T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

TİMUS PATOLOJİLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Alimurat ADIGÜZEL

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Atila EROĞLU

ERZURUM-2026

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Alimurat ADIGÜZEL

Anabilim Dalı : GÖĞÜS CERRAHİSİ

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Prof. Dr. Atila EROĞLU - 05.05.2025

Sınav tarihi: 12/ 01 / 2026

Tezin Konusu ve Başlığı : TİMUS PATOLOJİLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ
Belirlenme Tarihi : 05.05.2025

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif (X) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.Atila EROĞLU	GÖĞÜS CERRAHİSİ	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Yener AYDIN	GÖĞÜS CERRAHİSİ	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Ali Bilal ULAŞ	GÖĞÜS CERRAHİSİ	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

“Timus patolojilerinde cerrahi tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 30.05.2025 tarihli, 5 No’lu oturumunun 12 No’lu kararı ile Prof. Dr. Atila EROĞLU denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Alimurat ADIGÜZEL tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
TABLOLARIN DİZİNİ ..... **vi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
KISALTMALAR ..... **ix**
TEŞEKKÜR ..... **xi**
ÖZET ..... **xii**
ABSTRACT ..... **xiii**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Timus Anatomisi ve Embriyolojisi 3
2.1.1. Embriyolojik Gelişim 3
2.1.2. Anatomik Komşuluklar 4
2.1.3. Histolojik Yapı 5
2.2. Timusun Fonksiyonel Özellikleri 6
2.2.1. T Lenfosit Olgunlaşması 6
2.2.2. Santral Tolerans Mekanizmaları 7
2.3. Timus Patolojileri 8
2.3.1. Timik Kistik Lezyonlar 8
2.3.2. Timolipom 9
2.3.3. Timus Hiperplazisi 9
2.3.4. Timoma 10
2.3.5. Timik Karsinom 14
2.3.6. Timik Nöroendokrin Tümörler 15
2.4. Timik Patolojilerde Evreleme 16
2.4.1. Masaoka-Koga Evreleme Sistemi 16
2.4.2. TNM Evrelemesi 17
2.5. Timus Patolojilerinde Klinik Özellikler 19
2.5.1. Semptom ve Bulgular 19
2.5.2. Paraneoplastik Sendromlar 20
2.6. Tanısal Yaklaşımlar 21
2.6.1. Görüntüleme Yöntemleri 21

2.6.2. Laboratuvar Bulguları 23
2.6.3. Biyopsi ve Patoloji Bulguları 23
2.7. Miyastenia Gravis ile İlişkili Timus Patolojileri 24
2.8. Timus Hastalıklarında Cerrahi 25
2.8.1. Cerrahi Endikasyonlar 25
2.8.2. Preoperatif Hazırlık ve Anestezi Yönetimi 26
2.8.3. Cerrahi Yaklaşımlar 27
2.8.4. Rezeksiyon Tipleri 30
2.8.5. Onkolojik Tedavi Yaklaşımları 32
2.8.6. Cerrahi Sonrası Takip Prensipleri 32
2.8.7. Cerrahi Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar 34
2.9. Prognostik Faktörler 35
2.9.1. Tümör Evresi 35
2.9.2. DSÖ'ye Göre Tümör Tipi 36
2.9.3. Cerrahi Sınırlar 36
2.9.4. Adjuvan Tedavi Gereksinimleri 36
2.9.5. Miyastenia Gravis Varlığının Etkisi 36
3. MATERYAL METOD 37
3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Etiği 37
3.2. Çalışma Popülasyonu 37
3.3. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri 37
3.4. Veri Toplanma Süreci 38
3.4.1. Demografik ve Klinik Veriler 38
3.4.2. Radyolojik Değerlendirme 38
3.4.3. Preoperatif MG Değerlendirmesi 39
3.4.4. Preoperatif Konsültasyon ve Perioperatif Yönetim 39
3.5. Cerrahi Yaklaşımlar 39
3.6. Postoperatif Değerlendirmeler 40
3.7. İstatistiksel Analiz 40
4. BULGULAR 42
5. TARTIŞMA 79
6. SONUÇ 95
7. KAYNAKLAR 96

TABLOLARIN DİZİNİ

Tablo 2.1. T Hücre Olgunlaşma Aşamaları 7
Tablo 2.2. Timik Epitelyal Tümörlerin İmmünohistokimyasal Sınıflaması 12
Tablo 2.3. Masaoka-Koga Evreleme Sistemi 16
Tablo 2.4. TNM Evrelemesi Dokuzuncu Versiyon 18
Tablo 2.5. Timik Epitelyal Tümörlerde TNM Dokuzuncu Versiyona Göre Evre Gruplaması 19
Tablo 2.6. Timik Patolojilerin MG ile İlişkisi 24
Tablo 2.7. Miyastenia Gravis Otoantikor Profiline Göre Timektomi Endikasyonlarının Belirlenmesi 26
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Klinik Semptomları ve Komorbidite Dağılımları 43
Tablo 4.2. Timus Patolojisi Olan Hastaların Klinik, Patolojik, Cerrahi ve Takip Bulgularının Dağılımı 47
Tablo 4.3. Sadece Biyopsi Yapılan Hastaların Demografik, Histopatolojik, Evreleme, Tedavi ve Mortalite Özellikleri 50
Tablo 4.4. Nüks Gelişen Hastaların Özellikleri 51
Tablo 4.5. Hastaların Temel Klinik ve Cerrahi Süreç Değişkenlerine Ait Tanımlayıcı Veriler 52
Tablo 4.6. Timus Patolojisi Tiplerine Göre Uygulanan Cerrahi Yaklaşımların Dağılımı 53
Tablo 4.7. Genişletilmiş Rezeksiyon Yapılan Hastaların Dağılımı 54
Tablo 4.8. Timus Hastalığı Tipi ve Klinik Değişkenler İlişkisi 55
Tablo 4.9. Timus Hastalığı Tiplerine Göre Sigara Tüketiminin Dağılımı 56
Tablo 4.10. Timus Hastalığı Tiplerine Göre Sigara Tüketim Miktarının Dağılımı .. 57
Tablo 4.11. Timus Hastalığı Tiplerine Göre Komplikasyon Dağılımı 57
Tablo 4.12. DSÖ Timoma Alt Tiplerine Göre Klinik ve Patolojik Parametrelerin Dağılımı 59
Tablo 4.13. DSÖ Timoma Alt Tiplerine Göre Tip B Semptomlarının Dağılımı 60
Tablo 4.14. Timus Hastalığı Tiplerine Göre Miyastenia Gravis Dağılımı 60
Tablo 4.15. DSÖ Timoma Alt Tiplerine Göre Miyastenia Gravis Dağılımı 61

Tablo 4.16. Miyastenia Gravisli Olgularda Anti-AChR Antikor Sonuçlarının Dağılımı 61
Tablo 4.17. Miyastenia Gravisli Hastalarda Cerrahi Sonrası Pridostigmin İhtiyacındaki Değişim 62
Tablo 4.18. Miyastenia Gravisli Hastalarda Cerrahi Sonrası İmmünsüpresan İhtiyacındaki Değişim 62
Tablo 4.19. Miyastenia Gravisli Hastalarda Cerrahi Sonrası IVIg İhtiyacındaki Değişim 62
Tablo 4.20. Miyastenia Gravisli Hastalarda Cerrahi Sonrası Kas Gücündeki Değişim 63
Tablo 4.21. Cerrahi Yaklaşıma Göre Tümör Boyutunun Dağılımı 63
Tablo 4.22. Radyolojik Tanı ile Cerrahi İşlem Arası Geçen Süre 64
Tablo 4.23. Cerrahi Yaklaşıma Göre Operasyon Süresi 65
Tablo 4.24. Cerrahi Yaklaşıma Göre Postoperatif Yoğun Bakım Yatış Sürelerinin Dağılımı 65
Tablo 4.25. Cerrahi Yaklaşıma Göre Postoperatif Tüp Çekim Sürelerinin Dağılımı 66
Tablo 4.26. Cerrahi Yaklaşıma Göre Taburculuk Sürelerinin Dağılımı 67
Tablo 4.27. Komplikasyon Durumuna Göre Yaş ve Tümör Boyutu Dağılımı 67
Tablo 4.28. Komplikasyon Durumuna Göre Cinsiyet, Sigara Kullanımı ve Sigara Tüketim Miktarının Dağılımı 68
Tablo 4.29. Komplikasyon Durumuna Göre Komorbid Hastalık Dağılımı 69
Tablo 4.30. Cerrahi Yaklaşıma Göre Komplikasyon Gelişiminin Dağılımı 69
Tablo 4.31. Clavien-Dindo Sınıflamasına Göre Gelişen Komplikasyon ve Komplikasyona Yönelik Cerrahi Girişimlerin Dağılımı 70
Tablo 4.32. Postoperatif Komplikasyonların Cerrahi Süreç ve Hastanede Kalış Üzerine Etkisi 71
Tablo 4.33. Mortalite Durumuna Göre Klinik, Radyolojik, Cerrahi ve Sağkalım Parametrelerinin Karşılaştırılması 72
Tablo 4.34. Timus Malignitesine Bağlı Mortalitenin Demografik, Klinik, Evreleme ve Tedaviye Ait Faktörlerle İlişkisi 74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Timusun Embriyolojik Gelişimi 3
Şekil 2.2. Timus ve Anatomik Komşulukları 4
Şekil 2.3. Gecikmiş Hastane Başvurusu Olan, Biyopsi Sonucu Timik Karsinom Olarak Sonuçlanan ve Multiple Organ Metastazı Mevcut Olan Hastanın Kontrastlı Toraks BT Görüntüsü 22
Şekil 2.4. Patoloji Sonucu Tip B2 Timoma Olarak Sonuçlanan Hastanın Preoperatif Kontrastlı Toraks MR Görüntüsü 22
Şekil 2.5. Patoloji Sonucu Tip B3 Timoma Olarak Sonuçlanan Hastanın Preoperatif PET BT Görüntüsü 23
Şekil 2.6. Unilateral Triportal Timektomide Portların Yerleşimi 29
Şekil 2.7. Total Timotimektomi Yapılan Hastada Spesimenin Makroskopik Görünümü 31
Şekil 4.1. Genel Sağkalım Analizi 75
Şekil 4.2. Hastalıksız Sağkalım Analizi 76
Şekil 4.3. Tüm Nedenlere Bağlı Genel Sağkalım Analizi 77
Şekil 4.4. Hastalığa Özgü Genel Sağkalım Analizi 78

KISALTMALAR

ACTH	**:**	Adrenokortikotropik Hormon
Anti-AChR	**:**	Asetilkolin Reseptör Antikorları
Anti-MuSK	**:**	Kas Spesifik Kinaz Antikorları
AIRE	**:**	Otoimmun Regülatör
ARA	**:**	Akut Romatizmal Ateş
BPH	**:**	Benign Prostat Hiperplazisi
BT	**:**	Bilgisayarlı Tomografi
CD	**:**	Farklılaşma Kümesi
CEA	**:**	Karsinoembriyojenik Antijen
CK	**:**	Sitokeratin
cTEC	**:**	Kortikal Timik Epitelyal Hücreler
CYFRA 21-1	**:**	Sitokeratin 19 Fragmanı Antijeni
DC	**:**	Dentritik Hücre
DM	**:**	Diabetes Mellitus
DMAH	**:**	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DSÖ	**:**	Dünya Sağlık Örgütü
EMG	**:**	Elektromiyografi
ESTS	**:**	Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneği
FDG	**:**	Flurodeoksiglukoz
FEZF2	**:**	Forebrain Embriyonik Çinko Parmak Benzeri Protein 2
FMF	**:**	Ailesel Akdeniz Ateşi
HBV	**:**	Hepatit B Enfeksiyonu
HT	**:**	Hipertansiyon
IASLC	**:**	Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Derneği
ITMIG	**:**	Uluslararası Timik Malignite Çalışma Grubu
IVIg	**:**	İmmünglobulin
İİAB	**:**	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KAH	**:**	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	**:**	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	**:**	Kemoterapi

KRT	**:**	Kemoradyoterapi
LCNEC	**:**	Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom
LRP4	**:**	Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein-4
MHC	**:**	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MNG	**:**	Multinodüler Guatr
MRG	**:**	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mTEC	**:**	Medüller Timik Epitelyal Hücreler
MG	**:**	Miyastenia Gravis
NSAİİ	**:**	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PORT	**:**	Postoperatif Radyoterapi
PRRT	**:**	Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi
RA	**:**	Romatoid Artrit
RATS	**:**	Robot Yardımlı Torasik Cerrahi
RT	**:**	Radyoterapi
SCC	**:**	Küçük Hücreli Karsinom
SLE	**:**	Sistemik Lupus Eritematozus
TCR	**:**	T-Hücre Reseptörü
TET	**:**	Timik Epitelyal Tümörler
TNET	**:**	Timik Nöroendokrin Tümörler
TNM	**:**	Tümör-Nod-Metastaz
Treg	**:**	Regülatör T Hücreleri
TSLP	**:**	Timik Stromal Lenfopoietin
VATS	**:**	Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

TEŞEKKÜR

Göğüs Cerrahisi uzmanlık eğitimimde daima desteklerini hissettiğim, bilgi, tecrübe ve cerrahi becerileriyle kendime örnek aldığım, iyi bir eğitim almama olanak sağlayan, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Başhekimi, Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocam Sayın Prof. Dr. Atila EROĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Yener AYDIN'a ve Sayın Doç. Dr. Ali Bilal ULAŞ'a

Göğüs Cerrahisi uzmanlık eğitimine başladığım andan itibaren bilgi ve tecrübeleriyle yol gösterici olan beraber çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim, abilerim gibi gördüğüm kıdemlilerim Sayın Uzm. Dr. Emre KURAN'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hilmi KESKİN'e,

Birlikte çalıştığımız süre boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen kıdemlim Sayın Uzm. Dr. Sevde Nur KIRIMLI'ya,

Acil Serviste çalıştığımda Göğüs Cerrahisini bana tanıtan ve sevdiren, abim gibi gördüğüm Sayın Uzm. Dr. Yasin İlter TOKER'e,

Tezimin istatistik aşamasında yardımcı olan Atatürk Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalından Sayın Dr. Öğr. Üyesi Kamber KAŞALİ'ye

Aramızdaki 25 yıllık dostluğu aynı klinikte çalıştığımızda da sürdürdüğümüz, iyisiyle kötüsüyle tüm zorlukları birlikte sırtlayarak aşmaya çalıştığımız, kardeşim kadar yakınım olan Sayın Dr.Kadir ÇİNAN'a,

Kliniğimize başladıktan sonra yükümüze ortak olan mesai arkadaşlarım Sayın Dr.Mehmet Zübeyr EĞİLMEZ'e, Sayın Dr. Hüseyin TANSEVER'e, Sayın Dr. Zeynep AYDIN ÇELİK'e, Sayın Dr. Taha KARABACAK'a, Sayın Dr.Nihal SAVAŞ ERKAN'a, Sayın Dr.Esra SEZEN'e, Sayın Dr.Zehra Nur ÇAVDAR'a, Sayın Dr.Eyyüp KORMALI'ya

Tüm Göğüs Cerrahisi Kliniği hemşirelerimize ve çalışanlarına, ameliyathane hemşirelerimize ve anestezi ekibine,

Tüm hayatım boyunca her kararımda yanımda olan, koşulsuz desteklerini daima hissettiğim babam Alirıza ADIGÜZEL'e, annem Sevim ADIGÜZEL'e, kardeşim Dr. Aykut ADIGÜZEL'e

Hayatımın her aşamasında gayretime gösterdiği hoşgörü, eşsiz anlayış, sabır ve sarsılmaz destek için eşim Dt. Tuğba ADIGÜZEL'e, hayatıma anlam katan ve varlıklarıyla bana sürekli bir motivasyon kaynağı olan, en yorgun hissettiğim anlarda bile gülen yüzüm olan biricik kızlarım Alin ADIGÜZEL'e ve Miray ADIGÜZEL'e gönülden teşekkür ederim.

Dr. Alimurat ADIGÜZEL

ERZURUM-2026

ÖZET

Timus Patolojilerinde Cerrahi Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Timus patolojilerinde uygulanan cerrahi tedavilerin sonuçlarını bütüncül bir yaklaşımla değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Bu çalışma, Ocak 2000-Aralık 2025 tarihleri arasında timus patolojisi nedeniyle cerrahi girişim uygulanan hastaların verileri kullanılarak retrospektif olarak gerçekleştirildi. Demografik, klinik, radyolojik, cerrahi ve patolojik veriler değerlendirildi. Cerrahi yaklaşımlar tümör özellikleri ve klinik duruma göre belirlendi. Postoperatif sonuçlar, komplikasyonlar, yatış süreci, patolojik evreleme, adjuvan tedavi gereksinimi ve izlem bulguları kaydedildi.

Bulgular: Timik patoloji tiplerine göre yaş dağılımı anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,005$). Anti-AChR antikor pozitifliği ($p=0,045$) ve MG varlığı ($p=0,004$) patoloji tipleri ile anlamlı ilişkili bulundu. DSÖ timoma alt tipleri ile Masaoka-Koga evrelemesi arasında anlamlı ilişki saptandı. B2-B3 alt tiplerinin daha ileri evrelerle ilişkili olduğu izlendi ($p=0,012$). Cerrahi yaklaşıma göre operasyon süresi, yoğun bakım yatış süresi, tüp çekim zamanı ve taburculuk süresi anlamlı farklılık gösterdi (Tümü $p<0,05$). Minimal invaziv yaklaşımlar daha kısa postoperatif süreçlerle ilişkiliydi. Mortalitenin ileri TNM evresi, invaziv cerrahi, genişletilmiş rezeksiyon, adjuvan tedavi ve uzamış operasyon süresi ile ilişkili olduğu saptandı.

Sonuç: Timik patoloji tipleri yaş, MG ve anti-AChR antikor pozitifliği ile ilişkili olup, DSÖ timoma alt tipleri ile Masaoka-Koga evrelemesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. B2-B3 alt tipleri daha ileri evrelerle ilişkilidir. Minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar daha kısa postoperatif süreçlerle ilişkiliyken, ileri evre hastalık, invaziv cerrahi, genişletilmiş rezeksiyon ve uzamış operasyon süresi mortalite ile ilişkilidir. Bu bulgular, timus cerrahisinde hasta yönetiminin patoloji alt tipi, evreleme ve cerrahi yaklaşımın bütüncül değerlendirilmesine dayanması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelime: Timik Patolojiler, Cerrahi Yaklaşım, Miyastenia Gravis, Mortalite, Postoperatif İzlem.

ABSTRACT

Evaluation of Surgical Treatment Outcomes in Thymic Pathologies

Objective: It aims to evaluate the outcomes of surgical treatments applied in thymic pathologies using a comprehensive approach.

Methods: This study was conducted retrospectively using data from patients who underwent surgical intervention for thymic pathologies between January 2000 and December 2025. Demographic, clinical, radiological, surgical, and pathological data were evaluated. Surgical approaches were determined based on tumor characteristics and clinical conditions. Postoperative outcomes, complications, length of hospital stay, pathological staging, need for adjuvant therapy, and follow-up findings were recorded.

Result: Age distribution differed significantly according to thymic pathology types ($p=0.005$). Anti-AChR antibody positivity ($p=0.045$) and the presence of MG ($p=0.004$) were found to be significantly associated with pathology types. A significant association was observed between WHO thymoma subtypes and Masaoka-Koga staging, with B2-B3 subtypes being more frequently associated with advanced stages ($p = 0.012$). Operative time, length of intensive care unit stay, chest tube removal time, and length of hospital stay differed significantly according to the surgical approach (All $p<0.05$). Minimally invasive approaches were associated with shorter postoperative courses. Mortality was found to be significantly associated with advanced TNM stage, invasive surgical approaches, the need for extended resection, adjuvant therapy, and prolonged operative time.

Conclusion: Thymic pathology types were associated with age, myasthenia gravis, and anti-AChR antibody positivity, and a significant relationship was observed between WHO thymoma subtypes and Masaoka-Koga staging, with B2-B3 subtypes being associated with more advanced stages. While minimally invasive surgical approaches were related to shorter postoperative courses, advanced-stage disease, invasive surgery, extended resection, and prolonged operative time were associated with mortality. These findings indicate that patient management in thymus surgery should be based on a comprehensive evaluation of pathological subtype, disease stage, and surgical approach.

Keywords: Thymic Pathologies, Mortality, Myasthenia Gravis, Postoperative Follow-up, Surgical Approach.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Timus, T lenfositlerin proliferasyonu, seleksiyonu ve immün toleransın sağlanması için kritik bir role sahip olan primer lenfoid bir organdır (1). Embriyolojik olarak üçüncü farengeal poştan köken alan timus, yaşamın erken dönemlerinde en yüksek fonksiyonuna ulaşmakta ve erişkin dönemde involüsyon göstermektedir (2). Timusun immün sistemdeki merkezi rolü göz önüne alındığında, bu organa ait patolojiler klinik açıdan önemli sonuçlara yol açabilmektedir.

Timik epitelyal tümörler arasında en yaygın tip olan timoma, nadir görülmesine rağmen erişkinlerde ön mediastenin en sık rastlanan tümörüdür (3). Timomanın histopatolojik heterojenitesi, lokal invazyon eğilimi ve otoimmün hastalıklarla (Miyastenia gravis (MG) gibi) ilişkisi klinik seyrin değişken olmasına neden olmaktadır (4). Timomanın tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım önerilmekte olup, literatürdeki çalışmalarda cerrahi rezeksiyon tüm evrelerde temel tedavi seçeneği olarak vurgulanmaktadır (5, 6).

Timik kitlelerin cerrahi yönetiminde genişletilmiş timektomi yaygın bir tercih olup, özellikle MG'nin eşlik ettiği timomalarda tam rezeksiyon (R0) sağlamada ve eşlik eden otoimmün/paraneoplastik bulguların kontrolünde etkilidir. Genişletilmiş timektomi yapılan serilerde cerrahinin güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir (7, 8). Cerrahi tedavi, median sternotomi, video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ve robotik cerrahi gibi çeşitli teknikler kullanılarak gerçekleştirilebilmekte, yöntemin seçimi tümörün boyutu, invazyon derecesi ve cerrahın deneyimi gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir (9-11).

Son yıllarda minimal invaziv yöntemlerdeki (VATS ve robotik cerrahi) gelişmeler, timektomi sonrası postoperatif iyileşme süresini kısaltmış, komplikasyon oranlarını azaltmış ve açık cerrahiye kıyasla benzer onkolojik sonuçlar sağladığını göstermiştir (8, 12, 13). Bununla birlikte, tümör evresi, cerrahi sınır durumu (R0-R1-R2), mediastinal yayılım ve eşlik eden MG varlığı gibi faktörlerin cerrahi sonuçlar üzerindeki etkisi halen önemli araştırma konularıdır (14, 15). Bu nedenle, farklı cerrahi tekniklerin, değişik timik patoloji türleri ve klinik seyirle birlikte çok yönlü olarak değerlendirilmesi, hasta yönetimini optimize etmek açısından gereklidir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, timoma alt tipleri ile sağkalım sonuçları arasında belirgin farklılıklar olduğu, özellikle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) histolojik sınıflaması (A-B3) ve Masaoka-Koga evrelemesinin prognostik açıdan kritik olduğu vurgulanmıştır (16, 17). Ayrıca operasyon sonrası takipte nüks gelişimi, cerrahi sınır durumu (R0-R1-R2) ve adjuvan tedavi gereksinimi gibi parametrelerin hasta prognozunu doğrudan etkilediği gösterilmiştir (18, 19). Bu nedenle hem histolojik alt tiplerin hem de cerrahi ve adjuvan yaklaşımların çok boyutlu olarak değerlendirilmesi, timik tümörlerde prognozun doğru öngörülmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi planlaması açısından önem taşımaktadır.

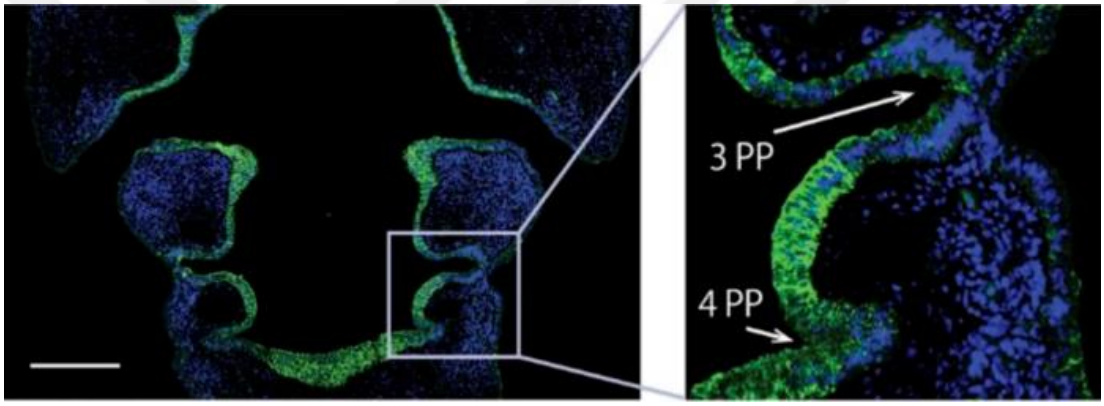
Bu çalışma, timus patolojilerinde uygulanan cerrahi tedavilerin sonuçlarını bütüncül bir yaklaşımla değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu kapsamda timus hastalıklarının klinik özellikleri, cerrahi tekniklerin uygulanabilirliği, postoperatif takip süreçleri ve tedavi sonuçlarını etkileyen faktörlerin incelenmesi hedeflenmiştir. Böylece timik patolojilerin tanı ve tedavisinde daha etkin, güvenli ve kanıta dayalı yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Timus Anatomisi ve Embriyolojisi

2.1.1. Embriyolojik Gelişim

Timus, embriyolojik olarak esasen üçüncü faringeal poşun ventral kanadından gelişir. Bazı bireylerde dördüncü poş katkısı da gözlenebilir (Şekil 2.1.) (20). Bu poşlardan köken alan endodermal epitel hücreleri, ilerleyen dönemde timusun epitelyal stromasını oluşturur. Embriyonik yaşamın beşinci-altıncı haftalarında, timik primordiumlar farinks duvarından ayrılarak boyun boyunca kaudale göç eder ve sonunda ön mediastende birleşir (21).



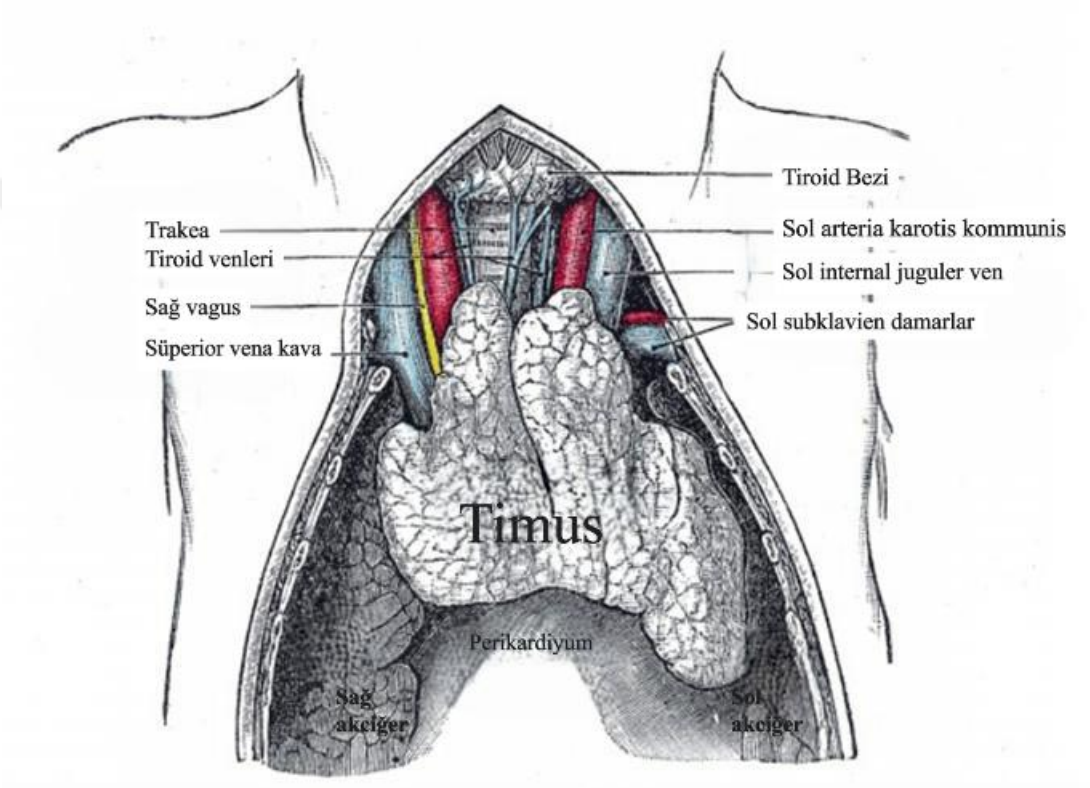
Şekil 2.1. Timusun Embriyolojik Gelişimi
(Şekil, Figueiredo ve ark.'larının çalışmasından alınmıştır (22).PP: Faringeal Poş)

Bu migrasyon süreci sırasında timus, sıklıkla ektopik timik odaklar bırakabilir. Bu odaklar postnatal dönemde boyun bölgesinde timik artıklar veya kistik lezyonlar şeklinde saptanabilir (21, 23). Migrasyon tamamlandığında, iki lob birleşerek tek bir timik organ halini alır ve çevresi fibröz kapsülle çevrilir (20).

Histolojik olarak timus gelişimi, faringeal endoderm ve nöral krest hücrelerinin etkileşimiyle yönlendirilir. Timik epitelyal hücreler, kortikal ve medüller bölgelere farklılaşarak T lenfositlerin olgunlaşacağı mikroçevreyi oluşturur. Bu yapı, insan embriyosunda yaklaşık 9-10. gebelik haftasında belirginleşir. Aynı dönemde, kemik iliği kökenli lenfoid prekürsör hücreler timik epitelyal ağ içine göç etmeye başlar ve fonksiyonel timik dokunun temelleri atılır (22).

2.1.2. Anatomik Komşuluklar

Timus, anatomik olarak ön mediasten içerisinde, sternumun arkasında ve kalp perikardı önünde yer alan çift loblu bir organdır. Normal erişkin yerleşiminde, üst sınırı tiroid bezinin alt kutbuna, alt sınırı ise genellikle perikardın ön yüzüne kadar uzanır (Şekil 2.2.) (20). Her iki lob, fibröz bir kapsül ile çevrilmiş olup bu kapsülden ayrılan ince septalar organı intralobüler bölmelere ayırır.



Şekil 2.2. Timus ve Anatomik Komşulukları
(Resim, Remien ve ark.'nın çalışmasından alınmıştır (24).)

Timusun anterior komşuluğunu sternum ve buna bitişik retrosternal yağ dokusu oluşturur. Posteriorunda ise vena cava superior, arkus aorta, trakea ve perikard yer alır. Bu yakın ilişkiler, özellikle genişletilmiş timektomi gibi cerrahi rezeksiyonlarda dikkat edilmesi gereken anatomik sınırlardır (24).

Timusun üst kutbu sıklıkla boyun bölgesine doğru uzanır ve burada tiroid bezi, trakea, karotis kılıfı ve vagal sinir ile komşuluk gösterir. Bu uzanım bazen boyun timektomisi sırasında önem kazanır. Çünkü cerrahın bu ektopik boyun uzantılarını da çıkarabilmesi, özellikle MG olgularında tam rezeksiyon (R0) açısından kritiktir (25).

Alt kutup kalp perikardının ön yüzü ve brakiosefalik ven ile ilişkilidir. Özellikle sol timik lob, sıklıkla sol brakiosefalik venin hemen altında ve önünde yer alır. Bu venin varyasyonları cerrahi sırasında ciddi kanama riski oluşturabilir (26).

Timusun vaskülarizasyonu büyük oranda internal torasik arterin dalları, inferior tiroid arter ve nadiren perikardiyofrenik arter aracılığıyla sağlanır (20). Venöz drenaj ise genellikle sol brakiosefalik ven üzerinden gerçekleşir. Lenfatik drenaj timik kapsül boyunca ilerleyerek ön mediastinal, paratrakeal ve brakiosefalik lenf nodlarına boşalır (24).

2.1.3. Histolojik Yapı

Timus, histolojik olarak iki lobdan oluşan bir lenfoepitelyal organdır. Her lob, bağ dokusu kapsülüyle çevrilidir ve bu kapsülden çıkan ince septalar, organı çok sayıda lobüle ayırır. Her lobül, korteks ve medulla olmak üzere iki belirgin bölgeye ayrılır (24).

Kortikal bölge, timositler olarak bilinen olgunlaşmamış T lenfositler ile yoğun biçimde doludur. Burada timositler, pozitif seleksiyona uğrayarak antijen tanıma yeteneği kazanan hücreler hâline gelirler. Korteksin stromal yapısı, epitelyal retiküler hücreler, makrofajlar ve dentritik hücrelerden oluşur (27).

Medulla, daha seyrek yerleşimli timositler içerir ve burada negatif seleksiyon gerçekleşir. Bu aşamada otoantijenlere karşı aşırı duyarlılık gösteren T hücreleri, otoimmün regülatör gen pozitif medüller timik epitelyal hücreler (mTEC) ve dendritik hücreler aracılığıyla elimine edilir. Böylece santral tolerans sağlanır (28). Medullada ayrıca timusa özgü yapılar olan Hassall cisimcikleri bulunur. Bu yapılar, epitelyal hücrelerin konsantrik dizilimiyle oluşur ve T-hücre olgunlaşması sırasında timik stromal lenfopoietin (TSLP) gibi sitokinlerin salınımında rol oynar. Bu mekanizma, timik mikroçevrede regülatör T hücrelerin indüksiyonu ve santral toleransın sağlanmasında önemlidir (29, 30).

Timusun stroması, endoderm kökenli epitelyal retiküler hücrelerden oluşur ve mezodermal kökenli bağ dokusu elemanlarıyla desteklenir. Buna karşın timusun lenfoid hücreleri kemik iliğinden köken alır. Bu nedenle timus, hematopoetik sistem ile epitelyal organlar arasında benzersiz bir geçiş yapısı oluşturur (31).

Postnatal dönemde timusta kademeli olarak yağ dokusu infiltrasyonu başlar ve bu süreç fizyolojik involüsyon olarak adlandırılır. Buna rağmen, timus erişkin dönemde de belirli düzeyde fonksiyonel aktivitesini sürdürür ve yaşam boyu T-hücresi yenilenmesine katkıda bulunur (32, 33).

2.2. Timusun Fonksiyonel Özellikleri

2.2.1. T Lenfosit Olgunlaşması

Timus, T lenfositlerin (timositlerin) olgunlaşma ve eğitiminin gerçekleştiği merkezi lenfoid organdır. Kemik iliğinden göç eden immünokompetan olmayan lenfoid prekürsör hücreler, timusa ulaşarak kortikomedüller bileşkede yerleşirler. Buradan itibaren, olgunlaşma süreci moleküler işaretleme, seçilim ve fonksiyonel farklılaşma basamaklarını izler (27, 34).

