risk factors for the development of AKI in cancer patients (table 2). Invasion of tumor cells to the renal tissue and tumors of the kidney seems to be leading cause of AKI secondary to malignant diseases (1). CML case described here was presented with acute on chronic kidney disease. He had suffered type II Diabetes mellitus for 10 years and prostatic cancer operation two years ago; so he might have previous kidney damage for some degree and the development of malignancy might affect the kidney and cause further damage and ended up anuria and AKI. AKI here may be due to the direct effects of the malignancy, such as with the development of light chain cast nephropathy in patients with multiple myeloma, in addition lysozymuria is another condition causes AKI which rarely may accompany acute promyelocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. Lysozymes which are malign cell product, reabsorbed from the proximal tubules and causes cellular damage and AKI (9).

Table 2. Risk factors and etiologies of acute kidney injury in critically ill patients with cancer.

CANCER-RELATED RISK FACTORS

Neutropenia and resulting sepsis

Hematological cancers

Post-nephrectomy for RCC

Urinary tract obstruction

Post HSCT

Thrombotic microangiopathy

Tumor lysis syndrome

Hypercalcemia

Paraneoplastic glomerular diseases

Chemotherapy toxicities

In the CML-chronic phase, leukemic cells are minimally invasive and their proliferation is largely limited to hematopoietic tissues: mainly blood, bone marrow, spleen and liver. During the blastic phase, not only these areas but also a number of extramedullary tissues, including lymph nodes, skin, soft tissue, and central nervous system, may show leukemic infiltration (10).

However leukemic infiltration of kidney is not unusual finding but in autopsy more often renal dysfunction in CML has been reported to be associated with acute tubular insufficiency or necrosis and hypercalcemic nephropathy (11).

Tumor lysis syndrome (TLS) is an important, frequent cause of AKI, counted among oncologic emergencies, characterized by metabolic abnormalities leading to organ failure (12-15). Furthermore obstructive nephropathy, disseminated intravascular disease, chemotherapy-induced nephrotoxicity were described among the other causes of AKI in malignancy's (16).

In this case report, we described the diagnosis of chronic myeloid leukemia of the patient who developed leukocytosis few weeks later following acute kidney injury episode. Patient refused any further examination for example kidney biopsy, otherwise we could have understand better the reason of AKI in this CML cases. But we still found interesting and rare presentation for CML cases, based on the previous reports. As we explained earlier; in this case, all etiological factors for AKI were excluded with some laboratory and radiological tests.

Acute kidney injury preceding leukocytosis was the clinical finding that guided us in this case. We diagnosed CML by peripheral blood smear and bone marrow biopsy. Our case responded quickly to renal support therapy and hydration, within a week we managed the acute kidney injury, but AKI was incompletely recovered because of probable previous kidney damage (diabetes and prostate carcinoma). Unfortunately we could not perform biopsy which might show most accurate result to prove suspected leukemic infiltration.

The mission of this case report is to keep in mind that patients with unexplained etiology presenting with acute kidney injury may have leukemic infiltration of the kidney.

Author Contributions: Working Concept/Design: FA, IY, Data Collection: ANK, FA, Data Analysis/Interpretation: ANK, FA, Text Draft: ANK, FOK, FA, IY, Critical Review of Content: FOK, IY, Final Approval and Responsibility: ANK, FOK, FA, IY, Supervision: IY

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

Financial Disclosure: The authors of this study stated that they did not receive any financial support.

acute myeloid leukemia: Identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008;93(1):67-74.

16. Lameire N, Vanholder R, Biesen WV, Benoit D. Acute kidney injury in critically ill cancer patients: an update. *Critical Care*. 2016;20(1):209.

