

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON
ONKOLOJİSİ
ANABİLİM DALI**

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zafer KOÇAK

**ABDOMİNAL ÜÇ BOYUTLU KONFORMAL
RADYOTERAPİ UYGULANAN OLGULARDA DALAK
DOZLARI ÖLÇÜMÜ YAPILARAK DOZİMETRİK
VERİNİN ORTAYA KONULMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nülfifer KILIÇ DURANKUŞ

EDİRNE - 2013

TEŞEKKÜR

Bana onkolojinin felsefesini idrak ettiren, bilgi ve deneyimlerini paylaŐan, yakın ilgi ve yardımını gÖrdüğüm tez danışman hocam Prof. Dr. Zafer Koçak, başta Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cem Uzal olmak üzere engin bilgi ve tecrübelerini paylaŐan, kliniğimizde bir aile ortamı sıcaklığını hissettiren, bizlere katlanan, sabır ve şefkat gösteren hocalarım, Doç. Dr. Murat Çalođlu, Doç. Dr. Vuslat Yürüt Çalođlu, Doç. Dr. Mert Saynak, Yard. Doç. Dr. RuŐen CoŐar, Yard. Doç. Dr. Kamuran İbiŐ'e, tezimdaki emeklerinden dolayı Uzm. Fiz. Şule Parlar'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
DALAĞIN EMBRİYOLOJİSİ	4
DALAĞIN ANATOMİSİ	4
DALAĞIN HİSTOLOJİSİ	6
DALAĞIN FONKSİYONLARI	6
DALAK VE RADYOTERAPİ	11
MATERYAL VE METOD	14
BULGULAR	16
TARTIŞMA	23
SONUÇLAR	26
ÖZET	27
SUMMARY	28
KAYNAKLAR	29
EKLER	

KISALTMALAR

- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
fr : Fraksiyon
Gy : Gray
HL : Hodgkin lenfoma
ITP : Immune trombositopenik purpura
KLL : Kronik Lenfositik Lösemi
KT : Kemoterapi
NHL : Nonhodgkin lenfoma
RT : Radyoterapi
TBI : Total body ışınlama

GİRİŞ VE AMAÇ

Üç boyutlu konformal radyoterapi (RT) uygulaması 1990'ların ilk yarısından itibaren başlamış ve normal doku doz-volüm ilişkisi çok daha sağlıklı anlaşılmaya başlanmıştır. Abdominal RT uygulanan olgularda dalak genellikle konturlanmayan bir organdır. Doz-volüm ilişkisi pek araştırılmamıştır. Ancak RT'nin dalak fonksiyonlarını etkilediği atrofiye yol açabileceği, bunun nadirde olsa klinik bulguya (kapsüllü bakteri infeksiyonu, sepsis) neden olduğu bilinmektedir (1-3).

Malignite nedeniyle zaten immün fonksiyonları baskılanmış hastalarda dalağı radyasyondan maksimum düzeyde korumanın önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Bu açıdan dalak doz-volüm bilgisine ulaşmak ana amaçtır. Ancak klinik bulgular ile (yeterli veri varlığında) dalak dozları arasındaki ilişkinin de araştırılması literatür için veri oluşturacaktır. Bu konuyla ilgili verilerin artması hasta tedavi ve takibiyle ilgili yeni kriterlerin yolunu açabilir.

Bu araştırma ile öncelikle abdominal RT uygulanan hastalarda gözardı edilen bir organın doz-volüm bilgisine ulaşılacak ve ikincil olarak da bu hastalarda klinik belirti ve bulgu varlığı araştırılacaktır. Bu çalışma ile literatüre veri sağlanacak ve radyasyonun dalak üzerindeki etkilerinin araştırılması için ön çalışma niteliğinde olacaktır. Bu olguların takibinde dalak disfonksiyonunun da akla getirilmesi gibi bir sonuca ulaşacak veri ortaya konulabilirse (sekonder amaç) bu durum onkologlar açısından da önemli olacaktır. Bu verilerin çoğalması ile bu tür hastalar için yaklaşım ve takip algoritmasına yeni kriterler eklenebilir. Hasta açısından dalak disfonksiyonu nedeni ile yaşanabilecek infeksiyöz durumların azalması ile sonuçlanabilir.

Bu alışmada Ocak 2010 - Mart 2012 tarihleri arasında küratif amaçlı üst abdominal RT alan hastaların dosyaları incelenmiş, çalışma kriterlerine uyan 37 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastalarda bilgisayarlı planlama ünitesinde dalağa ait doz-volüm bilgileri dokümente edilmiş ve hasta dosyalarında bu hastalarla ilgili klinik bulgular toplanıp takipte infeksiyöz patoloji ile ilişkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Lokalize özefagus, mide ve pankreas kanserleri için kemo-RT tedavisi standart tedavi seçeneği haline gelmiş durumdadır. Cerrahi ile kombine edilebilir veya tek başına kullanılabilir (4-8). Bu hastalıkların herhangi biri için RT vermek yan etkileri beraberinde getirir ve üç boyutlu veya yoğunluk ayarlı RT hedef bölgede olan sağlam organlara hasarın en aza indirgenmesi için önemli bir rol oynamaktadır (9-12). Mevcut tedavi planlamasında kalbe, akciğere, karaciğere, spinal korda, ince barsaklara ve böbreklere olan dozlar göz önünde bulundurulmaktadır. Fakat bildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar dalak tarafından alınan radyasyon dozu ile ilgili yok denecek kadar az çalışma vardır (13).

Dalak doğuştan ve edinilen bağışıklıkta önemli bir rol oynamaktadır (14). Antijenleri saptar, antikorlar üretilir ve splenik makrofajlar bakterilerle demir için yarışır. Hiposplenizm veya splenektomi genelde sepsis veya enfeksiyon riskini artırır (15,16). Ve küratif cerrahi sırasında splenektomi yapılan gastrik ve özefagus kanserli hastaların postoperatif komplikasyon riskleri yüksektir (17-19).

Üst abdominal malignitelerin tedavisinde dalak radyasyon dozunu hesaplayan yeterli çalışma bulunmadığından, kemo-RT alan hastalar için pnömokok aşısı ile ilgili bir yönerge bulunmamaktadır. Bu dozimetrik çalışmada üst abdominal malignitelerde küratif tedavide radyasyon dozunu belirleyerek RT'ye bağlı hiposplenizm meydana gelip gelmediğini belirlemeyi amaçladık.

Üst abdominal malignitelerde kanıtlanmış bir tedavi haline gelen kemo-RT dalak fonksiyonları üzerine etkisi ile ilgili bilinenler azdır (20-22). Bildiğimiz kadarıyla üst gastrointestinal maligniteler için kemo-RT alan hastalarda splenik radyasyon dozunu hesaplamayı amaçlayan ilk çalışmadır. Bu çalışmanın kohortunun küçük ve heterojen olması

nedeni ile splenik radyasyonun ters bir etkisinin olup olmadığını saptamayı amaçlamadık. Fakat splenik radyasyon akut olarak trombositopeni veya pansitopeniye neden olabilir veya kronik splenik bozukluk sepsis veya pnömokok pnömonisi riskini arttırabilir.

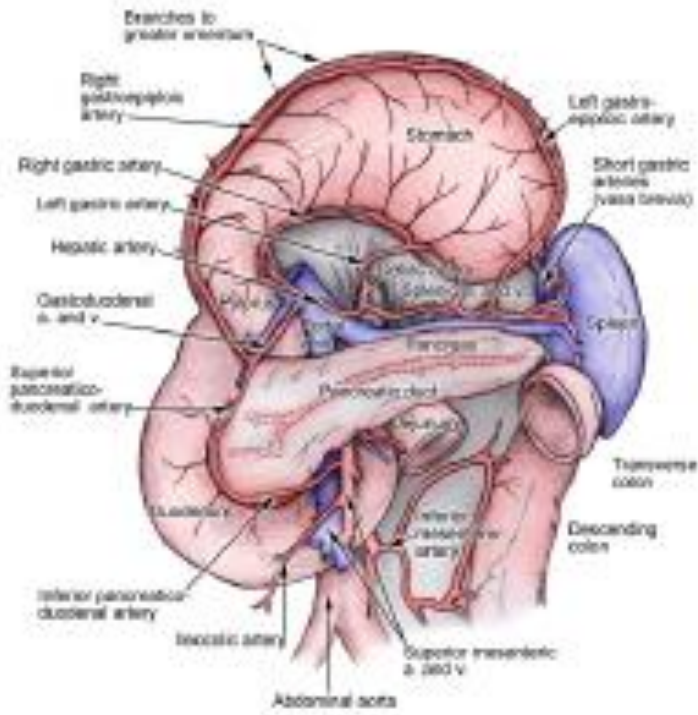
Abdominal RT alan kanser hastaların sepsis ve pnömokok pnömonisi açısından risk altında olup olmadıklarını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu örneklem sayısı az olan küçük çalışmada splenik dozun distal özefagus kanserli hastalarda en yüksek olduğunun belirlenmesi nedeni ile distal özefageal, proksimal gastrik kanserli pankreas kanserli hastalarla yapılacak bir çalışmanın yararlı olacağı kanısındayız.

DALAĞIN EMBRİYOLOJİSİ

Dalak, ilk embriyonel aydan sonra, primordiyal mezenkim hücrelerin oluşturduğu adacıkların, zamanla kaynaşmasıyla oluşur. Dalak 8 mm'lik embriyoda, dorsal mezogastriumun sol yarısının mezenkimal farklılaşmasından oluşmaktadır. Dalağın anteriorunda kalan dorsal mezenterin bu segmenti gastrosplenik ligaman olarak kalırken, dalağın dorsalinde kalan dorsal mezenter splenorenal ligamanı oluşturur. Splenik arter dalak hilusuna ulaşabilmek için splenorenal ligaman içinde yol alır ve mideye gastrosplenik ligaman içinde kısa gastrikler ve gastroepiploicalar dallarını gönderir. İleri fetal derivelerde kan yapıcı merkez olarak vazife görür (23-25). Bazen esas taslaktan biraz uzakta mezenkim hücrelerinin görülmesi ile normal yerinin dışında dalak oluşabilir. Bunlara aksesuar dalak adı verilir. Populasyonun %14- 30'unda aksesuar dalak bulunur. Aksesuar dalak dalak hilusu, gastrosplenik ve splenokolik ligamanlar, gastrokolik ligaman, splenorenal ligaman, büyük omentumda sıklık sırasına göre bulunabilir.