Timusa giren progenitör hücreler, çift negatif ($CD4^-$, $CD8^-$) timositler olarak adlandırılır. Bu evrede T-hücre reseptörü (TCR) β-zinciri yeniden düzenlenir (β-selection). Başarılı yeniden düzenleme sonucunda hücreler çift pozitif ($CD4^+$, $CD8^+$) hâle gelir ve kortikal bölgeye göç ederler (34).

Kortekste bulunan kortikal timik epitelyal hücreler (cTEC), timositlere kendine ait MHC moleküllerini sunar. Bu sunumu zayıf-orta afiniteli biçimde tanıyabilen hücreler yaşamaya devam eder. Tanıyamayanlar apoptoza gider. Bu aşama, T-hücrelerinin MHC restriksiyon özelliğini kazanmasını sağlar. Tüm bu gelişim pozitif seleksiyon aşamasında tamamlanır (34).

Korteksten medullaya geçen timositler, burada otoimmun regülatör (AIRE) pozitif mTEC ve dendritik hücreler aracılığıyla otoantijenlere maruz kalır. Otoantijenleri güçlü şekilde tanıyan hücreler apoptozla elimine edilir. Bu sayede santral tolerans sağlanır. Tüm bu aşamalar ise negatif seleksiyon olarak bilinir (28, 35).

Seçim süreçlerinden başarıyla geçen timositler, $CD4^+$ yardımcı veya $CD8^+$ sitotoksik T lenfositlere dönüşür. Bu olgun T hücreleri, saf/nail T hücre (antijenle karşılaşmamış T hücresi) olarak periferik dolaşıma salınır ve adaptif bağışıklık

yanıtının temelini oluşturur (33). Tablo 2.1.'de T hücresi olgunlaşma aşamaları gösterilmiştir.

Tablo 2.1. T Hücre Olgunlaşma Aşamaları

AŞAMA	YER	OLAY	SONUÇ
Çift Negatiflik ($CD4^-$, $CD8^-$)	Kortikomedüller bileşke	TCR β yeniden düzenlenmesi	Çift Pozitiflik ($CD4^+$, $CD8^+$)
Pozitif Seleksiyon	Korteks	cTEC tarafından MHC tanıma testi	MHC restriksiyon kazanımı
Negatif Seleksiyon	Medulla	mTEC ve DC'lerce otoantijen sunumu	Otoreaktif ürünlerin eliminasyonu
Maturasyon	Medulla→Perifer	$CD4^+$ veya $CD8^+$ farklılaşması	Naif T hücre

(CD: Farklılaşma kümesi, TCR: T hücre reseptörü, cTEC: Kortikal Timik Epitelyal Hücre, MHC: Majör Histokompatibiliti Kompleks, mTEC: Medüller Timik Epitelyal Hücre, DC: Dentritik Hücre.)

2.2.2. Santral Tolerans Mekanizmaları

Timusta gelişen T lenfositlerin otoantijenlere karşı reaksiyon vermemesi santral tolerans mekanizmaları ile sağlanır. Bu süreç, olgunlaşmanın negatif seleksiyon aşamasında gerçekleşir. Korteksten medullaya geçen timositler burada AIRE ve Forebrain Embriyonik Çinko Parmak Benzeri Protein 2 (FEZF2) ekspresyonu gösteren mTEC ile karşılaşır. Bu hücreler, periferik dokulara özgü antijenleri (örneğin insülin, tiroglobulin, miyelin bazik protein vb.) sentezleyerek gelişmekte olan T hücrelerine sunar (36).

Otoantijenleri yüksek afiniteli biçimde tanıyan timositler apoptozla elimine edilir. Bu olay negatif seleksiyon olarak adlandırılır. Bu mekanizma, otoimmün yanıtların gelişmesini önleyerek organizmanın kendi dokularına karşı toleransını sağlar (35, 36).

Ancak bazı otoantijenleri zayıf düzeyde tanıyan $CD4^+$ T hücreleri, FOXP3 transkripsiyon faktörünün etkisiyle regülatör T hücrelerine (Treg) farklılaşır. Bu hücreler immün homeostazın sürdürülmesinde kritik rol oynar ve periferik dokularda otoimmün reaksiyonları baskılar (37).

Son dönem araştırmalar, AIRE ve FEZF2'nin birbirini tamamlayan görevler üstlendiğini göstermektedir. AIRE daha çok organ spesifik otoantijenlerin ekspresyonunu düzenlerken, FEZF2 geniş spektrumlu antijenleri aktive ederek AIRE'nin kapsamadığı gen gruplarını düzenler. Bu iki yolak birlikte çalışarak timusta otoantijen sunumunu ve santral toleransı tamamlar (38, 39).

2.3. Timus Patolojileri

Timus, immün sistemin gelişiminde kritik rol oynayan bir organdır. Ancak yaşam boyunca hem fizyolojik hem de patolojik değişimlere uğrar. Puberte sonrasında timusta yağ dokusu infiltrasyonu ve involüsyon gözlenirken, bazı durumlarda hiperplazi, kistik lezyonlar veya neoplastik dönüşümler meydana gelebilir. Bu patolojiler genellikle ön mediastinal kitleler şeklinde saptanır. Biyopsi, görüntüleme yöntemleri ve immünohistokimyasal analizlerle tanımlanır (40, 41).

Timus patolojileri histolojik olarak oldukça heterojendir ve benign, reaktif, neoplastik veya karsinomatoz nitelikte olabilir. Klinik önemi, özellikle timomalar, timik karsinomlar ve MG ile ilişkili hiperplazilerde artmaktadır (42-44).

2.3.1. Timik Kistik Lezyonlar

Timik kistler, timusta gelişen nadir ve genellikle benign karakterdeki lezyonlardır. Tüm anterior mediastinal kitlelerin yaklaşık %1-3'ünü oluştururlar. Bu kistler genellikle konjenital veya kazanılmış (sekonder) kökenli olabilir. (41).

Konjenital timik kistler, embriyonik dönemde timofaringeal kanalın (3. faringeal poş kalıntısı) tam obliterasyon göstermemesi sonucu ortaya çıkar. Bu kistler genellikle tek odacıklı (uniloküler), ince duvarlıdır ve çocukluk çağında saptanır. Histolojik olarak yassı epitel veya küboidal epitel ile döşelidir. Sıklıkla Hassall cisimcikleri içerebilirler (45).

Kazanılmış (sekonder) timik kistler ise inflamasyon, radyoterapi, cerrahi veya neoplastik süreçler (örneğin timoma, lenfoma) sonucunda gelişebilir. Bu kistler genellikle multiloküler, kalın duvarlı ve fibrozis, kolesterol esterleri veya hemorajik içerik gösterebilir (40).

Klinik olarak timik kistler çoğu zaman tesadüfen saptanır. Büyük boyutlara ulaştığında öksürük, dispne, göğüs ağrısı veya superior vena kava sendromu gibi bası semptomlarına yol açabilir. Tanıda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önemli rol oynar. Histopatolojik doğrulama için ise cerrahi eksizyon veya biyopsi gerekebilir (46).

2.3.2. Timolipom

Timolipom, timik stromal dokunun ve matür yağ dokusunun birlikte bulunduğu nadir, benign bir mediastinal tümördür. Tüm anterior mediastinal kitlelerin yaklaşık %2-9'unu oluşturur ve genellikle genç erişkinlerde veya orta yaşlı bireylerde saptanır (47, 48).

Histolojik olarak timolipomlar, olgun adipoz doku ile normal timik parankim unsurlarının (Hassall cisimcikleri, epitelyal hücre adacıkları) heterojen şekilde karıştığı lezyonlardır. Lezyon genellikle iyi sınırlı, kapsüllü yapıdadır. Timik dokunun stromal bileşenleri, zamanla yağ dokusu proliferasyonu nedeniyle yer değiştirebilir (49, 50).

Timolipomların etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, timik hiperplazinin yağ dejenerasyonu veya timik stromanın metaplastik dönüşümü sonucu geliştiği düşünülmektedir (51). Bazı olgularda MG, Cushing sendromu, hipertiroidizm ve hematolojik maligniteler (örneğin Hodgkin lenfoma) ile birliktelik bildirilmiştir (51-53).

Klinik olarak timolipomlar genellikle asemptomatiktir ve göğüs röntgeni veya toraks BT sırasında tesadüfen tespit edilir. Büyük lezyonlar dispne, öksürük, göğüs ağrısı veya kalp basısı gibi semptomlara neden olabilir. Görüntülemede lezyon, düşük dansiteli yağ alanlarıyla karışık yumuşak doku yoğunlukları içerir. BT ve MRG, tanıda karakteristik bulgular sağlar. Kesin tanı ise histopatolojik inceleme ile konur (40).

2.3.3. Timus Hiperplazisi

Timus hiperplazisi, timus bezinin normalden büyük veya hücresel açıdan artmış hâle gelmesiyle karakterize bir durumdur. Hiperplazi; gerçek timik hiperplazi,

foliküler (lenfoid) hiperplazi ve mikroskopik/histolojik hiperplazi olmak üzere üç ana tipe ayrılır (41).

2.3.3.1. Gerçek Timik Hiperplazi

Gerçek timik hiperplazi, timusun hem morfolojik hem de hücresel olarak büyümesi ile karakterizedir. Bezin normal histolojik yapısı korunmuştur. Genellikle çocuklar ve genç erişkinlerde görülür. Bu formda timusun hem kortikal hem medüller komponentleri normal yapıdadır. Ancak hacimsel artış mevcuttur. Histopatolojik olarak folikül oluşumu veya lenfoid agregasyon gözlenmez (54).

2.3.3.2. Foliküler (Lenfoid) Timik Hiperplazi

Foliküler timik hiperplazi, timik parankimde lenfoid folikül ve germinal merkezlerin oluşması ile karakterizedir. En sık olarak MG hastalarında görülür ve MG olgularının yaklaşık %65-75'inde mevcuttur (55). Bu tip hiperplazide, B hücrelerinin foliküler agregasyonu, plazma hücreleri, aktif germinal merkezler ve epitelyal retiküler hücreler izlenir. Timusun immün aktivitesi artmıştır. Otoantikor üretimi (örneğin asetilkolin reseptör antikorları (anti-AChR)) bu bölgedeki lenfoid proliferasyondan kaynaklanır (56). Foliküler hiperplazi, MG dışında Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Romatoid Artrit (RA) ve Graves hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkilidir (57, 58).

2.3.3.3. Mikroskopik / Histolojik Timik Hiperplazi (Rebound Hiperplazisi)

Mikroskopik timik hiperplazi, genellikle kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroid tedavisi veya stres sonrası dönemde gelişir. Bu formda timus, atrofi sonrası yeniden büyüme (rebound) gösterir. Makroskobik olarak hacim artışı gözlenebilir ancak histolojik olarak normal lobüler yapı korunmuştur. Histopatolojik olarak yağ oranı azalmış, lenfositik hücre yoğunluğu artmış bir görünüm sergiler (41).

2.3.4. Timoma

Timomalar, timusun epitelyal hücrelerinden kaynaklanan ve sıklıkla timik lenfositleri de içeren nadir görülen ön mediasten tümörleridir. Genellikle kapsüllü,

yavaş büyüyen ve çoğunlukla benign karakterde seyreden tümörlerdir. Ancak bazı tipleri malign potansiyel gösterebilir. Tüm timik epitelyal tümörlerin yaklaşık %90'ını timomalar oluşturur (59). Timomalar erişkinlerde, özellikle 40-60 yaş arasında daha sık görülür ve çocuklarda oldukça nadirdir (60).

Timomaların patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, timik epitelyal hücrelerin neoplastik transformasyonu sonucu ortaya çıktığı kabul edilir. Moleküler düzeyde, GTF2I, HRAS ve TP53 genlerinde somatik mutasyonların rol oynadığı gösterilmiştir (61). Ayrıca, otoimmün mekanizmalarla, özellikle MG gibi hastalıklarla yakın ilişki timoma patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu ilişki, tümör hücrelerinin anormal otoantijen ekspresyonu ve immüntolerans bozukluğu ile açıklanmaktadır (62).

Timomalar morfolojik olarak oldukça heterojen bir tümör grubudur. Histolojik incelemede tümör, epitelyal hücreler ve farklı oranlarda timik lenfositlerden oluşur. Kapsüllü yapı gösterir ve çevre dokulara invazyon göstermesi malign potansiyelin bir göstergesi olarak değerlendirilir (42). Mikroskopik olarak, timomalar iğsi, oval veya epiteloid hücrelerden oluşabilir. Bu hücrelerin düzenlenişi, stromal komponenti ve lenfositik infiltrasyon düzeyi, DSÖ sınıflamasındaki alt tiplerini (A, AB, B1, B2, B3) belirler. B3 tipi timomalar, yüksek epitelyal yoğunluk ve belirgin nükleer atipi ile daha agresif seyir gösterir (63).

Timomalar çoğunlukla tesadüfi olarak toraks BT incelemelerinde saptanır. Ancak semptomatik olguların yaklaşık üçte biri, ön mediastinal kitle basısına bağlı olarak göğüs ağrısı, dispne veya öksürük şikayetleriyle başvurur (64). Timomaların klinik önemi ayrıca paraneoplastik sendromlarla ilişkisi nedeniyle artar. En sık görüleni MG olup, hastaların yaklaşık %30-40'ında eşlik eder. Bunun yanı sıra saf eritrosit aplazisi, hipogammaglobulinemi gibi immünolojik bozukluklar da görülebilir (65). Cerrahi eksizyon genellikle küratiftir, ancak invaziv timomalarda radyoterapi veya kemoterapi gerekebilir. Histolojik tip, kapsül invazyonu ve cerrahi sınır durumu prognozu belirleyen ana faktörlerdir (63).

2.3.4.1. DSÖ'ye Göre Timoma Sınıflaması

DSÖ timik epitelyal tümörleri, morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerine göre sınıflandırarak, klinik davranış ve prognoz tahmininde evrensel bir standart oluşturmuştur. İlk olarak 1999'da tanımlanan sistem, 2004, 2015 ve son olarak 2021'de yenilenmiştir (62, 66). Bu sınıflamaya göre timomalar A, AB, B1, B2 ve B3 olmak üzere beş ana histolojik tipe ayrılır. Timik karsinomlar ise ayrı bir grup (C) olarak değerlendirilir (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Timik Epitelyal Tümörlerin İmmünohistokimyasal Sınıflaması

Tip	Tanım	Lenfosit oranı	Epitelyal Hücre Morfolojisi	Prognoz
A	İğsi/oval epitelyal	Düşük	İğsi/oval, uniform	Çok iyi
AB	Tip A'ya ek lenfositik zengin bölgeler	Değişken	Karma	İyi
B1	Kortikal tip, Lenfosit açısından zengin, epitelyal hücre ağı ince	Yüksek	İnce ağsı	İyi
B2	Epitelyal hücreler belirgin, poligonal yapılı ve az lenfosit	Orta	Poligonal	Orta
B3	Epitelyal hücre baskın, atipik, düşük lenfosit, yüksek invazyon oranı	Düşük	Poligonal, atipik	Kötü
C	Timik karsinom, malign morfoloji, yüksek mitotik aktivite ve nekroz	Çok düşük	Karsinomatoz, pleomorfik	Kötü

Tip A Timoma (Medüller Tip);

İğsi veya oval şekilli epitelyal hücrelerden oluşur ve belirgin nükleer atipi içermez. Lenfosit oranı düşüktür. Bu tip genellikle iyi prognozludur ve kapsül dışına invazyon nadirdir (67).

Tip AB Timoma (Mikst Tip);

Tip A morfolojisine benzer alanlarla birlikte yoğun lenfositik infiltrasyon gösteren bölgeler içerir. Lenfosit oranı değişkendir. Genellikle iyi huylu seyir gösterir (67).

Tip B1 Timoma (Kortikal Tip, Lenfositik Tip);

Normal timus korteksine benzer bir yapı gösterir. Lenfosit açısından zengindir ve epitelyal hücreler ince ağlar şeklinde dağılmıştır. Çoğu olgu kapsüllüdür ve cerrahi rezeksiyon sonrası mükemmel prognoz izlenir (68).

Tip B2 Timoma (Kortikal Tip);

Epitelyal hücreler daha belirgin hale gelir ve poligonal şekillidir. Nükleer atipi sınırlıdır. Lenfositler bol miktarda bulunur, ancak epitelyal komponent daha baskındır. Bu tipte invazyon riski artmıştır ve nüks olasılığı B1 tipine göre daha yüksektir (69).

Tip B3 Timoma (Epitel-Dominant Tip);

Epitelyal hücreler belirgin şekilde poligonal ve atipiktir. Lenfosit oranı düşüktür. Bu tümörler histolojik olarak timik karsinomlara yaklaşan bir yapı gösterir. Prognoz, A-B2 tiplerine göre daha kötüdür ve postoperatif adjuvan tedavi sıklıkla önerilir (70).

Tip C Timoma (Timik Karsinom);

Histolojik olarak timik epitelyal kökenli olmakla birlikte belirgin malign morfoloji sergiler. Hücre atipisi, mitotik aktivite ve nekroz mevcuttur. Bu grup DSÖ sınıflamasında artık "timik karsinom" olarak ayrı değerlendirilir (66).

Mikronodüler Timoma;

Histolojik olarak fibrotik stroma ile ayrılmış çok sayıda küçük epitelyal nodül varlığı ile karakterizedir. Nodüller genellikle iğsi veya oval şekilli timik epitelyal hücrelerden oluşur ve çevresinde belirgin lenfoid stroma izlenir (71)

Sklerozan Timoma;

Histolojik olarak yoğun kollajenize sklerotik stroma içerisinde az sayıda dağınık timik epitelyal hücre adacıkları ile karakterizedir. Tümöral hücre komponenti belirgin fibrozis nedeniyle sınırlı olup, lenfositik infiltrasyon genellikle minimal düzeydedir (71).

2.3.5. Timik Karsinom

Timik karsinomlar, timik epitelyal hücrelerden köken alan ancak belirgin malign morfolojik özellikler sergileyen tümörlerdir. Timomalardan farklı olarak, bu tümörlerde belirgin hücresel atipi, yüksek mitotik aktivite, nekroz alanları ve invaziv büyüme paterni görülür. Histolojik olarak timus kaynaklı oldukları immünohistokimyasal belirteçlerle (özellikle CD5, CD117, PAX8) doğrulanır (72). DSÖ'nün immünohistokimyasal sınıflamasına göre Tip C Timoma olarak da tanımlanmıştır (66). Timik karsinomlar timomalara kıyasla çok daha nadirdir. Tüm timik epitelyal tümörlerin yaklaşık %10-20'sini oluşturur (72).

Timik karsinomlarda genellikle skuamöz hücreli karsinom morfolojisi hâkimdir. Ancak nadiren lenfoepitelyoma benzeri, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren veya adenokarsinom varyantları da görülebilir. Tümör hücreleri genellikle pleomorfik, belirgin nükleollü ve geniş eozinofilik sitoplazmalıdır. Mitotik aktivite fazladır. Nekroz ve keratinizasyon sık görülür. Bu tümörlerde timik yapının normal kortikomedüller düzeni kaybolmuştur (73).

Timik karsinomlar çoğunlukla semptomatik olarak tanı alır. En sık bulgular arasında göğüs ağrısı, öksürük, dispne ve vena cava superior sendromu yer alır (74). Paraneoplastik sendromlar timomalara kıyasla çok daha nadir görülür. Tanı çoğunlukla görüntüleme sonrası biyopsi ile konur. Çünkü timik karsinomların radyolojik olarak timomalardan ayırt edilmesi zordur (75).

Timik karsinom tedavisinde cerrahi rezeksiyon temel tedavi yöntemidir. Ancak çoğu olguda tanı anında invaziv seyir gösterdiği için tam rezeksiyon mümkün olmayabilir. Bu durumda adjuvan radyoterapi ve/veya platin bazlı kemoterapi (örneğin cisplatin-etoposid kombinasyonu) uygulanır (76). Son yıllarda immünoterapiler (örneğin pembrolizumab) ve moleküler hedefli tedaviler (örneğin KIT inhibitörleri) üzerine çalışmalar yürütülmektedir (72).

Timik karsinomlar timomalardan çok daha kötü prognozludur. Beş yıllık sağkalım oranı genellikle %30-50 civarındadır ve bu oran tümörün histolojik alt tipi, cerrahi sınır durumu ve adjuvan tedaviye yanıtla yakından ilişkilidir. Lokal nüks ve uzak metastaz (özellikle akciğer, karaciğer ve kemik) oldukça sıktır (77).

2.3.6. Timik Nöroendokrin Tümörler

Timik nöroendokrin tümörler (TNET), timusun nöroendokrin hücrelerinden köken alan, nadir fakat biyolojik olarak agresif karakterli tümörlerdir. Bu grup, pulmoner nöroendokrin tümörlerle histolojik ve davranışsal olarak benzerlik gösterir ancak mediastinal lokalizasyon nedeniyle tanı ve tedavi açısından daha zorludur (78).

Timik nöroendokrin tümörler, 1972 yılında Rosai ve Higa tarafından ilk kez tanımlanmış olup, günümüzde DSÖ sınıflamasında dört ana alt tipe ayrılır (79):

1- Tipik Karsinoid
2- Atipik Karsinoid
3- Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom (LCNEC)
4- Küçük Hücreli Karsinom (SCC)

Histolojik olarak, timik nöroendokrin tümörler iyi diferansiye (tipik/atipik karsinoid) ve kötü diferansiye (LCNEC, SCC) alt tiplere ayrılır. Tipik karsinoidler düşük mitotik aktivite (≤2 mitoz/2 mm^2) ve nekroz yokluğu ile karakterizedir. Atipik karsinoidler daha yüksek mitotik aktivite (2-10 mitoz/2 mm^2) ve fokal nekroz içerir. LCNEC pleomorfik nükleuslu, belirgin nükleollü büyük hücrelerden oluşur. SCC ise küçük, hiperkromatik nükleuslu hücrelerden oluşur ve oldukça agresif seyir gösterir (80).

İmmünohistokimyasal olarak kromogranin A, sinaptofisin ve CD56 pozitifliği tanıda kullanılır. Ayrıca TTF-1 negatifliği, primer pulmoner kökenli nöroendokrin tümörlerden ayırıcı tanıda önemlidir (81).

Timik nöroendokrin tümörler sıklıkla ön mediastende yerleşir ve genellikle semptomatiktir. En sık görülen belirtiler göğüs ağrısı, dispne, öksürük ve vena cava superior sendromudur (82). Bazı olgularda, tümör hücrelerinden salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya diğer nöropeptidler nedeniyle Cushing sendromu veya diğer paraneoplastik sendromlar gelişebilir (83).

Tedavi seçimi, tümörün evresi ve histolojik alt tipine göre değişir. Cerrahi rezeksiyon, olası ise, birincil tedavi yöntemidir. Rezeksiyon sonrası radyoterapi adjuvan olarak önerilebilir. Kemoterapi, özellikle yüksek dereceli (LCNEC, SCC)

olgularda kullanılır ve genellikle platin-etoposid kombinasyonu tercih edilir (80). Nüks veya metastatik hastalıkta somatostatin analogları (örneğin oktreotid) ve peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) seçenek olarak değerlendirilebilir (84).

Timik nöroendokrin tümörlerin prognozu genel olarak kötüdür. Beş yıllık sağkalım oranı tipik karsinoidlerde %80, atipik karsinoidlerde %50, LCNEC ve SCC'de ise %20'nin altındadır (78).

2.4. Timik Patolojilerde Evreleme

Timik epitelyal tümörlerin evrelendirilmesi hem cerrahi yaklaşımın belirlenmesi hem de prognoz tahmini açısından temel bir basamaktır. Günümüzde iki ana sistem kullanılmaktadır:

1- Masaoka-Koga Evreleme Sistemi
2- TNM (Tümör-Nod-Metastaz) Evreleme Sistemi

2.4.1. Masaoka-Koga Evreleme Sistemi

İlk kez Masaoka (1981) tarafından önerilmiş, daha sonra Koga (1994) tarafından yenilenmiştir. Sistem, tümörün kapsül invazyon derecesine dayanır ve klinik prognozla oldukça güçlü korelasyon gösterir (85).

Tablo 2.3. Masaoka-Koga Evreleme Sistemi

EVRE	TANIMI	KLİNİK/PROGNOZ
I	Tümör tamamen kapsüllü, mikroskopik invazyon yok	Mükemmel prognoz. %90'dan fazla 10 yıllık sağkalım
IIA	Mikroskopik kapsül invazyonu	Lokal kontrol sonrası düşük nüks oranı
IIB	Makroskobik kapsül veya mediastinal yağ dokusu invazyonu	Orta düzeyde nüks riski
III	Komşu organlara invazyon	Sınırlı cerrahi rezeksiyon imkânı
IVA	Plevral veya perikardiyal yayılım	Lokal ileri, sistemik tedavi gereklidir
IVB	Uzak metastaz	Kötü prognoz, sistemik tedavi ön planda

2.4.2. TNM Evrelemesi

Timik epitelyal tümörlerde (TET) evreleme, uzun yıllar boyunca Masaoka-Koga sistemi üzerinden yapılmış, ancak son yıllarda Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Derneği (IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer) ve Uluslararası Timik Malignite Çalışma Grubu (ITMIG, International Thymic Malignancy Interest Group) iş birliğiyle geliştirilen TNM evreleme sistemi uluslararası standart haline gelmiştir. Bu sistem, özellikle tümörün anatomik yayılımı (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastaz (M) parametrelerini temel alarak, prognostik değerlendirmeyi objektif hale getirmeyi amaçlamaktadır (86).

Sekizinci versiyon TNM evreleme sistemi, 2017'de yayımlanmış olup, ilk kez timik tümörler için standardize bir TNM tanımı sunmuştur. Ancak sınırlı vaka sayısı ve heterojen veri toplama yöntemleri nedeniyle, bazı alt evrelerin prognostik anlamı zayıf kalmıştır (87). Bu nedenle dokuzuncu versiyon TNM evreleme sistemi geliştirilmiştir.

Dokuzuncu versiyon TNM evreleme sistemi, 11347 vaka içeren küresel bir veri tabanına dayanmakta olup, özellikle T ve N kategorilerinin yeniden tanımlanması, plevral invazyonun alt tiplerinin ayrıştırılması ve lenf nodu haritalamasının standardizasyonu gibi önemli yenilikler getirmiştir (88). Ayrıca, ITMIG/IASLC ortak nodal haritası klinik uygulamada daha yüksek doğruluk sağlamıştır (89).

TNM evreleme sistemi dokuzuncu versiyon ile tümör boyutuna göre T1a ve T1b ayrımı yapılmıştır. Mediastinal plevra invazyonunun T kategorisinden çıkarımı kararlaştırılmıştır. Perikard, akciğer ve frenik sinir invazyonu (T2) yeniden tanımlanmıştır. T3 ve T4'ün damar ve kalp çevresi invazyonu netleştirilmiştir. M1a ve M1b ayrımının prognostik değeri güçlendirilmiştir. Lenf nodu haritalandırılması ITMIG ve IASLC'nin ortak kararı ile yenilenmiştir (88, 90).

Tablo 2.4. TNM Evrelemesi Dokuzuncu Versiyon

T	**Açıklaması**
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör saptanamadı
T1	Tümör, timus içerisinde sınırlıdır. Kapsüllü/kapsülsüz olabilir. Yalnızca mediastinal yağ dokusuna ya da mediastinal plevraya direkt invazyon gösterebilir. Ancak diğer mediastinal yapılara yayılım göstermez.
• **T1a**	Tümör boyutu ≤5 cm
• **T1b**	Tümör boyutu >5 cm
T2	Tümör perikarda (kısmi veya tam), akciğerlere ya da frenik sinire invazyon gösterir
T3	Tümörün aşağıdaki yapılardan herhangi birine doğrudan invazyon göstermesi • Brakiosefalik ven • Superior vena cava • Göğüs duvarı • Ekstraperikardiyal pulmoner arter veya ven
T4	Tümörün aşağıdaki yapılardan herhangi birine doğrudan invazyon göstermesi • Aort • Arkus aortadan çıkan büyük damarlar • İntraperikardiyal pulmoner arter veya venler • Miyokard • Trakea • Özofagus
N	**Açıklaması**
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Anterior lenf nodlarında (peritimik) tutulum var
N2	İntratorasik veya servikal lenf nodlarında tutulum var.
M	**Açıklaması**
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
• **M1a**	Plevra veya perikard içinde metastaz var
• **M1b**	Pulmoner intraparankimal nod tutulumu ve diğer uzak metastazlar var

(T: Tümörün Anatomik Yayılım, N: Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu, M: Uzak Metastaz)

Evre I, primer tümörün timus ile sınırlı olduğu ve lenf nodu veya uzak metastazın bulunmadığı durumları (T1a-T1b, N0, M0) kapsar. Erken evre hastalık,

TNM 9. versiyonda da lokalize hastalık grubu olarak tanımlanmakta ve evrelemenin temel referans noktası olarak kabul edilmektedir. Evre II (T2, N0, M0) ile Evre IIIA-IIIB (T3-T4, N0, M0) grupları, tümörün komşu mediastinal yapılara yayılım derecesine göre ayrılmaktadır. Bu yaklaşım, primer tümör invazyonunun evre belirlemede temel unsur olduğunu vurgulayan uluslararası evreleme önerileri ile uyumludur. Evre IVA, bölgesel lenf nodu tutulumu (N1, M0) ve/veya plevral ya da perikardiyal yüzey yayılımı (M1a) ile karakterizedir. TNM 9. versiyonda bu evre, intratorasik yayılım gösteren ancak uzak organ metastazı bulunmayan hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır. Evre IVB, derin intratorasik veya servikal lenf nodu tutulumu (N2) ve/veya ekstratorasik uzak metastaz (M1b) varlığı ile tanımlanır ve timik epitelyal tümörlerde en ileri evre hastalığı temsil eder (Tablo 2.5.) (90).

Tablo 2.5. Timik Epitelyal Tümörlerde TNM Dokuzuncu Versiyona Göre Evre Gruplaması

EVRE	T kategorisi	N kategorisi	M kategorisi
I	T1a-b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III A	T3	N0	M0
III B	T4	N0	M0
IVA	Herhangi bir T	N1	M0
	Herhangi bir T	N0-N1	M1a
IVB	Herhangi bir T	N2	M0-M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

(T: Tümörün Anatomik Yayılım, N: Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu, M: Uzak Metastaz)

2.5. Timus Patolojilerinde Klinik Özellikler

2.5.1. Semptom ve Bulgular

Timik patolojiler, genellikle ön mediastende yer alan ve çoğu kez yavaş büyüyen kitlelerdir. Klinik olarak oldukça heterojen bir tablo sergilerler. Çoğu olgu tesadüfen saptanır. Hastaların %30-40'ında kitle asemptomatiktir ve rutin toraks görüntülemesi sırasında fark edilir (91).

Bununla birlikte, kitlenin boyutu arttıkça veya kapsül dışına yayıldıkça komşu yapılara bası semptomları ortaya çıkabilir. Bu durumlarda en sık görülen klinik bulgular (92, 93);

- Göğüs ağrısı
- Dispne
- Kuru öksürük
- Disfaji
- Vena cava superior sendromudur.

Timik karsinom olgularında ise semptomlar genellikle daha belirgin ve agresif seyirlidir. Çünkü bu tümörler çevre dokulara invazyon eğilimindedir. Bu hastalarda sıklıkla kilo kaybı, ateş, göğüs ağrısı ve öksürük gibi nonspesifik sistemik belirtiler görülür (94).

Güncel veriler, tümör evresi ile semptomatik olma oranı arasında doğrudan ilişki bulunduğunu göstermektedir. Erken evre (I-II) timomalar çoğunlukla asemptomatikken, ileri evre (III-IV) olgularda semptom sıklığı %70'e kadar çıkar (95).

2.5.2. Paraneoplastik Sendromlar

Timik epitel tümörleri, özellikle timoma ve timik karsinom alt tipleri, immünolojik mekanizmalar üzerinden gelişen paraneoplastik sendromlarla yakından ilişkilidir. Bu sendromlar, tümörün doğrudan yayılımına bağlı olmayan, ancak tümör hücrelerinden salınan otoantijenler veya immün regülasyon bozuklukları sonucu ortaya çıkan sistemik tablolardır (96).

MG, timoma olgularının yaklaşık %30-40'ında görülür ve en sık paraneoplastik sendromdur (97). Timik epitel hücreleri, asetilkolin reseptörlerine (AChR) karşı otoantikorların gelişimini uyarır. Bu otoantikorlar, nöromusküler kavşakta asetilkolin bağlanmasını engeller, böylece kas uyarımı bozulur. Bulgular arasında kas güçsüzlüğü, pitozis, diplopi, dizartri, disfaji ve yaygın kas yorgunluğu görülür. MG varlığı, timoma tanısında ipucu niteliğindedir. Tanı konan her MG hastasında timik patoloji araştırılmalıdır (91).

Saf eritrosit aplazisi, timoma hastalarının %5'inden azında görülür. Otoimmün mekanizmayla kemik iliğindeki eritroid öncül hücreler baskılanır veya T hücreleri tarafından destrükte edilir. İzole anemi, retikülositopeni, diğer hematopoetik serilerin normal olması klinik bulgularındandır. Genellikle tümör rezeksiyonundan sonra düzelir, ancak nükslerde yeniden ortaya çıkabilir (98).

Good sendromu olarak da bilinen hipogamaglobunemi, timoma ile birlikte görülen nadir bir immün yetmezlik tablosudur. Timik tümörün, B hücre farklılaşmasını baskılayan faktörler salgılamasıyla ilişkilidir. Rekürren sinopulmoner enfeksiyonlar, düşük serum IgG, IgA, IgM düzeyleri görülür. Cerrahi sonrası bile kalıcı olabilir. İmmünoglobulin replasmanı gerekebilir (92).

Bunların dışında polimyozit, dermatomyozit, Hashimato tiroiditi, ektopik ACTH salgılayan Cushing sendromu, SLE benzeri otoimmün hastalıklar da timik epitelyal tümörlerle ilişkili olabilmektedir (95).

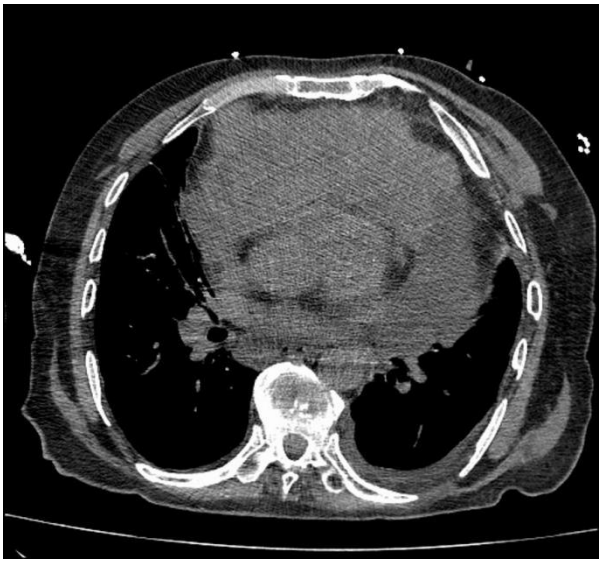
2.6. Tanısal Yaklaşımlar

Timik patolojilerin tanısı, klinik şüpheyle birlikte görüntüleme, laboratuvar ve histopatolojik incelemelerin bütüncül değerlendirilmesiyle konur. Timus lezyonları genellikle ön mediastinal kitle şeklinde saptanır. Fakat benign, malign veya inflamatuvar kökenli ayırıcı tanı oldukça geniştir. Bu nedenle sistematik bir tanısal yaklaşım gereklidir (91)

2.6.1. Görüntüleme Yöntemleri

Timik tümörlerin saptanmasında ilk basamak yöntem toraks BT'dir. BT, lezyonun yerleşimini, büyüklüğünü, kapsül bütünlüğünü, çevre dokularla ilişkisini ve invazyon varlığını belirlemede temel rol oynar (93).

