

Çukurova Üniversitesi

# SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Çukurova University Journal of Health Sciences



Cilt: 18

Sayı: 1

Yıl: 2000

ISSN 1300 - 4719

Çukurova Üniversitesi

# SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Çukurova University Journal of Health Sciences



**CİLT:18**

**SAYI:1**

**YIL:2003**

**ISSN 1300-4719**

## EDİTÖR

Prof.Dr.Nuran ÖĞÜLENER

## EDİTÖR YARDIMCILARI

Prof.Dr.Ufuk METE

Prof.Dr.Handan ZEREN

Prof.Dr.Tamer TETİKER

Prof.Dr.Fügen YARKIN

Prof.Dr.Osman DEMİRHAN

Prof.Dr.Gülhal BOZKIR

Doç.Dr.Emin ESEN

Doç.Dr.Emine BABAR MELIKOV

## SAHİBİ

Ç.U. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adına

Prof.Dr.Sait POLAT

Müdür

DÖRT AYDA BİR ÇIKAR

## YAZIŞMA ADRESİ:

Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Yayın ve Dökümantasyon

Kurulu Başkanlığı

"Sağlık Bilimleri Dergisi"

01330 Balcalı-ADANA

e.mail: [saqbile@mail.cu.edu.tr](mailto:saqbile@mail.cu.edu.tr)

**EDİTÖR**  
Nuran ÖGÜLENER

**EDİTÖR YARDIMCILARI**

Ufuk METE  
Handan ZEREN  
Tamer TETİKER  
Fügen YARKIN  
Emin ESEN  
Osman DEMİRHAN  
Gülhal BOZKIR  
Emine BABAR MELİKOV

**YAZI İNCELEME KURULU(\*)**

Aynur ACAR  
Caner AÇIKADA  
Işık AKGÜN  
Ayşe AKIN  
Atilla AKKOÇLU  
Tekin AKPOLAT  
Fahrettin AKSEL  
Doğan AKŞİT  
Ekrem AKTAŞ  
Firdevs AKTAŞ  
Fadil AKYOL  
Gülseren ARAZ  
Mehmet AVCI  
Cengiz BAÇA  
Ali BAKI  
Nurettin BAŞARAN  
İrfan BATAT  
Can BAYDİNÇ  
Kemal BAYSAL  
Kadir BİBEROĞLU  
Tufan BILGIN  
Erhan BİLİR  
Cengiz BOYCU  
Yurdagül CANBERK  
Peyamı CİNAZ  
Peruze ÇELENK  
Oguz ÇETİNKALE  
Hasan ÇOLAK  
Atınç ÇOLTU  
Hakkı DALÇIK  
Nilgün DALDAL  
Alp DEMIRELLER  
Necdet DOĞAN

Eker DOĞANAFŞARGIL  
Hatice DURAK  
Fitnat DINGER  
Nuran ELMACI  
Ayhan ENACAR  
Hüseyin ENDOĞRU  
Yıldız ERHAN  
Raif ERIŞEN  
Ahmet GÖĞÜŞ  
Süleyman GÖRPELİOĞLU  
Sevgi GÖZDAŞOĞLU  
Mustafa GÜLEÇ  
Gülay GÜLLÜLÜ  
Saadet GÜMUŞLU  
Nimet GÜNDOĞAN  
Hikmet Günay GÜNDOĞAN  
Orhan GÜVEN  
Bilge GÖNÜL  
Vedat HAMURYUDAN  
Savaş HATİPOĞLU  
Pekçan HIRGAN  
Süleyha HİLMİOĞLU  
Sami HİZMETLİ  
Ramazan KAHVECI  
Beki KAN  
Giray KARALEŞLİ  
Mustafa KARACAGIL  
Aydanur KARGI  
Hilmi KANSU  
Kamer KILIÇ  
Burhan KIRAN  
Mehmet KIYAN  
Fusun Öztürk KUTER

İrfan KUTLAR  
Turgut KÖKSEL  
Hülya KÖPRÜLÜ  
Güven LÜLECI  
Aydın Eren MEMİŞOĞLU  
Oktay MUTAF  
Rüstem NURTEN  
Rahime NOHUTÇU  
Taner ONAT  
Fahrettin OKSEL  
Nezihi OYGUR  
Kemal ÖDEV  
Yaman ORS  
Ahmet ÖZBİLGİN  
Gönen ÖZCAN  
Kazım ÖZDAMAR  
Servet ÖZGÜR  
Baria ÖZTAŞ  
Süleyman ÖZYALÇIN  
Serpil SALAÇIN  
Yıldız SARAÇLAR  
Işık SAYIN  
Gülendame SAYGI  
Kadir SÜMBÜLOĞLU  
Bülent SÜMERKAN  
Vesile SEPİCI  
Erdal ŞAHİN  
İzzet ŞAHİN  
Mehmet ŞEN  
Hakan ŞENTÜRK  
Halit ŞİMŞEK  
Ferda TAŞAR  
Ferhan TEZCAN

Belma TURAN  
Uğur Tarık TURAÇLAR  
Murat TURGAY  
Emel TÜMBAY  
Kamil TOKER  
Şemsettin USTAÇELEBI  
Halis ÜNLÜ

İlhami ÜNLÜOĞLU  
Necdet ÜNÜVAR  
Rana VAROL  
Feridun VURAL  
Faruk YAĞCI  
Mehmet YILDIRIM  
Nilgün YILDIRIM

Örtgün YILDIRIM  
Nurşen YORDAM  
Ayşen YÜCEL

---

(\*) Çukurova Üniversitesi Öğretim Üyeleri Yazı İnceleme Kurulumuzun doğal üyeleridir.

## YAZARLARA AÇIKLAMA

1. "Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi" Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünün yayın organıdır. Dergide; özgün araştırma, olgu sunumları, ön çalışma, teknik not, editöre mektup, Yüksek Lisans ve Doktora tez özetleri, kitap özetleri ve Enstitü haberleri Türkçe veya İngilizce yayımlanır.

2. Dergi dört ayda bir çıkar ve üç sayıda tamamlanır.

3. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, bir başka dergide yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'nde yayınlanan yazıların telif hakkı dergiye ait olup başka bir yerde yayınlanamaz.

4. Orijinal yazılar 15, kısa deneysel raporlar 5 daktilo sayfasını geçmeyecek şekilde derlenmelidir. Metin A4 (fotokopi) kağıdının bir yüzüne, iki aralıkla IBM uyumlu bir bilgisayarda (tercihen Microsoft Word programı ile) Arial 11 boyut büyüklüğünde yazılmalı, sol ve sağda 2,5, üst ve altta 3'er cm boşluk bırakılmalıdır. Yazılar dört nüsha olarak (ve ayrıca disket veya internet ile .doc ve grafik file'ları olarak) gönderilmelidir.

5. Yabancı dilde yazılan makaleler için Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar sözcükler yer almalıdır.

6. Yayınlanan yazıların sorumluluğu yazarlara aittir.

### 1. Başlık:

- \* Başlık : Kısa ve öz olmalı
- \* Kısaltılmış başlık (ayrıca yazılmalı).
- \* Yazarlar ve çalışmanın yapıldığı merkez, dergiye gönderildiği tarih.

### 2. Özetler:

- \* Türkçe özet.
- \* Türkçe anahtar sözcükler.
- \* Çalışmanın İngilizce başlığı ve İngilizce özeti (abstract).
- \* İngilizce anahtar sözcükler (Key words).

Anahtar sözcük sayısı beşi geçmemelidir. Türkçe ve İngilizce özetler, en az 100, en fazla 150

sözcükten oluşmalı ve aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- \* Çalışmanın amacı.
- \* Kullanılan gereçler ve uygulanan yöntemler.
- \* Bulgular.
- \* Sonuç.

### 3. Ana Metin:

Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Sonuç.

\* Kaynaklar: Metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, üst indis şekilde gösterilmeli ve kaynaklar bölümünde bu numaraya göre sıralanmalıdır. Kaynak vermede "Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü TEZ YAZIM KLAVUZU" nda belirtilen kurallar geçerlidir (Bkz. <http://sbe.cu.edu.tr/>).

\* Kaynaklarda tüm yazarlar belirtilir, fakat yazar sayısı ikiden çok ise metin içinde ilk yazardan sonra "ve ark veya et al" şeklinde kısaltma yapılır.

\* Kaynak kısaltmalarında Index Medicus kuralları uygulanır, bu kuralların söz konusu olmadığı durumlarda derginin tam adı yazılır.

### ÖRNEKLER:

Makale:

Butterworth JF, Lief PA, Strichartz GR, Pot C. The pH-dependent local anesthetic activity of diethyl minoethanol. *Anesthesiology*, 1988; 68:501-506.

Kitap:

Klug WS, Cumming MR. *Concepts of Genetics*. 4th Ed., New York: Macmillan Publishing Company, 1994.

Kitabın bir bölümü veya sayfa aralığı:

Ater MD. Bone marrow failure. In: Norton D, Oski F, eds. *Hematology of Infancy of Childhood*. Tokyo: Saunders Co, 1987:159-241.

Ackerman E, Ellis LBM, Williams LE. *Biophysical Science*. 2<sup>th</sup> Ed., New Jersey: Prentice Hall Inc, 1979: 26-47.

\* Şekil ve resimler: Fazla şekil ve resimden kaçınılmalı, bütün resim ve şekiller şekil, tablolar ise çizelge olarak adlandırılmalıdır.

\* Şekiller, siyah mürekkep ile parlak ve beyaz kağıda çizilmeli veya fotokopi kağıdına laser printerde basılmalı ve kıvrılmadan postalanmalıdır. Resimler ve şekiller, kağıtlara yapıştırılmayıp arkalarına, ait olduğu makale, yazarın adı, şekil numarası yumuşak kurşun kalemle yazılmalı ve metin içinde yerleri işaretlenmelidir. Şekil altı yazılar ayrı bir kağıda sıra ile yazılarak gönderilmelidir.

\* Resim ve şekiller, bilgisayarda yazılmış metnin içine yerleştirilerek veya ayrı-ayrı metin ve grafik File'ları halinde de gönderilebilir. Fakat metin ile birlikte resim ve şekillerin kağıda basılı orijinaleri de mutlaka gönderilecektir.

#### **4. Son sayfa:**

Yazarın yazışma adresi yer alacaktır.

# Çukurova Üniversitesi

## SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

### İÇİNDEKİLER

#### Özgün Araştırma

<b>Mikofenolat Mofetilin Romatolojik Hastalıkların Tedavisinde Kullanımı</b> Abdullah CANATAROĞLU, Çağatay ÜNSAL, Süleyman ÖZBEK	1
<b>Sabit Mekaniklerle Tedavi Edilen Ortodonti Hastalarına Uygulanan 'Mastik' Sakızının Bazı Mikroorganizmalara Etkisinin Araştırılması</b> Alev AKSOY, Fatih KÖKSAL, M.Serdar TOROĞLU	9
<b>Endometriozis Tanısıyla Tedavi Edilen Hastalarda Tedaviden Sonra Ortaya Çıkan Tubal Obstruksiyon</b> Yılmaz ATAY, İbrahim Ferhat ÜRUNSAK, Levent TOKSÖZ, Barış GÜZEL	17
<b>181 Renal Transplantasyon Sonuçlarımız</b> Uğur ERKEN, İker ÜNSAL, Erkan DEMİR, Eren ERKEN	21
<b>Kalça Revizyon Cerrahisinde İntrapelvik Vasküler Komplikasyonların Önlenmesi: Anjiyografi ve Retroperitoneal Açılımının Rolü</b> Emre TOĞRUL, Aydiner KALACI	29
<b>Doksozibisinin Oluşturduğu Kardiyotoksisitede Melatoninin Koruyucu Etkisinin Işık Mikroskopik Olarak İncelenmesi</b> Ebru BALLI, Ufuk Özgü METE, Abdullah TULİ, Mehmet KAYA	39
<b>Çocukluk Çağında Nöroblastoma</b> İbrahim BAYRAM, Göksel LEBLEBİSATAN, M.Bülent ÖZGEN, Atilla TANYELİ	49

## Mikofenolat Mofetil'in Romatolojik Hastalıkların Tedavisinde Kullanımı

### Use of Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Rheumatic Diseases

Dr. Abdullah Canataroğlu<sup>1</sup>, Dr. Çağatay Ünsal<sup>2</sup>, Dr. Süleyman Özbek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Adana, Türkiye

Geliş Tarihi: 08 Ocak 2003

#### Özet

Yeni bir immünoşüpresif ilaç olan mikofenolat mofetil'in (MMF) aktif metaboliti Mikofenolik asit (MPA), inozin monofosfat dehidrogenazı inhibe ederek *de novo* purin sentezini engeller. Bu nedenle MPA, T ve B lenfositleri üzerinde antiproliferatif etkiye sahiptir ve aynı zamanda hücre yüzey adhezyon proteinlerinin glikolizasyonunu inhibe eder.