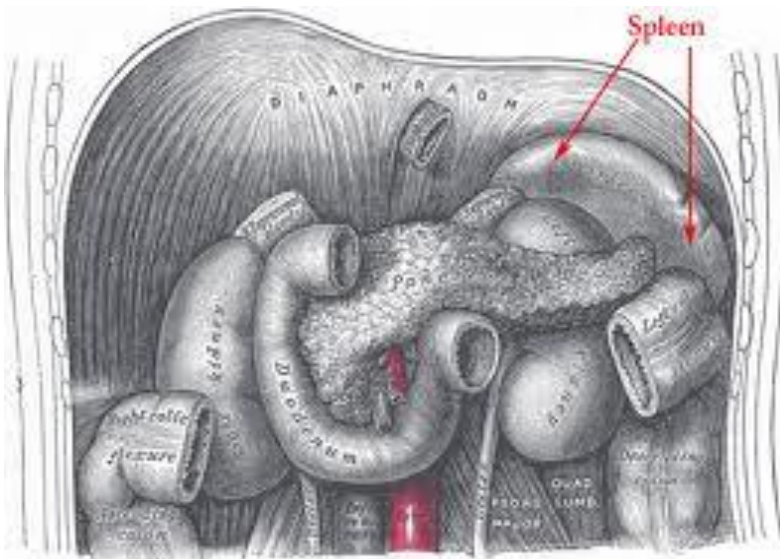
DALAĞIN ANATOMİSİ

İnsanda, sol hipokondriumda ve kısmen arka ucu epigastrik bölgede bulunan dalak, mide fundusu, pankreas, sol böbrek, diyafragma ve kolonun sol fleksurası ile komşuluk gösterir Şekil (1,2). Dokuzuncu ve onbirinci kot arasında uzanan dalak, tamamen intraperitoneal bir organ olup, normalde klinik muayenede ele gelmez. Dalak, lenfoid sistemin en büyük organıdır ve ovoid bir yapıya sahiptir. Ön yüzünde bir çentik bulunur. Erişkinde 12 cm uzunluğunda, 7cm genişliğinde, 3-4 cm kalınlığındadır. Ortalama ağırlığı yetişkinde 150gr'dır.30-300 gr arasında değişir. Gastrosplenik ve splenorenal ligamanlara majör ligamanlar denir. Splenofrenik ve splenokolik ligamanlar ise minör ligamanlar olarak adlandırılır (24,25). Splenik arter ve ven splenorenal ligamanın içindedir.



Şekil 1. Dalağın ve diğer batin içi organların arterio-venöz dolaşımı (26)

Midenin büyük kurvaturu ile dalağın medial yüzü arasında bulunan gastrosplenik ligaman içinde kısa gastrik arterler ve gastroepiploik arter bulunur. Splenorenal ligaman ayrıca pankreas kuyruğunu sarmaktadır. Minör ligamanlar portal hipertansiyon ve hipersplenizm gibi durumlar dışında avaskülerdirler. Dalak, çöliyak trunkusun en büyük dalı olan splenik arterle beslenir.



Şekil 2. Dalağın komşu organlarla anatomik ilişkisi (26)

Ayrıca kısa gastrik arterlerden de beslenir, buna dalağın kolleteral dolaşımı denir. Splenik arter, splenorenal ligamanın içinde 3-5 dal verdikten sonra hilusa girer. Splenik arterin uç dallanması sıklıkla hilustan 2-6 cm uzaklıkta olur ve populasyonun %80-85'inde üst ve alt dalak kutuplarını besleyen iki lobar damardan oluşur. Bunlar uç arterlerdir ve dalak parankimi içinde birbirleriyle anastomoz yapmazlar. Bu durumda seçilmiş vakalarda parsiyel splenektomiye mümkün kılar. Masif kanamalara engel olabilmek için iki tane aksesuar arter vardır. Bunlar dalağa hilustan girmezler ve mobilizasyonda kolaylıkla kopabilirler.

DALAĞIN HİSTOLOJİSİ

Dalağı örten periton altında fibroelastik yapıda, 1-2 mm kalınlığında oldukça ince ve gergin bir kapsül bulunur. Kapsül, organ içinde trabekülalara ayrılır. Damar dalları ile birlikte trabekülalar, alt dallara ayrılırlar ve organın çatısını oluştururlar. Oluşturulan iskeletin içini dalak pulpası doldurur. Pulpanın büyük bir kısmı kan damarları ile zengin olduğu için kırmızı görünür ve kırmızı pulpa adını alır. Kırmızı pulpa retiküler, süngerimsi bir ağ şeklindeki yapı içinde, anastomozlar yapan arter ve vasküler sinüsler sistemidir. Kırmızı pulpada iki yapı görülmektedir; birincisi dalak sinüsleri adı verilen ve büyük dallara ayrılan ince duvarlı kan damarlarıdır. İkincisi, sinüsler arasında yer alan ve hücre dokuları birbirinden ayıran splenik kordlardır. Yaşlanan ve sekesterasyona uğrayacak kan hücreleri, kordonlarda fagosite edilerek dolaşımdan uzaklaştırılırlar.

Dalak pulpası içinde, etrafı kırmızı pulpa ile çevrili lenfosit grupları gri- beyaz görünüşleri nedeniyle beyaz pulpa olarak isimlendirilirler. Beyaz pulpanın bir kısmı dalak pulpası içinde, büyük arter dalları etrafında silindirik bir biçimde yerleşim gösterir ve bunlara periarteriyel lenfatik kılıflar adı verilir. Periarteriyel lenfatik kılıfların içinde yer alan küresel veya oval lenfosit kümelerine ise lenfatik nodüller adı verilir. Lenfatik nodüllerde B lenfositleri çok yoğun bir şekilde bulunur (27,28). Dalakta sırasıyla kan akımı, lenf akımı ve venöz akım mevcuttur.

DALAĞIN FONKSİYONLARI

İmmünolojik Fonksiyonlar

Dalak içindeki kordonlarda retiküler hücreler, plazma hücreleri, fagositler ve B lenfositleri ağ şeklinde bir yapı oluştururlar. Bu yapı yabancı antijenleri süzer ve onlara karşı antikor cevabını oluşturur. Özellikle kapsüllü bakteriler için bu fonksiyon önemlidir. Dalak

opsonin üretir: opsoninler yabancı antijenlere bağlanarak antijenin makrofajlar tarafından fagositozunu kolaylaştırır.

Kanın sekestrasyonu: Vücuttaki kanın yaklaşık 1/3'ü dalakta sekestre edilir, acil durumlarda bu kan sirkülasyona yardımcı olur. Dalakta eritrositlerden çok trombositler ve lökositler sekestre edilir. Bu nedenle splenektomi sonrasında belirgin bir eritrositoz olmaz; ancak lökositoz, lenfositoz ve trombositoz görülebilir.

Hematopoez: İntrauterin ilk 5 ayda hematopoez dalakta gerçekleşir. Erişkinde çeşitli patolojik durumlarda dalakta hematopoez sağlanır (eksramedüller hematopoez). Dalak yaşlanmış veya hasar görmüş kan hücrelerini dolaşımdan temizler. Splenik makrofajlar eritrosit içindeki nükleer DNA artıklarını (Howell- Jolly cisimcikleri), denatüre olmuş hemoglobini (Heinz cisimcikleri) veya demir granüllerini eritrosite zarar vermeden alabilirler.

Demirin yeniden kullanımı: Dalak yaşlanan eritrositleri fagosit ederken açığa çıkan demir makrofajlarda hemosiderin olarak depolanır, transferine bağlanarak vücutta dolaşır ve tekrar eritrosit yapımına katılır (24,29-32).

Yara iyileşmesi üzerine etkileri: Dalakta depolanan T ve B lenfositleriyle trombositlerin, yara iyileşmesinde önemli etkileri vardır.

Malign tümör hücreleri üzerine etkileri: Yapılan deneysel çalışmalara göre, malign tümör hücreleri dalakta yırtıldıkları için malign metastazlar dalak tarafından sınırlandırılmaktadırlar.

Dalağın kan hacmi üzerine etkisi: Dalak, plazma hacmi ve albümin sentezi üzerine düzenleyici etkiler göstermektedir. Kronik masif splenomegalisi olan hastalarda plazma hacmi ve total albümin kitlesi normalin çok üstüne çıkmaktadır.

Filtrasyon: Dalak kordonların iç yüzeyindeki makrofajlar yabancı maddeleri, partikül ve cisimleri filtre eder ve bunları dolaşımdan temizler. Özellikle pnömokok gibi kapsüllü bakterileri olmak üzere, çok sayıda bakteriyel partikülleri filtre eder. Bu nedenle splenektomi yapılan hastalarda pnömokok sepsisleri çok ağır seyredebilir (33-35). İntrinsik (membran,

hemoglobin, enzim bozuklukları) veya ekstrinsik(antikorlu yada antikorsuz hasar) faktörlerle değişime uğramış eritrositler(sferositler, orak hücreler, rijit hemoglobinC'li hücreler), granüositler ve trombositler fagositozla ortamdaki uzaklaştırılırlar. Normal olarak eritrositler 120 günlük bir hayattan sonra osmotik dengelerini, membran bütünlüğünü kaybederek sferosite dönüşürler ve makrofajlar tarafından yok edilirler. Nötrofillerde dalak tarafından ortamdaki uzaklaştırılırlar ve nötrofillerin dolaşımdaki yarı ömürleri 6 saattir.

Trombositler normal şartlarda dolaşımda 10 gün kalırlar. Toplam trombosit havuzunun 1/3'ü dalakta sekesterize haldedir (36,37). Normal koşullarda trombositlerin dalak tarafından fagositozu, İmmune Trombositopenik Purpura (ITP) gibi patolojik durumlarda artar (38,39).

Depolama: Dalak, kırmızı pulpa ve venöz sinüzoidler içinde kan biriktirerek depolama görevi de görmektedir. İnsan dalağı eritrositleri, trombositleri, lenfositleri ve retikulositleri depolamaktadır, ancak bu hücreler, dalak ile sistemik dolaşım arasında sürekli değişilmektedir. Dolaşımdaki trombositlerin %30'u dalakta depolanmaktadır. Splenomegalide dolaşımdaki trombositlerin %80'i dalakta yerleşir ve trombosit yararı arttığı için trombositopeni gelişir. Dalak aynı zamanda demiri ve pıhtılaşma faktörlerinden Faktör-VIII' i de depolamaktadır (38).

Splenektomi bazı hastalıkların tanısı veya tedavisi için başvurulabilen bir işlemdir. Splenektomi sonrası sepsis, dalak fonksiyonları bozulan veya splenektomi yapılan hastalarda 24 saat içinde gelişen ve klinik olarak kötüleşen bir tablo olarak tanımlanır. Splenektomi sonrası sepsis konusunda üç klinik kavram önceden bilinmelidir: Birincisi, tanı konmamış hiposplenizm; cerrahi splenektomi, orak hücreli anemi gibi tanısı kolaylıkla konabilen hastalıklar yanında konjenital aspleni, çölyak hastalığı ve alkolizm gibi tanısı dalağın fonksiyonlarını bozan hastalıklar içinde olan ve tanısı zor konan hastalıklar vardır (40,41). İkincisinde ise klinik seyir genellikle nonspesifiktir ve hastalarda nadiren açık bir infeksiyon odağı saptanır. Klinik olarak şüphe edilmediği takdirde tanı koymak güçtür; bu klinik tablodaki hastalar sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşması nedeniyle birkaç saat içinde sepsise girmekte ve mortalite hızları % 50'lere kadar yükselebilmektedir (42). Üçüncüsü ise aşılarda, antibiyotik profilaksisi, eğitim ve erken ampirik antibiyotik tedavileri ile ilgilidir.