BT; Homojen veya hafif heterojen yumuşak doku kitlesi, bazen kalsifikasyon içerir. MRG; Büyük damar, perikard veya plevra invazyonunda tercih edilir. PET/BT; Metabolik aktiviteyi değerlendirir. Timik karsinomlar gibi yüksek flurodeoksiglukoz (FDG) tutulumu gösteren lezyonlar prognostik bilgi verir (94).



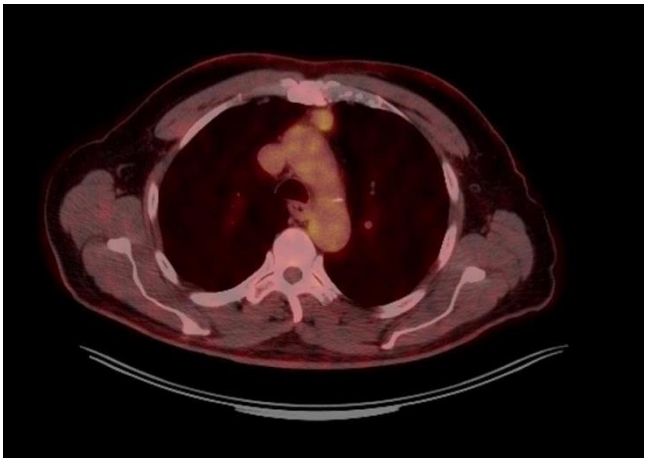
Şekil 2.3. Gecikmiş Hastane Başvurusu Olan, Biyopsi Sonucu Timik Karsinom Olarak Sonuçlanan ve Multiple Organ Metastazı Mevcut Olan Hastanın Kontrastlı Toraks BT Görüntüsü

(Toraks BT Görüntüsü; anterior mediastende 149x88 mm ebatlı sternum sol kesiminden göğüs ön duvara doğru da uzanımı bulunan yumuşak doku dansitesinde lezyon imajı (Timik karsinom?) izlendi. Görüntü, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği arşivinden alınmıştır.)



Şekil 2.4. Patoloji Sonucu Tip B2 Timoma Olarak Sonuçlanan Hastanın Preoperatif Kontrastlı Toraks MR Görüntüsü

(Toraks MR Görüntüsü; Anterior mediastende yaklaşık 45x35 mm ebatlı T2 sekanslarda izointens, içerisinde milimetrik ebatlı kistik nekrotik alanlar barındıran postkontrast serilerde homojen kontrastlanma gösteren lezyon imajı mevcut. Görüntü, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği arşivinden alınmıştır.)



Şekil 2.5. Patoloji Sonucu Tip B3 Timoma Olarak Sonuçlanan Hastanın Preoperatif PET BT Görüntüsü

(PET BT görüntüsü; Üst anterior mediastende timus bezi lokalizasyonunda koronal planda yaklaşık 42x18 mm boyutlu lobüle konturlu yumuşak dokuda hafif artmış 18F FDG tutulumu mevcut. Görüntü, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği arşivinden alınmıştır.)

2.6.2. Laboratuvar Bulguları

Timik tümörler için spesifik bir serum tümör belirteci bulunmamakla birlikte, laboratuvar testleri paraneoplastik sendromların saptanmasında yardımcıdır. Anti-AChR'nin, MG tanısındaki pozitifliği %85-90'dır. Serum immünoglobulin düzeylerinin, Good sendromu tanısı için düşük olması aranır. Eritrosit aplazisi varlığında izole anemi ve retikülositopeni görülür (98). Bunlara ek olarak, tümör belirteçleri genellikle negatif olsa da timik karsinomlarda bazen karsinoembriyonik antijen (CEA) ve sitokeratin 19 fragmanı antijeni (CYFRA 21-1) düzeylerinde artış görülebilir (92).

2.6.3. Biyopsi ve Patoloji Bulguları

Kesin tanı, histopatolojik değerlendirme ile konur. Kitle rezeke edilemeyecek boyuttaysa ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) veya transtorasik tru-cut biyopsi tercih edilir. Ancak timektomi örnekleri, doğru tümör tipinin belirlenmesi için en güvenilir materyali sağlar (95).

DSÖ 2021 sınıflamasına göre histopatolojik alt tipler (95);

- A tipi: İyi diferansiye, Lenfositten fakir
- AB tipi: Mikst tip timoma

- B1, B2, B3 tipi: Lenfositten zengin, epitelyal proliferasyon artışıyla seyreden progresif form,
- C tipi (Timik Karsinom): Atipik, invaziv epitelyal hücre proliferasyonu ile karakterize malign form

İmmünohistokimyasal belirteçlerde ise, sitokeratin (CK), CD5, CD117 pozitifliği timik karsinom lehine; TdT, CD1a pozitifliği timik lenfosit varlığına ve timoma lehine; p40, p63 pozitifliği ise timik epitelyal kökenli patoloji lehine bulgu verir. Son yıllarda ise GTF2I mutasyonu timoma için ayırt edici moleküler belirteç olarak öne çıkmıştır (92).

2.7. Miyastenia Gravis ile İlişkili Timus Patolojileri

Otoimmün hastalık olan MG, timik epitelyal hücreleri tarafından başlatılan AChR'ye karşı T ve B hücre aktivasyonu sonucu orya çıkmaktadır (96). Timoma olgularının %30-40'ında MG rastlanırken, MG tanısı almış hastaların %10-15'inde timik patolojiler ortaya çıkmaktadır (97).

Tablo 2.6. Timik Patolojilerin MG ile İlişkisi

Timik Patoloji	**MG ile İlişkisi**
Timik Hiperplazi	%60-70
Timoma	%30-40
Timik Karsinom	<%5

(Veriler sırasıyla Fatima ve ark. (98), Perrino ve ark. (97) ve Dias e Silva ve ark. (92) tarafından yapılan çalışmalardan alınmıştır. MG: Miyastenia Gravis)

Timik epitel hücreleri, normalde AChR antijenlerini düşük düzeyde sunarak T hücre eğitimini sağlar. MG patofizyolojisinde ise timoma geliştiğinde, bu hücreler dezorganize olur ve otoantijenlerin anormal şekilde ekspresyonu başlar. Sonuçta otoantijen sunumunu modüle eden AIRE geninin ekspresyonu azalır ve self-antijenlere karşı otoimmün yanıt ortaya çıkar. Sonuç olarak AChR, kasa özgü tirozin kinaz (MuSK) veya düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein-4 (LRP4) antikorları gelişir. Bu antikorlar nöromusküler kavşakta ACh bağlanmasını engeller ve kaslarda ileti bozulur. Klinik olarak diplopi, dizatri ve kas yorgunluğu gelişir (91).

Timektomi, MG tedavisinde hem semptomatik iyileşme hem de immünolojik düzelme sağlar. Çalışmalar, timektomi sonrası hastaların %70'inde semptomlarda belirgin azalma, %30'unda ise tam remisyon bildirmiştir (94).

2.8. Timus Hastalıklarında Cerrahi

2.8.1. Cerrahi Endikasyonlar

Timus bezi hastalıklarında cerrahi tedavi, özellikle timoma, timik karsinom ve MG gibi durumlarda temel tedavi yöntemlerinden biridir. Cerrahi endikasyonlar, hastalığın histopatolojik tipi, yayılım derecesi ve eşlik eden nöromusküler semptomlara göre belirlenir. Cerrahi endikasyonlar üç başlıkta toplanabilir. Bunlar;

- Timoma ve malign timik tümör varlığında,
- Medikal tedaviye dirençli MG'de
- Tanısal veya semptomatik benign timik patolojilerdir

Timoma varlığı, mutlak cerrahi endikasyon olarak kabul edilir. Ameliyatın amacı hem tanı koymak hem de tam tümör rezeksiyonu sağlamaktır. Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneği (ESTS, European Society of Thoracic Surgeons Thymic Working Group Study) kılavuzuna göre, erken evre timomalarda basit timomektomi ile genişletilmiş timektomi arasında sağkalım farkı bulunmamakla birlikte, rekürrens riskini azaltmak için total rezeksiyon tercih edilmektedir (99). Timik karsinomlar ve invaziv timomalar ise genellikle multimodal tedavi gerektirir; cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi ile kombine edilir (100).

MG, otoimmün bir nöromusküler hastalık olup, genellikle timik hiperplazi veya timoma ile ilişkilidir. Tüm MG hastalarında timoma varlığı cerrahi endikasyon oluşturur. Bunun yanı sıra timomasız MG olgularında da cerrahi, medikal tedaviye yanıt alınamayan, genç yaş grubundaki veya anti-AChR antikoru pozitif hastalarda önerilir (101). Bununla birlikte kas spesifik kinaz antikorları (Anti-MuSK) pozitif hastalarda ise hastalığın patofizyolojisinin farklı olması ve timektominin belirgin bir yarar göstermemesi nedeniyle cerrahi genellikle önerilmemektedir (102). Anti-AChR ve anti-MuSK negatif (seronegatif MG) hastalarda ise klinik bulgularla uyumlu MG varlığında timektomi uygulanabilir (102) (Tablo 2.7.).

Tablo 2.7. Miyastenia Gravis Otoantikor Profiline Göre Timektomi Endikasyonlarının Belirlenmesi (102)

Anti-AChR	Anti-MuSK	Yorum	Timektomi Endikasyon
(+)	(-)	Klasik MG fenotipi, timektomiden belirgin fayda görmüş	Endike
(+)	(+)	Sınırlı ancak potansiyel fayda bildirilmiş	Endike/Uygulanabilir
(-)	(-)	Timik patoloji daha olası	Endike
(-)	(+)	Timektomi ile fayda gösterilmemiş	Endike değil

(AChR: Asetilkolin Reseptörü, MuSK: Kas Spesifik Kinaz, MG: Miyastenia Gravis.)

Timik kistler veya benign lezyonlarda malignite şüphesi varsa cerrahi endikedir. Tanısal amaçlı timektomi, invaziv olmayan ancak görüntüleme ile ayırt edilemeyen timik lezyonlarda uygulanabilir. Radyolojik olarak timik hiperplazi saptanan ve MG bulguları olan hastalarda da cerrahi değerlendirme önerilmektedir (103).

2.8.2. Preoperatif Hazırlık ve Anestezi Yönetimi

Timus cerrahisinde, özellikle MG ile ilişkili olgularda, preoperatif hazırlık ve anestezi yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Cerrahi başarının en kritik belirleyicilerinden biri, hastanın solunum fonksiyonlarının optimize edilmesi ve nöromusküler iletimin dengede tutulmasıdır.

MG tanılı hastalarda preoperatif dönemde kas gücü, vital kapasite ve aspirasyon riski titizlikle değerlendirilmelidir. Solunum kaslarında zayıflığı olan olgularda postoperatif ventilasyon ihtimali yüksek olduğundan, preoperatif solunum fonksiyon testleri standart uygulamadır (104). Ayrıca MG hastalarında antikolinerjik ilaçların (örneğin piridostigmin) kesilmesi veya devam ettirilmesi ameliyatın zamanlamasına göre planlanmalıdır. İlaç kesilirse anestezi indüksiyonunda kas gevşeticilere duyarlılık artabilir (105).

Cerrahi öncesi intravenöz immünoglobulin (IVIg) veya plazmaferez uygulanması, ileri evre MG hastalarında veya solunum yetmezliği riski yüksek

olgularda postoperatif komplikasyonları azaltmak amacıyla önerilmektedir. Bu yaklaşımlar, dolaşımdaki patojenik antikorların hızlı temizlenmesini sağlayarak nöromusküler iletimi stabilize eder ve miyastenik kriz riskini belirgin şekilde azaltır (106).

Son yıllardaki sistematik derlemeler, IVIg ve plazmaferezin benzer etkinlikte olduğunu, ancak plazmaferezin daha hızlı klinik yanıt sağladığını, IVIg'in ise daha az invaziv ve lojistik olarak uygulanabilir olduğunu göstermiştir (107). Buna karşın, bazı merkezlerde yalnızca klinik olarak instabil veya solunum rezervi düşük hastalarda preoperatif immünmodülasyon uygulanmakta; stabil MG olgularında ise bu hazırlığın zorunlu olmadığı belirtilmektedir (108).

Anestezi yönetiminde amaç, nöromusküler iletimi stabilize etmek ve postoperatif ventilasyon gereksinimini azaltmaktır. MG'li hastalar non-depolarizan ajanlara aşırı duyarlı, süksinilkoline ise dirençli olabilirler. Bu nedenle roküronyum gibi kısa etkili ajanlar tercih edilir ve nöromusküler monitörizasyon mutlaka yapılmalıdır (109). Propofol ve remifentanil kombinasyonları güvenli ve sık tercih edilen ajanlardır. Uçucu ajanlardan izofluran veya sevofluran, hem kas gevşemesi sağlar hem de hemodinamik stabiliteyi korur (110).

Çift lümenli entübasyon video yardımlı veya robotik cerrahi için tercih edilir. Böylece tek akciğer ventilasyonu sağlanır ve cerrahi alan görünürlüğü artırılır. Hastalarda hipotermi ve asidozdan kaçınılmalıdır. Bu durumlar kas zayıflığını artırabilir. Eşlik eden hastalıklar (ör. hipertiroidi, lupus) varsa, bu durumlar anestezi riskini belirgin artırır ve perioperatif dönemde dikkatli yönetilmelidir (109).

2.8.3. Cerrahi Yaklaşımlar

Timus hastalıklarında cerrahi tedavinin başarısı yalnızca tümörün komplet rezeksiyonuna değil, aynı zamanda uygun cerrahi yaklaşımın seçilmesine de bağlıdır. Günümüzde parsiyel median sternotomi, total median sternotomi, VATS, Robot yardımlı torasik cerrahi (RATS) ve subksifoid yaklaşımlar, hastalığın evresi, tümör boyutu ve cerrahın deneyimi doğrultusunda kullanılmaktadır.

2.8.3.1. Transsternal Cerrahi Yaklaşımlar

a. Parsiyel Median Sternotomi;

Parsiyel median sternotomi, timus cerrahisinde median sternotomiye göre daha sınırlı bir sternum insizyonu ile anterior mediastene yeterli ekspojur sağlayan, özellikle benign veya sınırlı anterior mediastinal kitlelerde ve MG olgularında kullanılan bir yaklaşımdır. Büyük serilerde, MG'li hastalarda timektominin parsiyel median sternotomi ile güvenle uygulanabildiği, fonksiyonel sonuçların iyi ve morbiditenin düşük olduğu bildirilmiştir (111). Anterosuperior mediasten cerrahisi deneyimlerinde de parsiyel üst sternotominin küçük anterior mediastinal kitleler ve timik lezyonlar için tam sternotomiye güvenli ve daha az invaziv bir alternatif olduğu, tam rezeksiyonun sağlanabildiği gösterilmiştir (112). Bu nedenle, uygun tümör boyutu ve yayılımı olan MG'li seçilmiş hastalarda parsiyel median sternotomi, hem yeterli cerrahi görüş hem de daha sınırlı cerrahi travma sağlayan bir seçenek olarak değerlendirilebilir (111).

b. Total Median Sternotomi;

Median sternotomi, uzun yıllar boyunca timektomi için altın standart yaklaşım olmuştur. Bu yöntem, timusun ve peritimus yağ dokusunun tam olarak çıkarılmasına olanak tanır ve geniş görüş alanı sağlar. Ancak postoperatif ağrı, uzun iyileşme süresi ve sternum komplikasyonları gibi dezavantajları nedeniyle giderek yerini minimal invaziv tekniklere bırakmaktadır (9). Günümüzde median sternotomi, invaziv timomalar, büyük (>5 cm) lezyonlar veya büyük damar invazyonu durumlarında tercih edilmektedir (113).

2.8.3.2. Transtorasik Cerrahi Yaklaşımlar

a. Video Yardımlı Torasik Cerrahi (VATS);

VATS timektomi, 1990'lardan itibaren minimal invaziv alternatif olarak kullanılmaktadır. VATS tekniğiyle yapılan genişletilmiş timektomiler, benzer onkolojik sonuçlar ile birlikte daha az postoperatif ağrı, kısa hastanede kalış süresi ve daha iyi kozmetik sonuçlar sunar (114). Tek taraflı (genellikle sağ) veya çift taraflı torakoskopik girişimler uygulanabilir. Son yıllarda çift port subksifoid VATS tekniği, mediastinal simetriyi koruyarak bilateral diseksiyon kolaylığı sağlamaktadır (113).



Şekil 2.6. Unilateral Triportal Timektomide Portların Yerleşimi
(Görüntü, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği arşivinden alınmıştır.)

b. Torakotomi;

Torakotomi, timus patolojilerinde özellikle ileri evre timik tümörlerde, akciğer, perikard veya komşu mediastinal yapılara invazyon şüphesi bulunan olgularda tercih edilen klasik cerrahi yaklaşımlardan biridir. Bu yaklaşım, lateral torasik girişim yoluyla geniş cerrahi ekspojur sağlayarak tümörün en-bloc ve tam rezeksiyonuna olanak tanır ve invaziv timik tümörlerde onkolojik güvenilirliği nedeniyle uygulanmaya devam etmektedir (115).

c. Robot Yardımlı Torasik Cerrahi (RATS);

Robot yardımlı torasik cerrahi (RATS), son on yılda timus cerrahisinde giderek yaygınlaşmıştır. Üç boyutlu görüntüleme ve el bileği hareketi benzeri robotik enstrümantasyon, özellikle dar anterior mediasten alanında daha hassas diseksiyon imkânı sağlar. Randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmalarda, RATS'ın VATS'a göre daha az kanama ve daha kısa drenaj süresi sunduğu, ancak operasyon süresinin genellikle daha uzun olduğu bildirilmiştir (116).

2.8.3.3. Subksifoid Timektomi

Subksifoid yaklaşım, son yıllarda özellikle çift akciğer ventilasyonunun korunabildiği, minimal invaziv ve bilateral görüş avantajı sunan bir yöntem olarak öne çıkmıştır. Bu teknikte, ksifoid altından küçük bir kesi yapılarak mediastinal alana

girilir; gerektiğinde iki yardımcı port eklenir. Subksifoid yaklaşım, özellikle MG'li hastalarda tam timik rezeksiyon gerektiren durumlarda avantajlıdır (117).

2.8.4. Rezeksiyon Tipleri

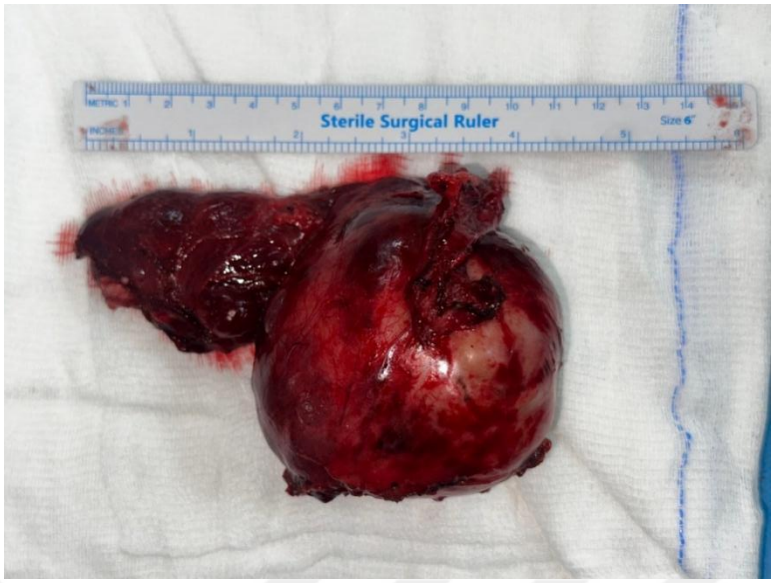
Timus hastalıklarının cerrahi tedavisinde uygulanacak rezeksiyon tipi, hastalığın histolojik tipi, yayılım derecesi ve eşlik eden MG varlığına göre belirlenir. Amaç, tümöral veya hiperplastik timik dokunun tamamını mediastinal yağ dokusuyla birlikte güvenli biçimde çıkarmaktır. Günümüzde cerrahi rezeksiyonlar dört ana başlık altında sınıflandırılmaktadır: parsiyel (timotimektomi), total, maksimal ve genişletilmiş rezeksiyonlar (118, 119).

2.8.4.1. Timomektomi

Parsiyel (subtotal) timektomi veya timomektomi, yalnızca tümör içeren timik dokunun çıkarılmasıdır. Bu yaklaşım genellikle non-invaziv küçük timomalar (≤3 cm) ve MG ile ilişkisi olmayan timik lezyonlar için uygundur. 2022 tarihli bir sistematik derlemede, non-miyastenik hastalarda parsiyel ve total rezeksiyon arasında 5 yıllık sağkalım farkı saptanmamış, buna karşın parsiyel rezeksiyonun daha kısa operasyon süresi ve daha düşük morbidite sağladığı bildirilmiştir (119). Ancak MG'li olgularda parsiyel rezeksiyon önerilmez; çünkü rezidüel timik doku hastalık nüksü ve yetersiz immün remisyon riski taşır (103).

2.8.4.2. Total Timektomi

Total timektomi, timusun tamamının çıkarılmasını, ancak mediastinal yağ dokusunun bir kısmının korunmasını kapsar. Bu yöntem, timoma gibi lokalize timik neoplazilerde sıklıkla uygulanır. Son yıllarda yapılan bir meta-analizde, timomasız olgularda total ve parsiyel timektomi arasında sağkalım farkı olmadığı, ancak total timektominin daha düşük rekürrens oranı sunduğu bildirilmiştir (119). Son yıllarda minimal invaziv yaklaşımların artmasıyla, total timektominin timomasız olgularda benzer remisyon oranları ancak daha düşük rekürrens sunduğu da gösterilmiştir (120).



Şekil 2.7. Total Timotimektomi Yapılan Hastada Spesimenin Makroskopik Görünümü
(Görüntü, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği arşivinden alınmıştır.)

2.8.4.3. Maksimal Timektomi

Maksimal timektomi kavramı, 1980'lerde Jaretzki ve Sonett tarafından tanımlanmış olup, timusun yanı sıra boyun timik uzantıları, perikardiyal yağ ve bilateral plevral uzanımların tamamının çıkarılmasını amaçlar (121). Bu yaklaşım, özellikle geniş ektopik timik dağılım gösteren MG hastalarında uygulanmaktadır. Literatürde bu tekniğin en yüksek klinik remisyon oranlarına (%60-70) ulaştığı bildirilmiştir (118).

2.8.4.4. Genişletilmiş Timektomi

Genişletilmiş timektomi, klasik olarak Masaoka (1996) tarafından tanımlanmıştır ve hem timusun hem de mediastinal yağ dokusunun, bilateral frenik sinirler arasında kalan bölgenin çıkarılmasını içerir. Bu yöntem, anterior mediastendeki ektopik timik adacıklarının da rezeke edilmesini sağlar. Timus dokusu dışında invazyon olan (perikard, akciğer vb.) organların da temiz cerrahi sınırla rezeksiyonudur. Genişletilmiş rezeksiyonun, özellikle MG hastalarında postoperatif remisyon oranlarını artırdığı ve nüks riskini azalttığı gösterilmiştir (122).

2.8.5. Onkolojik Tedavi Yaklaşımları

Timoma ve timik karsinomlar nadir görülen, ancak biyolojik davranışları ve tedavi yanıtları bakımından birbirinden farklı tümörlerdir. Tedavi stratejileri genellikle cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonuna dayanan multimodal yaklaşımlardır. Seçilecek onkolojik tedavi yöntemi, Masaoka-Koga evresi, R0 rezeksiyon durumu, histolojik alt tip ve performans durumu gibi parametrelere göre belirlenir (123).

2.8.5.1. Radyoterapi

Radyoterapi, timoma ve timik karsinomlarda hem adjuvan hem de definitif amaçlarla kullanılabilir. Evre II-III timomalar için cerrahi sonrası rezidüel tümör şüphesi varsa veya R1 rezeksiyon yapılmışsa adjuvan radyoterapi önerilir (124). Evre IVA-IVB timik karsinomlar için lokal kontrolün sağlanamadığı veya metastatik olgularda palyatif radyoterapi semptomatik rahatlama sağlar. Doz önerileri genellikle 50-60 Gy olup, R1 veya R2 rezeksiyonlarda 60-66 Gy'ye kadar çıkılabilir (125).

2.8.5.2. Kemoterapi

Kemoterapi, özellikle ileri evre (III-IV) timoma ve timik karsinomlarda multimodal tedavinin önemli bileşenidir. Neoadjuvan kemoterapi, cerrahi öncesi tümör küçültme amacıyla uygulanır. Cisplatin + etoposid veya cisplatin + doxorubisin + cyclophosphamide (CAP rejimi) en sık kullanılan kombinasyonlardır (126). Adjuvan kemoterapi, özellikle timik karsinom olgularında (Evre II-IV) rezeksiyon sonrası uygulanır. Cisplatin tabanlı rejimler, hastalıksız sağkalımı uzatır (123). İleri veya metastatik hastalıkta, tedavi amaçlı veya palyatif kemoterapi verilebilir. Carboplatin-paclitaxel, cisplatin-etoposid, ve gemcitabin tabanlı protokoller ikinci basamakta etkinlik göstermiştir (124).

2.8.6. Cerrahi Sonrası Takip Prensipleri

Timus cerrahisi sonrası bakım, özellikle MG eşlik eden hastalarda multidisipliner yaklaşım gerektirir. Cerrahi sonrası dönemde amaç, solunum fonksiyonlarını stabilize etmek, nöromusküler iletimi korumak, ağrıyı kontrol altına almak ve enfeksiyon veya miyastenik kriz gelişimini önlemektir (127).

2.8.6.1. Postoperatif Bakım

MG'li hastalarda postoperatif solunum depresyonu veya miyastenik kriz en önemli komplikasyonlardandır. Preoperatif dönemde zayıf solunum kası fonksiyonu olan hastalarda ventilatör desteği 24-48 saat uzatılabilir (128). Nefes egzersizleri, erken mobilizasyon ve spirometri cihazı kullanımı pulmoner komplikasyonları azaltır (104).

Antikolinesteraz ilaçları (ör. piridostigmin) cerrahi sonrası yeniden başlanmalıdır. Antikolinesteraz ilaç başlanmasında gecikme, postoperatif güçsüzlük riskini artırabilir. Kortikosteroid tedavisi devam eden hastalarda doz cerrahi stresine göre ayarlanır (127).

Postoperatif dönemde miyastenik kriz riskine karşı immünmodülatör destek (ör. plazmaferez veya IVIg) gerekebilir. Erken tanı için kas gücü ve solunum parametrelerinin sıkı takibi önerilmektedir (129).

2.8.6.2. Postoperatif Analjezi

Ağrı kontrolü, özellikle median sternotomi yapılan olgularda iyileşme süreci için kritik öneme sahiptir. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ'ler), özellikle flurbiprofen, timomektomi sonrası orta düzey ağrıyı etkin şekilde azaltır (130). Bununla birlikte MG hastalarında analjezik seçiminde nöromusküler kavşak üzerindeki olası etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Solunum depresyonu ve kas güçsüzlüğü riskini artırabilecek ajanlardan kaçınılmalıdır (102).

Opioidlerin kullanımı dikkatli yapılmalıdır. MG'li hastalar benzodiazepin ve opioidlerin solunum depresan etkilerine belirgin şekilde duyarlıdır ve yüksek doz uygulamalar postoperatif solunum yetmezliği riskini artırabilir (131, 132). Bu nedenle özellikle morfin gibi klasik opioidler mümkün olan en düşük etkili dozlarda kullanılmalı, analjezi gereksinimi olduğunda titrasyonu kolay, kısa etkili opioidlerin (ör. remifentanil, fentanil) tercih edilmesi önerilmektedir (133). Multimodal analjezi yaklaşımları (ör. parasetamol + düşük doz opioid + rejyonel blok) postoperatif memnuniyet ve mobilizasyon süresini iyileştirir (134). Opioid gereksinimini azaltarak MG hastalarında daha güvenli bir analjezi profili sağlar (135).

Ayrıca rejyonal analjezi teknikleri (torakal epidural, paravertebral veya interkostal sinir blokları) yeterli ağrı kontrolü sağlarken solunum fonksiyonları üzerine minimal etki göstermeleri nedeniyle MG hastalarında avantajlıdır (135). Magnezyum sülfat gibi nöromusküler iletimi baskılayan ajanlar miyastenik kriz riskini artırabileceğinden kontrendikedir (132).

Minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar (ör. VATS ve RATS) ile yapılan timektomilerde ağrı belirgin ölçüde azdır. Bu yöntemlerde tek doz IV NSAİİ yeterli olmaktadır (136).

2.8.7. Cerrahi Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar

Timus cerrahisinde komplikasyonlar genellikle cerrahi yaklaşımın tipi, eşlik eden MG varlığı ve hastanın preoperatif klinik durumu ile ilişkilidir. Komplikasyonların yönetimi hem perioperatif nöromusküler dengeyi korumayı hem de yapısal ve solunumsal komplikasyonları erken tanımlayıp önlemeyi amaçlar (127).

Timektomi sonrası en ciddi komplikasyon miyastenik krizdir. Solunum kaslarında ciddi zayıflık ve ventilasyon yetmezliği ile seyreder. Çeşitli serilerde %6-15 arasında insidans bildirilmiştir (137). Yüksek preoperatif antikor titresi, uzun hastalık süresi, obezite ve yetersiz postoperatif ağrı kontrolü belirlenen riskler arasındadır (138). Preoperatif IVIg veya plazmaferez uygulanması, ventilatör desteği ve erken solunum egzersizleri ile kriz riski azaltılır (127).

Frenik sinir hasarı, özellikle VATS veya RATS sırasında görülebilir. Sinirin termal veya mekanik traksiyonla zedelenmesi sonucu meydana gelmektedir. Diyafram paralizisi, atelektazi ve uzamış ventilatör bağımlılığına yol açabilir. İntraoperatif sinir izleme sistemleri ve bilateral görüş sağlayan subksifoid yaklaşımlar sinir hasarını azaltır (139).

İntraoperatif veya erken postoperatif dönemde görülen kanama özellikle sternotomi veya invaziv timoma olgularında bildirilmiştir. Innominate ven veya internal torasik arter yaralanmaları sonucu gelişebilir. Ultrasonik disektörlerin (ör; harmonic scalpel) ve bipolar elektrokoterle diseksiyon sonrası kanama oranlarını

%40'a kadar azaltır. Drenajın >300 mL/saat olması acil yeniden eksplorasyon endikasyonudur (140).

Median sternotomi sonrası yara enfeksiyonu, özellikle diyabetik ve yaşlı hastalarda daha sık görülür. İnsidansı %3-5 arasındadır. Etken olarak sıklıkla Staphylococcus aureus ve Pseudomonas alt tipleri tespit edilmiştir. Profilaktik antibiyotik, steril teknik, negatif basınçlı pansumanlar ve erken mobilizasyonla korunma sağlanabilir. Minimal invaziv yaklaşımlar (VATS, RATS) ile bu oran %1'in altına düşmektedir (141).

Atelektazi, pnömotoraks ve pulmoner enfeksiyonlar postoperatif sık rastlanan komplikasyonlardır. İnsidansı, tüm timektomilerde %10-20 arasındadır. Solunum fizyoterapisi, erken mobilizasyon ve spirometri ile önlenebilir. Minimal invaziv yaklaşımlar (VATS, RATS) küçük kesi ve kısa drenaj süresi nedeniyle pulmoner komplikasyon oranlarını anlamlı şekilde azaltır (139).

Perikardiyal yayılım gösteren timomalarda kardiyak yaralanma veya aritmi gelişebilir. Nadir de olsa intraoperatif bradikardi, hipotansiyon veya kardiyak arrest bildirilmiştir (142).

Kalıcı diyafram paralizi görülme insidansı %2-4 arasındadır. Geç dönem nüks, rezidüel timik dokusuna bağlı olarak 5 yıl içinde görülebilir. Kronik ağrı ise özellikle sternotomi sonrası %8-12 arasında görülme sıklığı bulunmaktadır (138).

2.9. Prognostik Faktörler

Timoma ve timik karsinomlarda prognoz, tümörün evresi, histolojik tipi, cerrahi sınır durumu, adjuvan tedavi uygulanıp uygulanmaması ve MG varlığı gibi çok boyutlu faktörlerden etkilenir. Güncel verilere göre, Masaoka-Koga evrelemesi ve DSÖ histolojik sınıflandırmasının uzun dönem sağkalımın en güçlü prediktörleri olduğunu göstermektedir (143)

2.9.1. Tümör Evresi

Masaoka-Koga evreleme sistemi, halen timik neoplazilerin prognozunu belirlemede altın standarttır. Evre I-II hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı %90'ın

üzerindeyken, Evre III-IV hastalarda bu oran %50-70'e düşmektedir (143). İleri evre (III–IV) olgularda adjuvan radyoterapi ve kemoterapi, lokal rekürrensi azaltmakta ve sağkalımı uzatmaktadır (144).

2.9.2. DSÖ'ye Göre Tümör Tipi

Tip A ve AB'nin düşük grade ve genellikle iyi prognozlu olduğu, Tip B2 ve B3'ün artan invazyon ve metastaz potansiyelinin olduğu belirtilmektedir. 2021 tarihli bir çalışmada, B2-B3 tiplerinin 5 yıllık sağkalım oranının %70 civarında olduğu, buna karşın A/AB tiplerinde %95'in üzerinde olduğu rapor edilmiştir (145). Timik karsinom ise en agresif form olup, nüks ve metastaz oranı %50'yi aşmaktadır (75).

2.9.3. Cerrahi Sınırlar

Cerrahi sınır durumu (R0, R1, R2) sağkalım üzerinde en belirleyici faktörlerden biridir. R0 rezeksiyon en güçlü bağımsız prognostik faktördür. Ortalama sağkalım 10 yıl üzerindedir. R1-R2 rezeksiyon lokal nüks riskini 3-4 kat artırır. Bir PLOS ONE çalışmasında, R0 rezeksiyon yapılan hastalarda 10 yıllık sağkalım %89, R1 veya R2 rezeksiyonda ise %52 olarak bulunmuştur (146).