MMF, organ transplantasyonunda ve otoimmün hastalıklarda artan sıklıkta kullanılmaktadır. Allotransplantasyondaki kanıtlanmış güvenlik profili ve konvansiyonel sitotoksik ilaçlara göre daha düşük toksisite insidansı nedeniyle MMF farklı romatolojik hastalıkların tedavisinde bir seçenek olabilir.

Bu makalede, MMF'nin sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, vaskülit ve idiopatik inflamatuvar myopati gibi romatolojik hastalıklarda kullanımı gözden geçirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Mikofenolat mofetil, romatolojik hastalık

#### Abstract

Mycophenolate mofetil (MMF) is a new immunosuppressive drug whose active metabolite, mycophenolic acid (MPA), blocks the action of inosine monophosphate dehydrogenase, resulting in the inhibition of *de novo* purine synthesis. Thus, MPA has an antiproliferative effect on T and B lymphocytes and also inhibits the glycosylation of cell surface adhesion proteins.

MMF is increasingly used in organ transplantation and autoimmune diseases. With the established safety profile of MMF in allotransplantation and a lower incidence of toxicities compared with the conventional cytotoxic agents, it may be a choice in the treatment of various rheumatic disease.

In this report, the use of MMF in the treatment of rheumatic diseases including systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, vasculitis and idiopathic inflammatory myopathy has been reviewed.

**Key words:** Mycophenolate mofetil, rheumatic disease

## Giriş

Mikofenolat mofetil (MMF), *Penicillium stoloniferum*'ün bir fermantasyon ürünü olan mikofenolik asidin esterleşmiş formudur. Mikofenolik asid (MPA), ilk kez 1913'te Alsberg ve Black tarafından tanımlanmış ve dermatolojide kullanılmış ancak yan etkilerinden dolayı fazla kabul görmemiştir. MPA, stimüle B ve T lenfositlerinden eksprese edilen ve inozin monofosfatın ksantin monofosfata dönüşümünü sağlayan tip II inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini reversibl ve non-kompetitif olarak inhibe eder. Bu inhibisyon ile salvaj yoldan daha çok de novo yolla oluşan pürin sentezine bağımlı olan lenfosit proliferasyonu bozulur<sup>1</sup>.

MMF kullanımı, renal allograftlardaki akut ve kronik rejeksiyonunun önlenmesinde başarılı sonuçlar vermiştir<sup>2,3</sup>. MMF'nin otoimmün hastalıklarda kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. MMF'nin siçanlarda deneysel otoimmün uveoretinit ve diabet gelişmesini önlediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır<sup>4,5</sup>.

## Mikofenolat mofetil'in spesifik hücre fonksiyonları üzerine etkileri

MMF'nin lenfositler üzerinde seçici bir proliferasyon önleyici etkisi vardır. Stafilokok protein A gibi değişik mitojenlere yanıt olarak gelişen in vitro lenfosit proliferasyonu, düşük dozlarda MPA ile inhibe edilir. B lenfositlerinin stafilokok protein A tarafından aktive edilen antikor üretimini de önler<sup>6</sup>. MMF ile tedavi edilen renal transplant alıcılarında antihemofilus influenza aşısına karşı oluşan humoral immün yanıt azalmaktadır<sup>7</sup>. MMF, poliklonal antitimosit globulin verilen transplant hastalarında spesifik antikor oluşumunu baskılar<sup>8</sup>.

Lenfositlerde bulunan GTP'nin MPA tarafından tüketilmesi sonucu fukoz ve mannozün

glikoproteinlere ve glikoprotein adhezyon moleküllerine taşınması engellenir<sup>9</sup>. Bu durum, lökositlerin endotel hücrelerine ve hedef hücrelere bağlanmasını sağlayan adhezyon moleküllerinin fonksiyonlarını bozduğu ve sonuçta hasarlı dokularda inflamatuvar hücrelerin çoğalmasında önlediği için önemlidir<sup>10</sup>.

MPA, immün sistemle ilişkili olmayan hücreleri de etkileyebilir. Özellikle düz kas hücreleri üzerinde proliferasyonu önleyici etkileri vardır. MPA, in vitro olarak anjiotensin II gibi proliferatif bir uyarının varlığında dahi düz kas hücre proliferasyonunu engellemektedir. Bu etki, siklosporin ve takrolimus gibi diğer immünosüpresif ilaçlarda bulunmamaktadır<sup>11</sup>.

Siçanlarda intima hipertrofisi ve düz kas hücre hipertrofisini önlemektedir<sup>12</sup>. Düz kas hücreleri üzerindeki proliferasyonu önleyici etki, MMF'nin kronik allograft disfonksiyonundaki rolüyle ilişkili olabilir<sup>13</sup>. Bu etki, MMF'ye özgün olup diğer immünosüpresif ilaçlarda bulunmamaktadır.

## Doz ve Yan Etki

MMF'nin değişik hastalıklardaki kullanım dozu genellikle günde 1000 ile 2000 mg arasındadır. En sık rastlanan yan etki, gastrointestinal sistem yan etkileri (bulantı, ishal, kramp, kusma ve iştahsızlık) olup hepatoksisiteye rastlanmamaktadır. MMF'ye bağlı nefrotoksisite bildirilmemiştir. MMF tedavisi alan hastalarda %5 oranında hafif-orta lökopeni görülür. Nadiren anemi ve trombositopeni bildirilmiştir<sup>1</sup>.

## Mikofenolat Mofetil'in Romatolojik Hastalıklarda Kullanımı

MMF'nin lenfositler ve böbrek mezengial hücreleri üzerine olan antiproliferatif etkilerinin yanında hücre adezyon moleküllerini baskılamak

suretiyle inflamatuvar hücre göçünü önlediğinin gösterilmiş olması, MMF'nin immünite ile ilişkili hastalıklarda kullanılabileceğini düşündürmüştür<sup>14</sup>. MMF, romatolojik hastalıklarda son yıllarda gittikçe artan bir yoğunlukta kullanılmaktadır. Bu hastalıklar arasında başta sistemik lupus eritematozus olmak üzere romatoid artrit, vaskülitler ve inflamatuvar kas hastalıkları vardır.

### Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE), etyolojisi tam olarak bilinmeyen, immünolojik bozuklukların rol oynadığı kronik, inflamatuvar ve sistemik bir hastalıktır. SLE'nin patogeneğinde, anormal T hücre fonksiyonu, B hücre hiperaktivasyonu, antikörlerin aşırı yapımı ve antikörlerin eliminasyonunda azalma gibi immün sistemin düzenlenmesinde bir takım bozukluklar olmaktadır. Gelişen otoantikör yanıtı, hücre hasarı ve inflamasyona neden olarak hastalığa yol açmaktadır. SLE'de birçok otoantikörün varlığı saptanmıştır. Bu antikörlerin bir kısmının klinik bulgular ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Cilt, eklem, kalp, akciğer, hematolojik, sinir sistemi tutulumunun yanında böbrek tutulumu lupusta siktir; en sık morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Tedavisinde başta kortikosteroidler olmak üzere diğer immünosüpresif ilaçlar kullanılır<sup>15</sup>.

MMF'nin lupus tedavisinde ve özellikle böbrek tutulumunun olduğu durumlarda yararı konusundaki çalışmalar devam etmekte; hayvan deneylerinin yanında klinik çalışmalarla da ortaya konulmaya çalışılmaktadır.

Antikör üretiminin baskılanması veya MMF kullanımı sonrası glomerülo nefritin gelişiminde gecikme, deneysel olarak SLE oluşturulmuş NZB/W sıçanlarında gösterilmiştir<sup>16</sup>. Hayvanlara değişik dozlarda MMF verilerek yapılan çalışmalarda, ağır proteinüri ve azoteminin

oluşumunda gecikme<sup>17,18</sup>, anti-dsDNA düzeyleri ve CD4-pozitif T hücreleri üzerindeki hücre adezyon moleküllerinin (very late activation antigen-4, intercellular adhesion molecule 1) ekspresyonunda azalma gözlenmiştir<sup>18</sup>. İmmüno floresan çalışmalarında, glomerüler kapiller duvarlarında saptanan immüno globulin ve C3 depolanma miktarında belirgin azalma saptanmıştır<sup>19,20</sup>. MMF'nin, sıçan böbreklerinde perivasküler T-lenfosit infiltrasyonunu azalttığı ve çift-negatif T hücre popülasyonunun sayısını azaltarak T hücre fonksiyonunu baskıladığı gösterilmiştir<sup>20</sup>. Sıçanlarla yapılan son çalışmalarda, proteinürideki azalmanın yanısıra glomerüler hacimde, indüklenebilir nitrik oksid sentazın renal kortikal ekspresyonunda, idrar nitrit üretiminde ve glomerülosklerozun derecesinde azalma yaptığı; böylece immünosüpresif etkisinin yanında oksidatif renal hasarlanmanın neden olduğu bozulmayı da azalttığı gösterilmiştir<sup>21</sup>. Hayvanlarda MMF'nin belirgin bir yan etkisi gözlenmemiştir<sup>10</sup>.

Hayvan SLE modellerinde yapılan bu çalışmalar, otoimmün fenomende baskılanmayı, nefritin şiddetinde azalmayı, böbrek hasarlanmasının ilerlemesinde yavaşlamayı göstermiş ve insanlardaki lupusun tedavisinde kullanımı için temel oluşturmuştur.

### Lupus nefritinin tedavisinde MMF'nin kullanımı

Böbrek transplantasyonlu hastalardan ve hayvan SLE modellerinden elde edilen bulgular, MMF'nin azatioprine üstün olduğunu ve siklofosfamide benzer etkileri olduğunu göstermiştir. SLE'de yapılan MMF çalışmalarının çoğu, lupus nefriti ile ilgilidir<sup>22-28</sup>.

MMF'nin lupusta kullanımı ile ilgili yayınlanan ilk çalışmalar ağırlıklı olarak vaka takdimleri ve

kontrol grubu kullanılmayan çalışmalardır. Bu yayınlar, MMF'nin zaman zaman nefrotik düzeylere ulaşan proteinüriyi azalttığını ve renal fonksiyonları düzelttiğini<sup>22,24</sup>, hastalık aktivite skorunda ve anti-dsDNA titrelerinde azalmayı sağladığını<sup>24</sup>, diğer sitotoksiklere yanıt vermeyen dirençli lupus nefritinde de etkili olduğunu<sup>25</sup> göstermişlerdir.