Epidemiyoloji

Dalağın fonksiyonunu bozan en sık nedenler arasında cerrahi, konjenital aspleni, radyoterapi, infarkt, infiltrasyon (amiloidoz gibi), granulomatoz hastalık (sarkoidoz gibi) veya kanser (hemanjiosarkom gibi primer, sekonder veya lenfoma) sayılabilir (43,44).

Hiposplenizm için ise yaşın ilerlemesi (>70) (18), alkolizm, otoimmün hastalıklar ve barsak hastalıkları örnek olarak sayılabilir. İnfeksiyona duyarlılık, yaşlı hastalarda artma eğilimindedir. İlk ağır infeksiyon yılda 100 kişide 7'dir. İkinci ve üçüncü ataklar yılda 100 kişide 44.9 ve 109.3'tür (45-47). Splenektomi sonrası sepsis gelişme riski altta yatan hastalıklara göre derecelendirilmiştir. Travma düşük riskli olarak kabul edilirken, sferositoz, ITP ve portal hipertansiyon orta dereceli riskli, malignite, talasemi ve Hodgkin hastalığı ise yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (48).

Mikrobiyoloji

Bakteri: Splenektomi sonrası gelişen sepsiste *Streptococcus pneumoniae* en sık bildirilen patojendir. Özgün bir serotip sıklığı hakkında bir bilgi yok iken, penisiline direnç konusunda son dönemlerde yayınlar bildirilmektedir. *Haemophilus influenzae* tip b klasik olarak splenektomi sonrası gelişen sepsiste en sık bildirilen ikinci patojendir. Pnömonoktan 10 kat daha az sıklıkta görülmektedir, bunun nedeni olarak son 15 yılda konjuge Hib aşısının tüm dünyada yaygın olarak kullanımı düşünülmüştür (49,50). Her ne kadar sıklıkla bu patojenler saptanmış olsa da farklı türlerdeki patojenlere de rastlanıldığı bildirilmiştir. Bunlar Streptococcus group B, Staphylococcus aureus, Salmonella cinsleri, Escherichia coli, Capnocytophaga canimorsus, ve nadir olarak Pseudomonas aeruginosa dir (51).

Parazitler: Babeziyoz, dalak fonksiyonları normal olan hastalarda genellikle hafif ağırlıkta bir hastalık olarak düşünülür. Hiposplenik hastalarda ise mortalite oranı yüksek olan ağır bir hastalık oluşabilir. Asplenik hastalarda görülebilen bir diğer hastalık olan sıtmanın klinik tablosu oldukça ağır seyredebilir (52).

Hiposplenizm kliniği: Splenektomi yada hiposplenizm sonrası sepsis tanısı koymak klinik şüphe olmadan oldukça zordur; bunun nedeni hastalığın prodromal döneminin 24-48 saat kadar kısa süreli olması, semptomların belli belirsiz olabilmesidir. Çoğu olguda infeksiyona ait bir odak bulunamayabilir; birkaç saat içinde hastanın kötüleşebileceği gibi dissemine intravasküler koagülasyon ile beraber ağır sepsis tablosu ve ardından laktik asidoz ile beraber kardiyovasküler kollaps gelişebilir. Hasta bu dönemi atlatabilir ve hayatta kalırsa birden fazla ekstremitesinde amputasyona gidilebilecek gangrene eğilimli purpura fulminans tablosu gelişebilir. Ateş önemli bir klinik bulgudur. Özellikle splenektomili hastalarda gelişen her ateş atağı splenektomi sonrası sepsis gelişimi açısından bir uyarı olarak kabul edilmeli ve

acil olarak değerlendirilmelidir. Hastalarda ayrıca bakteriyemi, koagülopati (purpura, peteşi), menenjit, solunum, sindirim sistemi semptomları olabilir, şok tablosu dahi gelişebilir (53,54).

Tanı

Hiposplenizm şüphesi olan veya bilinen ateşi, terlemesi olan ve infeksiyon odağı bulunmayan hastalarda olası klinik tanı splenektomi sonrası sepsis olmalıdır. Böyle bir tabloda mutlaka kan kültürü alınmalı ve gecikmeden antibiyotik verilmelidir. Periferik yaymada intraeritrositer parazit, Gram veya Wright boyası ile bakteri varlığı araştırılması yardımcı olur. “Buffy coat” yayması sıra dışı değerli bulgular verebilir. Periferik yaymada Howell-Jolly cisimciklerinin görülmesi hiposplenizmi akla getirmelidir (54). Antibiyotikler pnömokoklara yönelik olmalıdır, ancak kültür sonucu elde edilinceye kadar geniş spektrumlu antibiyotik tercihi de düşünülebilir.

Tedavi

Splenektomi sonrası sepsis gelişen hastalarda en sık izole edilen patojen *S.pneumoniae*'dir. Erken antibiyotik tedavisi bu patojeni kapsamalıdır. *H.influenzae* tip b ve *C.canimorsus* sıklıkla beta-laktamaz üretirler, 3. kuşak sefalosporinlere ve florokinolonlara meningokoklar gibi duyarlıdırlar. Hiposplenik hastaların tedavisinde bir diğer konu ağır infeksiyonların gelişmesinin önlenmesidir.

1-Aşı uygulanması: Polivalan pnömokok aşısı (0.5 ml, SC), kuadrovalan meningokok/difteri konjuge aşısı (0.5 ml, IM) veya kuadrovalan meningokok polisakkarit aşısı (0.5 ml, SC) ve *Hemophilus influenzae* tip b konjuge aşısı (0.5 ml, IM) yapılmalıdır. Pnömomokok aşısı (PPV-7) 5 yılda bir uygulanır; pnömokok pnömonisini önlemedeki etkinliği % 70'dir.

2-Ömür boyu antibiyotik kullanımı: Splenektomi yada hiposplenizm olan hastaların profilaksisinde penisilin birincil olarak tercih edilecek antibiyotiktir. Ömür boyu antibiyotik kullanımı Falletta ve ark tarafından yapılan çalışmada tartışmaya açılmıştır (55). Profilaksi almayan splenektomi sonrası sepsisli çocuklarda pnömokok infeksiyonlarında belirgin bir artış olmadığı gözlenmiştir. Ancak başka çalışmalarda özellikle penisilin kullanımının sepsis insidansını ve mortalitesini belirgin oranda azalttığı bildirilmiştir (56). Uygulama süresi açısından 3-5 yıl süre ile sınırlı bir süre mi, yoksa ömür boyu mu tartışması hâlâ devam etmektedir. Ateş olduğunda mutlaka evde antibiyotik bulundurulmalıdır. Empirik olarak

amoksisilin/klavulanik asit, sefuroksim veya florokinolon başlanmalı ve en kısa sürede doktora başvurulmalıdır. Bu konuda hastalara eğitim verilmesi yararlı bir uygulama olarak kabul görmektedir.

DALAK VE RADYOTERAPİ

Dalağın iyonize radyasyona olan yanıtı lenf nodların yanıtı ile çok benzerdir. Beyaz pulpa yapısal olarak lenf nodlarına benzer ve kırmızı pulpa tüm kanın kalan elementlerini içerir. İnsanlarda lenfopoez genelde dalakta beyaz pulpada meydana gelir. Tavşanlar, fareler ve sıçanlarda granuloepoz dalağın kırmızı pulpasında meydana gelir(insanlarda da çeşitli anormal koşullarda), böylece bu lenfopoez ve granuloepoz olaylarının radyoduyarlılığını birlikte inceleme şansı tanır.

Murray (57) yaklaşık 8 Gy TBI dozu sonrasında tavşan dalağında meydana gelen morfolojik değişimleri tanımladı. Kemik iliğinde olduğu gibi LD50/30 dozunun 30. dakikasına kadar mitoz durmaktadır. Üç saat içinde beyaz pulpada yalnızca birkaç lenfosit ve 8 saat içinde retiküler hücrelerde nükleer değişimler izlenir fakat ölmezler. Aynı süreç içerisinde kırmızı pulpada retiküler hücreler ve dolaşan kanın hücreleri dışında bütün öğelerde yıkım izlenir. 9 gün içinde lenfopoez tekrar başlar, eritroblastlar ve myeloblastlar 14 gün içinde tekrar ortaya çıkar ve myelopoez 3 hafta içinde aktif hale gelir. Hızlı hücre kaybının bir sonucu olarak dalak 24 saat içinde yarı boyuna iner. Bu yalancı Retikuloendotelyal hiperplazi görünümü daha az radyoduyarlı hücrelerin daha küçük bir hacme zorlanması nedeni ile meydana gelir. Göreceli olarak yüksek dozlarla radyasyon sonrası splenik atrofi meydana gelebilir (40 Gy) (58). Sonucu ise splenektomi ile benzerdir. Fakat tedavi sonrası 10 veya daha fazla sene takip edilen yüzlerce hastayla olan deneyimler 30 Gy gibi dozlarda bile fonksiyonel yapının bozulduğu gösterilmiştir

Dalak Işınlamanın Bağışıklık Düzenleyici Etkileri

Dalak dokusunun ışınlanması geniş bir yelpazede lokal ve olası sistemik etkilere neden olmakta ve bu etkiler tam olarak anlaşılammıştır. Lösemide ışınlama sonucunda elde edilen deneyimler dalak ışınlamanın sadece dalaktaki neoplastik hücre klonlarına doğrudan etki eden antineoplastik bir ajan olarak değil aynı zamanda immün düzenleyici veya immünsüpresif tedavi olarak kabul edilmesi gerektiğini göstermiştir (59). Bağışıklık sistemi, çeşitli lenfosit alt kümelerinin dalakta göreceli varlıklarının farklı oranda küçülmesi ve radyasyona olan farklı hassasiyetleri veya dolaylı olarak ışınlamaya bağlı sitokin salgısındaki ve immün sistemi düzenleyen diğer humoral faktörlerin değişimleri tarafından doğrudan