REFERENCES

1. Kellum JA, Lameire N, for the KDIGO AKI Guideline Work Group3, Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO. *Critical Care*. 2013;17:204.
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756-66.
3. Farrar A. Acute Kidney Injury. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(4):499-510.
4. Sawyers CL. Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 1999;29;340(17):1330-40.
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring, *American Journal of Hematology*. 2018;93(3):442-59.
6. Mughal TI, Goldman JM. Chronic myeloid leukaemia: STI 571 magnifies the therapeutic dilemma. *Eur J Cancer*. 2001;37:561-68.
7. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in the patient with cancer. *Kidney Res Clin Pract*. 2019;30;38(3):295-308.
8. Gallieni M, Cosmai L, Porta C. Acute Kidney Injury in Cancer Patients. *Contrib Nephrology*. 2018;193:137-148.
9. Mir MA, Delamore IW. Metabolic disorders in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 1978;40:79-92.
10. Yuzawa Y, Sato W, Masuda T, Hamada Y, Tatematsu M, Yasuda Y, et al. Acute Kidney Injury Presenting a Feature of Leukemic Infiltration during Therapy for Chronic Myelogenous Leukemia. *Intern Med*. 2010;49(12):1139-42.
11. Kanno Y, Sakuyama M, Niitsu H, Ito T, Lee M, Ohtani H. Renal and electrolyte disturbances in chronic myelogenous leukemia. *Rinsho Ketsueki*. 1992;33:1128-35, (in Japanese).
12. Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21:18-26.
13. Mirrakhimov AE, Voore P, Khan M, Ali AM. Tumor lysis syndrome: a clinical review. *World J Crit Care Med*. 2015;4:130-8.
14. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004;127(1):3-11.
15. Montesinos P. Tumor lysis syndrome in patients with

Acil serviste endotrakeal entübasyon

Endotracheal intubation in the emergency department

Serdar Özdemir¹, İbrahim Altunok¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İletişim: Serdar Özdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: dr.serdar55@hotmail.com

ORCID ID:

SÖ 0000-0002-6186-6110

İA 0000-0002-9312-1025

Gönderim Tarihi: 07 Mart 2022, **Kabul Tarihi:** 16 Mart 2022

Sayın editör;

Derginizin 2021 yılı son sayısında yayınlanan ve Baykan ve arkadaşları tarafından hazırlanan "Acil Serviste Mekanik Ventilatore Bağlanan Hastaların Değerlendirilmesi" isimli yazıyı büyük bir ilgi ile okuduk (1). Yazarlara acil serviste mekanik ventilatör ile takip edilen hastaların özelliklerinin tartışıldığı bu ilgi çekici yazıdan dolayı teşekkür ederiz. Bununla birlikte acil serviste uygulanan endotrakeal entübasyonlar ve komplikasyonları ile ilgili birkaç noktayı belirtmek isteriz.

Endotrakeal entübasyon, acil serviste doku oksijenizasyonunun sağlanamadığı, hava yolunun korunamadığı veya hemodinaminin etkilendiği pek çok klinik senaryoda hayat kurtarıcı bir müdahale olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Acil durumlarda alternatif stratejiler kullanılabilir de endotrakeal entübasyon acil hava yolu yönetimi için bir altın standart müdahale yöntemidir (2). Acil endotrakeal entübasyon gerektiren hastalar genellikle prosedürü karmaşıklaştırabilecek alta yatan koşullara sahiptir. Premedikasyon öncesi hastaların endotrakeal entübe edilmesi gibi faktörler bu yüksek komplikasyon oranını açıklamaktadır (4). Literatürde bazı çalışmalarda endotrakeal entübasyona bağlı komplikasyon oranı %50'nin üzerinde olabileceği raporlanmıştır (3). Bir çalışmada sırasıyla %10-25 ve %25 oranlarında şiddetli hipotansiyon ve hipoksi bildirilmiştir (4). Oksijen satürasyonundaki azalmanın nedenleri özofagus entübasyonu, kusma, aspirasyon, çoklu entübasyon girişimleri ve endobronşiyal entübasyonu olabilir (5). Bunun yanında başarısız entübasyon, yumuşak doku hasarı, aritmi ve/veya kardiyak arrest gibi birçok acil komplikasyon riskini de beraberinde getirir (2). Hastadan bağımsız birçok değişken de entübasyon komplikasyon oranını etkileyebilir. Entübasyonu yapan doktorun deneyim düzeyi, nöromüsküler bloker seçimi ve dozu, indüksiyon öncesi tedavi etkili olabilecek bazı faktörlerdir (4).