MMF'nin etkinliğinin, siklofosamid ve/veya azatioprinin etkinliği ile kıyaslanmasına yönelik randomize ve kontrollü yapılan çalışmalar nadir olup bazıları tamamlanmış bir kısmı ise devam etmektedir<sup>26,27,28</sup>. Bu çalışmalarda, böbrek tutulumu olan lupuslu hastalarda, ilaç grupları arasında ilk 12 ayda laboratuvar parametreleri olan serum C3, albumin ve kreatinin seviyeleri ile proteinüri miktarında; tedaviye yanıt açısından da tam ve parsiyel yanıt veya relaps açısından fark saptanmamıştır<sup>26</sup>. Diffüz proliferatif lupus nefriti olan hastalarda yapılan bir çalışmada, 1.5 g/gün dozunda oral MMF ile tedavi edilenlerin intravenöz pulse siklofosamidle tedavi edilenlere göre proteinürilerinde daha fazla azalma, böbrek histolojik bulgularında daha belirgin bir düzelme olduğu; yine bu hastaların enfeksiyona yakalanma oranı ve gastrointestinal sistem toksisitelerinin daha az olduğu bildirilmiştir<sup>27</sup>. Pulmoner, renal, santral sinir sistemi ve hematolojik tutulum gibi değişik organ tutulumları olan lupuslu hastalarda kullanılan MMF ve siklofosamid tedavileri arasında 12 ay sonunda etkinlik açısından fark saptanmamıştır<sup>28</sup>. MMF ile lupusun diskoid lezyonları da başarılı bir şekilde tedavisi edilmiştir<sup>29</sup>. Bu çalışmalar, MMF'nin glomerülofrit haricinde lupusun diğer organ tutulumlarında da kullanılabileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, MMF'nin lupusta kullanımı ile ilgili olan veriler, çoğunlukla açık, kontrolsüz ve retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir. Bu

çalışmalara değişik tipte lupus nefritli ve nefritin şiddetli farklı düzeylerde olan hasta grupları alınmıştır. Nefritteki düzelme sadece proteinüri ve kreatinin düzeylerine göre değerlendirilmiş bunun yanında böbrek histolojik bulguları ve hasarlanmadaki düzelme belirtilmemiştir. MMF ile birlikte kortikosteroidlerin kullanılması ama kontrol grubunda kullanılmaması, iyileşmede kortikosteroidlerin ne kadar katkı sağladığını göz ardı edilmesine neden olmaktadır. Bu kısıtlamalar nedeniyle, tam bir yorum yapmak sağlıklı görünmemekle birlikte kontrolsüz çalışmalardan elde edilen bilgiler günlük 0.5-2.25 mg MMF dozunun lupus nefritinde iyi tolere edildiğini göstermektedir<sup>14</sup>. Lupus nefritinde yapılan randomize kontrollü çalışmalar az sayıdadır ve yayınlanmış çalışmalar küçük hasta kohortlarını içermektedir. Yapılan araştırmalardaki sürenin kısa olması, uzun dönemde konvansiyonel tedaviye göre renal fonksiyonların hangi düzeyde korunduğu konusunda bilgi verememektedir. Randomize kontrollü yapılan çalışmalar, lupus nefritinde standard tedavi protokolünün siklofosamid ve kortikosteroid kombinasyonunun olduğunu göstermektedir<sup>30</sup>. Bu bulgular, MMF'nin siklofosamid, azatioprin ve siklosporin gibi konvansiyonel sitotoksik ajanlara yanıt vermeyen vakalarda veya bu ilaçlara bağlı olarak gelişen gastrointestinal toksisite, hemorajik sistit, ağır enfeksiyonlar, gonadal toksisite gibi yan etkiler ortaya çıkan hastalarda kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.

### Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA), etyolojisi belli olmayan, özellikle el ve el bileği ön planda olmak üzere kronik olarak eklemleri tutan ve deformatelerle seyreden, sistemik bulgular gösterebilen bir hastalıktır. Eklem sinovyasında inflamasyon ve

proliferasyon ile pannüs formasyonu oluşturarak kırıldak, kemik ve komşu diğer dokularda destrüksiyon yapar; sonuçta deformiteler gelişir. Etyopatogenezi net olarak anlaşılmamakla birlikte hormonların, infeksiyöz ajanların, ısı şok proteinlerinin, bazı tip HLA antiijenlerinin (HLA DR4 gibi), metalloproteinazların etyopatogenezdeki rolü ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Tedavide, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, klorokin, sulfasalazin, metotreksat gibi temel etkili ilaçlar, kortikosteroidler kullanılır<sup>31</sup>. MMF'nin RA'da kullanımıyla ilgili çalışmalar mevcuttur<sup>32-34</sup>. Hastalığı modifiye edici ilaçlarla yapılan tedaviye dirençli RA hastaları, MMF tedavisi ile belirgin klinik düzelmeler göstermiştir. MMF tedavisi, romatoid faktör düzeylerinde ve immunoglobulin (IgG, IgM ve IgA) düzeylerinde ve periferik T hücre sayısında (CD2) azalma sağlamış; lenfositlerin mitojenik yanıtlarını inhibe etmiştir<sup>32</sup>.

MMF, gerek apopitozda gerekse lenfosit ve monositlerin terminal farklılaşmasında artışa yol açarak antiproliferatif, immünoşüpresif ve anti-inflamatuvar özellikler gösterebilir<sup>33</sup>.

Günlük 2 gram dozu en etkili doz gibi görülmektedir. En sık gözlenen yan etkiler bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal sistem ile ilişkili etkilerdir. MMF ile nefrotoksisite, hepatotoksisite veya kemik iliği toksisitesi gözlenmemiştir<sup>32</sup>. MMF'nin, RA'da başarı ile kullanıldığını gösteren çalışmaların yanında RA'da etkin özelliklerinin belirlenmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır<sup>34</sup>.

### Vaskülitler

Vaskülit, damar duvarında destrüksiyon ile karakterize olabilen vasküler inflamasyondur. Etkilenen doku veya organlara göre farklı klinik bulgular gözlenir. Vaskülitlerde, etyoloji ve patogenezin tam olarak bilinmemesi, klinik ve

histolojik bulgularda çakışmaların olması nedeni ile belirli bir sınıflama yapmak güç olabilmektedir. Herhangi bir hastalığa bağlı olmayan vaskülitlere "Primer Vaskülitler", sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi başka bir hastalığa bağlı olarak gelişen vaskülitlere "Sekonder Vaskülitler" denir. Genelde kabul edilen sınıflama, tutulan damarın büyüklüğüne göre yapılan Chapel Hill Konsensus Konferansı'nda yapılan sistemik vaskülit sınıflamasıdır<sup>35</sup>.

### Antinötrofil sitoplazmik antikör (ANCA) ile ilişkili vaskülitler

Wegener granulomatozu, mikroskopik polianjitis ve Churg Strauss sendromu küçük damar vaskülitleri olarak sınıflandırılmışlardır ve sıklıkla antinötrofil sitoplazmik antikörler (ANCA) ile ilişkilidirler. Bu vaskülitler, fokal nekrotizan lezyonları içeren ortak patolojiye sahiptirler. Klinik olarak özellikle akciğerleri, böbrek glomerüllerini ve cildi etkilerler. Wegener granulomatozu ve Churg Strauss sendromunda ayrıca granülomatöz lezyonlar vardır<sup>35</sup>. ANCA ilişkili küçük damar vaskülitlerinin patogenezinde, sitokin ile aktive olmuş nötrofil ve monositlerin yüzeylerinde ANCA ekspresyonu vardır. Sonuçta, nötrofiller sitokinle aktive endotel hücrelerine yapışır; proteolitik granül içeriği salınır ve proinflamatuvar sitokin salınımı olur. Endotel hücreleri de vaskülitik lezyonların gelişiminde inflamasyonun lokalizasyonu için önemli rol oynamaktadırlar. Bu lezyonların oluşumunun erken döneminde ve ilerlemesinde, T hücreleri ve monositlerin lezyon bölgelerinde birikimi önemlidir. T hücre aktivasyonunun devam ettiği, remisyon döneminde de gösterilmiştir. ANCA ilişkili küçük damar vaskülitlerinin tedavisinde kullanılan birincil ilaçlar, siklofosamid ve kortikosteroidlerdir. Siklofosamid, DNA guanidin nükleotidlerini alkiler; özellikle B

lenfositleri olmak üzere lenfopeni yapar; immüoglobulin yanıtını baskırlar. Bu tedavi ile hastaların %80-90'ında hastalık kontrol altına alınır. Idame tedavide azatioprin kullanılır<sup>35</sup>. Son yıllarda azatioprin yerine MMF kullanımı ile yapılan çalışmalar vardır. Burada MMF'nin mezengial ve düz kas hücreleri üzerine olan antiproliferatif etkileri de göz önünde bulundurulmuştur<sup>35</sup>. Standard indüksiyon tedavisi sonrasında MMF'nin kullanıldığı 11 hastalık bir pilot çalışmada, ilacın iyi tolere edildiği gözlenmiş; 15 ay takip edilen hastalardan sadece 1'inde 14. ayda relaps gözlenmiştir. MMF hastalıkta devam eden hastalık aktivitesini ve indüksiyon tedavisi sonrasında var olan proteinüriyi azaltmıştır<sup>36</sup>. ANCA-ilişkili vaskülitte yapılan diğer 2 çalışmada MMF'nin bu hastalıkta kullanılabilirliğini desteklemektedir. Bu çalışmalarda, persistan veya rekürren hastalığı olan 17 hasta MMF ile tedavi edilmiş; bunların 15'inde iyileşme saptanmış, 2'si tedaviye yanıt vermemiş, 1'inde ise tedaviye intolerans gelişmiştir<sup>36</sup>. Siklofosfamide karşı intolerans oluşan ve azatioprin ile relaps gelişen bir başka hasta ise MMF tedavisine iyi yanıt vermiştir<sup>35</sup>.

### **Diğer Vaskülitler**

MMF'nin diğer vaskülitlerde kullanımı ile ilgili yayınlar mevcut olup bu çalışmalar az sayıda hasta içeren vaka bildirimleridir<sup>37-39</sup>. Büyük damarları tutan ve kronik inflamatuvar bir vaskülit olan Takayasu arteritli 3 hastada immünosüpresif etkisi ve lenfositlerle ilişkili vasküler hasarlanmayı önleme özellikleri nedeniyle MMF kullanılmış ve başarılı sonuç alınmıştır<sup>37</sup>. Monoklonal gamapatiye bağlı böbrek yetmezliği olan bir hastada gelişen ürtikeryal vaskülit, prednizon ve MMF kombinasyonu ile tedavi edilmiştir<sup>38</sup>. Bununla birlikte Behçet hastalığının mukokutanöz bulgularını baskılamak için kullanılan MMF'nin bu

bulguların düzelmesinde yetersiz olduğu gösterilmiştir<sup>39</sup>.

### **İnflamatuvar Kas Hastalıkları**

Idiyopatik inflamatuvar kas hastalıkları, heterojen, sistemik romatolojik hastalıklar olup erişkin polimiyoziti, erişkin dermatomiyoziti, çocukluk çağı miyoziti, kanser veya bir başka bağ dokusu hastalığı ile ilişkili kas hastalıkları olarak sınıflandırılır. Kas, cilt, akciğer, eklem tutulumuna bağlı klinik bulgular verir. Tedavisinde kortikosteroidler ilk seçenektir ancak uzun süreli steroid kullanımına bağlı gelişecek morbid komplikasyonları önlemek için siklosporin, siklofosfamid, metotreksat, klorambusil, intravenöz immün globulin gibi immünosüpresifler kullanılmaktadır<sup>40</sup>. Son yıllarda, inflamatuvar kas hastalıklarını da içeren nöromusküler kas hastalıklarının tedavisinde<sup>41</sup> ve dermatomiyozitin ağır cilt tutulumunun tedavisinde<sup>42</sup> MMF'nin başarılı bir şekilde kullanıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

### **Sonuç**

MMF, yeni bir immünosüpresif ilaç olarak organ transplantasyonunda ve otoimmün hastalıklarda son yıllarda artan bir sıklıkta kullanılmaktadır. Yan etkisinin az olması, konvansiyonel sitotoksik ajanlara karşı üstünlüğü olarak görünmektedir. Ancak özellikle otoimmün hastalıklarda etkisinin ve güvenilirliğinin ortaya konabilmesi için daha geniş hasta grupları ile kontrollü çalışmaların yapılmasına gerek vardır.