etkilenmektedir (60,61). İyonize radyasyonun birçok lenfoid hücre serisinde apoptozu uyarmasına yol açtığı bilinmektedir. Ancak bu durum çok iyi anlaşılamamıştır. Humoral faktörlerin radyasyon tarafından uyarılması son zamanlarda tanımlanmış ve iyonizan radyasyonun etkileri yalnızca tek hücre düzeyinde değil aynı zamanda farklı hücresel sistemler arası etkileşim boyutunda da incelenmiştir (60,62). Sitokin ekspresyonu üzerine etkiler lokal radyoterapinin sistemik etkilerini ve invitro ile invivo sistemler arasındaki radyasyon duyarlılığı arasındaki farklılıkları açıklayabilmektedir. B, saf veya hafıza CD8+ sitotoksik veya baskılayıcı T hücrelerin invivo ve invitro radyoduyarlılığı arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. B hücreleri en duyarlı olanlardır, onları saf T hücreleri, CD8+ baskılayıcı hücreler, CD8+ sitotoksik hücreler ve doğal öldürücü hücreler takip eder. Fakat invivo ve invitro çalışmalarda önemli farklılıklar izlenmektedir. CD4+ Th1 ve Th2 alt kümeleri arasında bile radyasyonla uyarılmış apoptoz farklılıkları izlenir (63). Dalak ışınlanması sonrasında lenfosit alt gruplarının toplam sayısı ve ilişkisinde değişimler bildirilmiş ama genelde sınırlı bir sayıda alt tip incelenmiştir (64). KLL’de dalak ışınlanması sonrası hastaların yalnızca periferik lösemik hücre sayısı değil aynı zamanda normal T hücre alt gruplarında azalma izlenir. NK hücrelerinde hem azalma hem de artış bildirilmiştir. Dalak ışınlanması sonrasında bağışıklık sisteminin işlevsel değişimi ile ilgili sistematik analiz yapılmamıştır fakat klinik olarak en azından geçici immün süpresyon olduğuna dair bulgular vardır. Splenektomili hastalarda olduğu gibi dalak ışınlanması septik komplikasyonlar için bir risk faktörü oluşturmaktadır, özellikle gram pozitif bakteri enfeksiyonlarına karşı savunma azalmıştır (65). Dalak işlevinin yokluğu, örneğin splenektomide, periferik kanda Howell-Jolly cisimcikleri içeren kırmızı kan hücrelerinin görülmesi ile sonuçlanır. Howell Jolly cisimcikleri kemik iliğinde bulunan nükleer kalıntılardır fakat dalak normal işlev gördüğü zaman bu hücreler dolaşımında ilk birkaç saatte uzaklaştırılmaktadır. Daha yüksek dozlarda dalak ışınlanması sonrası Howell-Jolly cisimcikleri izlenmiştir bu da toplam 20 Gy dozunda bir dalak ışınlamasının etkilerinin splenektomiye benzeyen, neredeyse tama yakın bir dalak fonksiyon kaybına yol açabileceğini göstermektedir. Otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün trombositopenide dalak ışınlanması sonrası eritrosit ve trombosit sayılarının düzelleme mekanizmaları tam anlaşılamamıştır. Dalak iki yönden patogeneizde önemli rol oynar. B hücre kökenli splenositler otoimmün antikör kaynağıdır ve dalaktaki fagositik aktif hücreler antikör veya kompleman ile sensitize olmuş trombosit veya eritrositleri uzaklaştırmaktadır (66). Markus ve ark. yaptığı bir vaka sunumunda (67) dalak ışınlamanın yalnızca dalak yıkımını etkilediği ama daha düşük dozlarda durumun farklı olabileceği bildirilmiştir. Maalesef mevcut çalışmalar dalak ışınlanması sonrası otoantikör seviyeleri

hakkında bilgi vermemektedir. Dalak ışınlama lenfoid neoplazmlarda çeşitli sistemik etkilere neden olmaktadır ki bunlar malign klonların direk silinmesi ile açıklanamaz. Lokal dalak ışınlaması sonrasında lenfoid lösemilerde komplet sistemik remisyon bildirilmiştir (68,69). Dalak ışınlamanın dalağa komşu olmayan lenf nodlarında remisyonu veya kemik iliğinde malign klonları nasıl uzaklaştırdığı sorgulanmaktadır. Birçok hipotez öne sürülmüştür (70). Lenfosit alt gruplarının dengesi arasındaki değişimler ve neoplastik klonların dalağa tekrar dönüşü veya lenf nodu ve kemik iliğini etkileyen dalak hücrelerinin dalağa gitmesi veya proliferasyonu inhibe eden veya apoptozisi uyaran çözümler faktörler bu etkilere katkıda bulunabilir (71). Bessler ve ark. (72) ışınlanmış splenik hücre süpernatantlarının fare B hücre lösemi hücrelerinin büyümesini inhibe ettiğini göstermiştir. Bu büyüme inhibe edici faktörün doğası henüz belirlenmemiştir fakat çeşitli sitokinler bu tür özellikler göstermektedir. Çözümler faktörler bağışıklık sistemi üzerinde farklı etkiler gösterebilirler. Ya doğrudan apoptoz indüksiyonu ya da sitotoksik immün yanıt benzeri T hücre aracılıklı veya antikor türemiş hücreler sitotoksik etki ile ya da otoreaktif hücre serilerinden antikor salınımı ile bunu gerçekleştirmektedir. Sitokin sekresyon şekillerinde değişimler bazı benign hastalıklarda kullanılan ışınlamanın antiinflammatuar etkilerine katkıda bulunmaktadır. Bu tür mekanizmaların dalak ışınlamadaki önemi gelecekte araştırılmalıdır.

MATERYAL VE METOD

Hastalar

Çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, polikliniğinde takip edilen üst batın bölgesine RT alan mide ve pankreas kanseri tanılı hastalar dahil edilmiş ve dosya kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

Ocak 2010-Mart 2012 tarihleri arasında üst abdominal RT alan 53 hastanın dosyaları ve tedavi ve planlama bilgileri incelenmiştir. On iki hastada doz–volüm bilgilerine ulaşamamış, 1 hasta RT planlama aşamasında vefat etmiş, 2 hasta tedaviyi yarım bırakmış, 1 hasta ise RT dosyası kayıp olduğundan toplamda 16 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle çalışmaya 37 olgu dahil edilmiştir. Hastalara çalışmaya katıldıklarına dair onam formları imzalatılmıştır. Tüm hastaların klinik, patolojik ve tedavi ile ilgili parametreleri dosyaları taranarak elde edilmiştir.

Dalak konturlaması ve dozimetre

Simülasyon sırasında bütün hastalar hareketsiz ve supin pozisyonunda idi. Toshiba Asteion S4 simülatörü kullanılarak toraks ve abdomen boyunca 5 mm aralıklarla kontrastsız aksiyel BT kesitleri elde edildi. Oral ve IV kontrast kullanılmadı. İzomerkez belirlendikten sonra BT görüntüleri Elekta XIO 4.6 Socal veya Varian Eclipse 6.5 planlama/konturlama bilgisayarlarına tedavi planlaması için aktarıldı.

Her hasta için son tedavi planı kullanılarak ve bir hekim (NK) tarafından her aksiyel kesitte dalak konturlaması gerçekleştirildi. Dalak konturlaması tamamlanınca dalak doz/volüm histogramı çıkarılarak dalağa ait doz ve volüm bilgileri elde edildi. Dalağa ait volüm bilgisi

ile (Pre-RT dalak volümü) ile dozimetrik bilgi yani minimum (D_{min}), maksimum (D_{mak}) ve ortalama/ortanca dalak dozları ile 10 (V_{10}), 20 (V_{20}), 25 (V_{25}) ve 30 Gy (V_{30}) ve üstü doz alan volümler hesaplandı.

Post Radyoterapi dalak volüm ölçümleri

Takipte kontrol BT'lerine ulaşılan hastalarda son kontroldeki BT kesitleri planlama ünitesine aktarılarak yeniden dalak konturlanıp dalağın RT sonrası volüm (Post-RT dalak volümü) bilgisi elde edilmiştir. Post-RT kontrol BT'lerine 22 hastada ulaşılmıştır. Son kontrol BT ile RT arasındaki süre 3 ile 22 (ortanca 9 ay) ay arasında değişmekteydi.

Enfeksiyon

Post-RT dönemi için enfeksiyon araştırması amacı ile tüm hasta kayıtları mikrobiyoloji laboratuvar arşivi incelendi. Enfeksiyon saptanan hastalarda enfeksiyon tipi ve tarihi not alındı. RT sonrası enfeksiyon için geçen süre hesaplandı ve enfeksiyon saptandığı tarihte hastaların nötropenik olup olmadıkları saptandı.

İstatistiksel Yöntem

Niceliksel sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik sonuçlar sayı ve % olarak verilmiştir. Dalak volüm birimi için cm^3 , dalak doz birimi için Gy ve V_{10-30} birimleri için % (yüzde) kullanılmıştır. Volüm oranı "Post-RT volüm/Pre-RT volüm" denklemi kullanılarak yapıldı.

Nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenler için Student t testi normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Bütün anlamlılık testleri iki yönlü idi ve istatistiksel anlamlılık için iki-yönlü analizde P değerinin <0.05 olması kriter alınmıştır.

Dalak volüm oranı ve enfeksiyon ile ilişkili parametreleri saptamak için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Volüm oranındaki değişimin analizi için Wilcoxon testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) istatistiksel paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Hasta Özellikleri

Toplam 37 hastaya ait klinik veriler tanı tipine göre Tablo 1’de gösterilmiştir. Olguların 26’sında mide kanseri, 11’inde ise pankreas kanseri tanısı mevcuttu. Tüm hastalar için ortalama yaş 63 (33-81) yıl idi. Olguların %73’ü evre III ya da IV idi. Postop adjuvan ve küratif radyoterapi (RT) 27 (%76) olguda uygulanmış olup toplam doz 42-50.4 Gy arasında değişmekteydi.

Tablo 1. Hastaların klinik ve tedavi özellikleri

	Mide kanseri (n=26)	Pankreas kanseri (n=11)
Yaş (yıl) Ortanca (min-mak)	63 (33-78)	63 (41-81)
Cins, n (%) Erkek Kadın	19 (73) 7 (37)	6 (55) 5 (45)
Evre, n (%) I-II III IV	9 (35) 11 (42) 6 (23)	1 (10) 5 (45) 5 (45)
Tedavi, n (%) Postop adjuvan + küratif Palyatif	20 (77) 6 (23)	3 (27) 8 (73)
Radyoterapi tümör dozu (Gy) Postop adjuvant + küratif Palyatif	42.5-50.4/1.8-2.5 Gy 30-40/2.5-3 Gy	
Kemoterapi, n (%) Var Yok	21 (81) 5 (19)	6 (55) 5 (45)

Gy: Gray.

Dalak Doz/Volüm Parametreleri

Primer tümör yerleşim yerine göre bakıldığında, pre-RT dalak volümleri sırası ile tüm olgular, mide ve pankreas kanserleri için 185.1 (71.4-488.0) ve 227.0 (92.3-295.0) cm³ idi. Dalak doz/volüm bilgileri primer tümör yerleşim yerine göre Tablo 2’de verilmiştir. Dozlara bakıldığında ise, tüm hastalar için minimum ve maksimum dalak dozları sırası ile 0.3 ile 45 Gy ve 0.6 ile 50.4 Gy arasında değişmekteydi. Ortalama dalak dozları ise sırası ile mide ve pankreas kanseri için 26.4 (4.6-47.8) ve 2.7 (0.3-37.0) Gy idi ve iki grup arasında anlamlı fark vardı (p<0.001). Ortanca V₂₀ değerlerine bakıldığında, mide ve pankreas için sırası ile 65.5 (0-100) ve 4.5 (0-100) idi (p<0.001).