2.9.4. Adjuvan Tedavi Gereksinimleri

Postoperatif radyoterapi (PORT), özellikle Evre II-III timoma ve pozitif cerrahi sınır (R1) olgularında lokal rekürrens riskini azaltır ve sağkalımı artırır. Geniş ölçekli NCDB analizlerinde, PORT uygulanan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %88 iken, uygulanmayanlarda %76 bulunmuştur (147, 148). Timik karsinomlarda ise adjuvan kemoradyoterapi, metastazsız sağkalımı uzatmaktadır (149).

2.9.5. Miyastenia Gravis Varlığının Etkisi

Timoma ve MG birlikteliği çok sık görülmesinden dolayı (%30-40) uzun dönemde cerrahi sonrası prognozu doğrudan etkilememektedir. Yapılan analizlere göre MG eşlik eden hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı MG olmayan grupla benzer bulunmuştur. Ancak erken postoperatif komplikasyon oranı MG olan grupta daha yüksektir (149). Diğer çalışmalarda da MG'nin bağımsız bir mortalite için risk faktörü olmadığı, bunun aksine, erken tanı nedeniyle daha erken evrelerde yakalanma avantajı sağladığı belirtilmiştir (150).

3. MATERYAL METOD

3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Etiği

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2000-Aralık 2025 tarihleri arasında timus patolojisi nedeniyle biyopsi dahil cerrahi girişim uygulanan hastaların verileri kullanılarak retrospektif tanımlayıcı nitelikte planlandı. Tüm hastalara ait veriler, kurumun elektronik ve yazılı klinik veri tabanından elde edildi. Çalışmanın yürütülmesi için Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Belirtilen dönemde timik patoloji ön tanısı veya tanısı ile cerrahi uygulanan tüm hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan:

- Preoperatif laboratuvar değerleri (ör. hemogram, biyokimya vb.),
- Radyolojik görüntüleme,
- Patoloji raporları,
- Cerrahi işlem notları,
- Ek tedavi bilgileri (ör. IVIg, adjuvan radyoterapi/kemoterapi),
- Demografik veriler tam olarak erişilebilen 105 hasta çalışmaya dahil edildi. Klinik verilerinde eksiklik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

- Ocak 2000-Aralık 2025 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda timik patoloji ön tanısı veya tanısı ile cerrahi girişim (biyopsi dahil) uygulanmış olmak,
- Ameliyat öncesi radyolojik değerlendirmesi (kontrastlı toraks BT ± PET-BT/MR) mevcut olmak,
- Histopatolojik tanısı kesinleşmiş timik patolojiye sahip olmak,
- Preoperatif ve postoperatif döneme ait klinik, cerrahi ve patolojik verileri eksiksiz olarak kurum veri tabanında bulunan hastalar dahil edildi.

Dışlanma kriterleri

- Eksik laboratuvar verileri bulunan olgular,
- Eksik görüntüleme bilgisi olan olgular,
- Eksik patoloji bilgisi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Veri Toplanma Süreci

Tüm hastalar için aşağıdaki bilgiler standart form kullanılarak kaydedildi:

3.4.1. Demografik ve Klinik Veriler

- Yaş, cinsiyet
- Sigara kullanımı
- Başvuru semptomları (dispne, göğüs ağrısı, öksürük, MG ilişkili semptomlar vb.)
- Eşlik eden komorbid hastalıklar (Koroner arter hastalığı (KAH), Hipertansiyon (HT), Diabetes Mellitus (DM), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) vb.)
- MG varlığı
- Anti-AChR antikor düzeyleri
- Preoperatif kullanılan medikal tedaviler (piridostigmin, IVIg vb.)

3.4.2. Radyolojik Değerlendirme

Tüm hastalara rutin olarak kontrastlı toraks BT çekildi. Lezyonun:

- Boyutu (en geniş çap),
- Lokalizasyonu,
- Mediastinal yapılara invazyonu,
- Vasküler yapılara komşuluğu değerlendirildi.

Klinik gereklilik halinde PET-BT ile metabolik aktivite ve metastatik odaklar araştırıldı. Vasküler invazyon kuşkusu veya doku düzeyinde ayrıntılı değerlendirme gereken olgularda kontrastlı toraks MR görüntülemesi yapıldı.

3.4.3. Preoperatif MG Değerlendirmesi

Timik lezyonu olup bilinen veya şüpheli MG olan tüm hastalar Atatürk Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi.

- Klinik muayene
- Elektromiyografi (EMG)
- Anti-AChR antikorları test edildi.

Miyastenik kontrolü yetersiz olan hastalarda tedavi düzenlemesi yapıldı, gerekiyorsa IVIg uygulandı ve operasyon optimal stabilite sağlanana kadar ertelendi.

3.4.4. Preoperatif Konsültasyon ve Perioperatif Yönetim

- Komorbiditeye bağlı olarak ilgili branşlarla konsültasyonlar yapıldı.
- Antikoagülan kullanan hastalarda ilaçlar kesilerek uygun dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile köprü tedavisi uygulandı.
- Tüm hastalar ameliyat öncesi en az bir gece serviste yatırılarak hazırlandı, en az 8 saat açlık protokolüne uyuldu.
- Operasyon sabahı, MG'li hastalara kronik tedavileri (piridostigmin, steroid vb.) düşük miktarda su ile verildi. Steroid tedavisi intravenöz eşdeğer dozda uygulandı.

3.5. Cerrahi Yaklaşımlar

Cerrahi teknik, tümör boyutu, lokal invazyon derecesi, cerrahi deneyim ve hastanın klinik özellikleri göz önünde bulundurularak seçildi. Kullanılan cerrahi yaklaşımlar şunlardı:

- VATS
- Parsiyel Median Sternotomi
- Total Median sternotomi
- Torakotomi

Operasyon kayıtlarından aşağıdaki parametreler değerlendirildi:

- Cerrahi yaklaşım türü

- Tümörün en geniş çapı
- Organ invazyonu (akciğer, perikard, vena kava, büyük damarlar)
- Ek rezeksiyon gereksinimi
- Ameliyat süresi
- Perioperatif komplikasyonlar

3.6. Postoperatif Değerlendirmeler

Aşağıdaki klinik parametreler kaydedildi:

- Postoperatif yoğun bakım ihtiyacı
- Yoğun bakım ve servis yatış süreleri
- Postoperatif komplikasyonlar (atelektazi, pnömotoraks, kanama, aritmi, enfeksiyon vb.)
- Tüp çekilme zamanı
- Taburculuk süresi
- Patoloji sonuçları (timoma histolojik alt tipi, timik karsinom, timik hiperplazi vb.)
    - Histopatolojik sınıflama, DSÖ 2021 Timik Tümörler Sınıflaması'na göre yapılmıştır. Heterojen histoloji gösteren timomalarda (örneğin Tip B2 + Tip B3), baskın histolojik tip esas alınarak sınıflandırma gerçekleştirildi.
- Evreleme (Masaoka-Koga, TNM 8 veya TNM 9)
- Adjuvan tedavi gereksinimi (RT/KT)
    - Hastaların neoadjuvan ve adjuvan tedavileri, Atatürk Üniversitesi Dahiliye Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Birimine ve Atatürk Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalına konsülte edilerek düzenlendi.
- Lokal nüks veya uzak metastaz gelişimi

3.7. İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli

değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi, Kolmogorov Simirnov testi, Q-Q plot, skewness ve kurtosis ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda İndependent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanıldı. İkiden fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2 den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Grupların sağkalım üzerine etkileri Survival analizi kullanılarak yapıldı. Hastaların sağkalımlar'ı sağkalım analizinde kaplan meier yöntemi ile yapılmıştır. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırmasında Log-Rank testi kullanıldı. Sağkalım eğrileri "Survival Function" kullanılarak çizilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Ocak 2000 ile Aralık 2025 yılları arasında timus patolojileri nedeniyle biyopsi dahil cerrahi işlem uygulanan 105 hasta klinik veri tabanı kullanılarak retrospektif incelendi. Hastaların demografik, klinik semptom ve komorbidite dağılımları Tablo 4.1.'de gösterildi.

Çalışmaya toplam 105 birey dahil edildi. Olguların %55,2'si (n=58) erkek, %44,8'i (n=47) kadın idi. Sigara tüketimi açısından değerlendirildiğinde, olguların %58,1'i (n=61) sigara kullanmazken, %41,9'u (n=44) sigara kullanmaktaydı. Sigara tüketim miktarına göre dağılım incelendiğinde %58,1'i (n=61) hiç sigara kullanmayan, %22,9'u (n=24) 20 paket-yıl altında tüketimi olan ve %19,0'ı (n=20) 20 paket-yıl üzerinde tüketimi olan bireylerden oluştu (Tablo 4.1.).

Semptomlara ilişkin değerlendirmede, gün içinde artan yorgunluk %27,6 (n=29), göğüs ağrısı %23,8 (n=25), pitozis %16,2 (n=17), dispne %15,2 (n=16), disfaji %6,7 (n=7), öksürük %3,8 (n=4), Tip B semptomlar (Ateş, gece terlemesi, son bir ayda %10'dan fazla kilo kaybı) %2,9 (n=3) ve diplopi %1 (n=1) oranlarında görüldü. (Tablo 4.1.)

Çalışmamızdaki 42 hastada en az bir komorbidite mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık eşlik eden komorbidite hipertansiyon olup olguların %15,2'sinde (n=16) saptandı. Bunu sırasıyla Diabetes Mellitus (DM) (%7,6; n=8) ve Multinodüler Guatr (MNG) (%4,8; n=5) izledi. Astım, Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve KAH her biri olguların %3,8'inde (n=4) mevcutken, Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) ve hiperlipidemi %2,9 oranında (n=3) görüldü. KOAH, kardiyak aritmi ve hepatit B enfeksiyonu (HBV) %1,9 (n=2) oranında saptandı. Daha nadir komorbiditeler arasında ise her biri yalnızca bir olguda (%1) görülen anjioödem, Akut Romatizmal Ateş (ARA), Cushing sendromu, hiperkalsemi, nefrokalsinozis, orbital inflamasyon, osteoporoz, perikardit, perikardiyal efüzyon, pulmoner emboli, RA ve SLE yer aldı (Tablo 4.1.).

Çalışmaya dahil edilen hastaların birinde karsinoid tümör ve birinde over kanseri mevcuttu (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Klinik Semptomları ve Komorbidite Dağılımları

		n	(%)
Cinsiyet	Erkek	58	(55,2)
	Kadın	47	(44,8)
Sigara tüketimi	Yok	61	(58,1)
	Var	44	(41,9)
Sigara tüketim miktarı	Tüketmeyen	61	(58,1)
	<20 paket / yıl altında sigara tüketimi	24	(22,9)
	>20 paket / yıl üstünde sigara tüketimi	20	(19,0)
Semptomlar			
• **Gün içinde artan yorgunluk**	Yok	76	72,4
	Var	29	27,6
• **Göğüs Ağrısı**	Yok	80	76,2
	Var	25	23,8
• **Pitozis**	Yok	88	83,8
	Var	17	16,2
• **Dispne**	Yok	89	84,8
	Var	16	15,2
• **Disfaji**	Yok	98	93,3
	Var	7	6,7
• **Öksürük**	Yok	101	96,2
	Var	4	3,8
• **Tip B Semptomlar**	Yok	102	97,1
	Var	3	2,9
• **Diplopi**	Yok	104	99
	Var	1	1
Komorbiditeler			
• **HT**	Yok	89	84,8
	Var	16	15,2
• **DM**	Yok	97	92,4
	Var	8	7,6
• **Multinodüler Guatr**	Yok	100	95,2
	Var	5	4,8
• **Astım**	Yok	101	96,2
	Var	4	3,8
• **BPH**	Yok	101	96,2
	Var	4	3,8
• **KAH**	Yok	101	96,2
	Var	4	3,8
• **FMF**	Yok	102	97,1
	Var	3	2,9
• **Hiperlipidemi**	Yok	102	97,1
	Var	3	2,9
	Yok	103	98,1

• **KOAH**	Var	2	1,9
• **Kardiyak Aritmi**	Yok	103	98,1
	Var	2	1,9
• **HBV**	Yok	103	98,1
	Var	2	1,9
• **Anjioödem**	Yok	104	99
	Var	1	1
• **ARA**	Yok	104	99
	Var	1	1
• **Cushing Sendromu**	Yok	104	99
	Var	1	1
• **Hiperkalsemi**	Yok	104	99
	Var	1	1
• **Karsinoid Tümör**	Yok	104	99
	Var	1	1
• **Nefrokalsinozis**	Yok	104	99
	Var	1	1
• **Orbital İnflamasyon**	Yok	104	99
	Var	1	1
• **Osteoporoz**	Yok	104	99
	Var	1	1
• **Over Kanseri**	Yok	104	99
	Var	1	1
• **Perikardit**	Yok	104	99
	Var	1	1
• **Perikardiyal Efüzyon**	Yok	104	99
	Var	1	1
• **Pulmoner Emboli**	Yok	104	99
	Var	1	1
• **RA**	Yok	104	99
	Var	1	1
• **SLE**	Yok	104	99
	Var	1	1

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. ARA: Akut Romatizmal Ateş, BPH: Benign Prostat Hiperplazisi, DM: Diabetes Mellitus, FMF: Ailesel Akdeniz Ateşi, HBV: Hepatit B Virüsü, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, OP: Osteoporoz, RA: Romatoid Artrit, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus.)

Timus patolojisi olan hastaların klinik, patolojik, cerrahi ve takip bulgularının dağılımı Tablo 4.2.'de gösterildi. Çalışmaya dahil edilen olgularda timus hastalığı tiplerinin dağılımı incelendiğinde; en sık saptanan patoloji timoma olup olguların %53,3'ünde (n=56) izlendi. Timomayı sırasıyla timik kist (%13,3; n=14) ve atrofik timus dokusu (%12,4; n=13) takip etmiştir. Timik gerçek hiperplazi %9,5 oranında (n=10) saptanırken, timik foliküler hiperplazi olguların %4,8'inde (n=5) görüldü. Daha nadir lezyonlar arasında fibroadipoz doku (%3,8; n=4) ve timik karsinom (%2,9;

n=3) yer aldı. Timoması olan hastaların TNM 9 evreleme sistemine göre büyük çoğunluğu Evre I hastalardan oluşmakta olup bu grupta %72,9 oranında (n=43) hasta yer aldı. Evre IIIA %8,4 (n=5) ile ikinci sırada bulunurken, Evre IVB %6,8 (n=4) oranında, Evre II %5,1 (n=3) oranında, Evre IIIB ve Evre IVA her biri %3,4 oranında (n=2) saptandı. DSÖ sınıflamasına göre timoma alt tipleri içerisinde en sık saptanan alt tip Tip B2 timoma olup olguların %37,3'ünü (n=22) oluşturdu. Bunu Tip B3 timoma (%30,5; n=18) ve Tip B1 timoma (%11,9; n=7) izledi. Tip AB timoma %8,5 (n=5) oranında görülürken, Tip C (timik karsinom) %5,1 (n=3) ile daha düşük sıklıkta saptandı. Tip A timoma olguların %3,4'ünde (n=2) yer aldı. Daha nadir varyantlar arasında her biri %1,7 oranında (n=1) izlenen mikronodüler timoma ve sklerozan timoma bulundu. Masaoka-Koga evreleme sistemine göre ise en sık saptanan evre Evre IIB olup olguların %32,2'sini (n=19) oluşturdu. Bunu Evre I (%30,5; n=18) ve Evre III (%18,6; n=11) izledi. Evre IIA %8,5 (n=5) oranında saptanırken, daha ileri evreler olan Evre IVA ve Evre IVB her biri %5,1 (n=3) oranında görüldü (Tablo 4.2.).

Radyolojik değerlendirme kapsamında tüm hastalara (n=105) kontrastlı BT uygulandı. Buna ek olarak olguların büyük çoğunluğunda yalnızca kontrastlı BT ile değerlendirme yapıldığı ve bu grubun %66,7'sini (n=70) oluşturduğu görüldü. Kontrastlı BT ile birlikte kontrastlı MRG ve kontrastlı BT ile birlikte PET-BT'nin her biri olguların %16,2'sinde (n=17) kullanıldı. Kontrastlı BT, kontrastlı MRG ve PET-BT'nin birlikte kullanımı ise yalnızca bir hastada (%1; n=1) gerçekleştirildi (Tablo 4.2.).

Rezeksiyon tipleri değerlendirildiğinde R0 rezeksiyon %77,4 (n=41), R1 %18,9 (n=10) ve R2 %3,8 (n=2) oranında idi. Uygulanan cerrahi yaklaşımlar içerisinde en sık tercih edilen yöntem VATS olup olguların %64,8'inde (n=68) uygulandı. VATS'ı sırasıyla parsiyel median sternotomi (%11,4; n=12) ve torakotomi (%10,5; n=11) izledi. Total median sternotomi %7,6 oranında (n=8) gerçekleştirilirken, utility torakotomi %2,9 (n=3) oranında uygulandı. Daha nadir kullanılan yaklaşımlar arasında her biri yalnızca bir olguda (%1) tercih edilen collar insizyon, mediastinotomi ve mediastinoskopi yer aldı. En sık uygulanan cerrahi rezeksiyon şekli ise total timektomi olup olguların %43,8'inde (n=46) gerçekleştirildi. Bunu total timotimektomi %38,1 (n=40) oranıyla izledi. Genişletilmiş timotimektomi

%12,4 (n=13) oranında uygulanırken, yalnızca tanısal amaçlı biyopsi işlemi %5,7 (n=6) olguda gerçekleştirildi (Tablo 4.2.).

Hastaların %64,8'inde (n=68) MG bulunmazken, %35,2'sinde (n=37) MG eşlik etmekteydi. MG'li hastalarda cerrahi sonrası tedavi gereksinimleri değerlendirildiğinde, hastaların %50'sinde (n=11) piridostigmin ihtiyacının azaldığı, %27,3'ünde (n=6) piridostigmin ihtiyacında değişiklik olmadığı, %22,7'sinde (n=5) piridostigmin ihtiyacının arttığı saptandı. İmmünsupresan tedavi ihtiyacı açısından bakıldığında, olguların %60'ında (n=9) immünsupresan tedavi ihtiyacında azalma izlenirken, %26,7'sinde (n=4) artış, %13,3'ünde (n=2) ise değişiklik olmadığı belirlendi. Cerrahi sonrası IVIg ihtiyacı, hastaların büyük çoğunluğunda azalmış olup (%90; n=9), yalnızca bir hastada (%10; n=1) değişiklik göstermedi. Fonksiyonel sonuçlar değerlendirildiğinde, cerrahi sonrasında kas gücünde artış hastaların %79,2'sinde (n=19) gözlenirken, %20,8'inde (n=5) kas gücünde değişiklik izlenmedi. Serolojik incelemede anti-AChR antikor pozitifliği %82,6 (n=19) oranında saptandı, %17,4 (n=4) hastada ise negatif bulundu. Cerrahi öncesi IVIg uygulaması ise MG tanısı olan hastaların %45,94'üne (n=17) verildi. (Tablo 4.2.).

Komplikasyon dağılımında hastaların büyük çoğunluğunda komplikasyon gelişmediği ve bu grubun %90,5'ini (n=95) oluşturduğu görüldü. Komplikasyon saptanan olgular arasında bronkopnömoni, hematom ve plevral efüzyon her biri %1,9 oranında (n=2) izlenirken, atriyal fibrilasyon, pnömotoraks, diplopi ve halsizlik her biri %1 (n=1) oranında saptandı. Postoperatif komplikasyon gelişen hastalarda uygulanan ek cerrahi girişimler değerlendirildiğinde, olguların büyük çoğunluğunda komplikasyon nedeniyle ek cerrahi girişime gerek duyulmadığı ve bu grubun %98,1'ini (n=103) oluşturduğu görüldü. Yalnızca iki hastada (%1,9) hematom boşaltılması amacıyla cerrahi müdahale uygulandı. Onkolojik tedavi yaklaşımları incelendiğinde, hastaların %96,2'sinin (n=101) neoadjuvan tedavi almadığı saptandı. Neoadjuvan tedavi uygulanan olgularda kemoterapi %1,9 (n=2) ve kemoradyoterapi %1,9 (n=2) oranlarında gerçekleştirildi. Adjuvan tedavi açısından değerlendirildiğinde ise hastaların %76,2'sinin (n=80) herhangi bir adjuvan tedavi almadığı, %3,8'inin (n=4) yalnızca kemoterapi, %5,7'sinin (n=6) yalnızca radyoterapi ve %14,3'ünün (n=15) kemoradyoterapi aldığı saptandı (Tablo 4.2.).

Takip sürecinde hastaların büyük çoğunluğunda nüks saptanmadığı ve bu grubun %92,3'ünü (n=97) oluşturduğu görüldü. Buna karşılık, olguların %7,9'unda (n=8) hastalık nüksü izlendi. Nüks gelişen hastalar değerlendirildiğinde, olguların %12,5'inde (n=1) nüks nedeniyle cerrahi müdahale uygulanmadı, %87,5'inde (n=7) nüks için cerrahi müdahale uygulandı (Tablo 4.2.).

Mortalite verileri incelendiğinde, takip süresi sonunda hastaların %87,6'sının (n=92) hayatta olduğu saptandı. Ölümler arasında timus malignitesine bağlı mortalite %4,8 (n=5) oranında izlenirken, timus dışı nedenlere bağlı mortalite %7,6 (n=8) olarak belirlendi (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Timus Patolojisi Olan Hastaların Klinik, Patolojik, Cerrahi ve Takip Bulgularının Dağılımı

		n (%)
Timus hastalığı tipi	ATROFİK TİMUS DOKUSU	13 (12,4)
	FİBROADİPOZ DOKU	4 (3,8)
	TİMİK KİST	14 (13,3)
	TİMİK FOLİKÜLER HİPERPLAZİ	5 (4,8)
	TİMİK GERÇEK HİPERPLAZİ	10 (9,5)
	TİMOMA	56 (53,3)
	TİMİK KARSİNOM	3 (2,9)
TNM 9 evrelemesi	Evre I	43 (72,9)
	Evre II	3 (5,1)
	Evre IIIA	5 (8,4)
	Evre IIIB	2 (3,4)
	Evre IVA	2 (3,4)
	Evre IVB	4 (6,8)
DSÖ evrelemesine göre timoma alt tipi	TİP A	2 (3,4)
	TİP AB	5 (8,5)
	TİP B1	7 (11,9)
	TİP B2	22 (37,3)
	TİP B3	18 (30,5)
	TİP C (Timik Karsinom)	3 (5,1)
	MİKRONODÜLER TİMOMA	1 (1,7)
	SKLEROZAN TİMOMA	1 (1,7)
Masaoka-koga evrelemesi	Evre I	18 (30,5)
	Evre IIA	5 (8,5)
	Evre IIB	19 (32,2)
	Evre III	11 (18,6)
	Evre IVA	3 (5,1)
	Evre IVB	3 (5,1)

Radyolojik görüntüleme	Yalnız Kontrastlı BT	70 (66,7)
	Kontrastlı BT + kontrastlı MRG	17 (16,2)
	Kontrastlı BT + PET BT	17 (16,2)
	Kontrastlı BT + Kontrastlı MRG + PET BT	1 (1)
Rezeksiyon tipi	R0	41 (77,4)
	R1	10 (18,9)
	R2	2 (3,8)
Cerrahi yaklaşım	VATS	68 (64,8)
	Parsiyel Median Sternotomi	12 (11,4)
	Total Median Sternotomi	8 (7,6)
	Utility Torakotomi	3 (2,9)
	Torakotomi	11 (10,5)
	Collar İnsizyon	1 (1)
	Mediastinotomi	1 (1)
	Mediastinoskopi	1 (1)
Rezeksiyon şekli	TOTAL TİMEKTOMİ	46 (43,8)
	TOTAL TİMOTİMEKTOMİ	40 (38,1)
	GENİŞLETİLMİŞ TİMOTİMEKTOMİ	13 (12,4)
	BİYOPSİ	6 (5,7)
MG	Yok	68 (64,8)
	Var	37 (35,2)
Cerrahi sonrası pridostigmin ihtiyacı	Artmış	5 (22,7)
	Azalmış	11 (50)
	Değişmemiş	6 (27,3)
Cerrahi sonrası immünsupresan ihtiyacı	Artmış	4 (26,7)
	Azalmış	9 (60)
	Değişmemiş	2 (13,3)
Cerrahi sonrası IVIg ihtiyacı	Azalmış	9 (90)
	Değişmemiş	1 (10)
Cerrahi sonrası kas gücü	Artmış	19 (79,2)
	Değişmemiş	5 (20,8)
AntiACHr sonucu	(+)	19 (82,6)
	(-)	4 (17,4)
Cerrahi öncesi IVIg	Verilmedi	20 (54,05)
	Verildi	17 (45,94)
Komplikasyon	Yok	95 (90,5)
	Atriyal Fibrilasyon	1 (1)
	Bronkopnömoni	2 (1,9)
	Diplopi	1 (1)
	Halsizlik	1 (1)
	Hematom	2 (1,9)
	Plevral Efüzyon	2 (1,9)
	Pnömotoraks	1 (1)
Komplikasyon için cerrahi	Yapılmadı	103 (98,1)
	Hematom boşaltılması	2 (1,9)

Neoadjuvan kemoterapi	Almamış	101 (96,2)
	Kemoterapi	2 (1,9)
	Kemoradyoterapi	2 (1,9)
Adjuvan kemoterapi	Almamış	80 (76,2)
	Kemoterapi	4 (3,8)
	Radyoterapi	6 (5,7)
	Kemoradyoterapi	15 (14,3)
Takipte nüks	Yok	97 (92,3)
	Var	8 (7,7)
Nüks için cerrahi girişim	Yok	1 (12,5)
	Var	7 (87,5)
Mortalite	Hayatta	92 (87,6)
	Timus malignitesine bağlı ölüm	5 (4vide,8)
	Diğer sebeplerden dolayı ölüm	8 (7,6)

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. TNM: Tümör, Nod, Metastaz, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, BT: Bilgisayarlı Tomografi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, PET: Pozitron Emisyon Tomografisi, VATS: Video Yardımlı Toraks Cerrahisi, MG: Myastenia Gravis, IVIg: İntravenöz İmmünoglobulin.)

Sadece biyopsi yapılan hastaların demografik, histopatolojik, evreleme, tedavi ve mortalite özellikleri Tablo 4.3.'te gösterildi. Sadece biyopsi uygulanan olguların tamamı erkek hastalardı. Bu grupta timus hastalığı tipi açısından dört olguda timoma, iki olguda ise timik karsinom saptandı. Timomalı hastalarda histolojik alt tipler ağırlıklı olarak B1-B3 spektrumunda yer almakta olup, iki olguda Tip B2, bir olguda Tip B1 ve bir olguda Tip B3 timoma izlendi. Evreleme açısından değerlendirildiğinde, Masaoka-Koga evrelemesine göre üç olgu Evre III, iki olgu Evre IVA, bir olgu Evre IVB olarak sınıflandırılmış olup, TNM 9. evrelemesine göre iki olgu Evre IVA, iki olgu Evre IIIA, bir olgu Evre IVB, bir olgu Evre IIIB olarak sınıflandırıldı. Cerrahi yaklaşım olarak beş hastada VATS ile biyopsi uygulanırken, bir hastada mediastinoskopi tercih edildi. Tüm hastalarda eşlik eden MG saptanmadı ve neoadjuvan tedavi uygulanmadı. Adjuvan tedavi incelendiğinde, iki hastanın kemoterapi, bir hastanın radyoterapi ve üç hastanın kemoradyoterapi aldığı görüldü. İzlem sürecinde dört hasta hayatta olup, bir hasta timus malignitesine bağlı nedenlerle kaybedildi, bir hasta ise timus hastalığı dışı bir neden olarak akut koroner sendrom sonucu eksitus oldu.

Tablo 4.3. Sadece Biyopsi Yapılan Hastaların Demografik, Histopatolojik, Evreleme, Tedavi ve Mortalite Özellikleri

Cinsiyet	Timus Hastalığı Tipi	DSÖ Sınıflaması	Masaoka -Koga Evrelemesi	TNM-9 Evrelemesi	Cerrahi Yaklaşım	MG	Neo-adjuvan Tedavi	Adjuvan Tedavi	Mortalite
E	Timik Karsinom	Tip C	Evre IVa	Evre IVa	VATS	Yok	Yok	Kemoradyo-terapi	Hayatta
E	Timoma	Tip B2	Evre III	Evre IIIa	VATS	Yok	Yok	Kemoterapi	Hayatta
E	Timoma	Tip B2	Evre III	Evre IIIa	VATS	Yok	Yok	Radyoterapi	Hayatta
E	Timoma	Tip B1	Evre IVb	Evre IVb	VATS	Yok	Yok	Kemoterapi	Hayatta
E	Timoma	Tip B3	Evre IVa	Eve IVa	VATS	Yok	Yok	Kemoradyo-terapi	Timus Malignite-sine Bağlı Ölüm
E	Timik Karsinom	Tip C	Evre III	Evre IIIb	Mediasti-noskopi	Yok	Yok	Kemoradyo-terapi	AKS'ye bağlı Ölüm

(VATS: Video Yardımlı Toraks Cerrahisi, MG: Miyastenia Gravis, AKS:Akut Koroner Sendrom, E:Erkek.)

Nüks gelişen hastaların özellikleri incelendiğinde (Tablo 4.4.), olguların çoğunluğunu erkek hastaların oluşturduğu ve en sık temel patolojinin timoma olduğu görüldü. DSÖ histolojik sınıflamasında timoma alt tipleri ağırlıklı olarak Tip B spektrumunda (B1-B3 ve B2) yer almakta olup, daha sınırlı sayıda Tip A timoma izlendi. Nüks saptanan olgular arasında timik foliküler hiperplazi ve timik kist gibi benign patolojiler de bulunmakla birlikte, bu hastalarda da cerrahi sonrası takip sürecinde yeniden girişim gereksinimi ortaya çıktı (Tablo 4.4.).

Evreleme açısından değerlendirildiğinde (Tablo 4.4.), nüks gelişen malign hastaların önemli bir kısmının ileri evre olgular (Masaoka-Koga Evre III-IVB ve TNM Evre I-IVB) olduğu izlendi. Cerrahi yaklaşım olarak VATS en sık kullanılan yöntem olmakla birlikte, lokal invazyonun eşlik ettiği olgularda total median sternotomi veya torakotomi tercih edildi.

Rezeksiyon durumları incelendiğinde (Tablo 4.4.), nüks gelişen hastalar arasında R0, R1 rezeksiyon ve yalnızca biyopsi yapılan olguların birlikte yer aldığı görüldü. Genişletilmiş timotimektomi, özellikle akciğer wedge rezeksiyonu ve/veya perikard parsiyel rezeksiyonu ile birlikte sık uygulanan cerrahi yöntem oldu. Buna karşın R1 rezeksiyon veya biyopsi ile sınırlı cerrahi yapılan olgularda hastalıksız sağkalım süresinin daha kısa olduğu izlendi.

Neoadjuvan tedavi uygulanan hasta sayısı sınırlı iken, adjuvan tedavi verilen olgular çoğunluktaydı. Nüks sonrası cerrahi tedavi çoğu hastada uygulanabilmiş olsa da bazı olgularda cerrahi girişim mümkün olmadı. Sağkalım analizinde, hastalıksız sağkalım sürelerinin 1-4 yıl arasında değiştiği, genel sağkalımın ise 3-7 yıl aralığında seyrettiği görüldü. Mortalitenin bir kısmı timus malignitesine bağlı olarak gerçekleşirken, bir olguda malignite dışı nedenlere bağlı ölüm izlendi (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Nüks Gelişen Hastaların Özellikleri

Cinsiyet	Timus Hastalık Tipi	DSÖ Sınıflaması	Masaoka-Koga Evrelemesi	TNM 9 Evrelemesi	Cerrahi Yaklaşım	Rezeksiyon Tipi	Rezeksiyon Şekli	Neoadjuvan Tedavi	Adjuvan Tedavi	Nüks İçin Cerrahi	Hastalıksız Sağkalım (Yıl)	Genel Sağkalım (Yıl)	Mortalite
E	Timoma	Tip B3	Evre IIB	Evre I	Total median sternotomi	R0	Genişletilmiş timotimektomi (akciğer wedge)	Yok	Yok	Cerrahi yapılmış	3	3	Hayatta
E	Timik foliküler hiperplazi	-	-	-	VATS	-	Total timektomi	Yok	Yok	Cerrahi yapılmış	3	4	Hayatta
E	Timoma	Tip B1	Evre IVB	Evre IVB	VATS	Biyopsi	Biyopsi	Yok	KT	Cerrahi yapılmış	1	4	Hayatta
E	Timik kist	-	-	-	VATS	-	Total timektomi	Yok	Yok	Cerrahi yapılmış	3	4	Hayatta
K	Timoma	Tip B2	Evre IVB	Evre IVB	Total median sternotomi	R0	Genişletilmiş timotimektomi (perikard parsiyel rezeksiyon)	Yok	RT	Cerrahi yapılmış	1	6	Hayatta
E	Timoma	Tip B2	Evre III	Evre II	VATS	R1	Genişletilmiş timotimektomi (akciğer wedge)	Yok	KT	Cerrahi yapılmamış	1	7	Hayatta
K	Timoma	Tip A	Evre III	Evre IIIB	VATS	R1	Total timotimektomi	Yok	Yok	Cerrahi yapılmış	3	4	Exitus (AİTK)
E	Timoma	TİP B2	Evre III	Evre IIIA	Torakotomi	R0	Genişletilmiş timotimektomi (akciğer wedge+perikard parsiyel rezeksiyon)	KRT	KRT	Cerrahi yapılmış	4	7	Exitus (Timus malignitesi)

(TNM: Tümör, Nod, Metastaz, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, AİTK: Araç İçi Trafik Kazası, VATS: Video Yardımlı Toraks Cerrahisi, E:Erkek, K:Kadın)

Hastaların temel klinik ve cerrahi süreç değişkenlerine ait tanımlayıcı veriler Tablo 4.5.'de gösterildi. Çalışma grubunun yaş ortalaması 44,86±15,99 yıl olup, medyan yaş 45 (min-maks: 9-82 yıl) olarak belirlendi. Tümörün en geniş çapı ortalama 6,92±3,42 cm, medyan 6 cm (1,1-21,0) olarak ölçüldü. Maksimum standardize tutulum değeri (SUVmax) ortalama 5±4, medyan 4 (1-15) şeklindeydi. Radyolojik tanı ile cerrahi arasındaki süre ortalama 14,1±50,88 hafta olup, medyan 4 hafta (1-520) olarak kaydedildi. Operasyon süresi ortalama 159,05±52,91 dakika, medyan 150 dakika (30-310) olarak saptandı. Postoperatif yoğun bakım yatış süresi 1,1±1,33 gün, medyan 1 gün (0-14); postoperatif tüp çekim süresi ise 2,79±1,33 gün, medyan 3 gün (0-6) olarak

belirlendi. Taburculuk süresi ortalama 5,25±2,27 gün olup, medyan değer 5 gün (2-13) şeklindeydi. Hastalıksız sağkalım süresinin ortalaması 6,00±4,68 yıl, medyanı 5 yıl (1-21) olup; genel sağkalım süresi için de aynı şekilde 6,29±4,58 yıl ortalama ve 5 yıl (1-21) medyan değerleri kaydedildi (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Hastaların Temel Klinik ve Cerrahi Süreç Değişkenlerine Ait Tanımlayıcı Veriler

	Ort±SS	**Median (Min-Maks)**
Yaş	44,86±15,99	45 (9-82)
Tümörün en geniş çapı (cm)	6,92±3,42	6 (1,1-21,0)
SUVmax	5±4	4 (1-15)
Radyolojik tanı ile cerrahi arası geçen süre (Hafta)	14,1±50,88	4 (1-520)
Operasyon süresi (Dakika)	159,05±52,91	150 (30-310)
Postoperatif Yoğun Bakım yatış süresi (gün)	1,1±1,33	1 (0-14)
Postoperatif Tüp çekim süresi (gün)	2,79±1,33	3 (0-6)
Taburculuk süresi (gün)	5,25±2,27	5 (2-13)
Hastalıksız sağkalım (yıl)	6,00±4,68	5 (1-21)
Genel Sağkalım (yıl)	6,29±4,58	5 (1-21)

(Veriler ortalama (Ort), standart sapma (SS), median, minimum (Min) ve maksimum (Maks) şeklinde verilmiştir. SUVmax: Maksimum standardize tutulum değeri.)