### **Kaynaklar**

1. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol*, 1999;10(6):1366-80.
2. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin

- and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*, 1995;345:1321-5.
3. O'Hair DP, McManus RP, Komorowski R. Inhibition of chronic vascular rejection in primate cardiac xenografts using mycophenolate mofetil. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:1311-5.
  4. Chanaud NP 3rd, Vistica BP, Eugui E, Nussenblatt RB, Allison AC, Gery I. Inhibition of experimental autoimmune uveoretinitis by mycophenolate mofetil, an inhibitor of purine metabolism. *Exp Eye Res*. 1995;61:429-34.
  5. Hao L, Chan SM, Lafferty KJ. Mycophenolate mofetil can prevent the development of diabetes in BB rats. *Ann N Y Acad Sci*, 1993;696:328-32.
  6. Eugui EM, Mirkovich A, Allison AC. Lymphocyte-selective antiproliferative and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in mice. *Scand J Immunol*, 1991;33(2):175-83.
  7. Smith KG, Isbel NM, Catton MG, Leydon JA, Becker GJ, Walker RG. Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:160-4.
  8. Kimball JA, Pescovitz MD, Book BK, Norman DJ. Reduced human IgG anti-ATGAM antibody formation in renal transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation*, 1995;60:1379-83.
  9. Allison AC, Eugui EM. Preferential suppression of lymphocyte proliferation by mycophenolic acid and predicted long-term effects of mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplant Proc*. 1994;26:3205-10.
  10. Allison AC, Kowalski WJ, Muller CJ, Waters RV, Eugui EM. Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. *Transplant Proc*. 1993;25(3 Suppl 2):67-70.
  11. Gregory CR, Pratt RE, Huie P, Shorthouse R, Dzau VJ, Billingham ME, Morris RE. Effects of treatment with cyclosporine, FK 506, rapamycin, mycophenolic acid, or deoxyspergualin on vascular muscle proliferation in vitro and in vivo. *Transplant Proc*, 1993;25:770-1
  12. Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, Shorthouse R, Billingham ME, Morris RE. Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation*, 1995;59:655-61.
  13. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, Wolfe RA, Agodoa LY, Kaplan B. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation*, 2000;69:2405-9.
  14. Mok CC, Lai KN. Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:447-57.
  15. Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2<sup>nd</sup> Ed., London: Mosby Inc; 1998:7 1.1-7 1.18.
  16. Strand V. New therapies for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26:389-406.
  17. Corna D, Morigi M, Facchinetti D, Bertani T, Zoja C, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int*, 1997;51:1583-89.
  18. McMurray RW, Elbourne KB, Lagoo A, Lal S. Mycophenolate mofetil suppresses autoimmunity and mortality in the female NZB x NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1998;25:2364-70.
  19. van Bruggen MC, Walgreen B, Rijke TP, Berden JH. Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:1407-15.
  20. Jonsson CA, Erlandsson M, Svensson L, Molne J, Carlsten H. Mycophenolate mofetil ameliorates perivascular T lymphocyte inflammation and reduces the double-negative T cell population in SLE-prone MRL/lpr/lpr mice. *Cell Immunol*, 1999;197:136-144.
  21. Yu CC, Yang CW, Wu MS, Ko YC, Huang CT, Hong JJ, Huang CC. Mycophenolate mofetil reduces renal cortical inducible nitric oxide synthase mRNA expression and diminishes glomerulosclerosis in MRL/lpr mice. *J Lab Clin Med*. 2001;138:69-77.
  22. Briggs WA, Chol MJ, Scheel PJ Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:213-17.
  23. Buratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2001;28:2103-8.
  24. Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, Kern P, Domschke W. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: An open pilot trial. *Lupus*, 1999;8:731-36.
  25. Kingdon EJ, McLean AG, Psimenou E, Davenport A, Powis SH, Sweny P, Burns A. The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: A pilot study. *Lupus*. 2001;10:606-11.
  26. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AK, Tong MK, Chan KW, Lai KN. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis.

- Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1156-62.
27. Li LS, Hu WX, Chen HP, Liu ZH. Comparison of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide pulse therapy in the induction treatment of severe diffuse proliferative lupus nephritis in Chinese population. *J Am Soc Nephrol*, 2000; 11:486A. (Abst)
28. Ye ZZ, Tan YH, Hong XP, Feng XX, Xiao XL. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in the treatment of severe systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2001;10:599.
29. Goyal S, Nousari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 45:142-4.
30. Chan TM, Wong RWS, Lau CS, et al. Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol*, 2001;12:1010A. (Abst)
31. Gümüşdiş G. Romatoid Artrit. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Eds. *Klinik Romatoloji içinde*. 1. Baskı, İstanbul Deniz Matbaası, 1999: 269-278.
32. Goldblum R. Therapy of rheumatoid arthritis with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol*, 1993;11 Suppl 8:S117-9
33. Cohn RG, Mirkovich A, Dunlap B, Burton P, Chiu SH, Eugui E, Caulfield JP. Mycophenolic acid increases apoptosis, lysosomes and lipid droplets in human lymphoid and monocytic cell lines. *Transplantation*, 1999;68:411-8.
34. McMurray RW, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil: selective T cell inhibition. *Am J Med Sci*, 2002;323:194-6.
35. Kamesh L, Harper L, Savage CO. ANCA-positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol*, 2002;13:1953-60.
36. Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O KA, van der Woude FJ. Mycophenolate Mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: A pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*, 1999;10:1965-71.
37. Erica Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Takayasu Arteritis: Report of Three Cases. *Ann Intern Med*, 1999;130: 422-26.
38. O'Hare, Olson JL, Connolly MK, Ward JW, Stein P, Wisniewski JJ, Chertow GM. Renal insufficiency with monoclonal gammopathy and urticarial vasculitis. *Am J Kidney Dis*, 2002;39:203-7.
39. Adler YD, Mansmann U, Zouboulis C. Mycophenolate Mofetil is Ineffective in the Treatment of Mucocutaneous Adamantiades-Behçet's Disease. *Dermatology*, 2001;203:322-24.
40. Oddis Cv. Idiopathic inflammatory myopathy: management and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002;28:979-1001.
41. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology*, 2001;56:94-6.
42. Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol*, 2000;27:1542-5.

### Yazışma Adresi:

Dr. Abdullah Canataroğlu  
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı  
01330, Adana, Türkiye

## Sabit Mekaniklerle Tedavi Edilen Ortodonti Hastalarına Uygulanan 'Mastik' Sakızının Bazı Mikroorganizmalara Etkisinin Araştırılması

### The Effect of Mastic Gum on Several Oral Microorganisms of Patients that Has Been Undergoing Orthodontic Treatment

Alev AKSOY<sup>1</sup>, Fatih KÖKSAL<sup>2</sup>, M. Serdar TOROĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı-ADANA

Geliş Tarihi: Nisan 2003

#### Özet

Sabit ortodontik apareylerin ağız hijyenini olumsuz etkilediği ve bazı zararlı bakterilerin kolonizasyon sayı ve sıklığını artırdığı bilinmektedir. Bu tür aparey kullanan hastalarda laktobasil ve *Streptococcus mutans* prevalansının yükseldiği gösterilmiştir. Bu bakterilerin çürük başlangıcındaki anahtar rolü çok sayıdaki çalışmalarda ispatlanmıştır.

Aparey kullanan hastalarda bantların dişeti ile temas ettiği bölgelerde ve braketterin çevresindeki alanlarda oral hijyeni sağlayacak ve zararlı bakteri sayısını en aza indirecek tedbirlerin geliştirilmesi ortodontinin en önemli ilgi alanlarından birisidir.

Mastik sakızının in vitro şartlarda gram pozitif ve gram negatif bakteri grupları üzerine antibakteriyel etkisi olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Bu çalışmada sabit ortodontik aparey kullanan hastalardaki oral streptokok, laktobasil ve total bakteri sayısı üzerine 'Mastik' sakızının muhtemel inhibitör etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya ortodontik tedaviye başlanan ve dişleri braketlenen 15'i kız toplam 25 hasta dahil edilmiştir. Hastaların braketleme sonrası, 15 dakika mastik sakızı çiğnetildikten sonraki ilk 30.,45.,60.,90.,120. dakikalardaki tükürük örnekleri steril tüplere alınarak bakteri miktarı kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi.

Kontrol grubu olarak aynı hasta grubuna 1 hafta sonra parafilm sakız çiğnetilerek aynı sürelerde örnekler benzer şekilde alınarak değerlendirildi.

Sonuç olarak Mastik sakızının total bakteri ve streptokok türlerinin kolonizasyonunu pleseboya göre azalttığı ( $p<0.005$ ), laktobasil sayısında da

önemli oranda azalma görülmesine karşılık bu gruptaki azalmanın istatistiki yönden önemli olmadığı görülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Laktobasil, Mastik Sakızı, Ortodontik Tedavi, Streptococcus türleri, Yüzeyel çürük

### Abstract

It is known that the fixed orthodontic appliances affect the oral hygiene in a negative way by increasing the number and prevalence of colonization of pathogenic bacteria. Lactobacil level and prevalence of *Streptococcus mutans* have increased significantly in these kind of patients treated with these kinds of appliances. The key role of these bacteria for the initiation of caries lesions were proved in similar studies.

It is one of the most concerned field of orthodontics to develop the precautions to reduce the number of pathogenic microorganisms and maintain the oral hygiene on orthodontically treated patients with fixed appliances at sites which are difficult to access by oral hygiene such as at junctions of orthodontic bands and on bonded brackets.

The antibacterial effect of 'Mastik' gum on gram positive and gram negative bacteria has been shown in vitro. In this study the antibacterial effect of Mastic gum as been investigated on the prevalence of streptococcus species, lactobacillus and total bacteria. 25 patients who has been accepted to orthodontic treatment with fixed appliances and from whom 15 are girls has been accepted to the study. The saliva samples of the patients right after bonding, after 15 minutes of 'Mastic' gum chewing and on 30th, 45th, 60th, 90th, 120th minutes were collected to sterile tubes and qualitative and quantitative counts of bacteria

were investigated. After a week the same patient group chewed parafilm as control and the saliva samples were obtained just the same way by same time intervals and investigated.

As a result Mastik gum has inhibitory effect on total bacterial count and streptococcus species colonisation comparing to placebo ( $p < 0.005$ ) while it has inhibitory effect on lactobacillus counts. Nevertheless this effect on lactobacillus count is not significant statistically.

**Key words:** Lactobacilli, Mastic gum, Orthodontic treatment, Streptococcus species, Surface caries.

### Giriş

Estetik kaygılar ve orofasiyel anomalilerin tedavi ile yüksek oranda düzeltilebilmesi, ağız sağlığına verilen önemin artması, ortodontik tedavi gören bireylerin sayısında oldukça büyük artışa neden olmuştur<sup>1</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde sabit ortodontik aapareylerle tedavi edilen hastaların sayısının 4 milyon civarında olduğu 8-11 yaşları arasındaki çocuklarda oranının % 9.4'e, 12-17 yaşları arasındaki kişilerde ise % 24.9'lara ulaştığı bildirilmiştir. Almanya'da ise ortodontik tedavi alan hastaların sayısının 1950'li yıllarda çok düşükken, bugün adölesan çağıdaki kişilerin yarısından fazlasının ortodontik tedavi gördüğü bildirilmektedir<sup>2</sup>.