Tablo 2. Primer tümör yerleşimine göre dalak dozimetrisi sonuçları

	Mide kanseri (n=26)	Pankreas kanseri (n=11)	p****
	Ortanca (min-mak)	Ortanca (min-mak)	
Pre-RT dalak volümü*	185.1 (71.4-488.0)	227.0 (92.3-295.0)	0.9
Post-RT dalak volümü	138.2 (59.0-429.0)	221.0 (103.0-223.0)	0.8
Dalak volüm oranı (Post-RT/Pre-RT)	0.69 (0.38-1.21)	0.94 (0.74-0.98)	0.07
Mimumum dalak dozu **	1.9 (0.5-45.0)	0.3 (0.1-31.4)	<0.001
Maksimum dalak dozu	48.1 (11.9-50.4)	31.0 (0.6-39.3)	<0.001
Ortanca dalak dozu	26.4 (4.6-47.8)	2.7 (0.3-37.0)	<0.001
V ₁₀ ***	90.8 (1.8-100.0)	9.7 (0.0-100.0)	0.002
V ₂₀	65.5 (0.0-100.0)	4.5 (0.0-100.0)	0.001
V ₂₅	53.0 (0.0-100.0)	3.3 (0.0-100.0)	0.001
V ₃₀	44.0 (0.0-100.0)	0.9 (0.0-100.0)	0.005

RT: Radyoterapi, **V:** Volüm.

*Dalak volume: cm³, **Dalak doz birimi: Gray, ***Tüm V değerleri birimi: %.

**** Mann-Whitney U testi.

Dalak doz/volüm bilgileri tedavi metoduna göre Tablo 3’de verilmiştir. Her iki grup arasında maksimum dalak dozu, ortalama dalak dozu, V_{20} ve V_{25} parametreleri için farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. Beklenildiği gibi küratif RT uygulanan grupta doz/volüm parametreleri daha yüksek bulundu.

Tablo 3. Küratif ya da palyatif radyoterapi uygulamasına göre dalak dozimetrisi sonuçları

	Küratif (n=23)	Palyatif (n=14)	p*
	Ortanca (min-mak)	Ortanca (min-mak)	
Pre-RT dalak volümü	205.8 (71.4-473.4)	163.9 (92.3-488.0)	0.47
Post-RT dalak volume	138.2 (59.0-429.0)	252.0 (103.0-273.0)	0.47
Dalak volüm oranı	0.69 (0.38-1.21)	0.73 (0.52-0.74)	0.47
Mimumum dalak dozu	1.6 (0.1-45.0)	0.7 (0.1-31.4)	0.13
Maksimum dalak dozu	48.4 (11.9-50.4)	35.6 (0.6-39.0)	<0.001
Ortanca dalak dozu	26.4 (2.3-47.8)	11.3 (0.3-37.0)	0.01
V_{10}	89.8 (1.8-100.0)	52.6 (0.0-100.0)	0.16
V_{20}	57.5 (0.0-100.0)	29.2 (0.0-100.0)	0.03
V_{25}	51.2 (0.0-100.0)	3.3 (0.0-100.0)	0.01
V_{30}	44.0 (0.0-100.0)	9.2 (0.0-100.0)	0.08

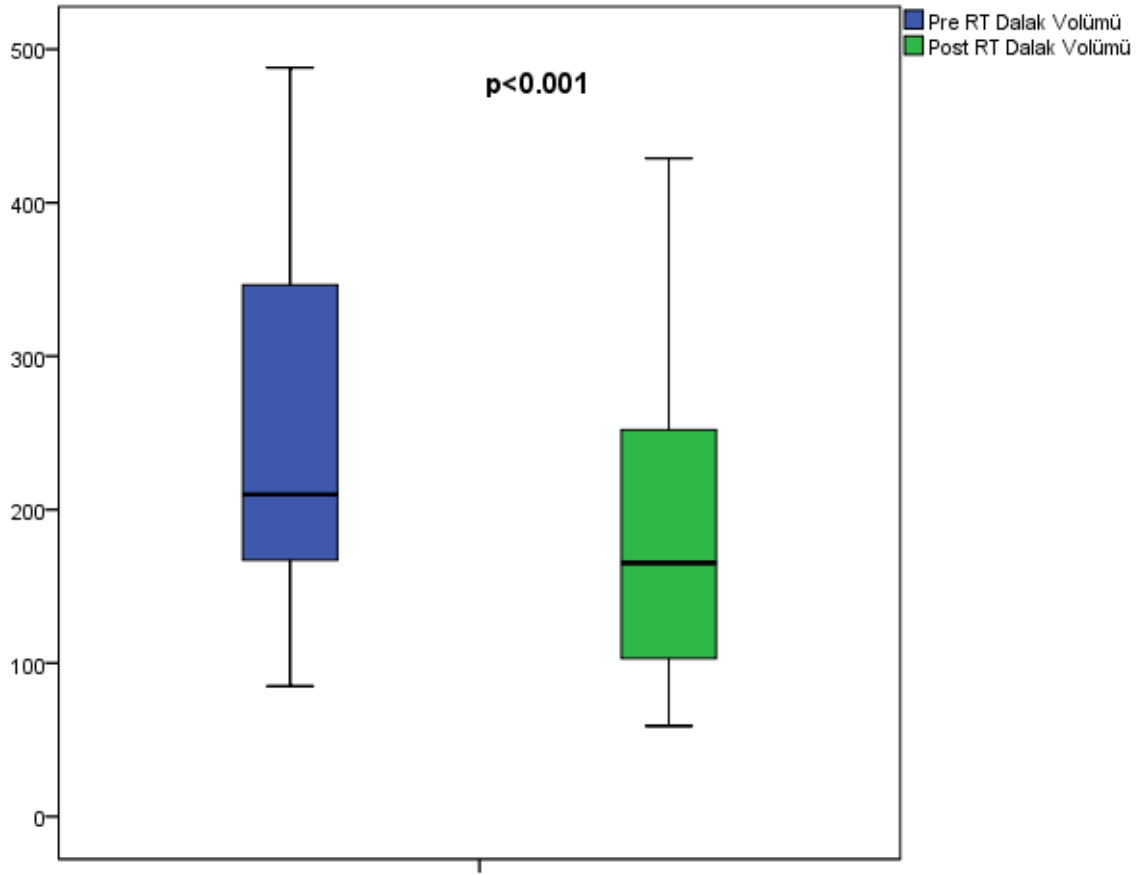
RT: Radyoterapi, **V:**Volüm.

* Mann-Whitney U testi.

Dalak volüm oranı (Volüm kaybı)

Radyoterapi sonrası dalak volümleri incelendiğinde (22 hasta), pre-RT ve post-RT volümleri 217.6 (71.4-488.0) ve 178.6 (59-429) cm^3 idi. Bu volüm oranı ya da kaybı ise istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$, “Wilcoxon Ranks” testi) (Şekil 3). Mide ve pankreas kanseri hastaları için ayrı ayrı bakıldığında, ortanca volüm kaybı sırası ile %31 ve %6 idi.

Volüm oranı ile doz/volüm parametreleri arasındaki ilişki analizinde, tüm grup incelendiğinde volüm oranı ile doz/volüm parametreleri arasında istatistiksel bir ilişki bulunmadı. Ancak mide ve pankreas olarak ayrı ayrı bakıldığında; mide kanseri hastaları için V_{20} ($p=0.04$), pankreas kanseri hastaları için maksimum dalak dozu ($p<0.01$) anlamlı bulunmuştur (Tablo 4). Bir olguya ait tedavi planlama ve dozimetrisi ile RT sonrası dalak volüm kaybı Şekil 3’te görülmektedir.



Şekil 3. Pre-radyoterapi dalak volümü ile post-radyoterapi dalak volümü görülmekte olup, radyoterapi sonrası dalakta meydana gelen volüm küçülmesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (“Wilcoxon Ranks” test, $p < 0.001$).

Tablo 4. Dalak dozimetrik parametreleri ile volüm oranı (Post-radyoterapi volüm/Pre-radyoterapi volüm) arasındaki ilişki için yapılan analiz sonuçları

	Volüm oranı (Post-RT volüm/Pre-RT volüm)					
	Tüm grup (n=22)		Mide (n=19)		Pankreas (n=3)	
	r	p*	r	p*	r	p*
Mimumum dalak dozu	0.10	0.65	0.45	0.06	0.00	1.00
Maksimum dalak dozu	0.06	0.77	0.41	0.08	1.00	<0.01
Ortanca dalak dozu	-0.04	0.87	0.43	0.07	0.50	0.66
V₁₀	0.10	0.64	0.35	0.20	0.50	0.66
V₂₀	0.60	0.78	0.48	0.04	0.50	0.66
V₂₅	-0.14	0.56	0.38	0.11	0.50	0.66
V₃₀	0.10	0.65	0.17	0.54	0.50	0.66

RT: Radyoterapi.

*Spearman korelasyon testi.

Post-Radyoterapi Enfeksiyon ve İlişkili Parametreler

Post-RT ortalanca 6 ay (2-13 ay) sonra toplam 7 hastada enfeksiyon saptandı. Üç hastada gram + kok, üç hastada E. Coli ve bir hastada C. glabrata üredi. Enfeksiyon tanısı esnasında hiçbir hastada nötropeni saptanmadı. Hasta özellikleri ve dalak dozimetrik parametreleri Tablo 5’de görülmektedir. Bu hastaların 4’ü için post-RT dalak volüm hesabı mümkündür. Ortanca dalak volüm kaybı %18 idi. Bu 7 hasta ile enfeksiyon gelişmeyen kalan 30 hastanın karşılaştırmalı analizi Tablo 6’da sunulmuştur. İki grup arasındaki hiçbir parametrede anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 5. Post-Radyoterapi enfeksiyon gelişen hastaların klinik özellikleri ve dalak dozimetrisi bilgileri

No	Yaş / Cinsiyet	Volüm oranı	Üreyen m.organizma	RT ile enfek. arası süre (ay)	Dalak doz/volüm bilgileri (ortalanca)				
					Doz	V ₁₀	V ₂₀	V ₂₅	V ₃₀
1	48/E	0.52	E. coli	6	22.7	92.2	64.0	44.3	32.0
2	75/E		E. coli	5	13.7	55.6	32.4	15.0	9.2
3	63/E		Gr + kok	2	22.6	76.5	52.4	46.8	39.5
4	77/E		Gr + kok	13	2.3	6.9	4.5	3.4	0.03
5	56/E	0.94	E. coli	8	8.5	28.7	21.3	18.2	4.7
6	79/K	0.97	C. glabrata	2	21.4	81.2	56.9	46.0	15.1
7	59/E	0.70	Gr + kok	7	28.0	93.3	76.5	66.2	45.1
Top.		0.82		6	21.4	76.5	52.4	44.3	15.1

RT: Radyoterapi, V:Volüm.