Timik patoloji tiplerine göre uygulanan cerrahi yaklaşımlar değerlendirildiğinde, en sık kullanılan yöntem VATS olup toplam 68 hastada uygulandı. VATS uygulanan hastaların %11,8'i atrofik timus dokusu, %5,9'u fibroadipoz doku, %19,1'i timik kist, %5,9'u timik foliküler hiperplazi, %11,8'i timik gerçek hiperplazi, %42,6'sı timoma ve %2,9'u timik karsinom grubunda yer almaktaydı (Tablo 4.6.).

Parsiyel median sternotomi uygulanan 12 hastanın %33,3'ü atrofik timus dokusu, %8,3'ü timik foliküler hiperplazi, %8,3'ü timik gerçek hiperplazi ve %50'si timoma tanısı aldı. Total median sternotomi yapılan 8 hastanın tamamı (%100) timoma grubunda yer almaktaydı (Tablo 4.6.).

Utility torakotomi uygulanan üç hastanın tamamı timoma tanılıydı. Torakotomi uygulanan 11 hastanın %9,1'i atrofik timus dokusu, %9,1'i timik gerçek hiperplazi ve %81,8'i timoma grubunda bulunmaktaydı. Collar insizyon yalnızca bir hastada uygulanmış olup bu olgu timik kist grubundaydı. Mediastinotomi uygulanan tek hasta

timoma grubunda yer alırken, mediastinoskopi uygulanan tek hasta timik karsinom tanısı aldı (Tablo 4.6.).

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde, toplam 105 hastanın %12,4'ünde atrofik timus dokusu, %3,8'inde fibroadipoz doku, %13,3'ünde timik kist, %4,8'inde timik foliküler hiperplazi, %9,5'inde timik gerçek hiperplazi, %53,3'ünde timoma ve %2,9'unda timik karsinom saptandı. Timik patoloji tipleri ile uygulanan cerrahi yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,351) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Timus Patolojisi Tiplerine Göre Uygulanan Cerrahi Yaklaşımların Dağılımı

CERRAHİ YÖNTEM		TİMUS PATOLOJİSİ TİPİ							p
		ATROFİK TİMUS DOKUSU	FİBRO-ADİPOZ DOKU	TİMİK KİST	TİMİK FOLİKÜLER HİPERPLAZİ	TİMİK GERÇEK HİPERPLAZİ	TİMOMA	TİMİK KARSİNOM	
VATS	n (%)	8 (11,8)	4 (5,9)	13 (19,1)	4 (5,9)	8 (11,8)	29 (42,6)	2 (2,9)	
Parsiyel median sternotomi	n (%)	4 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	1 (8,3)	6 (50)	0 (0)	
Total median sternotomi	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (100)	0 (0)	0,351
Utility torakotomi	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	
Torakotomi	n (%)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	9 (81,8)	0 (0)	
Collar insizyon	n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Mediastinotomi	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
Mediastinoskopi	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
Toplam	n (%)	13 (12,4)	4 (3,8)	14 (13,3)	5 (4,8)	10 (9,5)	56 (53,3)	3 (2,9)	

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. VATS: Video Yardımlı Toraks Cerrahi. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Genişletilmiş rezeksiyon uygulanan olguların %61,5'inde tek organ rezeksiyonu gerçekleştirilmiş olup, bu grupta perikard rezeksiyonu %23 ve akciğer wedge rezeksiyonu %38,5 oranlarında izlenmiştir. Olguların %38,5'inde ise çoklu

organ genişletilmiş rezeksiyon uygulanmış olup, bu hastaların tamamında akciğer wedge rezeksiyonu ile perikard rezeksiyonu birlikte gerçekleştirilmiştir (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Genişletilmiş Rezeksiyon Yapılan Hastaların Dağılımı

Genişletilmiş Rezeksiyon Şekli	**n (%)**
Tek organ genişletilmiş rezeksiyon	**8 (61,5)**
Perikard rezeksiyonu	3 (23)
Akciğer wedge rezeksiyonu	5 (38,5)
Çoklu organ genişletilmiş rezeksiyon	**5 (38,5)**
Akciğer wedge rezeksiyonu+Perikard rezeksiyonu	5 (38,5)

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir.)

Timik patoloji tiplerine göre demografik, serolojik ve cerrahi özellikler karşılaştırıldığında, yaş dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (p=0,005). En yüksek yaş ortalaması timik karsinom grubunda (59±9,6 yıl) izlenirken, bunu timik kist (51,9±17,2 yıl) ve timoma (46,7±14,9 yıl) grupları takip etti. Buna karşılık, timik gerçek hiperplazi (31,2±15,3 yıl) ve timik foliküler hiperplazi (33,4±11,9 yıl) gruplarında yaş ortalamalarının daha düşük olduğu görüldü. Atrofik timus dokusu (42,9±15 yıl) ve fibroadipoz doku (37,7±13,7 yıl) grupları ise orta yaş grubunda yer aldı (Tablo 4.8.)

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, tüm patoloji gruplarında kadın ve erkek oranlarının heterojen dağılım göstermesine rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,32). Timik karsinom grubundaki tüm hastaların erkek olması dikkat çekti (Tablo 4.8.).

Lezyonların ortalama boyutları patoloji tiplerine göre değerlendirildiğinde, en büyük lezyonların timik karsinom grubunda (9,03±5,25 mm) izlendiği, bunu timik gerçek hiperplazi (7,72±3,76 mm) ve timoma (7,11±3,5 mm) gruplarının izlediği görüldü. Ancak lezyon boyutları açısından gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,586) (Tablo 4.8.).

Anti-AChR antikor durumu açısından yapılan incelemede, patoloji tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (p=0,045). Anti-AChR pozitifliği özellikle timik foliküler hiperplazi grubunda (%100) belirgin iken, timik

gerçek hiperplazi grubunda %50 oranında pozitiflik izlendi. Buna karşılık, timoma, timik karsinom, timik kist ve fibroadipoz doku gruplarında anti-AChR pozitifliği saptanmadı (Tablo 4.8.).

Cerrahi kapsam açısından genişletilmiş rezeksiyon uygulanma durumu değerlendirildiğinde, bu yaklaşımın yalnızca timoma grubunda (%23,2) tercih edildiği, diğer patoloji tiplerinde ise uygulanmadığı görüldü. Bununla birlikte, genişletilmiş rezeksiyon uygulanma oranları açısından patoloji grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,091) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Timus Hastalığı Tipi ve Klinik Değişkenler İlişkisi

Parametre	ATROFİK TİMUS DOKUSU	FİBROADİPOZ DOKU	TİMİK KİST	TİMİK FOLİKÜLER HİPERPLAZİ	TİMİK GERÇEK HİPERPLAZİ	TİMOMA	TİMİK KARSİNOM	p
Yaş (Ort+SS)	42,9±15	37,7±13,7	51,9±17,2	33,4±11,9	31,2±15,3	46,7±14,9	59±9,6	**0,005**
Cinsiyet								
Erkek (n,%)	6 (46,2)	3 (75)	7 (50)	2 (40)	3 (30)	34 (60,7)	3 (100)	0,32
Kadın (n,%)	7 (53,8)	1 (25)	7 (50)	3 (60)	7 (70)	22 (39,3)	0 (0)	
Boyut (mm) (Ort+SS)	5,9±3,8	6,07±2,71	6,18±2,61	7,4±2,07	7,72±3,76	7,11±3,5	9,03±5,25	0,586
AntiACHR								
Negatif (n,%)	3 (75)	3 (100)	1 (100)	0 (0)	2 (50)	10 (100)	0 (0)	**0,045**
Pozitif (n,%)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	
Genişletilmiş rezeksiyon								
Yok (n,%)	13 (100)	4 (100)	14 (100)	5 (100)	10 (100)	43 (76,8)	3 (100)	0,091
Var (n,%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (23,2)	0 (0)	

(Veriler sayı (n), yüzde (%), ortalama (Ort) ve standart sapma (SS) şeklinde verilmiştir.MG: Miyastenia Gravis, SUVmax: Maksimum standardize tutulum değeri. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Timus hastalığı tiplerine göre sigara tüketimi dağılımı incelendiğinde (Tablo 4.9.), sigara kullanmayan olgular arasında atrofik timus dokusu %61,5 (n=8), fibroadipoz doku %75,0 (n=3), timik kist %64,3 (n=9), timik foliküler hiperplazi %40,0 (n=2), timik gerçek hiperplazi %100 (n=10), timoma %50 (n=28) ve timik karsinom %33,3 (n=1) oranında yer almaktaydı. Sigara kullanan olgular arasında ise atrofik timus dokusu %38,5 (n=5), fibroadipoz doku %25,0 (n=1), timik kist %35,7 (n=5), timik foliküler hiperplazi %60,0 (n=3), timik gerçek hiperplazi %0 (n=0),

timoma %50 (n=28) ve timik karsinom %66,7 (n=2) oranında görüldü. Sigara tüketimi varlığı ile timus hastalığı tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,044).

Tablo 4.9. Timus Hastalığı Tiplerine Göre Sigara Tüketiminin Dağılımı

Sigara tüketimi		TİMUS PATOLOJİSİ TİPİ							p
		ATROFİK TİMUS DOKUSU	FİBRO-ADİPOZ DOKU	TİMİK KİST	TİMİK FOLİKÜLER HİPERPLAZİ	TİMİK GERÇEK HİPERPLAZİ	TİMOMA	TİMİK KARSİNOM	
Yok	**n (%)**	8 (61,5)	3 (75)	9 (64,3)	2 (40)	10 (100)	28 (50)	1 (33,3)	**0,044**
Var	**n (%)**	5 (38,5)	1 (25)	5 (35,7)	3 (60)	0 (0)	28 (50)	2 (66,7)	

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Timus hastalığı tiplerine göre sigara tüketim miktarı incelendiğinde (Tablo 4.10.), sigara kullanmayan hastalar arasında atrofik timus dokusu %61,5 (n=8), fibroadipoz doku %75,0 (n=3), timik kist %64,3 (n=9), timik foliküler hiperplazi %40,0 (n=2), timik gerçek hiperplazi %100,0 (n=10), timoma %50,0 (n=28) ve timik karsinom %33,3 (n=1) oranında yer almaktaydı. Yirmi paket/yıl altında sigara tüketimi olan olguların dağılımı ise atrofik timus dokusunda %15,4 (n=2), fibroadipoz dokuda %25,0 (n=1), timik kistte %21,4 (n=3), timik foliküler hiperplazide %60,0 (n=3), timik gerçek hiperplazide %0 (n=0), timomada %25,0 (n=14) ve timik karsinomda %33,3 (n=1) şeklindeydi. Yirmi paket/yıl üzerinde sigara tüketimi olan hastaların dağılımında ise atrofik timus dokusu %23,1 (n=3), timik kist %14,3 (n=2), timoma %25,0 (n=14) ve timik karsinom %33,3 (n=1) oranlarında yer almakta olup, fibroadipoz doku, timik foliküler hiperplazi ve timik gerçek hiperplazi gruplarında bu düzeyde sigara tüketimi bildirilmedi. Sigara tüketim miktarı ile timus hastalığı tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,186).

Tablo 4.10. Timus Hastalığı Tiplerine Göre Sigara Tüketim Miktarının Dağılımı

Sigara tüketim miktarı		TİMUS PATOLOJİSİ TİPİ							p
		ATROFİK TİMUS DOKUSU	FİBRO-ADİPOZ DOKU	TİMİK KİST	TİMİK FOLİKÜLER HİPERPLAZİ	TİMİK GERÇEK HİPERPLAZİ	TİMOMA	TİMİK KARSİNOM	
Kullanmıyor	**n (%)**	8 (61,5)	3 (75)	9 (64,3)	2 (40)	10 (100)	28 (50)	1 (33,3)	
<20 paket / yıl	**n (%)**	2 (15,4)	1 (25)	3 (21,4)	3 (60)	0 (0)	14 (25)	1 (33,3)	0,186
>20 paket / yıl	**n (%)**	3 (23,1)	0 (0)	2 (14,3)	0 (0)	0 (0)	14 (25)	1 (33,3)	

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Komplikasyon varlığı timus hastalığı tiplerine göre değerlendirildiğinde (Tablo 4.11.), komplikasyon görülmeyen hastalar arasında atrofik timus dokusu %100,0 (n=13), fibroadipoz doku %75,0 (n=3), timik kist %92,9 (n=13), timik foliküler hiperplazi %80,0 (n=4), timik gerçek hiperplazi %90,0 (n=9), timoma %89,3 (n=50) ve timik karsinom %100,0 (n=3) oranında yer almaktaydı. Komplikasyon gelişen olguların dağılımı incelendiğinde, fibroadipoz doku %25,0 (n=1), timik kist %7,1 (n=1), timik foliküler hiperplazi %20,0 (n=1), timik gerçek hiperplazi %10,0 (n=1) ve timoma %10,7 (n=6) oranlarında komplikasyon bildirildi. Atrofik timus dokusu ve timik karsinom gruplarında komplikasyon gelişen hasta bulunmadı. Komplikasyon varlığı ile timus hastalığı tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,573).

Tablo 4.11. Timus Hastalığı Tiplerine Göre Komplikasyon Dağılımı

Komplikasyon		TİMUS PATOLOJİSİ TİPİ							p
		ATROFİK TİMUS DOKUSU	FİBRO-ADİPOZ DOKU	TİMİK KİST	TİMİK FOLİKÜLER HİPERPLAZİ	TİMİK GERÇEK HİPERPLAZİ	TİMOMA	TİMİK KARSİNOM	
Yok	**n (%)**	13 (100)	3 (75)	13 (92,9)	4 (80)	9 (90)	50 (89,3)	3 (100)	0,573
Var	**n (%)**	0 (0)	1 (25)	1 (7,1)	1 (20)	1 (10)	6 (10,7)	0 (0)	

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

DSÖ timoma alt tiplerine göre klinik ve patolojik parametrelerin dağılımı Tablo 4.12.'de gösterildi. Genişletilmiş rezeksiyon uygulanma durumu değerlendirildiğinde, B2 tipinin %22,7'sinde (n=5) ve B3 tipinin %38,9'unda (n=7) genişletilmiş rezeksiyon yapıldı. Diğer tüm DSÖ alt tiplerinde genişletilmiş

rezeksiyon uygulanmadı. Genişletilmiş rezeksiyon ile tümör tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,385) (Tablo 4.12).

Masaoka-Koga evreleri açısından DSÖ alt tipleri incelendiğinde, A tipinde olgular evre I (%50) ve evre III (%50) olarak; AB tipinde tüm olgular evre I (%100) olarak sınıflandırıldı. B1 tipinde olgular evre I (%28,6), evre IIA (%28,6), evre IIB (%28,6) ve evre IVB (%14,3) olarak dağıldı. B2 tipinde olgular en sık evre IIB'de (%31,8; n=7) görülmüş olup, evre III (%22,7; n=5) ve evre I (%36,4; n=8) oranları da dikkat çekmekteydi. B3 tipinde olgular evre IIB (%50; n=9), evre III (%22,2; n=4) ve evre IVA (%11,1; n=2) olmak üzere çeşitli evrelere dağıldı. Timik karsinom ve mikronodüler/sklerozan timoma tiplerinde ise daha düşük sayıda olmakla birlikte farklı evreler gözlendi. DSÖ alt tipleri ile Masaoka-Koga evrelemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0,012) (Tablo 4.12.).

TNM 9. evreleme sistemi açısından değerlendirildiğinde, tüm DSÖ alt tiplerinde evre I en yüksek oranda bildirildi. A tipinde olguların %50'si (n=1) evre I ve %50'si (n=1) evre IIIB'de yer almaktaydı. AB tipindeki tüm olgular evre I'deydi (%100). B1 tipinde olguların %85,7'si (n=6) evre I'de olup bir olgu (%14,3) evre IIIA'da yer almaktaydı. B2 ve B3 alt tiplerinde evre I oranı sırasıyla %72,2 ve %66,7 olarak bildirildi. Diğer evrelerde ise düşük sayıda dağılım gözlendi. TNM 9. evreleme sistemi ile DSÖ alt tipleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,481) (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. DSÖ Timoma Alt Tiplerine Göre Klinik ve Patolojik Parametrelerin Dağılımı

Parametre	Tip A	Tip AB	Tip B1	Tip B2	Tip B3	Tip C	Mikro-nodüler timoma	Sklerozan timoma	p
Genişletilmiş rezeksiyon									
Yok (n, %)	2 (100)	5 (100)	7 (100)	16 (72,7)	11 (61,1)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	0,37
Var (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (27,3)	7 (38,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Masaoka-Koga evresi									
I (n, %)	1 (50)	5 (100)	2 (28,6)	8 (36,4)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	**0,012**
IIA (n, %)	0 (0)	0 (0)	2 (28,6)	1 (4,5)	2 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
IIB (n, %)	0 (0)	0 (0)	2 (28,6)	7 (31,8)	9 (50)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	
III (n, %)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	5 (22,7)	4 (22,2)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	
IVA (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	
IVB (n, %)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	1 (4,5)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
TNM 9. Evrelemesi									
I (n, %)	1 (50)	5 (100)	6 (85,7)	16 (72,2)	12 (66,7)	1 (33,3)	1 (100)	1 (100)	0,481
II (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9,1)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
IIIA (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (13,6)	2 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
IIIB (n, %)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	
IVA (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	
IVB (n, %)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	1 (4,5)	2 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. TNM: Tümör, Nod, Metastaz. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ kabul edilmiştir.)

DSÖ timoma alt tiplerine göre Tip B semptomların dağılımı incelendiğinde (Tablo 4.13.), Tip B semptomu olmayan olgular A'da %100 (n=2), AB'de %100 (n=5), B1'de %100 (n=7), B2'de %100 (n=22), C'de %100 (n=3), mikronodüler timomada %100 (n=1) ve sklerozan timomada %100 (n=1) oranında yer almaktaydı. B3 grubunda ise olguların %88,9'u (n=16) semptom bildirmemiş olup, %11,1'inde (n=2) Tip B semptomlar mevcuttu. Tip B semptomu varlığı diğer DSÖ alt tiplerinin

hiçbirinde gözlenmedi. DSÖ timoma alt tipleri ile Tip B semptomu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,54).

Tablo 4.13. DSÖ Timoma Alt Tiplerine Göre Tip B Semptomlarının Dağılımı

Tip B Semptomlar		DSÖ TİMOMA ALT TİPLERİ								P
		Tip A	Tip AB	Tip B1	Tip B2	Tip B3	Tip C	Mikro-nodüler timoma	Sklerozan timoma	
Yok	n (%)	2 (100)	5 (100)	7 (100)	22 (100)	16 (88,9)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	0,54
Var	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

MG varlığı timus hastalığı tiplerine göre incelendiğinde (Tablo 4.14.), MG olmayan olguların dağılımı atrofik timus dokusunda %53,8 (n=7), fibroadipoz dokuda %0 (n=0), timik kistte %85,7 (n=12), timik foliküler hiperplazide %20 (n=1), timik gerçek hiperplazide %50(n=5), timomada %71,4 (n=40) ve timik karsinomda %100 (n=3) şeklindeydi. MG bulunan olgular ise atrofik timus dokusunda %46,2 (n=6), fibroadipoz dokuda %100 (n=4), timik kistte %14,3 (n=2), timik foliküler hiperplazide %80 (n=4), timik gerçek hiperplazide %50 (n=5) ve timomada %28,6 (n=16) oranlarında dağılım göstermekteydi. Timik karsinom grubunda MG bulunan olgu bulunmadı. MG varlığı ile timus hastalığı tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,004).

Tablo 4.14. Timus Hastalığı Tiplerine Göre Miyastenia Gravis Dağılımı

MG		TİMUS PATOLOJİSİ TİPİ							p
		Atrofik Timus Dokusu	Fibro-Adipoz Doku	Timik Kist	Timik Foliküler Hiperplazi	Timik Gerçek Hiperplazi	Timoma	Timik Karsinom	
Yok	n (%)	7 (53,8)	0 (0)	12 (85,7)	1 (20)	5 (50)	40 (71,4)	3 (100)	**0,004**
Var	n (%)	6 (46,2)	4 (100)	2 (14,3)	4 (80)	5 (50)	16 (28,6)	0 (0)	

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. MG: Miyastenia Gravis. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

MG varlığı DSÖ timoma alt tiplerine göre incelendiğinde (Tablo 4.15.), MG bulunmayan olgular A'da %4,7 (n=2), AB'de %7,0 (n=3), B1'de %14,0 (n=6), B2'de %34,9 (n=15), B3'te %27,9 (n=12), C'de %7,0 (n=3), mikronodüler timomada %2,3

(n=1) ve sklerozan timomada %2,3 (n=1) oranında yer almaktaydı. MG bulunan olgular ise AB'de %12,5 (n=2), B1'de %6,3 (n=1), B2'de %43,8 (n=7) ve B3'te %37,5 (n=6) oranlarında görülmüş olup, A, C, mikronodüler timoma ve sklerozan timoma alt tiplerinde MG bulunan olgu bulunmadı. DSÖ timoma alt tipleri ile MG varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,895).

Tablo 4.15. DSÖ Timoma Alt Tiplerine Göre Miyastenia Gravis Dağılımı

MG		DSÖ TİMOMA ALT TİPLERİ								P
		Tip A	Tip AB	Tip B1	Tip B2	Tip B3	Tip C	Mikro-nodüler timoma	Sklerozan timoma	
Yok	n (%)	2 (4,7)	3 (7)	6 (14)	15 (34,9)	12 (27,9)	3 (7)	1 (2,3)	1 (2,3)	0,895
Var	n (%)	0 (0)	2 (12,5)	1 (6,3)	7 (43,8)	6 (37,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. MG: Miyastenia Gravis, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

MG bulunan olgular arasında Anti-AChR antikor testi 23 hastada çalışılmış, 14 hastada çalışılmamıştı. Anti-AChR antikor pozitifliği %82,6 (n=19), negatifliği ise %17,4 (n=4) olarak saptandı (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. Miyastenia Gravisli Olgularda Anti-AChR Antikor Sonuçlarının Dağılımı

MG		AntiAChR	
		(+)	(-)
Yok	n (%)	0 (0)	0 (0)
Var	n (%)	19 (82,6)	4 (17,4)

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. MG: Miyastenia Gravis.

MG bulunan olgularda cerrahi sonrası pridostigmin ihtiyacı değerlendirildiğinde, hastaların %22,7'sinde (n=5) ihtiyacın arttığı, %50'sinde (n=11) azaldığı ve %27,3'ünde (n=6) değişmediği görüldü. Toplam 22 MG'li hastanın tamamı analiz edildiğinde dağılım aynı oranlarla korundu (Tablo 4.17.).

Tablo 4.17. Miyastenia Gravisli Hastalarda Cerrahi Sonrası Pridostigmin İhtiyacındaki Değişim

MG		Cerrahi sonrası pridostigmin ihtiyacı		
		Artmış	**Azalmış**	**Değişmemiş**
Yok	**n (%)**	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Var	**n (%)**	5 (22,7)	11 (50)	6 (27,3)

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. MG: Miyastenia Gravis)

MG bulunan olgularda cerrahi sonrası immünsüpresan ihtiyacı incelendiğinde, hastaların %26,7'sinde (n=4) ihtiyacın arttığı, %60'ında (n=9) azaldığı ve %13,3'ünde (n=2) değişmediği görüldü. Toplam 15 MG'li hasta bu dağılım içerisinde yer almaktaydı (Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. Miyastenia Gravisli Hastalarda Cerrahi Sonrası İmmünsüpresan İhtiyacındaki Değişim

MG		Cerrahi sonrası immünsupresan ihtiyacı		
		Artmış	**Azalmış**	**Değişmemiş**
Yok	**n (%)**	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Var	**n (%)**	4 (26,7)	9 (60)	2 (13,3)

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. MG: Miyastenia Gravis)

MG bulunan olgularda cerrahi sonrası IVIg ihtiyacı değerlendirildiğinde, hastaların %90'ında (n=9) ihtiyacın azaldığı, %10'unda (n=1) ise değişmediği saptandı. Toplam 10 MG'li hasta bu dağılım içerisinde yer almaktaydı (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. Miyastenia Gravisli Hastalarda Cerrahi Sonrası IVIg İhtiyacındaki Değişim

MG		Cerrahi sonrası IVIg ihtiyacı		
		Artmış	**Azalmış**	**Değişmemiş**
Yok	**n (%)**	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Var	**n (%)**	0 (0)	9 (90)	1 (10)

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. MG: Miyastenia Gravis, IVIg: İntravenöz İmmünoglobulin)

MG bulunan olgularda cerrahi sonrası kas gücündeki değişim değerlendirildiğinde, hastaların %79,2'sinde (n=19) kas gücünün arttığı, %20,8'inde (n=5) ise değişmediği saptandı. Toplam 24 MG'li hasta bu dağılım içinde yer almaktaydı (Tablo 4.20.).

Tablo 4.20. Miyastenia Gravisli Hastalarda Cerrahi Sonrası Kas Gücündeki Değişim

	MG	Cerrahi sonrası kas gücü	
		Artmış	Değişmemiş
Yok	**n (%)**	0 (0)	0 (0)
Var	**n (%)**	19 (79,2)	5 (20,8)

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. MG: Miyastenia Gravis)

Cerrahi yaklaşımlara göre tümör boyutları karşılaştırıldığında, ortalama tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,932). Buna göre ortalama tümör boyutu VATS uygulanan hastalarda 6,78±3,04 cm, parsiyel median sternotomi yapılanlarda 6,73±2,42 cm ve total median sternotomi uygulananlarda 7,31±4,28 cm olarak ölçüldü. Utility torakotomi grubunda ortalama tümör boyutu 5,70±2,80 cm iken, torakotomi uygulanan hastalarda bu değer 8,38±5,89 cm ile nispeten daha yüksek bulundu. Daha sınırlı sayıda olguda uygulanan yaklaşımlar incelendiğinde, collar insizyon yapılan hastada tümör boyutu 4,50 cm, mediastinotomi uygulanan hastada 8,00 cm ve mediastinoskopi uygulanan hastada 5,10 cm olarak saptandı (Tablo 4.21.).

Tablo 4.21. Cerrahi Yaklaşıma Göre Tümör Boyutunun Dağılımı

Cerrahi Yaklaşım Türü	Tümör boyutu (cm)	
	Ort±SS	p
VATS	6,78±3,04	0,932
Parsiyel Median Sternotomi	6,73±2,42	
Total Median Sternotomi	7,31±4,28	
Utility Torakotomi	5,70±2,80	
Torakotomi	8,38±5,89	
Collar İnsizyon	4,50	
Mediastinotomi	8,00	
Mediastinoskopi	5,10	

(Veriler sayı ortalama (ort) ve standart sapma (SS) şeklinde verilmiştir. VATS Video Yardımlı Toraks Cerrahisi. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Radyolojik tanı ile cerrahi işlem arasındaki süre, uygulanan cerrahi yaklaşımlara göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,257). Buna göre ortalama süre VATS uygulanan hastalarda 15,62±62,58 hafta, parsiyel median sternotomi grubunda 14,58±17,13 hafta ve total median sternotomi grubunda 15,13±13,99 hafta olarak hesaplandı. Utility torakotomi

uygulanan olgularda bu süre 12±13,86 hafta, torakotomi yapılan hastalarda ise 7,18±8,74 hafta olarak bulundu. Collar insizyon, mediastinotomi ve mediastinoskopi uygulanan olgularda radyolojik tanı ile cerrahi arasındaki sürenin sırasıyla 4 hafta, 2 hafta ve 2 hafta olduğu görüldü (Tablo 4.22.).

Tablo 4.22. Radyolojik Tanı ile Cerrahi İşlem Arası Geçen Süre

Cerrahi Yaklaşım Türü	**Radyolojik tanı ile cerrahi işlem arası geçen süre (Hafta)**	
	Ort±SS	**p**
VATS	15,62±62,58	0,257
Parsiyel Median Sternotomi	14,58±17,13	
Total Median Sternotomi	15,13±13,99	
Utility Torakotomi	12±13,86	
Torakotomi	7,18±8,74	
Collar İnsizyon	4	
Mediastinotomi	2	
Mediastinoskopi	2	

(Veriler sayı ortalama (ort) ve standart sapma (SS) şeklinde verilmiştir. VATS Video Yardımlı Toraks Cerrahisi. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Uygulanan cerrahi yaklaşımlara göre operasyon süreleri karşılaştırıldığında (Tablo 4.23.), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p<0,001). En kısa ortalama operasyon süresi VATS uygulanan hastalarda izlenmiş olup 141,99±45,86 dakika olarak hesaplandı. Parsiyel median sternotomi uygulanan hastalarda ortalama operasyon süresi 182,50±57,82 dakika, total median sternotomi grubunda 212,50±18,13 dakika ve utility torakotomi uygulanan olgularda 211,67±12,58 dakika olarak saptandı. Torakotomi yapılan hastalarda ise operasyon süresi 196,36±31,63 dakika olarak bulundu. Collar insizyon uygulanan hastada operasyon süresi 90 dakika, mediastinotomi uygulanan hastada 240 dakika ve mediastinoskopi uygulanan hastada 30 dakika olarak kaydedildi.

Tablo 4.23. Cerrahi Yaklaşıma Göre Operasyon Süresi

Cerrahi Yaklaşım Türü	Operasyon süresi (dk)	
	Ort±SS	p
VATS	141,99±45,86	**<0,001**
Parsiyel Median Sternotomi	182,50±57,82	
Total Median Sternotomi	212,50±18,13	
Utility Torakotomi	211,67±12,58	
Torakotomi	196,36±31,63	
Collar İnsizyon	90,00	
Mediastinotomi	240,00	
Mediastinoskopi	30,00	

(Veriler sayı ortalama (ort) ve standart sapma (SS) şeklinde verilmiştir. VATS Video Yardımlı Toraks Cerrahisi. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Cerrahi yaklaşımlara göre postoperatif yoğun bakım yatış süresi incelendiğinde (Tablo 4.24.), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,011). Buna göre VATS uygulanan hastalarda ortalama YBÜ yatış süresi 1,13±1,61 gün olarak hesaplandı. Parsiyel median sternotomi grubunda bu süre 1,08±0,51 gün iken, total median sternotomi ve utility torakotomi uygulanan hastalarda YBÜ yatış süresinin bir gün ile sınırlı kaldığı görüldü. Torakotomi yapılan olgularda ortalama YBÜ yatış süresi 1,27±0,65 gün olup, diğer cerrahi yaklaşımlara kıyasla nispeten daha uzun bulundu. Collar insizyon sonrası YBÜ yatışı 1 gün iken, mediastinotomi ve mediastinoskopi uygulanan hastalarda YBÜ yatışı gerekmediği saptandı.

Tablo 4.24. Cerrahi Yaklaşıma Göre Postoperatif Yoğun Bakım Yatış Sürelerinin Dağılımı

Cerrahi Yaklaşım Türü	Postoperatif YBÜ Yatış Süreleri (gün)	
	Ort±SS	p
VATS	1,13±1,61	**0,011**
Parsiyel median sternotomi	1,08±0,51	
Total median sternotomi	1,00±0,00	
Utility torakotomi	1,00±0,00	
Torakotomi	1,27±0,65	
Collar insizyon	1	
Mediastinotomi	0	
Mediastinoskopi	0	

(Veriler sayı ortalama (ort) ve standart sapma (SS) şeklinde verilmiştir. VATS Video Yardımlı Toraks Cerrahisi. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Cerrahi yaklaşımlara göre postoperatif tüp çekim süresi incelendiğinde (Tablo 4.25.), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p<0,001). Buna göre VATS uygulanan hastalarda ortalama tüp çekim süresi 2,44±0,98 gün ile en kısa sürelerden biri olarak izlendi. Daha invaziv cerrahi yöntemlerde tüp çekim sürelerinin belirgin şekilde uzadığı görüldü. Parsiyel median sternotomi grubunda ortalama tüp çekim süresi 3,92±1,24 gün, total median sternotomi grubunda 4,13±1,46 gün ve utility torakotomi uygulanan hastalarda 3,67±2,08 gün olarak saptandı. Torakotomi yapılan olgularda ise tüp çekim süresi 3,27±1,10 gün olarak belirlendi. Collar insizyon, mediastinotomi ve mediastinoskopi uygulanan olgularda postoperatif toraks tüpü yerleştirilmediği ve bu nedenle tüp çekim süresinin 0 gün olduğu görüldü.

Tablo 4.25. Cerrahi Yaklaşıma Göre Postoperatif Tüp Çekim Sürelerinin Dağılımı

Cerrahi Yaklaşım Türü	**Postoperatif Tüp Çekim Süresi (gün)**	
	Ort±SS	**p**
VATS	2,44±0,98	**<0,001**
Parsiyel median sternotomi	3,92±1,24	
Total median sternotomi	4,13±1,46	
Utility torakotomi	3,67±2,08	
Torakotomi	3,27±1,10	
Collar insizyon	0,00	
Mediastinotomi	0,00	
Mediastinoskopi	0,00	

(Veriler sayı ortalama (ort) ve standart sapma (SS) şeklinde verilmiştir. VATS Video Yardımlı Toraks Cerrahisi. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Cerrahi yaklaşımlara göre taburculuk süresi incelendiğinde (Tablo 4.26.), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p<0,001). Buna göre VATS uygulanan hastalarda ortalama taburculuk süresi 4,56±1,57 gün olarak hesaplandı. Daha invaziv cerrahi yöntemlerde hastanede kalış süresinin belirgin şekilde uzadığı görüldü. Parsiyel median sternotomi grubunda ortalama taburculuk süresi 7,25±2,86 gün, total median sternotomi grubunda 8,00±2,98 gün ve utility torakotomi uygulanan hastalarda 5,67±1,15 gün olarak saptandı. Torakotomi yapılan olgularda ise taburculuk süresi 6,09±1,92 gün olarak bulundu. Collar insizyon, mediastinotomi ve mediastinoskopi uygulanan hastalarda taburculuk süresinin 2 gün ile sınırlı kaldığı görüldü.