Ortodontik tedavi, çapraşıklık gidermesi ve ağız hijyeni temininin kolaylaştırması açısından en ideal çürük önleyici önlemler arasında yer almaktadır. Ancak sabit aapareyle tedavi gören hastalarda ağız pH'sının düşmesi ve gıda artıklarının tutunacağı yeni alanların yaratılması streptokok ve laktobasil gibi laktik asit

bakterilerinin artmasına ve plak oluşumuna neden olmaktadır. Bu hastalarda dişler üzerinde oluşan plakların mekanik olarak temizlenmesinde ki zorluklar periodontal hastalıkların ve diş çürüklerinin görülme riskini arttırmaktadır. Ayrıca brakellerin çıkartılması esnasında minede meydana gelen travmaya bağlı madde kayıpları çürük için zemin oluşturmaktadır. Bu hastalarda çürük yapan oral bakterilerin azaltılmasında antimikrobiyal ajanlar ve antiseptiklerin kullanımı direnç gelişimi ve lokal etkileri dışındaki sistemik yan etkileri de dikkate alındığında tercih edilmemektedir. Bu bağlamda kullanımı kolay olup hiçbir yan etkisi bulunmayan ve in vitro şartlarda antimikrobiyel etkinliği gösterilmiş olan mastik sakızının alternatif tedavideki yeri ve önemi araştırmaya değer bulunmuştur.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na ortodontik tedavi amacıyla başvuran hasta örnekleri ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapıldı. Çalışmaya herhangi bir lokal veya sistemik rahatsızlığı bulunmayan, protetik tedavi görmemiş ve protez kullanmayan son 2 hafta içerisinde herhangi antibiyotik tedavisi almamış 11-15 yaş arasındaki bireyler dahil edildi. Hastaların 15'i kız 10'u erkekti. Hastalara örnek alınacağı günden bir önceki akşam ve aynı gün sabah diş fırçalaması yaptırmadan deney uygulandı. Her hastadan sakız ve plasebo çiğnetilmeden önce (T(0)), 15 dakika sakız çiğnetildikten hemen sonra (T(1)) ve daha sonrada T(0)'dan itibaren 30. (T(2)), 45. (T(3)), 60. (T(4)), 90. (T(5)) ve 120. (T(6)) dakikalarda 2 ml miktarında tükürük örneği steril tüpler içerisinde

alındı. Örnekler log<sub>10</sub> tabanına göre dilüe edildikten sonra total bakteri sayımı için %10 defibrine koyun kanı içeren kanlı agar besi yerine *S.mutans* ve *S.salivarius* için Mitis Salivarius agara (Difco. Lab. Inc, Detroit - 229810), laktobasiller için de rogosa agar besi yerine ekimler yapıldı (Merck - 248020). Kanlı agar ve Mitis Salivarius besi yerleri aerop şartlarda 37°C'de 48 saat, rogosa agar ise anaerop şartlarda 37°C'de 72-96 saat inkübe edildi. Besi yerlerinde üreyen mikroorganizmalar kantitatif olarak değerlendirildi. Tür tayinleri makroskobik ve mikroskobik morfolojileri, hemoliz aktiviteleri ve biyokimyasal aktiviteleri dikkate alınarak yapıldı.

Aynı zaman dilimlerinde alınan tükürük örneklerinden, Mastik sakızı ile parafilm sakızın oral floradaki total bakteri, *S.mutans* ve laktobasil sayısı üzerine kantitatif etkisinin karşılaştırması ve istatistiksel anlamlılık dereceleri Student *t* testine göre belirlendi.

Mastik ve Parafilm sakızın oral mikrofloradaki total bakteri, *S.mutans* ve laktobasil üzerine kantitatif etkisi T(0) ile izleyen zamanların karşılaştırmalı istatistiksel anlamlılık dereceleri Wilcoxon Signed Ranks Testine göre saptandı.

### Bulgular

Bu çalışmada deneklere 15 dakika 'Mastik' sakızı çiğnetildikten sonra alınan ilk örnekten (T(1)) başlayarak 30. (T(2)), 45. (T(3)), 60. (T(4)), 90. (T(5)) ve 120. (T(6)) dakikalarda alınan örneklerdeki bakteri sayısında sakız çiğnetilmeden önce alınan örneklerdeki (T(0)) total bakteri, streptokok ve laktobasil sayısına göre anlamlı derecede azalma olduğu görülmüştür.

Ancak parafilm sakız çiğnetildikten sonra alınan örneklerdeki bakteri sayılarında sakız çiğnetilmeden önce alınan örneklerdeki bakteri

sayılarına göre nisbi bir düşüş olmasına rağmen bu düşüşün istatistiki olarak anlam taşımadığı görülmüştür.

Mastik sakızı çiğnetilmeden önce (T(0)) alınan örneklerde total bakterilerin median değeri  $16 \times 10^6$  cfu/ml iken bu sayı sakız çiğnetilip atıldıktan hemen sonra (T(1))  $7 \times 10^6$  cfu/ml'e ( $p < 0.001$ ), 30. dakikada (T(2)) ise  $4 \times 10^6$  cfu/ml'e kadar düşmüştür ( $p < 0.001$ ). Total bakteri sayısının 120. dakikada (T(6))  $6 \times 10^6$  cfu/ml ( $p < 0.001$ ) olarak kaldığı görülmüştür.

**Çizelge 1.** Aynı zaman dilimlerinde alınan tükürük örneklerinden, Mastik sakızı ile parafilm sakızın oral floradaki total bakteri sayısı üzerine kantitatif etkisinin karşılaştırması ve istatistiksel anlamlılık dereceleri

Total bakter	Mastik Sakızı Grubu				Parafilm Sakız Grubu				p değeri
	Zaman	Geometrik ortalama	Median	Minumum	Maksimum	Geometrik ortalama	Median	Minumum	
T(0)	17655632	16000000	3000000	70000000	16335440.4	14000000	2000000	70000000	0.669
T(1)	7038786***	7000000	1000000	60000000	16881157.6	19000000	3000000	90000000	0.004
T(2)	4486226***	4000000	1000000	57000000	11819283.8	10000000	3000000	80000000	0
T(3)	4675771***	4000000	1000000	23000000	13115964	11000000	4000000	60000000	0.001
T(4)	4602686***	6000000	1000000	20000000	13156349	10000000	3000000	80000000	0.003
T(5)	6048969***	5000000	1000000	30000000	17157616	15000000	6000000	80000000	0
T(6)	6770036***	6000000	1000000	35000000	20036364.4	18000000	7000000	90000000	0

**Çizelge 2.** Mastik ve parafilm sakızının oral mikrofloradaki total bakteri üzerine kantitatif etkisinin Wilcoxon Signed Ranks Testine göre T(0) ile izleyen zamanların karşılaştırmalı istatistiksel anlamlılık dereceleri.

Total Bakteri	Z	Zaman					
		T(1)	T(2)	T(3)	T(4)	T(5)	T(6)
Mastik Sakızı	Z	-3.502(a)	-3.731(a)	-4.241(a)	-4.246(a)	-3.838(a)	-4.109(a)
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0	0	0	0	0	0
Parafilm Sakızı	Z	-2.15(a)	-1.347(a)	-1.402(a)	-1.583(a)	-3.15(b)	-1.232(b)
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0.83	0.178	0.161	0.114	0.753	0.218

Mastik sakızının oral streptokoklar üzerine de tüm zamanlarda istatistiki yönden önem arz eden inhibitör etkinliğe sahip olduğu görülmüş olup T(0)'da  $16 \times 10^5$  cfu/ml olan median değer 15. dakikada (T(1))  $7 \times 10^5$  cfu/ml'e ( $p = 0.003$ ), 30. dakikada (T(2)) ise  $5 \times 10^5$  cfu/ml'e ( $p < 0.001$ ) düştüğü görülmüştür. Median değerdeki düşüş 45. (T(3)) ve 60. (T(4)) dakikada  $4 \times 10^5$  cfu/ml'e ( $p < 0.001$ ) kadar gerilemiş, 120. dakikada (T(6)) ise  $6 \times 10^5$  cfu/ml'de kalmıştır ( $p < 0.001$ ). Parafilm

Bu sonuçların parafilm sakız çiğnendiğinde çiğneme öncesi (T(0)) median değer  $14 \times 10^6$  cfu/ml iken ilk örnekte  $19 \times 10^6$  cfu/ml'e çıktığı, 30. dakikada (T(2)) sayının  $10 \times 10^6$  cfu/ml'e gerilediği ( $p = 0.178$ ) görülmüştür. Bu grupta 2 saatin sonunda (T(6)) ise total bakteri median değerinin  $18 \times 10^6$  cfu/ml'e çıktığı görülmüştür. Tüm zaman dilimlerinde alınan örneklerde ki total bakteri miktarında ki değişimler karşılaştırıldığında 'Mastik' sakızı lehine son derece anlamlı düşüşler tespit edilmiştir. (Çizelge 1, 2)

sakızı ise oral streptokokların sayısı üzerine istatistiki önem arz eden bir inhibitör etki göstermemiştir (Çizelge 3,4).

Laktobasil sayısı üzerine 'Mastik' sakızının inhibitör etkisi 30. dakikadan itibaren anlamlı derecede düşüş göstererek T(0)'daki  $10 \times 10^3$  cfu/ml olan median değer 30. dakikada (T(2))  $3.5 \times 10^3$  cfu/ml'e gerilemiştir. Median değer 120. dakikada (T(6))  $3 \times 10^3$  cfu/ml olarak belirlenmiştir ( $p < 0.001$ ).

**Çizelge 3.** Aynı zaman dilimlerinde alınan tükürük örneklerinde Mastik sakızı ile parafilm sakızın oral floradaki *Streptococcus mutans* üzerine kantitatif etkisinin karşılaştırması ve istatistiksel anlamlılık dereceleri

Strep. Mutans	Mastik Sakızı Grubu				Parafilm Sakız Grubu				p değeri	
	Zaman	Geometrik ortalama	Median	Minumum	Maksimum	Geometrik ortalama	Median	Minumum		Maksimum
T(0)		1433044,3	1600000	300000	6000000	1071941,4	1000000	230000	6800000	0,236
T(1)		682159**	700000	100000	3000000	1342523,9	1400000	300000	3700000	0,002
T(2)		523909***	500000	100000	2000000	986414,884	1000000	160000	5000000	0,037
T(3)		416305***	400000	100000	3500000	1148431	1200000	180000	6500000	0
T(4)		478715***	400000	100000	3000000	998509,02	1000000	270000	3600000	0,01
T(5)		529117***	500000	100000	4000000	1044264	900000	40000	3600000	0,017
T(6)		515948***	600000	5000	5000000	1425653	1600000	300000	6000000	0,005

**Çizelge 4.** Mastik ve parafilm sakızın oral floradaki *streptococcus mutans* üzerine kantitatif etkisinin Wilcoxon Signed Ranks Testine göre T(0) ile izleyen zamanların karşılaştırmalı istatistiksel anlamlılık dereceleri.

<i>Streptococcus mutans</i>		Zaman					
		T(1)	T(2)	T(3)	T(4)	T(5)	T(6)
Mastik Sakızı	Z	-2,922(a)	-3,568(a)	-4,046(a)	-4,289(a)	-4,199(a)	-3,947(a)
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,003	0	0	0	0	0
Parafilm Sakızı	Z	-1,105(a)	-.014(b)	-.216(a)	-.061(b)	-.715(a)	-1,868(a)
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,269	0,989	0,829	0,951	0,475	0,062

Ancak parafilm sakız çiğnetilmesi halinde de 15. 30. dakikada median değerde istatistiki yönden önem arz eden bir artış görülmüştür. T(0)'da  $5,8 \times 10^3$  cfu/ml olan değer 15. (T(1)), 30. dakikalarda (T(2))  $10 \times 10^3$  cfu/ml'e kadar yükselmiştir ( $p=0,01$ ,  $p=0,007$ ), daha sonra azalma

trendine giren bakteri sayısı 90. dakikada (T(5))  $4 \times 10^3$  cfu/ml'e kadar ( $p=0,49$ ) gerilemiş, 120. dakikada (T(6))  $5 \times 10^3$  cfu/ml olarak ( $p=0,955$ ) kalmıştır. Bu düşüşlerin istatistiki yönden anlam ifade etmediği (sırası ile  $p=0,49$ ,  $p=0,955$ ) görülmüştür (Çizelge 5,6).