Tablo 6. Post-Radyoterapi enfeksiyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların dalak dozimetrik parametreleri ve iki grubun karşılaştırılması

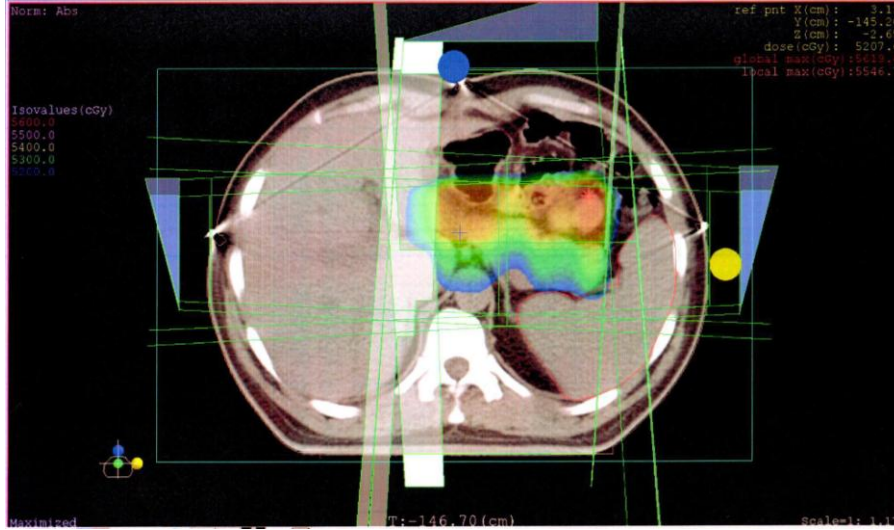
	Enfeksiyon (+) (n=7)	Enfeksiyon (-) (n=30)	p*
	Ortanca (min-mak)	Ortanca (min-mak)	
Pre-RT dalak volümü	213.8 (113.0-488.0)	185.1 (71.4-473.0)	0.48
Post-RT dalak volümü	214.0 (78.8-252.0)	130.3 (59.0-429.0)	0.79
Dalak volüm oranı	0.82 (0.52-0.97)	0.71 (0.38-1.21)	0.61
Mimumum dalak dozu	0.95 (0.10-2.50)	1.5 (0.10-45.0)	0.33
Maksimum dalak dozu	37.6 (30.1-46.5)	44.4 (0.6-50.4)	0.18
Ortanca dalak dozu	17.5 (2.3-28.0)	22.4 (0.3-47.8)	0.36
V ₁₀	76.5 (6.9-93.3)	87.9 (0.0-100.0)	0.63
V ₂₀	52.4 (4.5-76.5)	56.2 (0.0-100.0)	0.58
V ₂₅	44.3 (3.4-66.2)	44.3 (0.0-100.0)	0.79
V ₃₀	15.1 (0.03-45.2)	43.1 (0.0-100.0)	0.39

RT: Radyoterapi, V: Volüm.

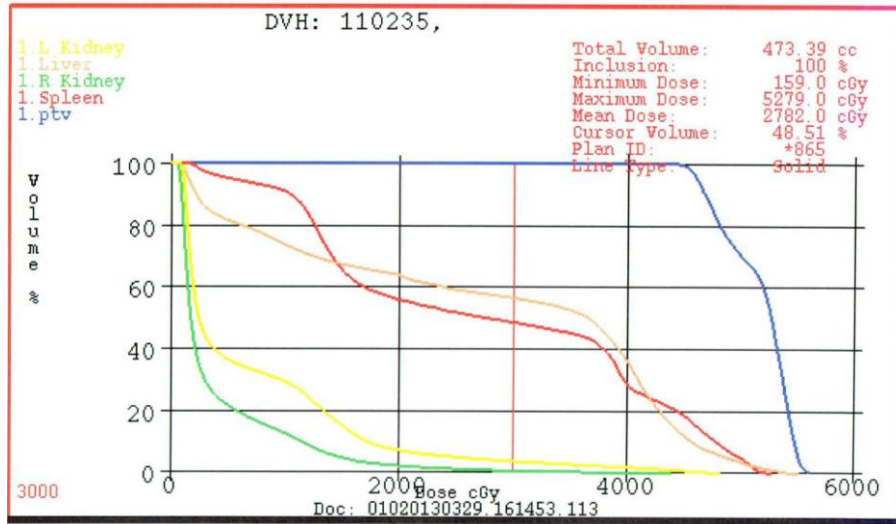
* Mann-Whitney U testi.

Hasta Örneği

Subtotal gastrektomi uygulanan 37 yaşında mide taşlı yüzük hücreli karsinom tanılı hastada postop adjuvan tedavi planı ve doz/volüm histogramı ile pre ve post-RT dalak volümleri Şekil 4’te gösterilmiştir.



Şekil 4a

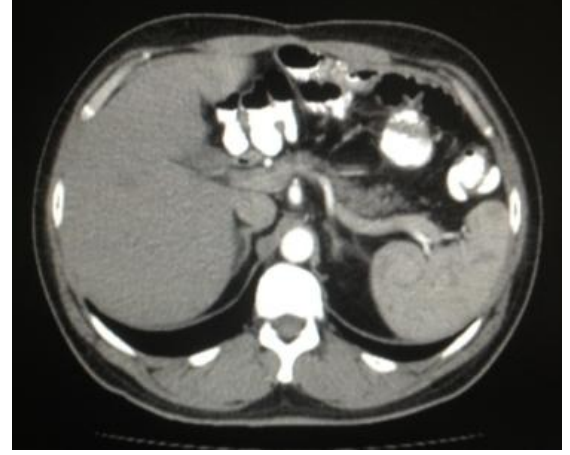


Şekil 4b

Şekil 4 a,b: Subtotal gastrektomi sonrası T3N1M0 (Evre IIB) evresinde taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı alan mide kanseri hastası. Hastaya toplam 50.4Gy/28 fr dozunda postop adjuvan radyoterapi yukarıda görülen tedavi planı ile uygulandı (a). Aynı plan için doz/volüm histogramında dalagın aldığı dozlar görülmektedir (b).



Şekil 4c



Şekil 4d

Şekil 4 c,d: Yukardaki hastanın Pre-Radyoterapi dalak volümü 473 cm^3 olarak ölçülmüştür (c). Post-Radyoterapi 15. ayda çekilen kontrol tomografisinde dalak volüm kaybı görülmektedir (d). Post-Radyoterapi dalak volümü 286 cm^3 olarak ölçülmüş olup, dalak volüm kaybı %40 oranındadır.

TARTIŞMA

Bu çalışma üst abdominal RT uygulanan hastalarda dalağın doz-volüm bilgisine ulaşılması ve ikincil olarak da bu hastalarda klinik belirti ve bulguların varlığının araştırılması amacıyla yapılmıştır. Ayrıca elde edilen veriler ile bu tür hastalar için yaklaşım ve takip algoritmasına yeni kriterler eklenmesi ve hasta açısından dalak disfonksiyonu nedeni ile yaşanabilecek infeksiyöz durumların azalması da ikincil amaçtır.

Lokalize özefagus, mide ve pankreas kanserleri için kemo-RT standart tedavi seçeneği haline gelmiş durumdadır. Cerrahi ile kombine edilebilir veya tek başına kullanılabilir (1-5). Bu hastalıkların herhangi biri için RT vermek yan etkileri beraberinde getirmektedir. Bu yan etkiler arasında en az araştırılmış olanı dalak disfonksiyonudur. Üç boyutlu veya yoğunluk ayarlı RT hedef bölgede olan sağlam organlara hasarın en aza indirgenmesi için önemli bir rol oynamaktadır. Mevcut tedavi planlamasında kalbe, akciğere, karaciğere, spinal korda, ince barsaklara ve böbreklere olan dozlar göz önünde bulundurulmaktadır. Fakat bildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar dalak tarafından alınan radyasyon dozu ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak RT'nin dalak fonksiyonlarını etkilediği, atrofiye yol açabileceği, bunun nadirde olsa klinik bulguya (kapsüllü bakteri infeksiyonu, sepsis) neden olduğu bilinmektedir (1-3).

Çalışmamızda dalak dozlarına bakıldığında, tüm hastalar için minimum ve maksimum dalak dozları sırası ile 0.3 ile 45 Gy ve 0.6 ile 50.4 Gy arasında değişmekteydi. Ortalama dalak dozları ise sırası ile mide ve pankreas kanseri için 26.4 ve 2.7 Gy idi ve iki grup arasında anlamlı fark vardı. Her iki grup arasında tüm doz/volüm parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Küratif ya da palyatif tedavi metoduna göre bakıldığında ise; maksimum dalak dozu, ortalama dalak dozu, V_{20} ve V_{25} parametreleri için

farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. Beklenildiği gibi küratif RT uygulanan grupta dalak dozları ve volüm parametreleri daha yüksek bulundu.

Normal dalakta eksternal RT'nin etkisi ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Overyan kanser nedeni ile tüm abdomen RT'si için 2000 rad verilen hastalarda splenik atrofi izlenmemiştir (73). Dailey ve ark. Hodgkin lenfoma (HL) nedeniyle dalağa ışınlama yapılmış olanlarda, dalak boyutunda önemli bir küçülme izlenmiş fakat kemoterapinin dalak boyutunda herhangi bir etkisine rastlamamışlardır (58). Murray ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise göreceli olarak 40 Gy gibi yüksek doz RT sonrası splenik atrofi meydana gelebilmektedir (57). Bu durumun sonucu ise splenektomi ile benzerdir. Tedavi sonrası 10 veya daha fazla sene takip edilen yüzlerce hastalarla olan deneyimler 30 Gy gibi dozlarda hastanın dalak fonksiyonlarının kaybolduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise, RT sonrası dalak volüm kaybı gösterilmiş olup, mide kanseri hastalarında pankreas kanseri hastalarına nazaran daha belirgin idi (%31 ve %6). Mide kanseri hastaları için volüm kaybının daha belirgin olması bu hastalarda dalağın daha yüksek doz ve volümde ışınlanması olarak kısmen açıklanabilir. Tüm hastalar için bu volüm kaybının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

Dalak dozimetrik parametreleri ile volüm oranı (kayıbı) arasındaki ilişki için yapılan analiz sonuçlarına bakıldığında volüm oranı ile doz/volüm parametreleri arasında istatistiksel bir ilişki bulunmadı. Olgular mide ve pankreas olarak ayrı ayrı bakıldığında; mide kanseri hastaları için V_{20} ($p=0.04$), pankreas kanseri hastaları için maksimum dalak dozu ($p<0.01$) anlamlı bulunmuştur. Ancak dalak ile ilgili doz/volüm ilişkisini net olarak ortaya koymak için geniş çalışmalara ihtiyaç duyulacağı kesindir.