Tablo 4.26. Cerrahi Yaklaşıma Göre Taburculuk Sürelerinin Dağılımı

Cerrahi Yaklaşım Türü	Taburculuk Süresi	
	Ort±SS	p
VATS	4,56±1,57	**<0,001**
Parsiyel median sternotomi	7,25±2,86	
Total median sternotomi	8,00±2,98	
Utility torakotomi	5,67±1,15	
Torakotomi	6,09±1,92	
Collar insizyon	2	
Mediastinotomi	2	
Mediastinoskopi	2	

(Veriler sayı ortalama (ort) ve standart sapma (SS) şeklinde verilmiştir. VATS Video Yardımlı Toraks Cerrahisi. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Postoperatif komplikasyon gelişimine göre hastaların demografik ve tümöral özellikleri karşılaştırıldığında (Tablo 4.27.), yaş açısından komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,943). Buna göre komplikasyon gelişmeyen hastalarda yaş ortalaması 44,94±15,96 yıl, komplikasyon gelişen hastalarda ise 44,10±17,12 yıl olarak belirlendi.

Benzer şekilde, tümör boyutu açısından yapılan değerlendirmede, komplikasyon gelişmeyen grupta ortalama tümör boyutu 6,96±3,53 cm, komplikasyon gelişen grupta ise 6,57±2,20 cm olarak hesaplanmış olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,917) (Tablo 4.27.).

Tablo 4.27. Komplikasyon Durumuna Göre Yaş ve Tümör Boyutu Dağılımı

	Komplikasyon	Ort±SS	p
Yaş (yıl)	**Yok**	44,94±15,96	0,943
	Var	44,10±17,12	
Tümör boyutu (cm)	**Yok**	6,96±3,53	0,917
	Var	6,57±2,20	

(Veriler sayı ortalama (Ort) ve standart sapma (SS) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Postoperatif komplikasyon gelişimi ile klinik ve demografik değişkenler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, cinsiyet açısından komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,506). Komplikasyon gelişmeyen hastaların %53,7'si erkek ve %46,3'ü kadın iken,

komplikasyon gelişen grupta erkek oranı %70,0, kadın oranı ise %30,0 olarak bulundu (Tablo 4.28.).

Sigara tüketimi açısından yapılan analizde, komplikasyon gelişmeyen hastaların %61,1'inin sigara kullanmadığı, %38,9'unun ise sigara kullandığı görüldü. Komplikasyon gelişen grupta ise sigara kullanımı oranının %70,0 ile daha yüksek olduğu izlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (p=0,090) (Tablo 4.28.).

Sigara tüketim miktarı dikkate alınarak yapılan alt grup analizinde, komplikasyon gelişmeyen hastaların %61,1'inin sigara içmediği, %22,1'inin <20 paket/yıl, %16,8'inin ise >20 paket/yıl öyküsüne sahip olduğu belirlendi. Komplikasyon gelişen hastalarda ise sigara içmeyenlerin oranı %30,0 iken, <20 paket/yıl tüketimi olanların oranı %30,0 ve >20 paket/yıl tüketimi olanların oranı %40,0 olarak saptandı. Bununla birlikte, sigara tüketim miktarı ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,092) (Tablo 4.28.).

Tablo 4.28. Komplikasyon Durumuna Göre Cinsiyet, Sigara Kullanımı ve Sigara Tüketim Miktarının Dağılımı

			Komplikasyon		**p**
			Yok	**Var**	
Cinsiyet	**Erkek**	**n (%)**	51 (53,7)	7 (70)	0,506
	Kadın	**n (%)**	44 (46,3)	3 (30)	
Sigara tüketimi	**Yok**	**n (%)**	58 (61,1)	3 (30)	0,090
	Var	**n (%)**	37 (38,9)	7 (70)	
Sigara tüketim miktarı	**Tüketmeyen**	**n (%)**	58 (61,1)	3 (30)	0,092
	<20 paket/yıl	**n (%)**	21 (22,1)	3 (30)	
	>20 paket/yıl	**n (%)**	16 (16,8)	4 (40)	

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Postoperatif komplikasyon gelişimi ile komorbid hastalık varlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,736). Komplikasyon gelişmeyen hastaların %58,9'unda (n=56) komorbid hastalık bulunmazken, %41,1'inde (n=39) en az bir komorbid hastalık mevcuttu. Komplikasyon gelişen grupta ise hastaların

%70'inde (n=7) komorbid hastalık bulunmadığı, %30'unda (n=3) komorbid hastalık olduğu görüldü (Tablo 4.29.).

Tablo 4.29. Komplikasyon Durumuna Göre Komorbid Hastalık Dağılımı

Komorbid hastalık		**Komplikasyon**		**p**
		Yok	**Var**	
Yok	**n (%)**	56 (58,9)	7 (70)	0,736
Var	**n (%)**	39 (41,1)	3 (30)	

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Postoperatif komplikasyon gelişimi ile uygulanan cerrahi yaklaşım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde (Tablo 4.30.), cerrahi yöntemler ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,492). Komplikasyon gelişmeyen hastalarda en sık uygulanan cerrahi yaklaşım VATS olup bu gruptaki hastaların %65,3'ünde (n=62) tercih edilmiştir. Bunu torakotomi (%11,6; n=11), parsiyel median sternotomi (%10,5; n=10) ve total median sternotomi (%6,3; n=6) izledi.

Komplikasyon gelişen grupta ise en sık uygulanan cerrahi yöntem VATS olup bu gruptaki hastaların %60'ında (n=6) uygulandı. Parsiyel median sternotomi ve total median sternotomi her biri %20 oranında (n=2) yer aldı. Utility torakotomi, torakotomi, collar insizyon, mediastinotomi ve mediastinoskopi uygulanan hastalarda postoperatif komplikasyon izlenmedi (Tablo 4.30.).

Tablo 4.30. Cerrahi Yaklaşıma Göre Komplikasyon Gelişiminin Dağılımı

Cerrahi Yaklaşım		**Komplikasyon**		**p**
		Yok	**Var**	
VATS	**n (%)**	62 (65,3)	6 (60)	0,492
Parsiyel Median Sternotomi	**n (%)**	10 (10,5)	2 (20)	
Total Median Sternotomi	**n (%)**	6 (6,3)	2 (20)	
Utility Torakotomi	**n (%)**	3 (3,2)	0 (0)	
Torakotomi	**n (%)**	11 (11,6)	0 (0)	
Collar İnsizyon	**n (%)**	1 (1,1)	0 (0)	
Mediastinotomi	**n (%)**	1 (1,1)	0 (0)	
Mediastinoskopi	**n (%)**	1 (1,1)	0 (0)	

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Çalışmamızda postoperatif komplikasyon olguların %10,5'inde saptanırken, %89,5'inde komplikasyon izlenmedi. Komplikasyonlar Clavien-Dindo sınıflamasına göre değerlendirildiğinde Grade I komplikasyonlar %3,8 oranında olup MG atağı (1 olguda diplopi, 1 olguda halsizlik) ve plevral efüzyon (2 olgu) şeklinde gözlemlendi. Grade II komplikasyonlar %2,9 oranında olup pnömoni (2 olgu) ve atriyal fibrilasyon (1 olgu) saptandı. Grade III komplikasyonlar %3,8 oranında izlenmiş olup PTX (1 olgu), hematom (2 olgu) ve diyafragma evantrasyonu (1 olgu) şeklinde dağılım gösterdi. Grade IV ve Grade V komplikasyonlara rastlanmadı.

Revizyon cerrahisi, komplikasyon gelişen olguların %18,2'sinde uygulanmış olup, %81,8'inde revizyon gereksinimi olmadı. Revizyon gerektiren tüm olgularda sebep hematom boşaltılması olarak kaydedildi (%100) (Tablo 4.31.).

Tablo 4.31. Clavien-Dindo Sınıflamasına Göre Gelişen Komplikasyon ve Komplikasyona Yönelik Cerrahi Girişimlerin Dağılımı

Parametreler		n (%)
Komplikasyon	**Var**	11 (10,5)
	Yok	94 (89,5)
Komplikasyon tip (Clavien-Dindo Sınıflaması)	**Grade I** (MG atak (Diplopi 1 hasta, Halsizlik 1 hasta), Plevral Efüzyon 2 hasta)	4 (3,8)
	Grade II (Pnömoni 2 hasta, AF 1 hasta)	3 (2,9)
	Grade III (Pnömotoraks 1 hasta, Hematom 2 hasta, Diyafragma evantrasyonu 1 hasta)	4 (3,8)
	Grade IV	0(0)
	Grade V	0(0)
Revizyon	**Var**	2 (18,2)
	Yok	9 (81,8)
Revizyon sebebi	**Hematom boşaltılması**	2 (100)

(Veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir.)

Postoperatif komplikasyon gelişimine göre perioperatif ve postoperatif süreçler karşılaştırıldığında, bazı parametrelerde anlamlı farklılıklar saptandı (Tablo 4.32.). Radyolojik tanı ile cerrahi işlem arasındaki süre komplikasyon gelişmeyen hastalarda 13,99±53,24 hafta, komplikasyon gelişen hastalarda ise 15,2±17,57 hafta olarak hesaplanmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,098). Benzer şekilde, operasyon süresi komplikasyon gelişmeyen grupta

157,89±52,22 dakika, komplikasyon gelişen grupta 170,0±61,01 dakika olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,913).

Buna karşılık, postoperatif YBÜ yatış süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,01). Komplikasyon gelişmeyen hastalarda ortalama YBÜ yatış süresi 0,96±0,38 gün iken, komplikasyon gelişen hastalarda bu sürenin 2,5±4,06 gün olduğu görüldü. Postoperatif tüp çekim süresi komplikasyon gelişmeyen grupta 2,74±1,3 gün, komplikasyon gelişen grupta ise 3,3±1,57 gün olarak hesaplanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (p=0,397) (Tablo 4.32.).

Taburculuk süresi değerlendirildiğinde ise komplikasyon gelişmeyen hastalarda ortalama 4,93±1,85 gün, komplikasyon gelişen hastalarda ise 8,3±3,53 gün olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,001) (Tablo 4.32.).

Tablo 4.32. Postoperatif Komplikasyonların Cerrahi Süreç ve Hastanede Kalış Üzerine Etkisi

	Komplikasyon	**Ort±SS**	**p**
Radyolojik tanı ile cerrahi işlem arası geçen süre (Hafta)	**Yok**	13,99±53,24	0,098
	Var	15,2±17,57	
Operasyon süresi (dk)	**Yok**	157,89±52,22	0,913
	Var	170,0±61,01	
Postoperatif YBÜ Yatış Süreleri (gün)	**Yok**	0,96±0,38	**0,01**
	Var	2,5±4,06	
Postoperatif Tüp Çekim Süresi (gün)	**Yok**	2,74±1,3	0,397
	Var	3,3±1,57	
Taburculuk Süresi	**Yok**	4,93±1,85	**0,001**
	Var	8,3±3,53	

(Veriler sayı ortalama (Ort) ve standart sapma (SS) şeklinde verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Yaşayan olgular ile timus malignitesine bağlı eksitus gelişen olgular karşılaştırıldığında, bazı perioperatif ve postoperatif parametrelerde anlamlı farklılıklar saptandı (Tablo 4.33.). Yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiş olup, yaşayan olgularda yaş ortalaması 44,7±16,08 yıl, eksitus gelişen olgularda ise 48,0±15,3 yıl olarak bulundu (p=0,619). Benzer şekilde,

tümörün en geniş çapı yaşayan grupta 6,86±3,43 cm, eksitus grubunda 8,3±3,07 cm olarak ölçülmüş, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,237).

Radyolojik tanı ile cerrahi işlem arasındaki süre yaşayan olgularda 14,58±52,09 hafta, eksitus gelişen olgularda 4,6±4,34 hafta olarak hesaplanmış olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,181). Buna karşılık, operasyon süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi (p=0038). Eksitus gelişen olgularda operasyon süresi 205,0±56,9 dakika ile yaşayan olgulara kıyasla (156,75±51,94 dakika) anlamlı derecede daha uzun bulundu (p=0,038) (Tablo 4.33.).

Postoperatif izlem parametreleri değerlendirildiğinde, yoğun bakım yatış süresi yaşayan olgularda 1,1±1,35 gün, eksitus grubunda 1,2±0,84 gün olup gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,255). Postoperatif tüp çekim süresi yaşayan grupta 2,76±1,29 gün, eksitus grubunda 3,4±2,07 gün olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,207). Buna karşın, taburculuk süresi yaşayan olgularda 5,12±2,13 gün, eksitus gelişen olgularda ise 7,8±3,63 gün olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,045) (Tablo 4.33.).

Tablo 4.33. Mortalite Durumuna Göre Klinik, Radyolojik, Cerrahi ve Sağkalım Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Yaşayan Olgular	**Timus Malignitesine Bağlı Eksitus Olan Olgular**	
	Ort+SS	**Ort+SS**	**p**
Yaş	44,7±16,08	48,0±15,3	0,619
Tümörün en geniş çapı (cm)	6,86±3,43	8,3±3,07	0,237
Radyolojik tanı ile cerrahi arası geçen süre (hafta)	14,58±52,09	4,6±4,34	0,181
Operasyon süresi (dk)	156,75±51,94	205,0±56,9	**0,038**
Postoperatif Yoğun Bakım yatış süresi (gün)	1,1±1,35	1,2±0,84	0,255
Postoperatif Tüp çekim süresi (gün)	2,76±1,29	3,4±2,07	0,207
Taburculuk süresi (gün)	5,12±2,13	7,8±3,63	**0,045**

(Veriler ortalama (Ort) ve standart sapma (SS) olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Yaşayan olgular ile timus malignitesine bağlı eksitus gelişen olgular demografik, klinik, evreleme ve tedaviye ilişkin değişkenler açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.34.). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark saptanmamış olup (p=1,000), yaşayan olguların %55'i erkek, %45'i kadın iken, eksitus gelişen olguların %60'ı erkek, %40'ı kadın idi. Sigara tüketimi ve sigara tüketim miktarı açısından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=0,396 ve p=0,691). Benzer şekilde, komorbid hastalık varlığı mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmadı (p=0,387).

Buna karşılık, TNM 9. evreleme sistemi açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p<0,001). Timus malignitesine bağlı eksitus gelişen olguların büyük kısmının Evre IIIA (%60) ve Evre IVA (%20) hastalardan oluştuğu, buna karşın yaşayan olguların ağırlıklı olarak Evre I (%42) hastalardan meydana geldiği görüldü. Masaoka-Koga evrelemesi açısından bakıldığında, eksitus gelişen olguların %60'ının Evre III, %20'sinin Evre IVA olduğu izlendi ancak bu dağılım istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı (p=0,085) (Tablo 4.34.).

Cerrahi yaklaşım mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili bulundu (p=0,016). Eksitus gelişen olguların %40'ında torakotomi, %20'sinde total median sternotomi, %20'sinde VATS ve %20'sinde mediastinotomi uygulandı. Buna karşılık yaşayan olgularda en sık tercih edilen cerrahi yaklaşım VATS (%67) oldu (Tablo 4.34.).

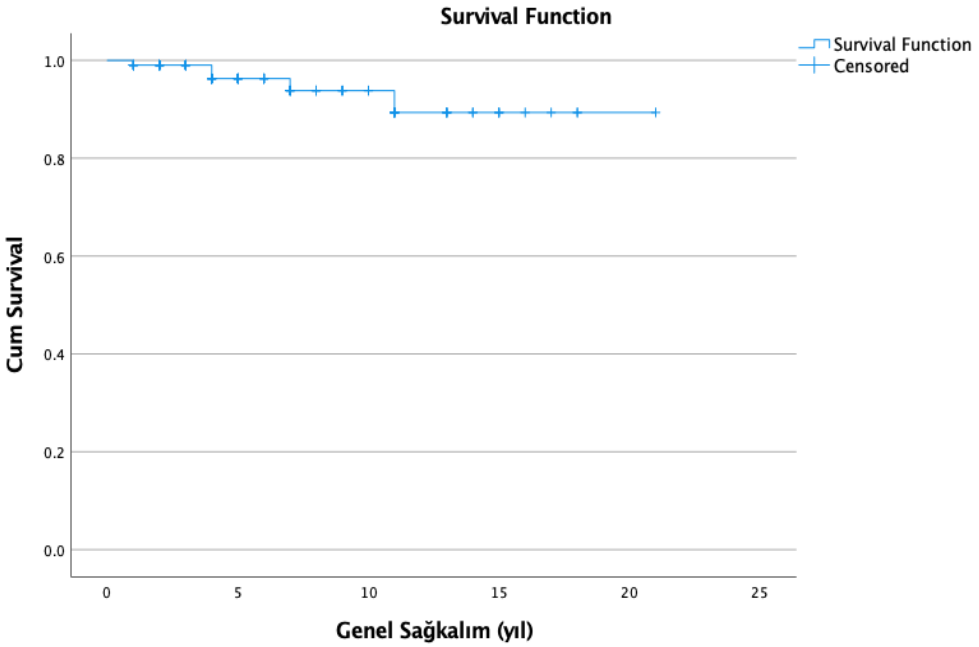
Genişletilmiş rezeksiyon uygulanma durumu açısından gruplar karşılaştırıldığında, eksitus gelişen olguların %60'ında genişletilmiş rezeksiyon uygulandığı, yaşayan olgularda ise bu oranın %10 ile sınırlı kaldığı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,013) (Tablo 4.34.).

MG varlığı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=1,000). Neoadjuvan tedavi açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,18). Buna karşın, adjuvan tedavi dağılımı mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili bulundu (p=0,005). Timus malignitesine bağlı eksitus gelişen olguların %80'inin kemoradyoterapi aldığı, yaşayan olguların ise büyük çoğunluğunun (%79) adjuvan tedavi almadığı görüldü (Tablo 4.34.).

Tablo 4.34. Timus Malignitesine Bağlı Mortalitenin Demografik, Klinik, Evreleme ve Tedaviye Ait Faktörlerle İlişkisi

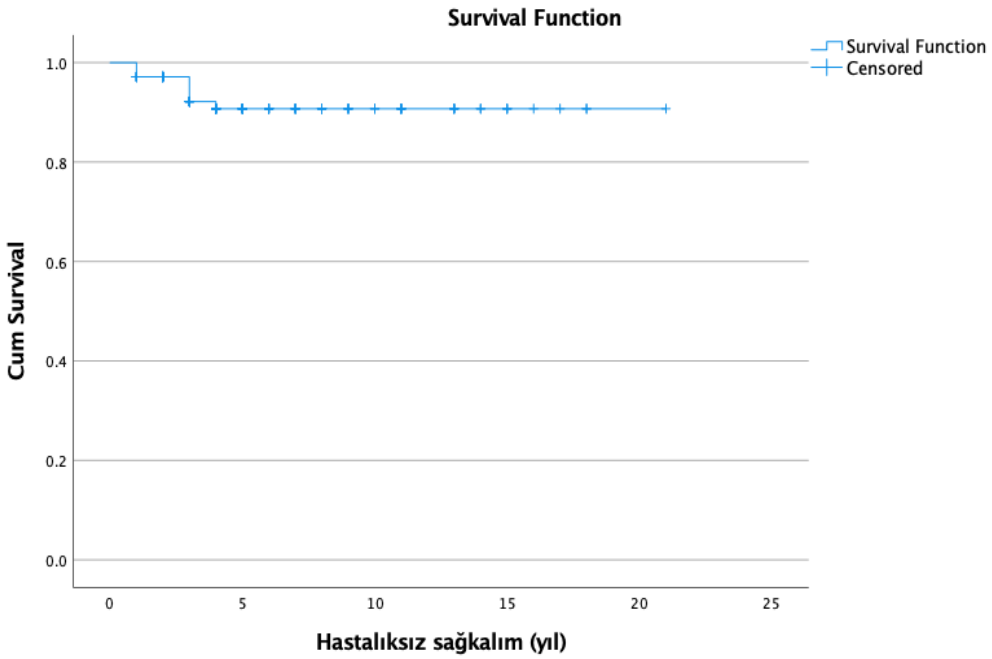
		MORTALİTE		p
		Yaşayan Olgular	Timus Malignitesine Bağlı Eksitus Olan Olgular	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	**Erkek**	55 (55)	3 (60)	1
	Kadın	45 (45)	2 (40)	
Sigara Tüketimi	**Yok**	57 (57)	4 (80)	0,396
	Var	43 (43)	1 (20)	
Sigara Tüketim Miktarı	**Tüketmiyor**	57 (57)	4 (80)	0,691
	<20 paket/yıl	24 (24)	0 (0)	
	>20 paket/yıl	19 (19)	1 (20)	
Komorbidite	**Yok**	61 (61)	2 (40)	0,387
	Var	39 (39)	3 (60)	
TNM-9 Evrelemesi	**Evre I**	42 (42)	1 (20)	**<0.001**
	Evre II	3 (3)	0 (0)	
	Evre IIIA	3 (3)	3 (60)	
	Evre IIIB	3 (3)	0 (0)	
	Evre IVA	0 (0)	1 (20)	
	Evre IVB	3 (3)	0 (0)	
Masoaka-Koga Evrelemesi	**Evre I**	17 (31,5)	1 (20)	0,085
	Evre IIA	5 (9,3)	0 (0)	
	Evre IIB	19 (35,2)	0 (0)	
	Evre III	8 (14,8)	3 (60)	
	Evre IVA	3 (5,6)	1 (20)	
	Evre IVB	2 (3,7)	0 (0)	
Cerrahi Yaklaşım	**VATS**	67 (67)	1 (20)	**0,016**
	Parsiyel Median Sternotomi	12 (12)	0 (0)	
	Total Median Sternotomi	7 (7)	1 (20)	
	Utility Torakotomi	3 (3)	0 (0)	
	Torakotomi	9 (9)	2 (40)	
	Collar İnsizyon	1 (1)	0 (0)	
	Mediastinotomi	0 (0)	1 (20)	
	Mediastinoskopi	1 (1)	0 (0)	
Genişletilmiş Rezeksiyon	**Yok**	90 (90)	2 (40)	**0,013**
	Var	10 (10)	3 (60)	
MG	**Yok**	65 (65)	3 (60)	1
	Var	35 (35)	2 (40)	
Neoadjuvan Tedavi	**Almamış**	97 (97)	4 (80)	0,18
	Kemoterapi	2 (2)	0 (0)	
	Kemoradyoterapi	1 (1)	1 (20)	

Adjuvan Tedavi	**Almamış**	79 (79)	1 (20)	**0,005**
	Kemoterapi	4 (4)	0 (0)	
	Radyoterapi	6 (6)	0 (0)	
	Kemoradyoterapi	11 (11)	4 (80)	



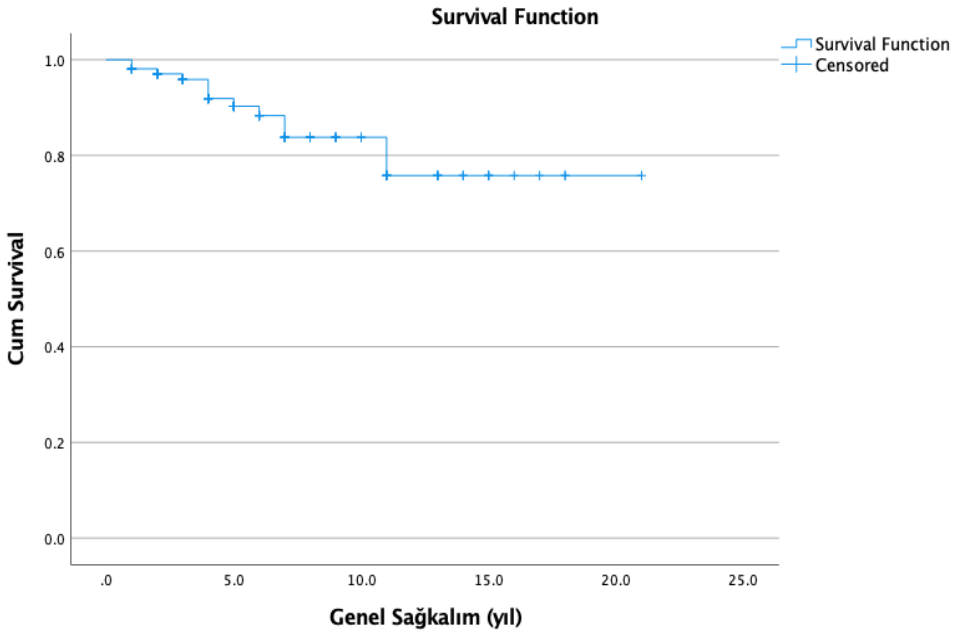
Şekil 4.1. Genel Sağkalım Analizi

Genel sağkalım analizine izlem süresince 5 hasta eksitus olurken, 100 hastanın sağ olduğu kaydedildi. Buna göre çalışmada genel sağkalım oranı %95,2 olarak hesaplandı. Kaplan-Meier sağkalım eğrisi incelendiğinde, sağkalım fonksiyonunun başlangıçta 1,0 düzeyinde olduğu ve mortalite olaylarının meydana geldiği zaman noktalarında kademeli olarak azaldığı görüldü. İzlem süresinin büyük bölümünde sağ kalan hastaların yoğunluğu nedeniyle eğrinin geniş bir bölümde plato şeklinde seyrettiği gözlemlendi (Şekil 4.1.).



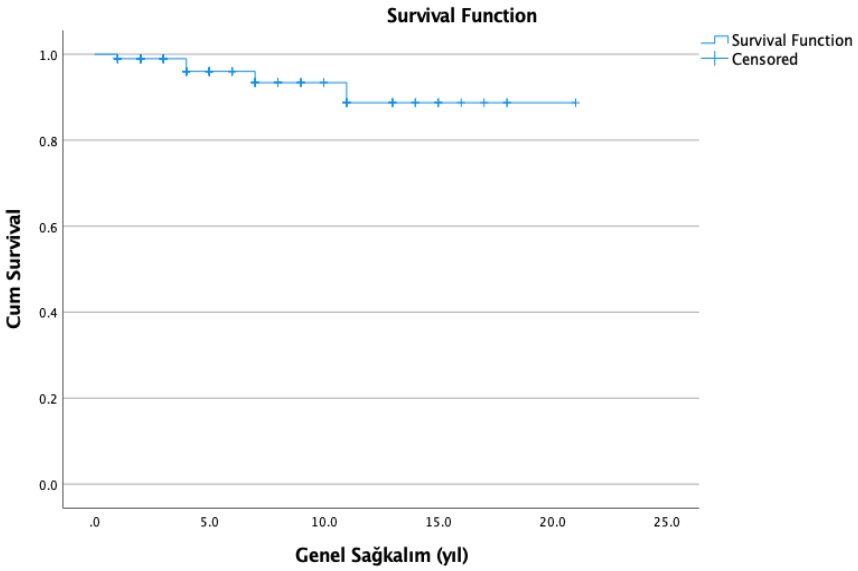
Şekil 4.2. Hastalıksız Sağkalım Analizi

Hastalıksız sağkalım analizine göre izlem süresince hastalıksız sağkalım açısından 8 hastada olay (nüks veya progresyon) gözlenmiş, 97 hastanın hastalıksız olduğu kaydedildi. Buna göre çalışmada hastalıksız sağkalım oranı %92,4 olarak hesaplandı. Kaplan-Meier eğrisi incelendiğinde, sağkalım fonksiyonunun başlangıçta 1,0 düzeyinde olduğu ve ilk yıllarda meydana gelen olaylarla birlikte kademeli bir azalma gösterdiği görüldü. Hastalıksız olguların fazla olması nedeniyle eğrinin önemli bir bölümünde yatay plato görünümü izlendi (Şekil 4.2.).



Şekil 4.3. Tüm Nedenlere Bağlı Genel Sağkalım Analizi

Tüm nedenlere bağlı genel sağkalım analizine toplam 105 hasta dahil edildi. İzlem süresince 13 hastada mortalite meydana gelmiş, 92 hastanın hayatta olduğu kaydedildi. Buna göre genel sağkalım oranı %87,6 olarak hesaplandı. Kaplan-Meier genel sağkalım eğrisi incelendiğinde, sağkalım fonksiyonunun başlangıçta 1,0 düzeyinde olduğu ve mortalite olaylarının gerçekleştiği zaman noktalarında kademeli bir azalma gösterdiği görüldü. Eğrinin yaklaşık 10. yıldan itibaren daha düşük ancak stabil bir plato çizdiği ve sağ kalan bireylere ait işaretlerin eğri boyunca plato çizdiği gözlemlendi (Şekil 4.3.).



Şekil 4.4. Hastalığa Özgü Genel Sağkalım Analizi

Hastalığa özgü genel sağkalım analizine toplam 97 hasta dahil edildi. İzlem süresince timik patolojiye bağlı olarak 5 hastada ölüm meydana gelmiş, 92 hastanın hayatta olduğu kaydedildi. Buna göre hastalığa özgü genel sağkalım oranı %94,8 olarak hesaplandı. Kaplan-Meier eğrisi incelendiğinde, sağkalım fonksiyonunun başlangıçta 1,0 düzeyinde olduğu ve hastalığa bağlı mortalite olaylarının gerçekleştiği zaman noktalarında kademeli bir azalma gösterdiği gözlemlendi. Sağ kalan hastaların eğri boyunca geniş bir dağılım göstermesi nedeniyle eğrinin büyük bölümünde plato görünümü korundu (Şekil 4.4.).

5. TARTIŞMA

Timus patolojileri, histopatolojik çeşitliliği, klinik seyirdeki heterojenitesi ve eşlik edebilen otoimmün hastalıklar nedeniyle tanı ve tedavi sürecinde multidisipliner yaklaşım gerektiren nadir hastalıklar arasında yer almaktadır. Özellikle timomalar ve timik karsinomlar, biyolojik davranışları, evreleme sistemleri ve cerrahiye yanıtları açısından belirgin farklılıklar göstermekle birlikte, bu durum cerrahi strateji seçiminde ve prognostik öngörüde önemli rol oynamaktadır (87). Cerrahi rezeksiyon, timus patolojilerinin tedavisinde temel yaklaşım olup, R0 rezeksiyonun sağkalım ve nüks oranları üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (151). Minimal invaziv cerrahi tekniklerin, özellikle VATS, erken evre timoma olgularında mortalite ve morbiditeyi azaltma, daha kısa hastanede yatış süresi sağlama gibi avantajları olduğu gösterilmiştir (152). Bu teknikler giderek daha fazla kabul görmektedir.

Evreleme sistemleri açısından ise, timik tümörlerde hem Masaoka-Koga hem de TNM sınıflamalarının prognostik değerleri çalışmalarda değerlendirilmiş olup, bu iki sistemin farklı evrelerde sağkalımı öngörmede önemli olduğu gösterilmiştir (87). Bununla birlikte, TNM sistemi özellikle invazyon ve nodal/metastatik yayılımı daha ayrıntılı değerlendirdiği için prognostik ayırım gücünün artırılmasına katkı sağlamaktadır (87). Bu bağlamda, timus patolojilerinde cerrahi yaklaşımın tipi, rezeksiyonun kapsamı, evreleme sistemi ve perioperatif süreçlerin tedavi sonuçları üzerindeki etkilerinin bütüncül olarak değerlendirilmesi, klinik karar süreçlerine doğrudan katkı sağlayabilecek önemli bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada timus patolojilerinde cerrahi tedavi sonuçları bütüncül olarak değerlendirildiğinde, cerrahi yaklaşım, evreleme sistemi ve rezeksiyon kapsamının klinik sonuçlar üzerinde belirleyici rol oynadığı görülmüştür. Cerrahi yaklaşımlar karşılaştırıldığında, minimal invaziv cerrahinin (VATS) açık cerrahi yöntemlere kıyasla daha kısa operasyon süresi (141,9±45,9 dk; $p<0,001$), daha kısa postoperatif yoğun bakım yatışı (1,13±1,61 gün; $p=0,011$), daha erken tüp çekimi (2,44±0,98 gün; $p<0,001$) ve daha kısa taburculuk süresi (4,56±1,57 gün; $p<0,001$) ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna karşılık cerrahi yaklaşımlar arasında tümör boyutu ($p=0,932$) ve radyolojik tanı ile cerrahi arasındaki süre ($p=0,257$) açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Postoperatif komplikasyon gelişimi değerlendirildiğinde, komplikasyon varlığının yaş, tümör boyutu, cerrahiye kadar geçen süre ve operasyon süresi ile anlamlı ilişki göstermediği (sırasıyla p=0,943; p=0,917; p=0,098; p=0,913), ancak komplikasyon gelişen hastalarda yoğun bakım yatış süresinin (2,5±4,06'a karşı 0,96±0,38 gün; p=0,01) ve taburculuk süresinin (8,3±3,53'e karşı 4,93±1,85 gün; p=0,001) anlamlı derecede uzadığı görülmüştür.

Mortalite analizi incelendiğinde, TNM 9 evrelemesi ile timus malignitesine bağlı mortalite arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0,001). Eksitus gelişen olguların büyük kısmının ileri evrelerde (özellikle Evre IIIA ve IVA) yer aldığı gösterilmiştir. Buna karşılık Masaoka-Koga evrelemesi mortalite ile sınırda ilişki göstermiştir (p=0,085). Ayrıca açık cerrahi yaklaşımlar (p=0,016), genişletilmiş rezeksiyon uygulanması (p=0,013) ve daha uzun operasyon süresi (205,0±56,9 dk'ya karşı 156,7±51,9 dk; p=0,038) mortalite ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Adjuvan tedavi, özellikle kemoradyoterapi uygulanması, eksitus gelişen olgularda anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p=0,005). Bu bulgular, mortalitenin cerrahi tekniğin kendisinden ziyade hastalığın ileri evresi ve cerrahi zorluk derecesi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Timik patolojiler yaş spektrumu açısından homojen değildir. Özellikle timik karsinom olgularının, daha benign biyolojiye sahip timoma alt tipleri ve benign/reaktif timik durumlara kıyasla daha ileri yaşlarda görülme eğiliminde olduğu, çok merkezli seriler ve epidemiyolojik analizlerde tutarlı biçimde vurgulanmaktadır. Örneğin Ruffini ve ark. tarafından yapılan geniş veri tabanlı çalışması, cerrahi uygulanan timik karsinom kohortunu demografik/klinik özellikleriyle tanımlayan temel kaynaklardan biri olup, timik karsinomun klinikte genellikle "daha ileri yaş-daha agresif fenotip" bileşimiyle karşılaşıldığını belirtmiştir (153). Benzer şekilde, timik epitelyal tümörlerin histolojik alt tipleri içinde yaş farklılığının anlamlı olabildiği, örneğin A ve AB gibi bazı timoma alt tiplerinin daha ileri yaşlarda görülebildiği, histotip-klinik korelasyon analizi yapan başka bir çalışmada açıkça rapor edilmiştir (154).