**Çizelge 5.** Aynı zaman dilimlerinde alınan tükürük örneklerinde Mastik sakızı ile parafilm sakızın oral floradaki laktobasilfer üzerine kantitatif etkisinin karşılaştırması ve istatistiksel anlamlılık dereceleri

Laktobasil	Mastik Sakızı Grubu				Parafilm Sakız Grubu				p değeri	
	Zaman	Geometrik ortalama	Median	Minumum	Maksimum	Geometrik ortalama	Median	Minumum		Maksimum
T(0)		9788,9668	10000	200	250000	5027,6992	5800	100	200000	0,233
T(1)		7680,7785	10000	100	210000	9774,5145	10000	200	600000	0,808
T(2)		4107**	3500	100	400000	8093,5639	10000	200	500000	0,308
T(3)		2717**	3000	10	300000	6027,981	7000	100	300000	0,332
T(4)		2821**	3000	100	180000	5208,4937	5000	100	370000	0,351
T(5)		1961***	3000	10	100000	4959,6484	4000	100	200000	0,221
T(6)		2186***	3000	10	110000	5261,6317	5000	100	200000	0,26

**Çizelge 6.** Mastik ve parafilm sakızının oral flordaki laktobasiller üzerine kantitatif etkisinin Wilcoxon Signed Ranks Testine göre T(0) ile izleyen zamanların karşılaştırmalı istatistiksel anlamlılık dereceleri.

Laktobasil		Zaman					
		T(1)	T(2)	T(3)	T(4)	T(5)	T(6)
Mastik Sakızı	Z	-502(a)	-3029(a)	-3172(a)	-3351(a)	-3916(a)	-3965(a)
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,554	0,002	0,002	0,001	0	0
Parafilm Sakızı	Z	-3194(a)	-2711(a)	-1879(a)	-958(a)	-691(a)	-057(a)
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,001	0,007	0,06	0,338	0,49	0,955

\*, P<0.05

\*\* , P<0.01

\*\*\*, P<0.005

### Tartışma

Kapanış bozukluğunun düzeltilmesi için sabit apareylerle ortodontik tedavi yapılması ağız içerisinde ekolojik değişikliklere neden olur. Bu ekolojik değişiklikler diş plağının hacminde, çürük yapan streptokok ve laktobasil gibi bakterilerin sayısında ve plaktaki karbonhidrat konsantrasyonundaki artışa yol açar<sup>3-7</sup>. Dişler bantlandıktan sonra hem okluzal hem de gingival olarak metal mine geçiş bölgeleri oluşturmakta, bu alanlarda plak birimi için uygun zemin yaratmaktadır. Yapılan çalışmalarda plak oluşumundan diş çürüğü ve periodontal hastalıklar gelişimine kadar yaşanan süreçte oral laktobasil ve streptokokların belirleyici rol oynadıkları gösterilmiştir<sup>6,10,13,14,15</sup>.

Rosenbloom ve arkadaşları yaptıkları kantitatif çalışmada aktif ortodontik tedavi sırasında oral streptokok miktarının anlamlı şekilde arttığını ve  $8.3 \times 10^6$  cfu/ml'a ulaşarak total bakteri miktarının % 3.8'ni oluşturduğunu göstermişlerdir<sup>16</sup>.

Schei ve arkadaşları benzer çalışmada braketleme sonrası *streptokokus mutans* ve total bakteri sayısında zamana bağımlı olarak artış olduğunu, 3. aydaki artışında istatistiki olarak önemli olduğunu söylemişlerdir<sup>7</sup>. Bloom ve Brown ortodontik bantlar ile streptokok sayısı artışında ilişki olduğunu ve braket kullanılan ağızlarda

streptokok türlerinin total bakteri miktarının %8'ine ulaştığını göstermişlerdir<sup>17</sup>.

Benzer artış laktobasiller içinde bildirilmiş Richardson ve Jones yaptıkları bir çalışmada braket kullanımından sonra laktobasil sayısını artarak  $2.5 \times 10^5$ 'e ulaştığını göstermişlerdir<sup>18</sup>. Bloom ve Brown ise laktobasil sayısını  $17.8 \times 10^3$  olarak belirtmişlerdir<sup>2</sup>. Owen ve arkadaşları aparey takıldıktan sonra laktobasil sayısındaki artışın aparey sayısına paralel olarak arttığı göstermişler<sup>19</sup>. Dikeman benzer şekilde laktobasiller ile aparey sayısı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir<sup>20</sup>. Yapılan benzer çalışmalarda laktobasil ve streptokok artışı fermentasyon alanının artışına bağlanmıştır. Bizim sabit tedavi gören hastalardaki streptokok ve laktobasil sayımız literatürde sayıya benzerlik göstermektedir. Rosenbloom'un streptokoklarla ilgili verdiği  $8.3 \times 10^6$  cfu/ml'lik değer  $2 \times 10^6$  cfu/ml'lik değerimizden yüksektir<sup>16</sup>. Ancak bizim örnekleri braketlemeden hemen sonra almış olmamız bu sayısal farkın sebebi olabilir. Buna karşılık aynı grubun total bakteriye göre % 3.8 olan streptokok oranı bizim grubumuzda % 8'e karşılık gelmekteydi ki bu oran Bloom ve Brown'ın oranı ile paralellik göstermektedir<sup>17</sup>.

Bizim grubumuzdaki oral laktobasil sayısı yine Bloom ve Brown'ın sayıları ile büyük ölçüde

benzerlik göstermektedir. Bu bulgular bizim bölgemizde de braketlemenin ağız içinde çürük yapan bakteri sayısını arttırdığını göstermektedir.

Bu çalışmayla benzer çalışma protokolü izleyen Waag ve Edwardson'nun çalışmalarında da oral streptokokların sayısında günlük değişimler gözlenmiştir. Bu da bize ağız içerisindeki oral mikrofloranın devamlı değişim içerisinde olduğunu bu nedenle aynı denekler bile olsa oral bakteri sayısını ölçen karşılaştırmalı çalışmaların aynı gün içerisinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. 'Mastik' sakızı ve parafilm çiğnetildiğinde çiğneme öncesi aynı deneklerdeki ortalama bakteri sayılarının beklendiği gibi farklı oluşu deneyin standardını bozmamaktadır<sup>21,22</sup>.

Ağız içinde bulunan patolojik bakterilerin sayısının kontrolü diş çürükleri ve periodontal hastalıkların ortadan kaldırılması için ilk adımdır. Çürüğe neden olan oral bakterilerin inhibisyonunda lokal etkili klorheksidin, cetylpyridinium chloride, flouride ve fenol türleri kullanılmıştır. Ancak kullanımı kolay, yüksek etkinlikte fakat düşük yan etkiye sahip alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Biz bu çalışmada Ege bölgesinde bol miktarda üretilen ve in vitro şartlarda antibakteriyel etkinliği ispattanmış olup ülser, ağız kokusu, ve madde kayıplı doku travmalarında granülasyon ve skatrizasyonu proveke edici etkisi nedeni ile amprik tedavide kullanılmakta olan 'Mastik' sakızının oral bakteriler üzerine inhibitör etkisini araştırdık.

Bu ortodontik tedavide olası diş çürüklerine karşı korunmada 'Mastik' sakızının etkinliğini gösteren ilk çalışmadır. 'Mastik' sakızının total bakteri ve streptokok türleri üzerine tüm zamanlarda istatistiki yönden son derece anlamlı inhibitör etkilige sahip olduğunu gördük ( $p<0.001$ ).

Her iki bakteri üzerine parafilm sakızını istatistiki yönden önem arz eden bir inhibitör etkinliği olmadığı gibi ağız içi solid yüzeylere yapışmış olan bakterilerin sıvı faza geçmesini sağlayarak bakteri sayısında T(0)'a göre artışa de neden olduğu görüldü.

Mastik sakızını laktobasil sayısını sakız çiğnetilmeden önce alınan örneklerle göre 30. dakikadan itibaren alınan tüm örneklerde istatistiki derecede önem arz eden oranda ( $p<0.05$ ) azalttığı görülürken, parafilm sakızının tükürük sıvısındaki bakteri sayısında artışa neden olduğu görülmüştür. Bu da solid yüzeylerdeki bakterilerin sıvı faza geçmesi ile izah edilebilir. Sonuç olarak parafilm sakızı ile kıyaslandığında 'Mastik' sakızının çiğneme ve yapışmanın verdiği bir mekanik inhibisyonundan çok içerdiği alpha-piene, masticin ve masticic asit gibi organik kimyasallar ve uçucu yağ asitlerinin yarattığı antibakteriyel etkinlikten kaynaklandığı düşünülmektedir.

'Mastik' sakızının ortodontik tedavi gören hastalardaki oral bakteri miktarının azaltılmasındaki lokal etkisi, kullanımı kolay olması, ucuz ve doğal bir ürün olması nedeniyle iyi bir alternatif olduğu görülmüştür.

#### Teşekkür:

Bu araştırmada verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesini yapan Biostatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Dr. Gülşah Seydaoğlu'na teşekkür ederiz.

#### Kaynaklar

1. Heintze S, Brinkmann PGJ, Finke C, Miethke RR. Home care Measures for reducing oral bacteria. In: Oral Health for the Ortodontic Paitents. *Quintessence*. 1999: 1-87.
2. Kess K, Koch R, Witt E. Ergebnisse zur Prävalenz von Zahnfehlstellungen bzw. Okklusionsstörungen. In: Micheelis W, Bauch J (eds): Mundgesundheitszustand und-verhalten in der

- Bundesrepublik Deutschland, Cologne, Deutscher Arzte-Verlag; 1991; 297-334.
3. Balenseifen JW, Madonia JV. Study of dental plaque in orthodontic patients. *J Dent Res*, 1970; 49:320-4.
  4. Chatterjee R, Kleinberg I. Effect of orthodontic band placement on the chemical composition of human incisor tooth plaque. *Arch Oral Biol*, 1979; 24:97-100.
  5. Corbett JA, Brown LR, Keene HJ, Horton IM. Comparison of *Streptococcus mutans* concentrations in non-banded orthodontic patients. *J Dent Res*, 1981; 60:1936-42.
  6. Mattingly JA, Sauer GJ, Yancey JM, Arnold RR. Enhancement of *Streptococcus mutans* colonization by direct bonded appliances. *J Dent Res*, 1981; 62:109-11.
  7. Schele AA, Arnesbe P, Krogstad O. Effects of Orthodontic Treatment On Prevalence of *Streptococcus mutans* in plaque and saliva. *Scand J Dent Res*, 1984; 92:211-7.
  8. Burill DY. Effect of Orthodontic Treatment on Caries susceptibility. I.A.D.R. 19<sup>th</sup> General Meeting. *J Dent Res*, 1941; 20:253.
  9. Quinn GW. The progress of dental caries beneath orthodontic bands: A clinical study. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1966; 793.
  10. Stratemann MW, Shannon IL. Control of decalcification in orthodontic patients by daily self-administered application of a water free 0.4% SnF<sub>2</sub> gel. *Am J Orthodont*, 1974; 66:273-9.
  11. Brightman LJ, Terezhalmay GT, Greenwell H, Jacobs M, Enlow DH. The effects of a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse on orthodontic patients aged 11 through 17 with established gingivitis. *Am J Orthodont*, 1991; 100:324-9.
  12. Morrow D, Wood DP, Speechley M. Clinical effect of subgingival chlorhexidine irrigation on gingivitis in adolescent orthodontic patients. *Am J Orthodont*, 1992; 101:408-13.
  13. Gorelick L, Geiger AM, Gwinnet AJ. Incidence of white spot formation after banding and bonding. *Am J Orthod*, 1982; 81:93-8.
  14. Kristoffersson K, Gröndahl H-G, Bratthall D. The more *Streptococcus mutans*, the more caries on approximal surfaces. *J Dent Res*, 1985; 64:58-61.
  15. Marsh PD, Martin MV. The role of Oral bacteria in other infections. *Oral Microbiology* Chapman Hall, 1992; 3<sup>rd</sup> ed: 198-212.
  16. Rosenbloom R.G, Tinanoff N. Salivary *Streptococcus mutans* levels in patients before, during, and after orthodontic treatment. *Am J Orthodontics*, 1991; 100: 35-7.
  17. Bloom R.H, Brown L.R. A study of the effects of orthodontic appliances on the microbial flora. *Oral Surg*, 1964; 17:758.
  18. Richardson R R, Jones E. A Bacteriological Census of Human Saliva. *J Dent. Res*, 1958; 37:697.
  19. Owen O.W, Charlotte N.C. A Study of Bacterial Counts (Lactobacilli) In Saliva Related To Orthodontic Appliances. *Am J Orthod*, 1949; 672-680.
  20. Dikeman T. A study of acidogenic and aciduric microorganisms in orthodontic and nonorthodontic patients. *Am J Orthod*, 1962; 18:627-628.
  21. Wagg BJ. Bacteriological examination of oral material by a differential counting technique. *J Dent. Res*, 1965; 44, 526.
  22. Edwardsson S, Koch G, Öbrink M. *Strep. Sanguis*, *Strep. Mutans* and *Strep. Salivarius* in saliva. *Odont Rev*, 1972; 23: 279-296.