Post-RT enfeksiyon ve ilişkili parametrelere bakıldığında; post-RT ortanca 6 ay (2-13 ay) sonra toplam 7 hastada enfeksiyon saptandı. Üç hastada gram + kok, üç hastada E. Coli ve bir hastada C. glabrata üredi. Enfeksiyon tanısı esnasında hiçbir hastada nötropeni saptanmadı. Bu 7 hasta ile enfeksiyon gelişmeyen kalan 30 hastanın karşılaştırmalı analizi yapıldığında iki grup arasındaki hiç bir parametrede anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu enfeksiyon tablosunu dalağın aldığı doz ve sonrası volüm kaybı ile ilişkilendirmek güçtür. Ancak abdominal RT yapılan olgularda dalak fonksiyonlarının bozulabileceği bilinmektedir. Splenektomi yapılmış hastalarda S.pnmoni veya H.influenza ile fulminan enfeksiyon riskleri artmıştır (74-78). Literatürde *Streptococcus pneumoniae* splenektomi sonrası gelişen sepsiste en sık bildirilen patojendir. *Haemophilus influenzae* tip b klasik olarak splenektomi sonrası gelişen sepsiste en sık bildirilen ikinci patojendir. HL nedeni ile başarılı bir şekilde total nodal ve splenik RT ile tedavi edilen bir hastada 12 yıl sonra fulminan pnomokoksik sepsis vakası bildirilmiştir (58).

Yine Siber ve ark tedavi sonrası pnömokoksik polisakkaridlere karşı antikor seviyelerinin düşük olduğunu göstermiş ve subkutan olarak verilmiş pnömokoksik aşıya karşı gelişen antikor yanıtının bozulmuş olduğunu göstermişlerdir (79). En az bozukluk ya subtotal nodal RT veya tek başına KT yapılan hastalarda izlenmiş; subtotal nodal RT artı KT ve total nodal RT + KT yapılan hastalarda ciddi bozulma izlendiği görülmüştür. Bu nedenle ışınlanmış bir dalağı olan hastalar özellikle KT' de verilmiş ise pnömokoksik sepsis gelişim riski açısından değerlendirilmelidir. Coleman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da HL veya nonhodgkin lenfoma (NHL) nedeni ile yaklaşık 4000 rad splenik ışınlama yapılan hastalarda minimum 4-5 sene sonrasında fonksiyonel hipospleni geliştiğini göstermişlerdir (3).

Abdominal RT alan kanser hastalarının enfeksiyona duyarlı olup olmadıklarını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Hastalarda gelişen enfeksiyon tablosunun hiposplenizm sonrası gelişen enfeksiyon olduğunu kanıtlamak oldukça zordur. Bu durumun farklı nedenleri vardır. Çoğu olguda enfeksiyona ait bir odak bulunmamakla birlikte hastanın mevcut tablosunun RT'den sonra gelişmiş olması, bilinen enfeksiyon ajanlarının klinikten sorumlu olması gibi nedenler tablonun hiposplenizme bağlı olduğunu göstermektedir. Hastalarda bu dönemde gelişebilecek ateş dikkate alınmalıdır. Çünkü hem sepsise gidişin bir habercisi olabileceği gibi hem de gerek KT almış gerekse de RT almış bir hastada ortaya çıkabilecek bir immünsüpresyon tablosunun fatal sonuçları olabileceği akılda tutulmalıdır. Ancak çalışmamızda dalak volüm kaybı net olarak ortaya konulmuştur. Bu volüm kaybının fonksiyonel kaybı getirip getirmediği bilmek zordur ve bu amaçla RT sonrası volüm yanında fonksiyon parametrelerinin de ölçülmesine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, mide ve pankreas kanseri tanısı ile RT uygulanan hastalarda dalak volümünün 71 ile 488 cm³ arasında değiştiği görülmüştür. Mide ve pankreas kanseri tanılı hastalarda ortanca dalak dozları ve V₂₀ değerleri sırası ile 26.4 ve 2.7 Gy ve 65.5 ve 4.5 olarak saptanmıştır. Tüm hastalar için ortanca Pre- ve post-RT dalak volümleri 217.6 ve 178.6 cm³ olarak ölçülmüş olup %18'lik bu volüm kaybı istatistiksel olarak anlamlı idi. Tüm hastalar incelendiğinde volüm oranı ile doz/volüm parametreleri arasında istatistiksel bir ilişki bulunamadı. Takipte enfeksiyon gelişen sayıca az hastanın enfeksiyon gelişmeyen gruba göre dozimetrik parametrelerinde anlamlı farklılık yoktu. Malignite nedeniyle zaten immün fonksiyonları baskılanmış hastalarda dalağı radyasyondan maksimum düzeyde korumanın önemli olabileceği akılda tutulmalı ve bu konuda dalak dozimetrik çalışmaları yanında dalak fonksiyonlarını da değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, Ocak 2010 - Mart 2012 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı polikliniğinde takip edilen, üst batin bölgesine konformal RT alan mide ve pankreas kanseri tanılı hastalar dahil edilmiş ve dosya kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Küratif amaçlı üst abdominal konformal RT uygulanan hastalarda gözardı edilen bir organ olan dalağın doz-volüm bilgisine ulaşılmış ve ikincil olarak da bu hastalarda klinik belirti ve bulguların varlığı araştırılmıştır.

1. Tüm hastalar için ortanca pre-RT dalak volümü 217.6 (71.4-488.0) cm³ idi.
2. Ortanca dalak dozları ise sırası ile mide ve pankreas kanseri için 26.4 ve 2.7 Gy idi (p<0.001). Küratif ve palyatif tedavi edilen hastalar için ise, sırası ile 26.4 ve 11.3 Gy (p=0.01) olarak saptandı.
3. Ortanca V₂₀ değerlerine bakıldığında, mide ve pankreas kanseri hastaları için sırası ile 65.5 ve 4.5 idi (p=0.01). Küratif ve palyatif tedavi edilen hastalar için ise sırası ile 57.5 ve 29.2 (p=0.03) olarak saptandı.
4. Tüm hastalar için ortanca Pre- ve post-RT dalak volümleri 217.6 ve 178.6 cm³ olarak ölçüldü. Bu volüm oranı (kayıbı) ise istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Volüm oranı ile doz/volüm parametreleri arasındaki ilişki analizinde, tüm grup incelendiğinde volüm oranı ile doz/volüm parametreleri arasında istatistiksel bir ilişki bulunamadı. Ancak mide ve pankreas olarak ayrı ayrı bakıldığında; mide kanseri hastaları için V₂₀ (p=0.04), pankreas kanseri hastaları için maksimum dalak dozu (p<0.01) anlamlı bulunmuştur.

5. Post-RT dönemde 7 hastada enfeksiyon saptandı. Bu grup enfeksiyon gelişmeyen grup ile karşılaştırıldığında hiç bir parametrede anlamlı farklılık saptanmamıştır.

ÖZET

Abdominal radyoterapi uygulanan olgularda dalak genellikle konturlanmayan ve gözardı edilen bir organdır. Bu nedenle dalak dozimetrisi pek araştırılmamıştır. Ancak radyoterapinin dalak volüm kaybına yol açabileceği ve fonksiyonlarını etkileyebileceği bilinmektedir.

Bu çalışmada üst abdominal radyoterapi alan hastaların dosyaları incelenmiş olup, çalışma kriterlerine uyan 37 hasta çalışmaya alınarak dalak ile ilgili dozimetrik veriye ulaşılması amaçlanmıştır.

Tüm hastalar için ortanca pre-radyoterapi dalak volümü 217.6 (71.4-488.0) cm³ idi. Ortanca dalak dozları ise sırası ile mide ve pankreas kanseri için 26.4 ve 2.7 Gy idi (p<0.001). Ortanca V₂₀ değerlerine bakıldığında, mide ve pankreas kanseri hastaları için sırası ile 65.5 ve 4.5 idi (p=0.01). Tüm hastalar için ortanca Pre- ve post- radyoterapi dalak volümleri 217.6 ve 178.6 cm³ olarak ölçüldü. Bu %18'lik volüm kaybı ise istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Mide ve pankreas kanseri hastaları için ayrı ayrı bakıldığında, ortanca volüm kaybı sırası ile %31 ve %6 idi. Volüm oranı ile doz/volüm parametreleri arasında istatistiksel bir ilişki bulunamadı.

Malignite nedeniyle zaten immün fonksiyonları baskılanmış hastalarda dalağı radyasyondan maksimum düzeyde korumanın önemli olabileceği akılda tutulmalı ve bu konuda dalak dozimetrik çalışmaları yanında dalak fonksiyonlarını da değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Üst abdominal radyasyon, mide kanseri, pankreas kanseri, dalak, doz/volüm parametreleri.

QUANTIFICATION OF DOSIMETRIC DATA VIA SPLENIC DOSE MEASUREMENTS IN CASES GIVEN ABDOMINAL THREE DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY

SUMMARY

The spleen is an organ which is commonly neglected and contouring isn't performed in cases in which abdominal radiotherapy is given. Thus, spleen dosimetry studies are seldom performed. However it is known that radiotherapy may cause loss of spleen volume and affect splenic functions.

In this study the charts of patients who received upper abdominal radiotherapy were examined and 37 patients which were in accordance with the study criteria were included. We aimed to obtain dosimetric data pertaining to the spleen.

Median pre-radiotherapy spleen volume was 217.6 (71.4-488.0) cm³ for all the patients. Median spleen doses in gastric and pancreatic cancer were 26.4 and 2.7 Gy, respectively (p<0.001). Median V20 values were 65.5 and 4.5 for gastric and pancreatic cancer, respectively (p=0.01). The median pre and post-radiotherapy spleen volumes were measured to be 217.6 and 178.6 cm³ for all patients. This 18% loss of volume was statistically significant (p<0.001). The median loss of volume in gastric and pancreatic cancer was 31% and 6%, respectively. There was no statistically significant relationship between the volume ratio and dose/volume parameters.

Patients with malignant diseases have suppressed immune functions thus it is vital to protect the spleen maximally from radiation and additional work is needed to better identify splenic dosimetry and also splenic functions after radiotherapy.

Key Words: Upper abdominal radiation, gastric cancer, pancreatic cancer, spleen, dose/volume parameters

KAYNAKLAR

1. Stevens M, Brown E, Zipursky A. The effect of abdominal radiation on spleen function: a study in children with Wilms' tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 1986;3(1):69-72.
2. Dailey MO, Coleman CN, Fajardo LF. Splenic injury caused by therapeutic irradiation. *Am J Surg Pathol* 1981;5(4):325-31.
3. Coleman CN, McDougall IR, Dailey MO, Ager P, Bush S, Kaplan HS. Stanford, California. Functional Hyposplenism After Splenic Irradiation for Hodgkin's Disease. *Ann Intern Med* 1982;96(1):44-7.
4. Kleinberg L, Forasteriere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4110-7.
5. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310-7.
6. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared to chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-8.
7. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New Engl J Med* 2001;345:725-30.
8. Willett CG, Czito BG. Chemoradiotherapy in gastrointestinal malignancies. *Clin Oncol* 2009;21:543-56.
9. Hazard L, Yang G, McAleer MF, Hayman J, Willett C. Principles and techniques of radiation therapy for esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:870-8.