Endotrakeal entübasyon, acil serviste hava yollarında yönetimi sıklıkla kullanılan bir müdahale olmasına rağmen, az sayıda çalışma acil endotrakeal entübasyon başarı oranları ile ilişkili faktörleri ve komplikasyon oranlarını araştırmıştır. Taş ve arkadaşları yaptıkları bir tez çalışmasında acil serviste yapılan endotrakeal entübasyon işlemleri endikasyonları, komplikasyonları ve komplikasyonlarla ilişkili faktörleri araştırdılar (6). Yüz seksen altı hastanın verilerinin değerlendirildiği çalışma sonucu akut böbrek yetmezliği öyküsü, kanser öyküsü, Glasgow koma skoru 8'in altında olması, entübasyon sırasında midazolam kullanımı, travma öyküsü, şok öyküsü, kardiyak arrest, bir yılın altında entübasyon deneyimine sahip uygulayıcı solunum yetmezliği öyküsü ve hasta yaşının 65'in altında olmasını komplikasyonlar ile ilişkili olarak raporladılar. Çalışma grubunda gösterdikleri komplikasyonlar ise hipoksi, aritmi, kardiyak arrest, yumuşak doku travması, başarısız entübasyon, taşikardi, bradikardi ve aspirasyon şeklindeydi (6).

Acil endotrakeal entübasyona bağlı komplikasyonlardan etkilenme riskinin yüksek olduğunu hasta gruplarını daha iyi anlamak ve alınması gerekli önlemleri tanımlayabilmek için acil serviste yapılmış Baykan ve arkadaşlarının çalışması ve Taş ve arkadaşlarının çalışması gibi daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (1,6).

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: SÖ, İA, Veri Toplama: SÖ, İA, Veri Analizi/Yorumlama: SÖ, İA, Yazı Taslağı: SÖ, İA İçeriğin Eleştirel İncelemesi: SÖ, İA Son Onay ve Sorumluluk: SÖ, İA, Malzeme ve teknik destek: SÖ, İA Süpervizyon: SÖ, İA

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Baykan N, Bol O, Yakar Ş, Karabulut H, Günay N. Acil Serviste Mekanik Ventilatöre Bağlanan Hastaların Değerlendirilmesi. *Maltepe Tıp Dergisi*. 2021;13(3): 82-5.
2. Bernhard M, Becker TK, Gries A, Knapp J, Wenzel V. The First Shot Is Often the Best Shot: First-Pass Intubation Success in Emergency Airway Management. *Anesth Analg*. 2015;121(5):1389-93. doi: 10.1213/ANE.0000000000000891.
3. Griesdale DE, Bosma TL, Kurth T, Isac G, Chittock DR. Complications of endotracheal intubation in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1835-42. doi: 10.1007/s00134-008-1205-6.
4. Simpson GD, Ross MJ, McKeown DW, Ray DC. Tracheal intubation in the critically ill: a multi-centre national study of practice and complications. *Br J Anaesth*. 2012; 108(5):792-9. doi: 10.1093/bja/aer504.
5. Mort TC. Complications of emergency tracheal intubation: immediate airway-related consequences: part II. *J Intensive Care Med*. 2007;22(4):208-15. doi: 10.1177/0885066607301359.
6. Taş G, Algin A, Özdemir S, Erdoğan M. Prospective Observational Study of The Endotracheal Intubation Complications in Emergency Department. *J Exp Clin Med*. 2021;38(4): 678-681. doi: 10.52142/omujecm.38.4.48