#### Yazışma Adresi:

Dr. Alev AKSOY  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fakültesi  
Ortodonti Anabilim Dalı

## Endometriozis Tanısıyla Tedavi Edilen Hastalarda Tedaviden Sonra Ortaya Çıkan Tubal Obstrüksiyon

### Tubal Obstruction After Treatment of Endometriosis

Yılmaz Atay<sup>1</sup>, İbrahim Ferhat Ürünsak<sup>1</sup>, Levent Toksöz<sup>1</sup>, Barış Güzel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ADANA

Geliş Tarihi: 26 Mayıs 2003

#### Özet

Bu çalışmanın amacı endometriozis tanısıyla tedavi edilen hastalarda tedavi sonrası ortaya çıkan tubal obstrüksiyonu araştırmaktır.

1998 Ocak ve 2000 Aralık tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde takip edilen 86 hastanın endometriozis evrelendirilmeleri sonrası tedavileri yapıldı. Tedavi sonrası ortaya çıkan tubal obstrüksiyon yönünden araştırıldı.

Tedavi sonrası 6. ayda yapılan sekond look laparoskopide ilerlemiş evrelerde daha fazla olmak üzere, daha önce tubal obstrüksiyon saptanmayan 60 olgunun 27' sinde (%45) tubal tıkanıklık tesbit edilmiştir.

Endometrioziste hastalığın evresinin artması tubal okluzyona neden olmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Endometriozis, tubal obstrüksiyon

#### Abstract

The objective of this study is to evaluate the tubal obstruction rates after the treatment of endometriosis.

We studied 86 women with endometriosis who admitted to Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty of University of Çukurova. All the patients had treatment after staging the endometriosis and they were evaluated from the point of view that if they had tubal obstruction or not after the treatment.

We dedected tubal obstruction in 27 patients (%45) who had no tubal obstruction before endometriosis treatment (n:60). The evaluation was made by second look laparoscopy and the tubal obstruction rates were higher in advanced stage of endometriosis.

The increasing stage of endometriosis may lead to tubal obstruction.

**Key words:**Endometriosis, tubal obstruction

#### Giriş

Endometriozis, doğurganlık çağındaki kadınlarda benign karakterli jinekolojik hastalıkların en sık rastlananlarından biridir. Bu oran değişik serilerde %10-25 arasında değişmektedir.<sup>1,2</sup>

Hastalığın benign ve basit görünüşüne rağmen karmaşık çeşitli problemleri beraberinde taşıyan bir durumdur. İlk tanımlandığı günden bugüne kadar farklı tedavi yöntemleri denenmesine rağmen hala kesin bir çözüm söz konusu olmamıştır.<sup>1,2</sup> Endometriozis literatürde ilk olarak 1800' lerde tanımlandı. Albany'li John Sampson 1921' de peritoneal kaviteye endometrial dokunun menstrüel disseminasyon sonucu yayıldığını ileri sürdü. Yine farklı bir görüşte immünolojik faktörlerin endometriozisin oluşumunda rol oynadığı şeklinde olmuştur.<sup>3,4</sup> Bu gelişmelerle birlikte, endometriozisin patolojisi ve histogenezisi daha iyi anlaşıldı. Hastalığın anlaşılmasına başlanmasıyla birlikte çeşitli tedavi yöntemleri geliştirildi. Hastalığın tedavisinde cerrahi ve medikal tedavi ayrı ayrı yapıla bildiği gibi kombine olarakta yapılabilmektedir.<sup>5</sup> Günümüzde endometriozisin tanı ve tedavisinde en iyi gelişme laparoskopik cerrahideki gelişmeler olmuştur. Bundan dolayı, da endometriozisin tanı ve tedavisinde vazgeçilmez bir yöntem olmuştur.<sup>5</sup> Çalışmamızda 1998 Ocak-2000 Aralık tarihleri arasında kliniğimizde takip ve tedavi edilen 86 hasta evrelendirilip tedavileri yapıldıktan sonra ortaya çıkan tubal obstrüksiyon yönünden araştırıldı.

### Materyal metod

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına 1998 Ocak- 2000 Aralık tarihleri arasında başvuran ve yapılan diagnostik laparoskopi sonucu endometriozis tanısı konan 86 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular 3 guruba ayrılıp 3 ayrı tedavi yöntemi uygulanmıştır.

Birinci grup (n:24), diagnostik laparoskopi sırasında tanı konulan hastalara aynı seansta, koterizasyon, kistektomi ve adezyolizis uygulanıp,

3 ay süreyle Goserelin Asetat (Zoladex) aylık subkutan depo implantlar uygulanan olgulardı. İkinci grup (n:30), hastaların şikayeti, Jinekolojik muayeneleri ve USG bulgularına göre endometriozis ön tanısı konup, laparoskopi öncesi 3 ay süreyle Goserelin Asetat ayda bir şeklinde uygulanıp, arkasından laparoskopi yapılip koterizasyon, kistektomi ve adezyolizis uygulanan olgulardı. Üçüncü grup (n:32), sadece laparoskopik olarak koterizasyon, kistektomi ve adezyolizis uygulananlardı. Tüm olguların tubalarının değerlendirilmesi için hastalara, sikluslarının 8. veya 9. cu günlerinde histerosalpingografi yapıldı. Cerrahi girişim yapılacak tüm hastalardan rutin preoperatif tetkikler istendi Bunlar AKŞ, BUN, kreatinin, kan elektrolitleri, SGOT, SGPT, CBC, akciğer grafisi, ve EKG idi. İstatiksel değerlendirmelerde SPSS paket program kullanılıp, bulunan değerlerin karşılaştırılmasında Khi-Kare testi kullanıldı. Laparoskopik girişim yapılan olgular, işlemden sonra gözlem amacıyla 6 saat bekletilip taburcu edilmiştir.

### Bulgular

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Reprodüktif Endokronoloji Ünitesine Ocak 1998- Aralık 2000 yılları arasında başvuran hastalardan 86 endometriozis olgusu takip ve tedavi edilmiştir. Olguların yaşları incelendiğinde, dağılım 20 ile 38 arasında değişmekteydi. Olguların % 45,3'ü (n:39) 30 - 34 yaş grubunda idi (Çizelge 1).

Çizelge 1 . Olguların Yaş Dağılımı.

Yaş	Sayı	Yüzde
20-24	16	%18,6
25-29	21	%24,4
30-34	39	%45,3
35-38	10	%11,7
Toplam	86	%100

Olguların endometriozis evrelendirilmesi Amerikan Fertility Society sınıflamasına göre yapıldı. Evrelendirmeye göre olguların dağılımı incelendiğinde Evre II (%44) ile en sık görülen grup olmuştur (Çizelge 2).

**Çizelge 2.** Olguların Evrelere göre dağılımı.

Evre	Sayı	Yüzde
I	23	% 27
II	34	%40
III	16	%19
IV	13	%14
Toplam	86	%100

Endometriozisli olguların yapılan laparoskopi sırasında tutulum yerleri incelendiğinde, douglas peritonuyla, overlerin daha fazla tutulduğu tesbit edilmiştir (Çizelge 3).

**Çizelge 3.** Endometriozis odaklarının buldukları yerlerin dağılımı.

Tutulum Yerleri	Sayı	Yüzde
Over	31	%36,9
Douglas peritonu	41	%46,7
Mesane Peritonu	8	%9,3
Pelvik Periton	6	%7,1
Toplam	86	%100

Endometriozisli olgularda saptanan tubal obstrüksiyon, laparoskopiden önce çekilen HSG'lerin değerlendirilmesiyle yapılmıştır. Olguların %69,7 sinde obstrüksiyon saptanmamıştır. %11'in de tek, %20' sinde çift taraflı tıkanıklık tesbit edilmiştir (Çizelge 4).

**Çizelge 4.** HSG ile tesbit edilen Tubal tıkanıklıkların dağılımı.

Tubal Obstrüksiyon	Sayı	Yüzde
Yok	60	%69,7
Tek Taraflı	10	%11,6
Çift Taraflı	16	%18,7
Toplam	86	%100

Endometriozisli olgularda tedavi yöntemi seçilirken, Evre I-II de medikal+ cerrahi, Evre III-IV

de ise cerrahi ve cerrahi+medikal tedavi uygulaması yapılmıştır (Çizelge 5).

**Çizelge 5.** Olgularda uygulanan tedavi yöntemleri

Tedavi Yöntemleri	Sayı	Yüzde
1. grup ( Cerrahi+ Medikal )	24	%28,1
2. grup ( Medikal+ Cerrahi )	30	%34,5
3. grup (Yalnız Cerrahi )	32	%37,4
Toplam	86	%100

Cerrahi uygulamalar sırasında hiçbir komplikasyon gelişmemiştir.

İlk laparoskopi sırasında tubal obstrüksiyonu olmayıp, 6 ay sonra yapılan Sekond Look kontrol laparoskopilerinde yeni tubal obstrüksiyon tesbit edilen hastaların oranları Çizelge 6 da verilmiştir.

**Çizelge 6.** Daha önce tubal tıkanıklık saptanmayan 60 olguda Sekond Look Laparoskopi sonucu tesbit edilen tubal tıkanıklıkların tedavi yöntemlerine göre dağılımı.

Tedavi	Sayı	Yüzde
1. grup (Cerrahi+Medikal)	11	%18,3
2. grup (Medikal + Cerrahi)	6	% 10,0
3. grup (Yalnız Cerrahi )	10	%16,6
Toplam	27	

Üç gruptaki toplam olgularda, daha önce tubal obstrüksiyonu olmayan 60 olgudan 27' sinde tubal tıkanıklık tesbit edilmiştir. Yeni ortaya çıkan tubal obstrüksiyon oranları uygulanan tedavi yöntemlerinin hepsinde benzer oranlarda bulunurken, (ortalama %14,96), hastalığın evresi arttıkça oranın yükseldiği gözlenmiştir. İstatiksel olarak incelendiğinde Evre III- IV de  $p < 0,005$  olarak bulunmuştur.

## Tartışma

Endometriozisin, günümüzde kadınların en çok huzursuzluk duyduğu bir durum olarak karşımızda olması, ve halen kesin olarak tedavisinin yapılamaması günümüz gelişimi içerisinde düşündürücüdür.