Bunun aksine timik hiperplazi fenotipleri (özellikle MG ile ilişkili lenfoid/foliküler hiperplazi) klinik pratikte çoğunlukla daha genç yaş grupları ile ilişkilidir. MG patobiyolojisini timus patolojisi üzerinden tartışan kapsamlı bir

çalışmada, anti-AChR pozitif MG alt grubunda foliküler hiperplazinin özellikle "erken başlangıç/genç" popülasyonlarda sık gözlendiğini ve timusun ektopik germinal merkez benzeri yapılar geliştirebildiğini belirtmiştir (155). Radyoloji ve patoloji temelli başka bir çalışmada, patolojik olarak doğrulanmış "true" ve "lymphoid" hiperplazi olgularını erişkin yaş bandında inceleyerek hiperplazinin (özellikle lenfoid tipin) klinikte genç-orta yaş erişkinlerde anlamlı bir yer tuttuğunu göstermiştir (156).

Çalışmamızda ise timik patoloji tiplerine göre yaş dağılımı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,005). En yüksek yaş ortalaması timik karsinom grubunda izlenmiş olup bu grupta ortalama yaş 59,0 ± 9,6 yıl olarak belirlenmiştir. Bunu timik kist (51,9 ± 17,2 yıl) ve timoma (46,7 ± 14,9 yıl) grupları izlemiştir. Buna karşılık, timik gerçek hiperplazi (31,2 ± 15,3 yıl) ve timik foliküler hiperplazi (33,4 ± 11,9 yıl) gruplarında yaş ortalamalarının belirgin şekilde daha düşük olduğu görülmüştür. Atrofik timus dokusu (42,9 ± 15,0 yıl) ve fibroadipoz doku (37,7 ± 13,7 yıl) grupları ise orta yaş aralığında yer almıştır. Bu dağılım, timik karsinomun daha ileri yaşlarda ortaya çıkan agresif bir patoloji olduğu, buna karşılık timik hiperplazi tiplerinin daha genç hasta gruplarında görüldüğü yönündeki literatür bulgularıyla uyumlu bir klinik bulgu olarak ortaya çıkmıştır.

MG patogenezinde anti-AChR antikorları, timusun immünolojik rolünü yansıtan temel biyobelirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir. Özellikle timik foliküler hiperplazi, germinal merkez oluşumu ve B hücre aktivasyonu ile karakterize olup, bu patolojide anti-AChR antikor pozitifliğinin yüksek oranlarda saptandığı çok sayıda klinik ve patolojik çalışmada gösterilmiştir (157, 158). Berrih-Aknin ve Le Panse, AChR-pozitif MG alt grubunda timik anormallikler içinde foliküler hiperplazinin öne çıktığını ve timusun hastalığın immünopatogenezinde merkezi bir rol taşıdığını vurgulamıştır (155)

Benzer şekilde, Marx ve ark. tarafından timik epitelyal patolojiler ile otoimmün yanıt arasındaki ilişkinin değerlendirildiği kapsamlı çalışmada, anti-AChR antikor pozitifliğinin en sık timik hiperplazi (özellikle foliküler tip) ile ilişkili olduğu ve buna karşılık timoma olgularında antikor pozitifliğinin daha heterojen bir dağılım gösterdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada, timomanın otoimmün tetikleyici rolünün olmasına

rağmen hiperplazideki kadar düzenli ve yoğun bir humoral yanıt oluşturmadığına dikkat çekilmiştir (159).

Patolojik temelli çalışmalarda, anti-AChR antikor düzeyleri ile timik patoloji arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Timik foliküler hiperplazi varlığında yüksek anti-AChR antikor titreleri ve timik anormallikler sıkça gözlenirken, timoma gibi diğer timik lezyonlarda antikor titrelerinin daha değişken olduğu rapor edilmiştir (160, 161). Huang ve Lo'nun çalışmasında, timik hiperplazi varlığında anti-AChR antikor titerlerinin en yüksek olduğu, timoma varlığında ise bu titrelerin orta düzeyde ya da değişken olduğu bildirilmiştir. Atrofik timuslarda ise anti-AChR antikor titeleri genellikle daha düşük bulunduğu rapor edilmiştir (159).

Bu literatür verileri, anti-AChR antikor pozitifliğinin yalnızca MG varlığıyla değil, aynı zamanda altta yatan timik patolojinin histolojik tipiyle de yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışmamızda anti-AChR antikor durumu ile timik patoloji tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,045). Anti-AChR antikor pozitifliği özellikle timik foliküler hiperplazi grubunda %100 oranında izlenmiş olup, bu grup çalışmamızda en yüksek seropozitiflik oranına sahip patoloji tipi olarak dikkat çekmiştir. Timik gerçek hiperplazi grubunda ise anti-AChR antikor pozitifliği %50 oranında saptanmıştır. Buna karşılık, timoma, timik karsinom, timik kist ve fibroadipoz doku gruplarında anti-AChR antikor pozitifliği izlenmemiştir. Bu dağılım, timik hiperplazi tiplerinin humoral otoimmün aktivitenin merkezi olduğu, timoma ve diğer timik patolojilerde ise anti-AChR üretiminin daha sınırlı veya heterojen seyrettiği yönündeki literatür bulgularıyla uyumlu bulunmuştur.

Timomanın biyolojik davranışını öngörmede DSÖ histolojik sınıflaması ile Masaoka-Koga evrelemesi arasındaki ilişki uzun süredir araştırılmaktadır. Çok sayıda patolojik doğrulamalı cerrahi seride, histolojik alt tiplerin lokal invazyon eğilimi ve klinik evre ile anlamlı biçimde ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Okumura ve ark., DSÖ sınıflamasının timomanın onkolojik davranışını yansıttığını ortaya koydukları çalışmalarında, B2 ve B3 timomaların, A, AB ve B1 alt tiplerine kıyasla daha ileri Masaoka-Koga evrelerinde saptandığını bildirmiştir. Bu

çalışmada B2-B3 alt tiplerinde kapsül invazyonu ve komşu mediastinal yapılara yayılım oranlarının belirgin şekilde daha yüksek olduğu, buna karşılık A, AB ve B1 alt tiplerinin çoğunlukla Evre I-IIA hastalıkla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (162).

Benzer şekilde Nakagawa ve ark., yeni DSÖ sınıflamasına göre değerlendirdikleri geniş hasta serilerinde, histolojik alt tip ile Masaoka-Koga evresi arasında güçlü bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir. Bu çalışmada özellikle B2 ve B3 timomaların ileri evre hastalıkta anlamlı derecede daha sık yer aldığı ve histolojik alt tiplerin invazyon paternlerini yansıttığı bildirilmiştir (163).

Kondo ve ark. tarafından yapılan bir diğer klinikopatolojik çalışmada da DSÖ histolojik sınıflamasının prognostik değeri değerlendirilmiştir. B2 ve B3 alt tiplerinin, hem daha ileri Masaoka-Koga evreleri hem de daha agresif klinik seyirle ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu bulgular, DSÖ sınıflamasının evrelemenin yerini almamakla birlikte, Masaoka-Koga evrelemesini tamamlayıcı prognostik bilgi sağladığını göstermektedir (69).

Çalışmamızda DSÖ timoma alt tipleri ile Masaoka-Koga evrelemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,012). Özellikle B2 ve B3 timoma alt tiplerinde, erken evrelere kıyasla Evre IIB ve Evre III hastalıkların daha sık izlendiği görülmüştür. Buna karşılık A, AB ve B1 alt tipleri büyük oranda Evre I-IIA hastalıkla ilişkilidir. Bu dağılım, B2 ve B3 timomaların daha invaziv biyolojik davranış sergilediğini ve lokal yayılım eğiliminin daha belirgin olduğunu bildiren literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur.

MG ile timusun yapısal/patolojik durumları arasında iyi tanımlanmış bir ilişki vardır. Klinik açıdan en belirgin iki uç, timoma ve timik foliküler hiperplazi olup, MG'nin bu iki patolojiyle birlikteliği literatürde tutarlı biçimde rapor edilmiştir. Örneğin Marx ve ark., timomalı hastalarda MG birlikteliğinin "en az %30" düzeyinde görülebildiğini ve çoğu olguda MG'nin timoma tanısı sırasında mevcut olduğunu belirtmiştir (164). Romi'nin çalışmasında da MG-timoma ilişkisinin klinikte anlamlı bir paya sahip olduğu, timomalı hastaların önemli bir kısmında MG gelişebildiği ve MG hastalarının da belirli bir oranında timoma saptandığı vurgulanmıştır (165).

Buna paralel olarak, erken başlangıç Anti-AChR pozitif MG fenotipinde timusta en sık görülen patoloji timik foliküler hiperplazidir. Bu tablo, lenfoid folliküller ve germinal merkezlerle karakterize olup B hücre aktivasyonu ve otoimmün yanıtla ilişkilendirilir. Sikorski ve ark. foliküler hiperplazinin özellikle erken başlangıç MG ile yaygın biçimde ilişkili olduğunu ve Anti-AChR pozitif MG hastalarında timik patolojilerin çok sık görüldüğünü özetlemiştir (157). Ayrıca Kaminski ve ark.'nın 2024 yılında yayınladığı çalışmasında da erken başlangıçlı MG'de timusun tipik olarak foliküler hiperplazi gösterdiği ifade edilmiştir (166).

Çalışmamızda MG varlığı ile timus hastalığı tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,004). MG bulunan olguların patoloji tiplerine göre dağılımı; timik foliküler hiperplazide %80 (n=4), timomada %28,6 (n=16) ve timik gerçek hiperplazide %50 (n=5) şeklindedir. Buna karşılık timik karsinom grubunda MG saptanmamıştır. Bu bulgu, literatürde MG'nin özellikle timik foliküler hiperplazi ve timoma ile belirgin ilişkili olduğu yönündeki klinik bulgularla uyumludur.

Minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar, özellikle VATS, timoma ve diğer anterior mediastinal tümörlerin tedavisinde giderek artan klinik tercih olmaktadır. Bu yaklaşımın perioperatif dönemde sağladığı avantajlar birden fazla çalışmada gösterilmiştir. Örneğin, VATS ile yapılan timektomilerin açık cerrahiye kıyasla daha kısa operasyon süresi ve daha hızlı erken dönem toparlanma ile ilişkilendirildiği belirtilmektedir. Bu durum, küçük cerrahi insizyonlar, daha az doku travması ve daha minimal plevral diseksiyon gereksinimi gibi faktörlere bağlanmaktadır (167). Ayrıca sistematik inceleme ve meta-analizler, minimal invaziv timektominin kanama miktarı, drenaj süresi ve hastanede kalış süresini azaltabildiğini ortaya koymuştur. Bu parametreler, operasyon süresi ve erken iyileşme dinamikleri ile yakından bağlantılıdır ve toplam perioperatif morbiditeyi düşürebilmektedir (167, 168).

Bizim çalışmamızda cerrahi yaklaşım operasyon süresi üzerinde anlamlı etkiye sahipti (p<0,001). En kısa ortalama operasyon süresi VATS grubunda saptanırken (141,99±45,86 dk), daha invaziv yaklaşımlarda sürenin belirgin uzadığı görüldü (parsiyel median sternotomi 182,50±57,82 dk; total median sternotomi 212,50±18,13 dk; torakotomi 196,36±31,63 dk). Bu bulgu, minimal invaziv yaklaşımın perioperatif verimlilik açısından avantaj sağlayabildiğini düşündürmektedir.

Minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar açık cerrahiye kıyasla daha sınırlı cerrahi travma oluşturması nedeniyle postoperatif fizyolojik stres yanıtını azaltmaktadır. Daha küçük insizyonlar, sternum bütünlüğünün korunması ve sınırlı plevral diseksiyon postoperatif ağrının azalmasına, solunum mekaniğinin daha iyi korunmasına ve erken dönemde daha etkin öksürme veya derin solunum egzersizlerinin yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde, atelektazi, sekresyon birikimi ve respiratuvar komplikasyon riskinin azalmasına katkı sağlayarak postoperatif yoğun bakım gereksinimini azaltabilmekte veya YBÜ'de kalış süresini kısaltabilmektedir (169).

Mevcut karşılaştırmalı çalışmalar ve sistematik incelemeler, VATS timektominin açık cerrahiye kıyasla birçok perioperatif parametrede eşdeğer veya avantajlı sonuçlar verdiğini göstermektedir. Özellikle bazı çalışmalarda VATS gruplarında daha kısa hastanede yatış süresi, daha az göğüs tüpü süresi ve perioperatif komplikasyon oranları bildirilmiştir (170, 171).

Bizim çalışmamızda postoperatif YBÜ yatış süresi cerrahi yaklaşıma göre anlamlı farklılık gösterdi (p=0,011). VATS grubunda ortalama YBÜ yatışı 1,13±1,61 gün iken, parsiyel median sternotomi grubunda 1,08±0,51 gün, total median sternotomi ve utility torakotomi gruplarında 1 gün ile sınırlıydı. Torakotomi grubunda ise nispeten daha uzun yatış izlendi (1,27±0,65 gün). Bu dağılım, minimal invaziv yaklaşımın YBÜ ihtiyacını tamamen ortadan kaldırmaktan ziyade, seçilmiş olgularda yoğun bakım kullanımını daha kısa tutabildiğini düşündürmektedir.

Minimal invaziv cerrahi yaklaşım sonrası plevral drenaj ihtiyacının ve drenaj süresinin açık cerrahi yaklaşımlara kıyasla daha kısa olabilmesi, minimal invaziv cerrahinin temel biyomekanik ve fizyolojik avantajları ile ilişkilendirilmektedir. Torakoskopik yaklaşımda daha küçük insizyonlar kullanılması, interkostal kasların ve kostovertebral yapıların daha sınırlı manipülasyonu, mediastinal ve plevral diseksiyon alanının daha kontrollü tutulması intraoperatif kanama ve postoperatif seröz sızıntıyı azaltabilmektedir. Ayrıca sternotominin gerektirdiği geniş mediastinal cerrahi yaklaşımların ve bilateral plevral irritasyonun olmaması postoperatif plevral sıvı üretiminin sınırlanmasına katkı sağlamaktadır (167-169).

Bununla birlikte VATS sonrası daha düşük postoperatif ağrı düzeyleri ve daha iyi korunmuş göğüs duvarı mekaniği sayesinde hastaların erken dönemde daha etkin solunum egzersizleri yapabilmesi, öksürük refleksinin daha iyi korunması ve atelektazi riskinin azalması mümkün olmaktadır. Bu fizyolojik avantajlar, plevral boşlukta rezidüel hava ve sıvı birikimini azaltarak toraks tüpünün daha erken çekilebilmesine olanak tanımaktadır (167, 168, 172). Bendixen ve ark.'nın yaptığı karşılaştırmalı klinik çalışmada VATS grubunda göğüs tüpü kalış süresinin açık cerrahiye kıyasla anlamlı derecede daha kısa olduğu bildirilmiştir (172). Xia ve ark. tarafından yapılan çalışmada da VATS ile açık cerrahi girişimler karşılaştırılmıştır. Buna incelemeye göre göğüs tüpü kalış süresinin ve hastanede kalış süresinin VATS grubunda daha kısa olduğu tespit edilmiştir (167). Friedant ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise VATS grubunun drenaj süresinin daha kısa olduğu, erken dönem mobilizasyona daha hızlı geçildiği, solunum mekaniğinin daha iyi olduğu ve perioperatif morbiditelerin daha düşük oranlarda görüldüğü rapor edilmiştir (168).

Bizim çalışmamızda postoperatif tüp çekim süresi cerrahi yaklaşıma göre anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). VATS grubunda ortalama tüp çekim süresi 2,44±0,98 gün ile en kısa değerler arasında iken parsiyel median sternotomi (3,92±1,24 gün) ve total median sternotomi (4,13±1,46 gün) gibi daha invaziv yaklaşımlarda drenaj süresi belirgin uzamıştı. Bu bulgu, minimal invaziv yaklaşımın erken postoperatif plevral drenaj gereksinimini azaltabildiğine ve dolayısıyla hasta konforu ile iyileşme hızına katkı sağlayabileceğine dair bilgi vermiştir.

Minimal invaziv timektominin klinik pratiğe yansıyan en tutarlı avantajlarından biri postoperatif hastanede kalış süresinin kısalmasıdır. Bu bulgu, yalnızca cerrahi insizyonun küçüklüğü ile açıklanamayıp perioperatif fizyoloji, ağrı kontrolü, solunumsal fonksiyonlar ve mobilizasyon süreçlerinin birlikte iyileşmesiyle ilişkilidir. VATS yaklaşımında sternotominin yol açtığı göğüs duvarı instabilitesi ve yaygın kas-iskelet sistemi travması bulunmadığından, postoperatif ağrı düzeyi genellikle daha düşüktür. Bu durum, hastaların erken dönemde mobilize olabilmesini, daha etkin solunum egzersizleri yapabilmesini ve oral alıma daha hızlı geçebilmesini mümkün kılmaktadır (171, 173, 174).

Yuan ve ark. tarafından tek merkezli olarak gerçekleştirilen karşılaştırmalı çalışmada, timoma tanısı ile opere edilen hastalarda VATS ile açık timektomi yaklaşımlarının perioperatif sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada VATS uygulanan hastalarda, açık cerrahiye kıyasla postoperatif göğüs tüpü kalış süresinin ve hastanede yatış süresinin anlamlı derecede daha kısa olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, VATS yaklaşımında sternotomiye bağlı geniş mediastinal diseksiyonun ve göğüs duvarı travmasının olmamasına bağlamıştır. Daha sınırlı doku hasarı ve daha düşük plevral irritasyonun erken postoperatif dönemde sıvı drenajını azalttığını ve toraks tüpünün daha erken çekilebilmesine olanak sağladığını vurgulanmıştır (171).

Benzer şekilde Raza ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada ise, timoma ve/veya MG nedeniyle timektomi uygulanan hastalarda VATS ile median sternotomi yaklaşımları karşılaştırılmıştır. VATS yaklaşımının sternotomiye kıyasla daha az cerrahi erişim travması oluşturduğu, bunun da postoperatif dönemde daha hızlı fonksiyonel toparlanma ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Çalışmada VATS uygulanan hastalarda sternotomi grubuna kıyasla daha düşük postoperatif ağrı düzeyleri, daha iyi korunmuş göğüs duvarı mekaniği ve erken mobilizasyona daha hızlı geçiş eğilimi bildirilmiştir (173).

Erşen ve ark. tarafından neoplastik ve non-neoplastik timus hastalıkları nedeniyle opere edilen hastaları kapsayan karşılaştırmalı çalışmada, VATS ile konvansiyonel açık timektomi yaklaşımlarının kısa dönem klinik sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada VATS uygulanan hastalarda, açık cerrahiye kıyasla postoperatif göğüs tüpü kalış süresinin ve hastanede yatış süresinin anlamlı derecede daha kısa olduğu bildirilmiştir. Bu durum, VATS yaklaşımında daha sınırlı göğüs duvarı travması, interkostal kasların daha az manipülasyonu ve plevral diseksiyon alanının daha kontrollü tutulması ile ilişkilendirilmiştir. Bu teknik avantajların, postoperatif dönemde daha az seröz sızıntı ve daha hızlı plevral iyileşme sağladığı vurgulanmıştır (174).

Bizim çalışmamızda ise taburculuk süresi cerrahi yaklaşımlar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). VATS uygulanan hastalarda ortalama taburculuk süresi 4,56±1,57 gün iken, parsiyel median sternotomi (7,25±2,86 gün) ve total median

sternotomi (8,00±2,98 gün) gruplarında yatış süresi belirgin uzundu. Torakotomi grubunda da VATS'e kıyasla daha uzun yatış izlendi (6,09±1,92 gün).

Timektomi sonrası postoperatif komplikasyon gelişiminin yoğun bakım gereksinimi ve yoğun bakımda kalış süresini uzatmasının en iyi gösterilmiş mekanizmalarından biri, solunumsal komplikasyonlar ve buna bağlı ventilatör destek ihtiyacıdır. MG eşlik eden olgularda postoperatif dönemde solunum kas zayıflığına yatkınlık ve sekresyon yönetimindeki güçlükler, atelektazi/pulmoner enfeksiyon riskini artırarak yakın solunumsal izlem ihtiyacını belirginleştirebilir. Bu klinik çerçeve, timektomi uygulanan MG hastalarında erken ekstübasyon stratejilerini inceleyen Chen ve ark.'nın çalışmasıyla da uyumludur. Bu çalışmada erken ekstübasyonun postoperatif pulmoner enfeksiyon riskini azalttığı ve buna paralel olarak YBÜ'de kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla pulmoner enfeksiyon gibi komplikasyonların gelişmesi, doğal olarak daha uzun yoğun bakım izlemiyle ilişkilendirilmiştir (175).

Benzer biçimde, MG'li hastalarda timektomi sonrası uzamış postoperatif ventilasyon ihtiyacını ele alan Lu ve ark., yüksek riskli olgularda planlı postoperatif ventilatuvar destek ve YBÜ'de izlem gereksinimine dikkat çekmektedir. Yaptıkları çalışmada özellikle solunumsal zafiyet ve ventilasyon ihtiyacının uzamasının klinik olarak YBÜ süresini artıran temel belirleyicilerden biri olduğunu vurgulanmıştır (176).

Timik epitelyal tümör cerrahisinde erken postoperatif sonuçları analiz eden Petroncini ve ark. ise daha geniş veya ek rezeksiyon gerektiren girişimlerde postoperatif komplikasyon insidansının arttığını, buna karşılık minimal invaziv yaklaşımlarda komplikasyonların daha düşük ve postoperatif yatışın daha kısa seyrettiğini bildirmiştir (177).

Bizim çalışmamızda postoperatif komplikasyon gelişiminin taburculuk süresi üzerinde belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Komplikasyon gelişen hastalarda hastanede kalış süresi, komplikasyon gelişmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur (p=0,001). Bu bulgu, timektomi sonrası gelişen komplikasyonların yalnızca geçici morbidite yaratmakla kalmayıp, erken postoperatif iyileşme sürecini doğrudan geciktirdiğini göstermektedir.

Timektomi sonrası postoperatif komplikasyon gelişimi, hastanede kalış süresini uzatan en önemli klinik belirleyicilerden biri olarak kabul edilmektedir. Özellikle pulmoner komplikasyonlar, kardiyak ritim bozuklukları ve plevral komplikasyonlar, postoperatif dönemde ek tedavi ve izlem gereksinimini artırarak taburculuk sürecini geciktirmektedir. MG eşlik eden olgularda ise solunum kas zayıflığına bağlı sekresyon retansiyonu, atelektazi ve pnömoni gelişme eğilimi, iyileşme sürecini daha da uzatabilmektedir.

Di Crescenzo ve ark. tarafından yayımlanan ve timektomi uygulanan hastaları kapsayan çalışmada, postoperatif morbidite profili ayrıntılı olarak analiz edilmiştir. Çalışmada pnömoni ve plevral efüzyon, en sık bildirilen komplikasyonlar arasında yer almıştır. Bu komplikasyonların geliştiği hastalarda hastanede kalış süresinin uzadığı belirtilmiştir. Özellikle pulmoner komplikasyonların ek antibiyotik tedavisi, oksijen desteği ve daha uzun klinik izlem gerektirmesi nedeniyle taburculuğun geciktirdiği vurgulanılmıştır (114).

Timektomi sonrası atriyal fibrilasyon, plevral efüzyon ve uzamış drenaj gereksinimi gibi komplikasyonlar, klinik izlem süresini uzatan diğer önemli faktörlerdir. Petroncini ve ark., timik epitelyal tümör cerrahisi sonrası komplikasyon gelişen hastalarda hastanede kalış süresinin anlamlı şekilde uzadığını, bu uzamanın çoğunlukla plevral ve kardiyopulmoner komplikasyonlardan kaynaklandığını bildirmiştir (177).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak postoperatif komplikasyon gelişiminin taburculuk süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Komplikasyon gelişen hastalarda hastanede kalış süresi, komplikasyon gelişmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur ($p=0,001$). Bu bulgu, timektomi sonrası gelişen komplikasyonların erken postoperatif iyileşme sürecini belirgin biçimde geciktirdiğini ortaya koymuştur.

Timik epitelyal tümörlerde evreleme, cerrahi tedavi stratejisinin belirlenmesi ve prognozun öngörülmesinde merkezi bir role sahiptir. İleri TNM evreleri (özellikle IIIA–IVA), artmış mortalite riski ile ilişkilidir; bunun temel nedeni komşu mediastinal yapıların invazyonu ve/veya plevral-perikardiyal yayılım nedeniyle cerrahi rezeksiyonun daha kompleks hale gelmesi, komplet rezeksiyon olasılığının azalması

ve multimodal tedavi ihtiyacının artmasıdır (178). Cerrahi serilerde TNM evre grupları ile sağkalım sonuçlarının ilişkilendirildiği çalışmalarda da ileri evre hastalık yükünün prognoza olumsuz yansıdığı gösterilmiştir.

Ried ve ark. TNM 9. versiyon evrelemesini cerrahi tedavi görmüş timik malignite olgularında değerlendirirken, TNM evre gruplarının sağkalım/rekürrens temelli sonuçlarla klinik olarak anlamlı biçimde ayrıştığını ve ileri evre hastalık yükünün prognoza olumsuz yansıdığını raporlamıştır (179).

İleri evre timik tümörlerin cerrahi tedavisini analiz eden Markowiak ve ark.'nın çalışması, evre III-IV hastalıkta uzun dönem sağkalımın belirgin biçimde rezeksiyon durumu ile ilişkili olduğunu ve R2 rezeksiyonun sağkalımı anlamlı şekilde kötüleştirdiğini göstermiştir. Bu durum, evrenin ilerledikçe komplet rezeksiyonun zorlaştığının ve prognozun kötüleştiğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir (180).

Tassi ve ark. timik epitelyal tümörlerde evre ile ilişkili sonuçları raporladığı çalışmada, evre ilerledikçe prognozun kötüleştiğini ve özellikle daha ileri hastalık yükünde sonuçların daha olumsuz seyrettiğini göstermiştir (181).

Bizim çalışmamızda TNM 9 evrelemesi ile mortalite arasında güçlü ve anlamlı ilişki saptanması ($p<0,001$) ve eksitus olgularının büyük kısmının özellikle IIIA ve IVA evrelerinde yer alması, literatürde bildirilen bu evre-prognoz ilişkisi ile uyumludur ve ileri evre hastalık yükünün uzun dönem sonuçlara belirgin biçimde yansıdığını düşündürmüştür.

Timik epitelyal tümörlerde cerrahi yaklaşımın mortalite üzerindeki etkisi, literatürde çoğunlukla doğrudan teknik farktan ziyade hasta ve hastalık seçimi üzerinden açıklanmıştır. Minimal invaziv timektomi (özellikle VATS), genellikle erken evre (TNM I-II), sınırlı invazyonu olan ve komplet rezeksiyonun teknik olarak daha kolay sağlanabildiği hastalarda tercih edilirken açık cerrahi yaklaşımlar (sternotomi veya torakotomi) çoğunlukla ileri evre (TNM III-IV), komşu yapılara invazyonu bulunan veya genişletilmiş rezeksiyon gerektiren olgularda uygulanmıştır. Bu nedenle açık cerrahi gruplarında bildirilen mortalite oranlarının daha yüksek olması, çoğu zaman cerrahi tekniğin kendisinden ziyade altta yatan hastalık yükünü yansıtmıştır.

Di Crescenzo ve ark.'nın torakoskopik timektomi çalışmasında, minimal invaziv yaklaşımla opere edilen hastalarda postoperatif morbidite ve erken dönem mortalitenin düşük olduğu fakat açık cerrahinin ise daha ileri hastalık özellikleri taşıyan olgularda uygulandığı belirtilmiştir. VATS yaklaşımının uygun hasta seçimi yapıldığında güvenli olduğu ve erken dönem sonuçlar açısından avantaj sağladığı belirtilmiştir. Bu çalışma, minimal invaziv cerrahinin düşük mortalite ile ilişkisini hasta seçimine dayandırmıştır (114).

Daha güncel ve geniş kapsamlı bir çalışmada Petroncini ve ark., timik epitelyal tümörlerde cerrahi sonuçları analiz etmiştir. Açık cerrahinin çoğunlukla ileri evre, daha agresif biyolojiye sahip hastalarda uygulandığını ve bu grupta mortalite riskinin daha yüksek seyrettiğini bildirmiştir. Bu çalışmada, mortalite ile cerrahi yaklaşım arasındaki ilişkinin büyük ölçüde TNM evresi, invazyon derecesi ve rezeksiyon bütünlüğü (R0/R1/R2) ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (177).

Bizim çalışmamızda cerrahi yaklaşım ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,016). Bu bulgu ile uyumlu biçimde, genişletilmiş rezeksiyon uygulanma durumu da mortalite ile anlamlı ilişki göstermiştir (p=0,013). Eksitus gelişen olguların büyük bölümünde açık cerrahi yaklaşımların, özellikle torakotominin ve buna eşlik eden genişletilmiş rezeksiyonların daha sık uygulandığı görülmüştür. Buna karşılık minimal invaziv yaklaşımla opere edilen hastalarda mortalite oranlarının daha düşük seyretmesi dikkat çekicidir. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, mortalitenin cerrahi teknikten ziyade ileri TNM evreleri, artmış lokal invazyon ve buna bağlı olarak daha geniş cerrahi rezeksiyon gereksinimi olan olgularda yoğunlaştığı anlaşılmıştır.

Timik epitelyal tümörlerde adjuvan tedavi modaliteleri radyoterapi, kemoterapi ve kombine kemoradyoterapi olarak uygulanmakta olup, bu tedavilerin seçimi hastalığın evresi, rezeksiyon bütünlüğü ve biyolojik agresifliğe göre farklılık göstermektedir. Literatürde kombine kemoradyoterapinin çoğunlukla daha ileri TNM evreleri, inkomplet rezeksiyon (R1-R2) veya agresif histolojik alt tipler varlığında tercih edildiği bildirilmektedir. Bu nedenle kemoradyoterapi uygulanan hasta grubu, adjuvan tedavinin diğer formlarına kıyasla başlangıçta daha olumsuz prognostik özellikler taşımaktadır.

Cerrahi sonrası adjuvan tedavi modalitelerini karşılaştıran serilerde, kemoradyoterapi uygulanan hastalarda mortalitenin, yalnız radyoterapi veya kemoterapi alan hastalara göre daha yüksek bildirildiği dikkat çekmektedir. Petroncini ve ark.'nın yaptığı çalışmada timektomi uygulanmış timik epitelyal tümör olgularında postoperatif tedavi yaklaşımları analiz edilmiştir. Kombine kemoradyoterapi alan hastaların, yalnız radyoterapi alan hastalara kıyasla daha ileri evre, inkomplet rezeksiyon ve agresif tümör özellikleri taşıdığını ve bu nedenle sağkalımın ve mortalite sonuçlarının daha kötü seyrettiğini bildirmiştir (177).

Girard'ın yaptığı çalışmada ITMIG tabanlı seriler üzerinden adjuvan tedavi türleri karşılaştırılmıştır. Kemoradyoterapinin çoğunlukla ileri TNM evrelerinde, R1-R2 rezeksiyon veya plevral yayılım varlığında tercih edildiği ve bu nedenle kemoradyoterapi alan hastalarda mortalitenin radyoterapi alanlara kıyasla daha yüksek raporlanmasının beklenen bir durum olduğu belirtilmiştir (178).

Kondo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çok merkezli ITMIG çalışmasında, cerrahi sonrası adjuvan tedavi dağılımı evrelere göre incelenmiştir. Kemoradyoterapi uygulanan hastaların büyük kısmının ileri evre (III-IV) olduğu ve bu grupta uzun dönem sağkalımın daha düşük seyrettiği gösterilmiştir (182).

Bizim çalışmamızda, adjuvan tedavi türleri karşılaştırıldığında, kemoradyoterapi alan hastalarda mortalitenin diğer adjuvan tedavilere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,005$). Eksitus gelişen olguların büyük çoğunluğunun kemoradyoterapi almış olması, bu tedavi modalitesinin uygulandığı hasta grubunun daha ileri evre hastalık, artmış lokal invazyon ve yüksek cerrahi/onkolojik risk profiline sahip olduğunu düşündürmüştür.

Timik epitelyal tümör cerrahisinde uzamış operasyon süresi çoğunlukla ileri TNM evresi, komşu yapılara invazyon, genişletilmiş rezeksiyon gereksinimi ve teknik olarak daha zor cerrahi girişimler ile ilişkilidir. Dolayısıyla timik epitelyal tümör cerrahisi-mortalite ilişkisi dolaylı olarak ele alınmıştır. Literatürde, timektomi serilerinde operasyon süresinin uzamasının artmış doku travması, daha fazla kan kaybı, uzamış anestezi süresi ve postoperatif komplikasyon riskinde artış ile birlikte seyrettiği bildirilmektedir.

Minimal invaziv ve açık cerrahi yaklaşımları karşılaştıran bir çalışmada, özellikle açık cerrahi gerektiren invaziv timoma olgularında operasyon süresinin belirgin şekilde uzadığı ve bunun artmış cerrahi travma ile birlikte seyrettiği gösterilmiştir (183). Çok merkezli timektomi kohortlarında ise uzun operasyon sürelerinin sıklıkla damar, perikard veya akciğer rezeksiyonu gibi kompleks cerrahi girişimlerle ilişkili olduğu ve bu durumun perioperatif riskleri artırarak olumsuz klinik sonuçlara zemin hazırladığı vurgulanmıştır (184). Tseng ve ark.'nın 235 timektomi olgusunu içeren, uzun dönem sonuçları analiz eden çalışmasında ileri evre hastalık, daha agresif tümör biyolojisi ve geniş cerrahi girişim gereksinimi olan olgularda cerrahi sürecin daha kompleks seyrettiği ve bu hasta grubunda uzun dönem sonuçların daha kötü olduğu bildirilmiştir (146). Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, timik epitelyal tümör cerrahisinde operasyon süresi ile mortalite arasındaki ilişkinin doğrudan nedensel bir bağlantıdan ziyade ileri evre hastalık, artmış invazyon ve cerrahi kompleksiteyi yansıtan dolaylı bir ilişki çerçevesinde ele alındığı görülmüştür.

Bizim çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak eksitus gelişen olgularda operasyon süresinin, hayatta kalan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu saptanmıştır (p=0,038). Bu bulgu, mortalitenin operasyon süresinin kendisinden ziyade ileri TNM evresi, artmış lokal invazyon ve buna bağlı olarak genişletilmiş ve teknik olarak daha kompleks cerrahi girişimlerin uygulandığı hasta grubunda yoğunlaştığını düşündürmüştür.

Timik tümör cerrahisi bağlamında yapılan retrospektif analizlerde, açık cerrahi ve kompleks rezeksiyon gerektiren olgular ile daha uzun hastanede kalış sürelerinin ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bunun da genellikle ileri evre hastalık ve artmış perioperatif risk ile örtüştüğü bildirilmektedir. Literatürde minimal invaziv timektomi uygulanan hastalarda hastanede kalış sürelerinin anlamlı şekilde daha kısa olduğu ve bu grubun daha düşük komplikasyon yükü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (185). Ayrıca geniş kohort analizlerinde, ileri evre hastalık ve buna bağlı daha uzun yatış süreleri ile mortalite artışı arasında bir ilişki bulunduğu raporlanmıştır. Bu bulgular, taburculuk süresinin yalnız cerrahi yaklaşımın değil, hastalık şiddeti ve komplikasyon yükünün bir göstergesi olduğunu desteklemektedir (146).