10. Wals A, Contreras J, Macías J. Damage assessment in gastric cancer treatment with adjuvant radiothchemotherapy: calculation of the NTCP's from the differential HDV of the organs at risk. *Clin Transl Oncol* 2006;8:271-8.
11. Leong T, Willis D, Joon DL, et al. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer – results of a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2005;74:301.
12. Hong TS, Craft DL, Carlsson F, et al. Multicriteria optimization in intensity-modulated radiation therapy treatment planning for locally advanced cancer of the pancreatic head. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1208-14.
13. Matthew S. Katz, Andrea B. McKee, Brennan A. MacDonald, Luc Sirois, Faby M. Gagne, Brian R. Knab. Splenic Dose with Abdominal Radiation Therapy: A Quantitative Dosimetric Study.
14. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nature Rev Immunol* 2005;5:606-16.
15. Pimpl W, Dapunt O, Kaindl H. Incidence of septic and thromboembolic-related deaths after splenectomy in adults. *Br J Surg* 1989;76:517-21.
16. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:105-21.
17. Viste A, Haugstvedt T, Eide GE. Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. 1988;20:7-13.
18. Ichiwaka D, Kurioka H, Yamaguchi T, et al. Postoperative complications following gastrectomy for gastric cancer during the last decade. *Hepatogastroenterology* 2004;51:613-7.
19. Kyriazanos ID, Tachibana M, Yoshimura H, et al. Impact of splenectomy on the early outcome after oesophagectomy for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:113-9
20. Jockovich M, Mendenhall NP, Sombeck MD. Long-term complications of laparotomy in Hodgkin's disease. *Ann Surg* 1994;219:615-1.
21. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitelmeier RJ. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-7.
22. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *New Engl J Med* 1992;326:1593-8.
23. Bowdler AJ(editör): *The Complete Spleen: Structure, Function, and clinical Disorders* .Humana Press, Totowa, NJ (2nd edition) 2002; 140:18–20–30–47.
24. Engin A: Genel Cerrahi. Tanı ve tedavi ilkeleri. Atlas Kitapçılık 2000, s: 671-84.

25. Savalgi R, Ellis H: Clinical anatomy for laparoscopic and thoracoscopic surgery. Türkçe çev. Özmen MM: Laparoskopik ve Torakoskopik Cerrahi Anatomi. Çağdaş Medikal Kitapevi 1998, s: 99-107.
26. Keith L. Moore, Williams&Wilkins. Clinically Oriented Anatomy, 3rd edition, 1992, s:179-183.
27. Russel RCG, Williams NS, Bulstrode CJK, ailey&LoBve's Short Practice. 23 th edition, Oxford Universty Press 2000, pp. 953-64, 1296-306.
28. Sayek İ. Dalak yapı ve fonksiyonları. Temel cerrahi 1994, cilt-I.1033-40.
29. Lozano-Salazar RR, Herrera MF, Vargas-Vorackova F, et al: Laparoscopic versus open splenectomy for immune trombocytopenic purpura. Am J surg 1998;176(4):366-9.
30. Kelling G: Über Oesophagoskopie, Gastroskopie und Koelioskopie. Münch Med Wochenschr 1991;49:21.
31. Frazer DM, Anderson GJ: Iron imports I. Intestinal iron absorbtion and its regulation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006, 290: 631-635.
32. Hamilton WK, Mc Donald JS, Fischer HW. Postoperative Respiratory complications. Anesthesiology 1964;25:607-12.
33. King H, Schumacker H.B: Splenic studies. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. Ann Surg 1952;136:239-42.
34. O'Neal BJ, Mc Donald JC: The risk of sepsis in the asplenic adult. Ann Surg 1981;194:775-8.
35. Targarona EM, Espert JJ, Bombuy E, et al: Complications of Laparoscopic Splenectomy. Arch Surg 2000;135:1137-40.
36. Welch CS, Dameshek W: splenectomy and blood dyscrasias. New englad Journal Of Medicine 1950;242:601-6.
37. Rand JH, Senzel L. Laboratory Evaluation of Hemostatic Disorders. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatil SJ et als, eds. Hematology Basic Pirinciples and Practices. 4th ed. Philedelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005:2001-10.
38. Lipson RL. Postsplenectomy blood picture. Am J Clin Pathol 1959;32:526.
39. Ziemski JM, Rudowski WJ, at al. Evaluation of early postsplenektomy complications.Surg Gyne Obs 1987;165:507-5.
40. Lim J, Smith LG: Infection in asplenic in the critical care unit, "Cunha BA (ed): Infectious Diseases in Crit Care Medicine, Informa Healthcare, New York 2007, s:497-506.
41. Brigden ML. Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient, Am Fam Physician 2001;63(3):499-506,508.

42. Styrts B. Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention, *Am J Med* 1990;88(5):33-42.
43. Abrahamsen AF, Borge L, Holte H. Infection after splenectomy for Hodgkin's disease, *Acta Oncol* 1990;29(2):167-70.
44. Germing U, Perings C, Steiner S, Peters AJ, Heintzen MP, Aul C. Congenital asplenia detected in a 60 year old patient with septicemia, *Eur J Med Res* 1999;4(7):283-5.
45. Germing U, Fischer R, Bauser U, Schneider M, Aul C. Pneumococcal septicemia in functional asplenia: first manifestation of systemic autoimmune disease. *Z Rheumatol* 1999;58(1):31-4.
46. Muller AF, Toghil PJ. Functional hyposplenism in alcoholic liver disease: a toxic effect of alcohol? *Gut* 1994;35(5):679-82.
47. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, Chalmers J, Jones IG et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy, *Am J Med* 2006;119(3):276-e1-7.
48. Sumaraju V, Smith LG, Smith SM. Infectious complications in asplenic hosts, *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(2):551-65.
49. Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen, *Clin Microbiol Infect* 2001;7(12):657-60.
50. El-Alfy MS, El-Sayed MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention. *Hematol J* 2004;5(1):77-80.
51. A. Davidson J, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:657-60.
52. Hinrichs JH, Dunkelberg WE. DF-2 septicemia after splenectomy: epidemiology and immunologic response, *South Med J* 1980;73(12):1638-40.
53. Carpenter CT, Kaiser AB. Purpura fulminans in pneumococcal sepsis: case report and review, *Scand J Infect Dis* 1997;29(5):479-83.
54. Looareesuwan S, Suntharasamai P, Webster HK, Ho M. Malaria in splenectomized patients: report of four cases and review, *Clin Infect Dis* 1993;16(3):361-6.
55. Falletta JM, Woods GM, Verter JJ. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia, *Prophylactic Penicillin Study II*, *J Pediatr* 1995;127(5):685-90.
56. Gaston MH, Verter JJ, Woods G. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia, A randomized trial, *N Engl J Med* 1986;314(25):1593-9.
57. Murray R.G.: *The spleen. Histopathology of Irradiation* (W. Bloom ed.) p.243. McGraw-Hill; New York, 1948.
58. Dailey M.O, Coleman C.N, Kaplan H.S: Radiation-induced splenic atrophy in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1980;302:215-7.

59. Martin Weinmann, Gerd Becker, Hermann Einsele, Michael Bamberg. Clinical Indications and Biological Mechanisms of Splenic Irradiation in Autoimmune Diseases. *Strahlentherapie und Onkologie* January 2001;177(2):105-11.
60. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis in tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:3666.
61. Weinmann M, Belka C, Scheiderbauer J. Soluble levels of CD95, CD95- L and various cytokines after exposing human leukocytes to ionizing radiation. *Anticancer Res* 2000;20:1813–8.
62. Lanz O, Grillot-Courvarin, Schmitt C. Interleukin 2 induces proliferation of leukaemic human B cells. *J Exp Med* 1985;161:1225.
63. Tamada K, Harada M, Abe K. IL 4 producing NK.1 (+) cells (Th2) are resistant to glucocorticoid apoptosis: implication for Th1/Th2 balance. *J Immunol* 1998;161:1239–47.
64. Needleman SW, Sorace J, Poussin-Rosillio H. Low dose splenic irradiation in the treatment of autoimmune thrombocytopenia in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 1992;116:310–1.
65. Selby C, Hart S, Ispahani P, et al. Bacteraemia in adults after splenectomy or splenic irradiation. *Q J Med* 1987;63:242,523–30.
66. Blauth J, Fisher S, Henry D, et al. The role of irradiation in treating HIV-associated immune thrombocytopenia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:457–60.
67. Markus H, Forfar JC. Splenic irradiation in treating warm autoimmune hemolytic anaemia. *Br Med J Clin Res Ed* 1986;293:839–40.
68. Chisesi T, Captist G, Dal Fior S. Splenic irradiation in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1991;46:202–4.
69. De Rossi G, Biagnini C, Lopez M. Treatment by splenic irradiation in 22 chronic lymphatic leukemia patients. *Tumori* 1982;68:511–4.
70. Hersey P. The separation and 51chromium labeling of human lymphocytes with in vivo studies of survival and migration. *Blood* 1971;38:360–71.
71. Wagstaff J, Gibson C, Thatcher N. The migratory property of Indium-111 oxine labelled lymphocytes in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1981;49:283–91.
72. Bessler H, Hart J, Slavin S. Inhibition of leukemic proliferation by one or more factors released from splenic BCL1 cells. *Exp Hematol* 1995;23:1353–7.
73. Spencer RP, Pearson HA. Splenic radiocolloid uptake in the presence of circulating Howell-Jolly bodies. *J Nucl Med* 1973;15:294-5.

74. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705-10.
75. Eraklis AJ, Kevy SV, Diamond LK, Gross RE. Hazard of overwhelming infection after splenectomy in childhood. *N Engl J Med* 1967;276:1225-8.
76. Desser RK, Ultmann JE. Risk of severe infection in patients with Hodgkin's disease or lymphoma after diagnostic laparotomy and splenectomy. *Ann Intern Med* 1972;77:143-6.
77. Donaldson SS, Glatstein E, Vosti KL. Bacterial infections in pediatric Hodgkin's disease: relationship to radiotherapy, chemotherapy and splenectomy. *Cancer* 1978;41:1949-58.
78. Chilcote RR, Baehner RL, Hammond D. Septicemia and meningitis in children splenectomized for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1976;295:798-800.
79. Siber GR, Weitzman SA, Aisenberg AC, Weinstein HJ, Schiffman G. Impaired antibody response to pneumococcal vaccine after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1978;299:442-8.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/68				
	PROTOKOL ADI	Abdominal Konformal Radyoterapi Uygulanan Olgularda Dalak Dozları Ölçümü: Dozimetrik Çalışma				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr.Zafer KOÇAK				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06/11	Tarih:22.02.2012				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında Görevli Doç. Dr. Zafer KOÇAK'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Nilüfer KILIÇ'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistika. D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Turan EGE
Dekan