Bizim çalışmamızda, eksitus gelişen olgularda taburculuk süresinin, hayatta kalan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptanmıştır (p=0,045). Bu sonuç, mortalitenin daha çok kompleks cerrahi, ileri evre hastalık ve postoperatif komplikasyon riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın retrospektif tasarımı, veri kalitesinin mevcut kayıtlarla sınırlı olmasına ve bazı klinik değişkenlerin (örneğin komplikasyonların şiddeti veya fonksiyonel durum ölçütleri gibi) standart biçimde değerlendirilememesine yol açmış olabilir. İkinci olarak, çalışma tek merkezli bir deneyimi yansıtmaktadır. Bu durum cerrahi yaklaşım tercihleri, perioperatif bakım protokolleri ve adjuvan tedavi stratejilerinin kurumsal özellikler taşıması nedeniyle sonuçların genellenebilirliğini sınırlayabilir. Uzun zaman dilimini kapsayan hasta serilerinde, cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, görüntüleme yöntemleri ve adjuvan tedavi yaklaşımlarındaki değişiklikler sonuçlar üzerinde potansiyel bir heterojenlik oluşturmuş olabilir.

Bu sınırlılıklara rağmen çalışmanın önemli güçlü yönleri bulunmaktadır. Öncelikle, çalışma uzun bir zaman dilimini kapsayan ve klinik pratiği yansıtan geniş bir timektomi serisine dayanmaktadır. Bu durum timik patolojilerde cerrahi tedavi sonuçlarının gerçek yaşam verileriyle değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Ayrıca cerrahi yaklaşım, TNM evrelemesi, rezeksiyon genişliği, adjuvan tedavi türleri, operasyon süresi ve taburculuk süresi gibi çok sayıda klinik ve cerrahi parametrenin bütüncül bir çerçevede birlikte analiz edilmesi, çalışmanın ayırt edici özelliklerinden biridir. TNM evrelemesi, cerrahi yaklaşım ve genişletilmiş rezeksiyon gibi güncel ve klinik açıdan anlamlı değişkenlerin birlikte ele alınması, çalışmanın güncel literatürle uyumunu ve katkı değerini artırmaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, timus patolojilerinde uygulanan cerrahi tedavilerin sonuçlarını klinik özellikler, cerrahi yaklaşımlar ve postoperatif süreçler açısından bütüncül bir yaklaşımla değerlendirmiştir. Elde edilen bulgular, timik epitelyal tümörlerde mortalitenin tek bir cerrahi veya tedaviye bağlı faktörle açıklanamayacağını, hastalık evresi, tümör invazyonu, cerrahi kompleksite ve postoperatif klinik seyir gibi birden fazla değişkenin birlikte etkisiyle şekillendiğini göstermektedir.

Çalışmamızda ileri TNM evreleri, açık cerrahi yaklaşımlar, genişletilmiş rezeksiyon gereksinimi, adjuvan tedavi ihtiyacı ve uzamış postoperatif izlem süreleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum, söz konusu faktörlerin çoğunlukla daha agresif hastalık biyolojisini ve artmış cerrahi zorluğu yansıttığını düşündürmüştür. Buna karşılık erken evre hastalarda uygulanan minimal invaziv cerrahilerin daha elverişli perioperatif sonuçlarla ilişkili olması, uygun hasta seçiminin ve cerrahi planlamanın önemini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma, timik patolojilerin cerrahi tedavisinde karar verme sürecinin yalnızca cerrahi teknik tercihiyle sınırlı olmaması gerektiğini, aynı zamanda hastalığın evresi, rezeksiyon gereksinimi ve tedavi stratejilerinin birlikte değerlendirilmesinin daha güvenli ve etkin sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayacağını göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Thapa P, Farber DL. The Role of the Thymus in the Immune Response. Thoracic surgery clinics. 2019;29(2):123-31.

2. Mestanova V, Varga I, Adamkov M. Impaired histomorphology might provoke cell cycle regulators alteration in thymus of children with various congenital heart defects. Medical hypotheses. 2020;138:109599.

3. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2010;5(10 Suppl 4):S260-5.

4. Du X, Gao X, Cui J, et al. Clinicopathological Features and Pathogenesis of Thymoma Complicated with Alopecia Areata: A Multicenter, Matched Case Analysis. 2025;17(16):2672.

5. Coco D, Leanza S. Robotic thymectomy: a review of techniques and results. 2023;20(1):36-44.

6. Agrafiotis AC, Berzenji L, Koyen S, et al. Surgical treatment of thymic epithelial tumors: a narrative review. 2024. 2024;8.

7. Solis-Pazmino P, Baiu I, Lincango-Naranjo E, et al. Impact of the Surgical Approach to Thymectomy Upon Complete Stable Remission Rates in Myasthenia Gravis. 2021;97(4):e357-e68.

8. Raja SM, Guptill JT, McConnell A, et al. Perioperative Outcomes of Thymectomy in Myasthenia Gravis: A Thoracic Surgery Database Analysis. The Annals of thoracic surgery. 2022;113(3):904-10.

9. Qian L, Chen X, Huang J, et al. A comparison of three approaches for the treatment of early-stage thymomas: robot-assisted thoracic surgery, video-assisted thoracic surgery, and median sternotomy. Journal of thoracic disease. 2017;9(7):1997-2005.

10. O'Sullivan KE, Kreaden US, Hebert AE, et al. A systematic review of robotic versus open and video assisted thoracoscopic surgery (VATS) approaches for thymectomy. Annals of cardiothoracic surgery. 2019;8(2):174-93.

11. Miyajima M, Watanabe A. Relevance of robotic surgery for thymoma: a narrative review. Mediastinum (Hong Kong, China). 2024;8:29.

12.Lee Y, Samarasinghe Y, Patel J, et al. The short and long-term effects of open vs minimally invasive thymectomy in myasthenia gravis patients: a systematic review and meta-analysis. Surgical endoscopy. 2023;37(5):3321-39.
13.Romano G, Zirafa CC, Ceccarelli I, et al. Robotic thymectomy for thymoma in patients with myasthenia gravis: neurological and oncological outcomes. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2021;60(4):890-5.
14.Alcasid NJ, Vasic I, Brennan PG, et al. The clinical significance of open vs. minimally invasive surgical approaches in the management of thymic epithelial tumors and myasthenia gravis. 2024;Volume 11 - 2024.
15.Kaba E, Özkan B, Kakuturu J, et al. Long term outcomes from the early days of minimally invasive thymoma surgery for Myasthenia Gravis patients: a follow-up of 19 years. 2024;Volume 11 - 2024.
16.Smith A, Cavalli C, Harling L, et al. Impact of the TNM staging system for thymoma. Mediastinum (Hong Kong, China). 2021;5:32.
17.Markowiak T, Hofmann HS, Ried M. Classification and staging of thymoma. Journal of thoracic disease. 2020;12(12):7607-12.
18.Tateishi Y, Horita N, Namkoong H, et al. Postoperative Radiotherapy for Completely Resected Masaoka/Masaoka-Koga Stage II/III Thymoma Improves Overall Survival: An Updated Meta-Analysis of 4746 Patients. Journal of Thoracic Oncology. 2021;16(4):677-85.
19.Kishi N, Matsuo Y. Postoperative radiotherapy for thymic epithelial tumors: a narrative review. Mediastinum (Hong Kong, China). 2024;8:40.
20.Perez YE, Moran CA. The thymus: General concepts on embryology, anatomy, histology and immunohistochemistry. Seminars in Diagnostic Pathology. 2022;39(2):86-91.
21.Varga I, Galfiova P, Mešťanová V, et al. Some aspects of early development of the thymus: embryological basis for ectopic thymus and thymopharyngeal duct cyst. Revista Argentina de Anatómia Cliníca. 2011;3:22-31.
22.Figueiredo M, Zilhão R, Neves H. Thymus Inception: Molecular Network in the Early Stages of Thymus Organogenesis. 2020;21(16):5765.

23.Alcobia I, Gama-Carvalho M, Magalhães L, et al. Thymus-forming potential of the second pharyngeal pouch and its regulation by local mesenchyme in avian embryos. Cell Reports. 2024;43(12).
24.Remien K, Jozsa F, Jan A. Anatomy, Head and Neck, Thymus. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Felix Jozsa declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Arif Jan declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
25.Costa NS, Laor T, Donnelly LF. Superior cervical extension of the thymus: a normal finding that should not be mistaken for a mass. Radiology. 2010;256(1):238-42.
26.Plaza OA, Moreno F. Anatomical variations of the thymus in relation to the left brachiocephalic vein, findings of necropsia. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2018;107:53-5.
27.Wang H, Zúñiga-Pflücker JC. Thymic Microenvironment: Interactions Between Innate Immune Cells and Developing Thymocytes. 2022;Volume 13 - 2022.
28.Ushio A, Matsuda-Lennikov M, Kalle-Youngoue F, et al. Functionally diverse thymic medullary epithelial cells interplay to direct central tolerance. Cell Reports. 2024;43(4).
29.Laan M, Salumets A, Klein A, et al. Post-Aire Medullary Thymic Epithelial Cells and Hassall's Corpuscles as Inducers of Tonic Pro-Inflammatory Microenvironment. 2021;Volume 12 - 2021.
30.Mikušová R, Mešťanová V, Polák Š, et al. What do we know about the structure of human thymic Hassall's corpuscles? A histochemical, immunohistochemical, and electron microscopic study. Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger. 2017;211:140-8.
31.James KD, Jenkinson WE, Anderson G. Non-Epithelial Stromal Cells in Thymus Development and Function. 2021;Volume 12 - 2021.
32.Liang Z, Dong X, Zhang Z, et al. Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact. 2022;21(8):e13671.
33.Thomas R, Wang W, Su D-M. Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging. Immunity & Ageing. 2020;17(1):2.

34.Ashby KM, Hogquist KA. A guide to thymic selection of T cells. Nature Reviews Immunology. 2024;24(2):103-17.
35.Passos GA, Speck-Hernandez CA, Assis AF, et al. Update on Aire and thymic negative selection. 2018;153(1):10-20.
36.Takaba H, Takayanagi H. The Mechanisms of T Cell Selection in the Thymus. Trends in Immunology. 2017;38(11):805-16.
37.Tao Z, Jiang Y, Xia S. Regulation of thymic T regulatory cell differentiation by TECs in health and disease. 2021;94(4):e13094.
38.Takaba H, Morishita Y, Tomofuji Y, et al. Fezf2 Orchestrates a Thymic Program of Self-Antigen Expression for Immune Tolerance. Cell. 2015;163(4):975-87.
39.Benlaribi R, Gou Q, Takaba H. Thymic self-antigen expression for immune tolerance and surveillance. Inflammation and Regeneration. 2022;42(1):28.
40.Gentili F, Pelini V, Lucii G, et al. Update in diagnostic imaging of the thymus and anterior mediastinal masses. Gland surgery. 2019;8(Suppl 3):S188-s207.
41.Gerber TS, Porubsky S. Benign lesions of the mediastinum. 2024;84(1):183-95.
42.Oramas DM, Moran CA. Thymoma: Histologically a heterogenous group of tumors. Seminars in Diagnostic Pathology. 2022;39(2):99-104.
43.von der Thüsen J. Thymic epithelial tumours: histopathological classification and differential diagnosis. 2024;84(1):196-215.
44.Chen P, Wang Y-P, Mou D-l, et al. Pathological Findings in Myasthenia Gravis Patients with Thymic Hyperplasia and Thymoma. Pathology & Oncology Research. 2018;24(1):67-74.
45.Varma V, Alabousi A, Burute N, et al. Thymic masses and mimics in adults: review of common and uncommon pathologies. Clinical Imaging. 2021;77:98-110.
46.Özdemir Ö. Anterior mediastinal masses and thymic cysts. World journal of clinical cases. 2025;13(4):95035.
47.Yusuf Mohamud MF, Ahmed MA, Ali IH. Extensive mediastinal thymolipoma mimicking pulmonary edema. Journal of surgical case reports. 2020;2020(4):rjaa080.
48.Shrivastava T, Ntiamoah P. Rare cause of large anterior mediastinal mass--Thymolipoma. Radiology case reports. 2020;15(9):1538-40.
49.Amălinei C, Grigoraş A, Balan RA, et al. Thymolipoma - the frontier between hamartoma and neoplasia? Rom J Morphol Embryol. 2021;62(3):651-61.

50.Moran CA, Rosado-de-Christenson M, Suster S. Thymolipoma: clinicopathologic review of 33 cases. Mod Pathol. 1995;8(7):741-4.
51.Alghamdi ZM, Othman SA, Abdelmotaleb MS, et al. Thymolipomatous myasthenia gravis outcomes following thymectomy: a systematic review. Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2021;34(4):584-9.
52.Shahrzad M, Le TSM, Silva M, et al. Anterior Mediastinal Masses. 2014;203(2):W128-W38.
53.Othman SA, AlFrayyan OY, AlGhamdi ZM, et al. Thymolipoma Association with Myasthenia Gravis: Case Report. The American journal of case reports. 2020;21:e923989.
54.Den Bakker MA, Oosterhuis JW. Tumours and tumour-like conditions of the thymus other than thymoma; a practical approach. 2009;54(1):69-89.
55.Le Panse R, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, et al. Thymic remodeling associated with hyperplasia in myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010;43(5-6):401-12.
56.Hidalgo Y, Núñez S, Fuenzalida MJ, et al. Thymic B Cells Promote Germinal Center-Like Structures and the Expansion of Follicular Helper T Cells in Lupus-Prone Mice. 2020;Volume 11 - 2020.
57.Ohe R, Yang S, Yamashita D, et al. Pathogenesis of follicular thymic hyperplasia associated with rheumatoid arthritis. 2022;72(4):252-60.
58.Porubsky S, Popovic ZV, Badve S, et al. Thymic Hyperplasia with Lymphoepithelial Sialadenitis (LESA)-Like Features: Strong Association with Lymphomas and Non-Myasthenic Autoimmune Diseases. 2021;13(2):315.
59.Alqaidy D. Thymoma: An Overview. 2023;13(18):2982.
60.Sperling B, Marschall J, Kennedy R, et al. Thymoma: a review of the clinical and pathological findings in 65 cases. Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie. 2003;46(1):37-42.
61.Marx A, Belharazem D, Lee D-H, et al. Molecular pathology of thymomas: implications for diagnosis and therapy. Virchows Archiv. 2021;478(1):101-10.
62.den Bakker MA, Roden AC, Marx A, et al. Histologic Classification of Thymoma: A Practical Guide for Routine Cases. Journal of Thoracic Oncology. 2014;9(9, Supplement 2):S125-S30.

63.Weissferdt A, Kalhor N, Bishop JA, et al. Thymoma: a clinicopathological correlation of 1470 cases. Human pathology. 2018;73:7-15.
64.Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. 1985;55(5):1074-86.
65.Suster S, Moran CA. Thymoma, Atypical Thymoma, and Thymic Carcinoma: A Novel Conceptual Approach to the Classification of Thymic Epithelial Neoplasms. American journal of clinical pathology. 1999;111(6):826-33.
66.Marx A, Ströbel P, Badve SS, et al. ITMIG Consensus Statement on the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Definitions, Histological Criteria, and Reporting. Journal of Thoracic Oncology. 2014;9(5):596-611.
67.Suster S, Moran CA. Histologic Classification of Thymoma: The World Health Organization and Beyond. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2008;22(3):381-92.
68.Nakagawa K, Asamura H, Matsuno Y, et al. Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2003;126(4):1134-40.
69.Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, et al. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. The Annals of thoracic surgery. 2004;77(4):1183-8.
70.Chen G, Marx A, Wen-Hu C, et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors. 2002;95(2):420-9.
71.Suster S, Moran CA. Micronodular thymoma with lymphoid B-cell hyperplasia: clinicopathologic and immunohistochemical study of eighteen cases of a distinctive morphologic variant of thymic epithelial neoplasm. The American journal of surgical pathology. 1999;23(8):955-62.
72.Alqaidy D, Moran CA. Thymic Carcinoma: A Review. 2022;Volume 12 - 2022.
73.Kwon A-Y, Han J, Chu J, et al. Histologic characteristics of thymic adenocarcinomas: Clinicopathologic study of a nine-case series and a review of the literature. Pathology - Research and Practice. 2017;213(2):106-12.
74.Chalabreysse L, Etienne-Mastroianni B, Adeleine P, et al. Thymic carcinoma: a clinicopathological and immunohistological study of 19 cases. 2004;44(4):367-74.

75.Miyamoto K, Acoba JD. Thymomas and thymic carcinomas: a review on pathology, presentation, staging, treatment, and novel systemic therapies.
76.Ogawa K, Toita T, Uno T, et al. Treatment and prognosis of thymic carcinoma. 2002;94(12):3115-9.
77.Roden AC, Yi ES, Cassivi SD, et al. Clinicopathological features of thymic carcinomas and the impact of histopathological agreement on prognostical studies†. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2012;43(6):1131-9.
78.Fang W, Filosso PL, Roden AC, et al. Clinicopathological features and current treatment outcomes of neuroendocrine thymic tumours. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2020;59(5):1004-13.
79.Filosso PL, Ruffini E, Solidoro P, et al. Neuroendocrine tumors of the thymus. Journal of thoracic disease. 2017;9(Suppl 15):S1484-s90.
80.Ose N, Maeda H, Inoue M, et al. Results of treatment for thymic neuroendocrine tumours: multicentre clinicopathological study†. Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2017;26(1):18-24.
81.Ahn S, Lee JJ, Ha SY, et al. Clinicopathological analysis of 21 thymic neuroendocrine tumors. Korean journal of pathology. 2012;46(3):221-5.
82.Bakhos CT, Salami AC, Kaiser LR, et al. Thymic Neuroendocrine Tumors and Thymic Carcinoma: Demographics, Treatment, and Survival. 2020;15(5):468-74.
83.de Montpréville VT, Macchiarini P, Dulmet E. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid): A clinicopathologic study of fourteen cases. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1996;111(1):134-41.
84.Öberg K, Hellman P, Ferolla P, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. 2012;23:vii120-vii3.
85.Lee GD, Kim HR, Choi SH, et al. Prognostic stratification of thymic epithelial tumors based on both Masaoka-Koga stage and WHO classification systems. Journal of thoracic disease. 2016;8(5):901-10.
86.Ahmad U. The eighth edition TNM stage classification for thymic tumors: What do I need to know? The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2021;161(4):1524-9.

87.Chiappetta M, Lococo F, Pogliani L, et al. Masaoka-Koga and TNM Staging System in Thymic Epithelial Tumors: Prognostic Comparison and the Role of the Number of Involved Structures. 2021;13(21):5254.
88.Detterbeck F, Ruffini E. Updates on the Version 9 American Joint Committee on Cancer Staging System for Thymic Malignancies. Annals of surgical oncology. 2025;32(10):7108-11.
89.Sorin V, Kirshenboim Z, Klug M, et al. The Ninth Edition TNM Staging Classification for Thymic Epithelial Tumors. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. 2024;45(6):420-9.
90.Klug M, Kirshenboim Z, Truong MT, et al. The Ninth Edition TNM Staging System for Thymic Epithelial Tumors: A Comprehensive Review. 2025;7(5):e250144.
91.Riely GJ, Wood DE, Loo BW, et al. Thymomas and Thymic Carcinomas, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology %J Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2025;23(6):255-69.
92.Dias e Silva D, Miyamura BV, Mambetsariev I, et al. Current Clinical Paradigm and Therapeutic Advancements in Thymic Malignancies: A Narrative Review. 2025;17(22):3622.
93.Pavese V, Carfì FM, Capelletto E, et al. Therapeutic management of patients with advanced thymic malignancies: A review for clinicians. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2025;204:108554.
94.Tartarone A, Lerose R, Lettini AR, et al. Current Treatment Approaches for Thymic Epithelial Tumors. 2023;13(5):1170.
95.Kuhn E, Pescia C, Mendogni P, et al. Thymic Epithelial Tumors: An Evolving Field. 2023;13(2):314.
96.Tateo V, Manuzzi L, De Giglio A, et al. Immunobiology of Thymic Epithelial Tumors: Implications for Immunotherapy with Immune Checkpoint Inhibitors. 2020;21(23):9056.
97.Perrino M, Cordua N, De Vincenzo F, et al. Thymic Epithelial Tumor and Immune System: The Role of Immunotherapy. 2023;15(23):5574.
98.Fatima J, Pietro De Placido M, Imran H, et al. Management of Autoimmune Conditions Associated With Thymic Epithelial Tumors. 2025.

99.Guerrera F, Falcoz PE, Moser B, et al. Thymomectomy plus total thymectomy versus simple thymomectomy for early-stage thymoma without myasthenia gravis: a European Society of Thoracic Surgeons Thymic Working Group Study. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2021;60(4):881-7.

100. Comacchio GM, Marulli G, Mammana M, et al. Surgical Decision Making: Thymoma and Myasthenia Gravis. Thoracic surgery clinics. 2019;29(2):203-13.

101. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. 2016;375(6):511-22.

102. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021;96(3):114-22.

103. Evoli A, Meacci E. An update on thymectomy in myasthenia gravis. Expert Review of Neurotherapeutics. 2019;19(9):823-33.

104. Cata JP, Lasala JD, Williams W, et al. Myasthenia Gravis and Thymoma Surgery: A Clinical Update for the Cardiothoracic Anesthesiologist. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2019;33(9):2537-45.

105. Krucylak PE, Naunheim KS. Preoperative Preparation and Anesthetic Management of Patients With Myasthenia Gravis. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1999;11(1):47-53.

106. Reis TA, Cataneo DC, Cataneo AJM. Clinical usefulness of prethymectomy plasmapheresis in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2019;29(6):867-75.

107. Ipe TS, Davis AR, Raval JS. Therapeutic Plasma Exchange in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Comparative Evidence. 2021;Volume 12 - 2021.

108. Gamez J, Salvadó M, Carmona F, et al. Intravenous immunoglobulin to prevent myasthenic crisis after thymectomy and other procedures can be omitted in patients with well-controlled myasthenia gravis. 2019;12:1756286419864497.

109. Datt V, Tempe DK, Singh B, et al. Anesthetic management of patient with myasthenia gravis and uncontrolled hyperthyroidism for thymectomy. 2010;13(1):49-52.

110. Shlugman D. Perioperative Management for Thymectomy. In: Anastasiadis K, Ratnatunga C, editors. The Thymus Gland: Diagnosis and Surgical Management. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 85-9.

111. Pêgo-Fernandes PM, de Campos JR, Jatene FB, et al. Thymectomy by partial sternotomy for the treatment of myasthenia gravis. The Annals of thoracic surgery. 2002;74(1):204-8.

112. Paul S, Lee PC, Altorki NK, et al. Partial upper sternotomy for anterosuperior mediastinal surgery: an institutional experience. Annals of surgical oncology. 2009;16(4):1039-42.

113. Zhang Y, Lin D, Aramini B, et al. Thymoma and Thymic Carcinoma: Surgical Resection and Multidisciplinary Treatment. 2023;15(7):1953.

114. Di Crescenzo VG, Napolitano F, Panico C, et al. Surgical approach in thymectomy: Our experience and review of the literature. International journal of surgery case reports. 2017;39:19-24.

115. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. The Annals of thoracic surgery. 2004;77(5):1860-9.

116. Shen C, Li J, Li J, et al. Robot-assisted thoracic surgery versus video-assisted thoracic surgery for treatment of patients with thymoma: A systematic review and meta-analysis. 2022;13(2):151-61.

117. Xu H, Liu D, Li Y, et al. The Outcomes of Subxiphoid Thoracoscopic Versus Video-Assisted Thoracic Surgery for Thymic Diseases. 2020;30(5):508-13.

118. Sonett JR, Jaretzki III A. Thymectomy for Nonthymomatous Myasthenia Gravis. 2008;1132(1):315-28.

119. Papadimas E, Tan YK, Luo H, et al. Partial Versus Complete Thymectomy in Non-Myasthenic Patients With Thymoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. Heart, Lung and Circulation. 2022;31(1):59-68.

120. Aydin Y, Ulas AB, Mutlu V, et al. Thymectomy in Myasthenia Gravis. The Eurasian journal of medicine. 2017;49(1):48-52.

121. Jaretzki III A, Penn AS, Younger DS, et al. “Maximal” thymectomy for myasthenia gravis: results. 1988;95(5):747-57.

122. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended Thymectomy for Myasthenia Gravis Patients: A 20-Year Review. The Annals of thoracic surgery. 1996;62(3):853-9.

123. Zucali PA, De Vincenzo F, Perrino M, et al. Systemic treatments for thymic tumors: a narrative review. Mediastinum (Hong Kong, China). 2021;5:24.

124. Muto Y, Okuma Y. Therapeutic options in thymomas and thymic carcinomas. Expert Review of Anticancer Therapy. 2022;22(4):401-13.

125. Girard N, Mornex F, Van Houtte P, et al. Thymoma: A Focus on Current Therapeutic Management. Journal of Thoracic Oncology. 2009;4(1):119-26.

126. Petat A, Dansin E, Calcagno F, et al. Treatment strategies for thymic carcinoma in a real-life setting. Insights from the RYTHMIC network. European Journal of Cancer. 2022;162:118-27.

127. Chen P, Bao F, Pompeo E, et al. Summary of the best evidence for the prevention and management of myasthenic crisis after thymectomy. Gland surgery. 2024;13(4):540-51.

128. Al-Bulushi A, Al Salmi I, Al Rahbi F, et al. The role of thymectomy in myasthenia gravis: A programmatic approach to thymectomy and perioperative management of myasthenia gravis. Asian Journal of Surgery. 2021;44(6):819-28.

129. Salahoru P, Grigorescu C, Hinganu MV, et al. Thymus Surgery Prospectives and Perspectives in Myasthenia Gravis. 2024;14(3):241.

130. Su C, Su Y, Chou C-W, et al. Intravenous flurbiprofen for post-thymectomy pain relief in patients with myasthenia gravis. Journal of Cardiothoracic Surgery. 2012;7(1):98.

131. Neuman A, Hendrix JM, Granlund B. Anesthesia for Patients With Myasthenia Gravis. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Joseph Maxwell Hendrix declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Brianna Granlund declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

132. Sheikh S, Alvi U, Soliven B, et al. Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update. Journal of clinical medicine. 2021;10(7).

133. Lal J, Bansal T. Myasthenia gravis: Anaesthetic implications and considerations-a report of two cases. Cumhuriyet Medical Journal.38(3):219-22.

134. Madenci AL, Li GZ, Weil BR, et al. The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: a systematic review. Pediatric Surgery International. 2017;33(6):683-94.

135. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2012;56(1):17-22.

136. Missel M, Petersen RH, Secher EL, et al. Challenges navigating thymectomy with myasthenia gravis: A qualitative study of patient treatment experiences. Applied Nursing Research. 2025;83:151961.

137. Geng Y, Zhang H, Wang Y. Risk factors of myasthenia crisis after thymectomy among myasthenia gravis patients: A meta-analysis. Medicine. 2020;99(1).

138. Waheed W, Bacopulos A, Seyam M, et al. Physiological and pathological roles of the thymus and value of thymectomy in myasthenia gravis: a narrative review. Mediastinum (Hong Kong, China). 2024;8:31.

139. Abdellateef A, Keshta M, Elsorogy H, et al. Perioperative complications of the right multiport thoracoscopic thymectomy in patients with myasthenia gravis, safeguards, and pitfalls. The Cardiothoracic Surgeon. 2025;33(1):22.

140. Alshaikh JT, Amdur R, Sidawy A, et al. Thymectomy is safe for myasthenia gravis patients: Analysis of the NSQIP database. 2016;53(3):370-4.

141. Jęczmyk A, Krych S, Jekiełek M, et al. Wound Healing Complications After Sternotomy—Causes, Prevention, and Treatment—A New Look at an Old Problem. 2024;13(23):7431.

142. Baraka A. Anesthesia and Critical Care Of Thymectomy for Myasthenia Gravis. Chest Surgery Clinics of North America. 2001;11(2):337-61.

143. Jiang Y-G, Ma M-Y, Wu J-J, et al. Prognostic factors in patients with thymoma who underwent surgery. World journal of surgical oncology. 2023;21(1):203.

144. Alothaimeen HS, Memon MA. Treatment Outcome and Prognostic Factors of Malignant Thymoma - A Single Institution Experience. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2020;21(3):653-61.

145. Kamata S, Ishida I, Suzuki Y, et al. Single-center evaluation of prognostic factors for thymoma treated by surgery: a retrospective study. Journal of Cardiothoracic Surgery. 2021;16(1):8.

146. Tseng Y-C, Tseng Y-H, Kao H-L, et al. Long term oncological outcome of thymoma and thymic carcinoma – an analysis of 235 cases from a single institution. PloS one. 2017;12(6):e0179527.

147. Jackson MW, Palma DA, Camidge DR, et al. The Impact of Postoperative Radiotherapy for Thymoma and Thymic Carcinoma. Journal of Thoracic Oncology. 2017;12(4):734-44.

148. Chiappetta M, Grossi U, Sperduti I, et al. Which Is the Best Treatment in Recurrent Thymoma? A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021;13(7):1559.

149. Zhao K, Liu Y, Jing M, et al. Long-term prognosis in patients with thymoma combined with myasthenia gravis: a propensity score-matching analysis. 2024;Volume 11 - 2024.

150. Hemmati HR, Memarian MJIP. Thymoma; clinical presentations, pathology, and prognostic factors–a surgery point of view. 2023;10(2):e40581-e.

151. Agatsuma H, Yoshida K, Yoshino I, et al. Video-Assisted Thoracic Surgery Thymectomy Versus Sternotomy Thymectomy in Patients With Thymoma. The Annals of thoracic surgery. 2017;104(3):1047-53.

152. Rusidanmu A, Feng M, Xu J, et al. Trans-sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for early-stage thymoma patients: a meta-analysis. 2020. 2020;9(2):342-51.

153. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, et al. Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European society of thoracic surgeons database. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2014;9(4):541-8.

154. Weis CA, Yao X, Deng Y, et al. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(2):367-72.

155. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. Journal of autoimmunity. 2014;52:90-100.

156. Araki T, Sholl LM, Gerbaudo VH, et al. Imaging characteristics of pathologically proven thymic hyperplasia: identifying features that can differentiate true from lymphoid hyperplasia. AJR American journal of roentgenology. 2014;202(3):471-8.

157. Sikorski PM, Kaminski HJ, Kusner LL. Thymic hyperplasia in myasthenia gravis: a narrative review. Mediastinum (Hong Kong, China). 2025;9:17.

158. Truffault F, Auger L, Dragin N, et al. Comparison of juvenile and adult myasthenia gravis in a French cohort with focus on thymic histology. Scientific reports. 2024;14(1):13955.

159. Marx A, Müller-Hermelink HK, Ströbel P. The role of thymomas in the development of myasthenia gravis. Annals of the New York Academy of Sciences. 2003;998:223-36.

160. Berrih-Aknin S. Role of the thymus in autoimmune myasthenia gravis. 2016;7(3):226-37.

161. Truffault F, de Montpreville V, Eymard B, et al. Thymic Germinal Centers and Corticosteroids in Myasthenia Gravis: an Immunopathological Study in 1035 Cases and a Critical Review. Clinical reviews in allergy & immunology. 2017;52(1):108-24.

162. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. Cancer. 2002;94(3):624-32.

163. Nakagawa K, Asamura H, Matsuno Y, et al. Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2003;126(4):1134-40.

164. Marx A, Willcox N, Leite MI, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010;43(5-6):413-27.

165. Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. Autoimmune diseases. 2011;2011:474512.

166. Kaminski HJ, Sikorski P, Coronel SI, et al. Myasthenia gravis: the future is here. The Journal of clinical investigation. 2024;134(12).

167. Xie A, Tjahjono R, Phan K, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: a systematic review. Annals of cardiothoracic surgery. 2015;4(6):495-508.

168. Friedant AJ, Handorf EA, Su S, et al. Minimally Invasive versus Open Thymectomy for Thymic Malignancies: Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(1):30-8.

169. Hess NR, Sarkaria IS, Pennathur A, et al. Minimally invasive versus open thymectomy: a systematic review of surgical techniques, patient demographics, and perioperative outcomes. 2016. 2016;5(1):1-9.

170. Castillo-Larios R, Hernandez-Rojas D, Spaulding AC, et al. Assessment of length of stay and cost of minimally invasive versus open thymectomies in patients with myasthenia gravis in Florida. Gland surgery. 2022;11(6):957-62.

171. Yuan ZY, Cheng GY, Sun KL, et al. Comparative study of video-assisted thoracic surgery versus open thymectomy for thymoma in one single center. Journal of thoracic disease. 2014;6(6):726-33.

172. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, et al. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2016;17(6):836-44.

173. Raza A, Woo E. Video-assisted thoracoscopic surgery versus sternotomy in thymectomy for thymoma and myasthenia gravis. Annals of cardiothoracic surgery. 2016;5(1):33-7.

174. Erşen E, Kılıç B, Kara HV, et al. Comparative study of video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma and myasthenia gravis. Wideochirurgia i inne techniki maloinwazyjne = Videosurgery and other miniinvasive techniques. 2018;13(3):376-82.

175. Chen L, Xie W, Zheng D, et al. Early extubation after thymectomy is good for the patients with myasthenia gravis. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2019;40(10):2125-32.

176. Lu W, Yu T, Longhini F, et al. Preoperative risk factors for prolonged postoperative ventilation following thymectomy in myasthenia gravis. International journal of clinical and experimental medicine. 2015;8(8):13990-6.

177. Petroncini M, Solli P, Brandolini J, et al. Early Postoperative Results after Thymectomy for Thymic Cancer: A Single-Institution Experience. World journal of surgery. 2023;47(8):1978-85.
178. Girard N. Thymic tumors: impact of the TNM for medical oncologists: extended abstract. Mediastinum (Hong Kong, China). 2022;6.
179. Ried M, Eicher MM, Neu R, et al. Evaluation of the new TNM-staging system for thymic malignancies: impact on indication and survival. World journal of surgical oncology. 2017;15(1):214.
180. Markowiak T, Ansari MKA, Neu R, et al. Evaluation of Surgical Therapy in Advanced Thymic Tumors. Cancers. 2021;13(18).
181. Tassi V, Vannucci J, Ceccarelli S, et al. Stage-related outcome for thymic epithelial tumours. BMC Surgery. 2019;18(1):114.
182. Kondo K, Van Schil P, Detterbeck FC, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposals for the N and M Components for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. Journal of Thoracic Oncology. 2014;9(9):S81-S7.
183. Toker A. Standardized definitions and policies of minimally invasive thymoma resection. Annals of cardiothoracic surgery. 2015;4(6):535-9.
184. Burt BM, Yao X, Shrager J, et al. Determinants of Complete Resection of Thymoma by Minimally Invasive and Open Thymectomy: Analysis of an International Registry. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2017;12(1):129-36.
185. Na KJ, Park S, Park IK, et al. AB010. OA02.01: Comparison of factors affecting length of stay after surgery for thymic tumors: minimally invasive vs. open surgeries. 2018. 2018;2.