Reprodüktif endokronoloji kliniklerine başvuran hastaların %20' sinde tesbit edilen bu hastalığın sıklığı değişik kliniklerde farklılıklar

göstermektedir. Hastalığın son yıllarda daha iyi tanınmasında ve tedavisinde laparoskopinin yeri inkar edilemez<sup>1</sup>

Endometriozis en sık üreme çağındaki kadınlarda görülmektedir. Bizim çalışmamızda da 30-34 yaş gurubu olarak tesbit edilmiştir ki, bu da literatür bilgileriyle paralellik göstermektedir.<sup>6</sup>

Lezyonların yerlerinin tesbitinde Douglas peritonu, ve overler en sık yerleşim yerleri olarak tesbit edilmiştir. Brisens ve arkadaşlarının çalışmaları da bizim tesbitimizle aynı paralelliktedir.<sup>7-8</sup>

İlk laparoskopi sırasında tubal obstrüksiyonu olmayan, tedaviden sonra tubal tıkanıklık tesbit edilen olgular incelendiğinde, her 3 grup tedavi yönteminde de birbirine yakın değerlerde obstrüksiyon tesbit edilmesine rağmen ilerlemiş evrelerde tıkanıklığın daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Literatür taramalarında bu konuyla ilgili çok fazla sayıda yayına ulaşılamamakla beraber, elde edilen yayınların bizimle aynı görüşü paylaştığı görülmektedir.

Evers JLH ve arkadaşlarının çalışmalarıyla, Marcoux ve arkadaşlarının çalışmalarında da evre arttıkça tubal tıkanıklığın daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.<sup>9-10</sup>

### Sonuç

Hasta ve doktor açısından çözümü zor olan endometriozisin, laparoskopinin kullanıma katılımıyla oldukça önemli yol alınmıştır. Hastalığın evresinin artması daha önce tubal oklüzyonu olmayan hastalarda tıkanıklığa sebep olmaktadır. Fakat bunun sadece evreye bağlanmaması, özellikle immünolojik faktörlerin etkisi üzerinde daha detaylı çalışmaların yapılması gerekir diye düşünmekteyiz.

### Kaynaklar

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecology endocrinology and infertility*. New York: Williams and Wilkins company 1996: 853-872.
2. Craig A, Witz MD. Current concepts in the pathogenesis of endometriosis. *Clinical obstetrics and gynecology*; 1999: 566-585.
3. Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation dysmenorrhea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynecol*, 1986; 93: 859-861.
4. Scott RB, Te Linde RW, Waarton LR Jr. Further studies on experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1953; 66:1082
5. Kruitwagen RFP, Poels LG, Willemsen WNP. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril*, 1991;55:297.
6. Sanfilippo JS. Endometriosis in adolescents. In: Wilson EA, Editör, *Endometriosis*, Alan R. Liss imc. New York 1987;ed 5-22.
7. Brosens IA, The endometriotic implant in thommas E, and Rock J. *Modern approaches to endometriosis* (Dortrect, Boston, London: Kluwer Academic) 1985; ed.21
8. Jenkins S, Olive D.L, Haney A.F. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol*, 1986; 67:335-338.
9. Evers JLH. The second look laparoscopy for the evaluation of the results of medical treatment of endometriosis should not be performed during ovarian suppression. *Fertil Steril*, 1987; 47:502-4.
10. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian collaborative group on endometriosis. *N Engl J med*. 1997; 337:121-222.

### Yazışma Adresi:

Doç Dr Yılmaz Atay  
Çukurova Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğ. A.B.D  
Balcalı Hastanesi ADANA  
Tel: 0322 3386560  
GSM: 0532 2612604  
Fax : 0322 3387101  
e-mail : yilmaz\_atay @ yahoo.com

## 181 Renal Transplantasyon Sonuçlarımız

### Results of 181 Consecutive Renal Transplants

ERKEN U<sup>1</sup>, ÜNSAL İ<sup>2</sup>, DEMİR E<sup>1</sup>, ERKEN E<sup>3</sup>

Çukurova Üniversitesi Organ Nakli Araştırma ve Uygulama Merkezi

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Adana

<sup>2</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Antakya

<sup>3</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı, Adana

Geliş Tarihi: 30 Mayıs 2003

#### Özet

Merkezimizde son dönem böbrek yetmezliği tanısıyla böbrek nakli uygulanan olguların sonuçlarının paylaşılması amaçlandı.

Aralık 1989-Şubat 2002 tarihleri arasında yaşları 7 ile 64 yıl arasında değişen (ort. 29.7 yıl), 181 hastaya 163'ü canlı akraba donör ve 18'i kadavradan renal transplantasyon yapıldı.

İmmünoşüpresif tedavide ilk 164 alıcıda siklosporin/azatioprin/metilprednizolon, 7 hastada azatioprin yerine mikofenolat mofetil ve 10 alıcıda siklosporin yerine takrolimus kullanıldı. Antitimosit globulin çocuklarda postoperatif 10 gün, erişkinlerde ise akut rejeksiyon tedavisinde kullanıldı.

181 alıcının 15'inde (%8.2) akut rejeksiyon, 23'ünde (%12.7) cerrahi komplikasyon gelişti. 27

alıcı (%14.9) kaybedildi. Takibi yapılabilen 154 hastanın 1, 3 ve 5 yıllık greft yaşam oranları sırasıyla %87, %70.7 ve % 61.6, hasta yaşam oranları ise %90.9, %81.8 ve %74.6 idi. 10 yılı tamamlayan 13 hastamızdan 7'si, fonksiyonel greftle normal yaşam sürmektedir.

Greft ve hasta yaşam oranlarımız, cerrahi teknikler ve immünoşüpresif tedavideki gelişmelerle iyileşmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Renal transplantasyon, akut rejeksiyon, cerrahi komplikasyon.

#### Abstract

We aimed to share our renal transplantation experience in 181 end stage renal failure (ESRF) patients. Between December 1989 and February

2002, 163 kidney transplants were performed from living-related donors and the rest were performed from cadaveric. The age of recipients range 7-64, averaged 29.7 year.

In first 164 recipients, immunosuppression protocol included cyclosporine/azathioprine/methylprednisolone, in 7 patients, mycophenolate mofetil instead of azathioprine and in 10 recipients, tacrolimus instead of cyclosporine. Antithymocyte globulin was used postoperatively children for 10 days and adults for acute rejection treatment.

Among 181 recipients, 23 cases (12.7%) developed surgical complications and 15 cases (8.2%) acute rejection. The mortality was 14.9 percent. 154 patients have been followed 1, 3 and 5 years, graft survival rate were as follows; 87%, 70.7% and 61.6%, patient survival rate were 90.9%, 81.8% and 74.6% respectively. Seven of 13 patients who completed 10 years were healthy with functional graft.

We believe that graft and patient survival rates would be better with improvement of the surgical technic and immunosuppressive treatment.

**Key words:** Renal transplantation, acute rejection, surgical complication.

### Giriş

Yirmibeş yılı aşkın süredir ülkemizde de yapılmaya başlayan renal transplantasyon, günümüzde sayısı giderek artan merkezlerde başarıyla uygulanmaktadır. Bu çalışmada, organ nakli merkezimizde on yılı aşkın bir sürede elde ettiğimiz sonuçların paylaşılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve yöntem

Merkezimizde, Aralık 1989-Şubat 2002 tarihleri arasında son dönem böbrek yetmezliği olan 181

hastaya böbrek nakli uygulandı. Hastaların 109'u erkek, 72'si kadındı. Operasyon sırasındaki yaşları 7 ile 64 arasında değişmekte olup ortalama yaş 29.7 idi. Hastaların 163'ünde canlı akraba donörden, 18'inde ise kadavradan renal transplantasyon yapıldı.

İmmünoşüpresif tedavi protokolünde ilk 164 alıcıda siklosporin, azatioprin ve metilprednizolon'dan oluşan klasik üçlü tedavi uygulanırken, bunu takip eden 7 hastada azatioprin yerine mikofenolat mofetil (MMF), son 10 alıcıda siklosporin yerine takrolimus (FK 506) kullanılmaya başlandı. Antitimosit globulin çocuk alıcılarda profilaktik olarak operasyon sonrası 10 gün, erişkinlerde ise akut rejeksiyon tedavisinde kullanılmıştır.

Greftler, alıcıların iliak fossalarına yerleştirildi. Erişkinlerde internal veya eksternal iliak arter, arter anastomozu için ilk seçenek olarak değerlendirilerek, renal arter uç-uca veya uç-yan, çocuk hastalarda ise renal arter daha proksimaldeki geniş damarlara anastomoz edildi. Üreter distal ucu mesaneye Lich-Gregoire reimplantasyon yöntemiyle bağlandı. Tüm vakalarda kapalı vakum drenajı uygulandı. Hemovac drenden gelen günlük sıvı miktarı 20 ml altına düştüğünde (postoperatif 2. gün) çekilerek, dren ucu kültür için besiyerine ekildi. Eğer dren ucunda üreme saptanırsa, kültür antibiyograma göre antibiyotik rejimi yeniden ayarlandı. 16F Foley üretral kateter olarak yerleştirilip, operasyondan sonra 5-7. günlerde çekildi.

Operasyondan sonra hasta, ultraviyole ışınla dezenfekte olmuş odaya alındı, yara ve genel bakımı, diğer hastalarla ilişkisi olmayan transplantasyon servisi personeli tarafından yapıldı. İlk hafta günlük tam kan sayımı, kan ure azotu, kreatinin, takrolimus veya siklosporin serum düzeyi, gerekli vakalarda geniş biyokimyasal

tetkikler yapıldı. Problemsiz vakalarda operasyondan sonra 2. gün renkli doppler ultrason, 3. gün Tc<sup>99m</sup> DTPA sintigrafi yapıldı. Hastalar taburcu edildikten sonra ilk 3 ay haftada bir, 6. aya kadar 14 günde bir, daha sonra ayda bir düzenli olarak kontrollere çağrıldı. Kontrollerde tam kan sayımı, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit düzeyini içeren ayrıntılı biyokimyasal analizler, kreatinin klirensi, siklosporin veya takrolimus tam kan düzeyi, serolojik çalışmalar, boğaz ve idrar kültürleri, tam idrar tahlili, idrar sitolojisi, renal dopler ultrasonografi (RDUSG) ve/veya renal sintigrafi yapıldı.

Akut rejeksiyon tanısı hastanın kliniği, laboratuvar, renal RDUSG ve kolloid renal sintigrafiyi takiben greft biopsisiyle konuldu. Enfeksiyon odağı tespit edilemeyen ateş, greft üzerinde hassasiyet, oligüri, hipertansiyon ve kreatinin düzeyinde yükselme saptanan vakalarda, RDUSG'de rezidiv indeks >0.75 ve rejeksiyonla uyumlu olup, DTPA renal sintigrafide rejeksiyon şüphesi ile ATN ayırımının yapılamadığı vakalarda perkütan greft biopsisi yapıldı. Biopside akut rejeksiyon saptanan alıcılarda ilk basamakta, 500-1000 mg metilprednizolon 4 gün boyunca i.v. puşe şeklinde verildi. Steroide dirençli vakalarda 6-7 gün antitimosit globulin veya 14 gün presimmun verildi.

Takip sırasında kreatinin düzeyi 2.1 mg/dl üzerine çıkıp giderek artan ve böbrek fonksiyonları bozulan alıcılara, renal RDUSG ve bunu takiben perkütan greft biopsisi yapıldı. Greft biopsi sonucu kronik rejeksiyon gelen hastalar nefroloji kliniğine devir edildi. Hipertansiyonu kontrol altına alınamayan, diyaliz programında olan kronik rejeksiyon vakalarına greft nefrektomisi yapılarak canlı akraba donörü olan alıcılar 2. defa renal transplantasyon için hazırlandı, donörü olmayan hastalar ise kadavra listesine kaydedildi.

## Bulgular

Renal transplantasyon yapılan 181 hastanın postoperatif takip süreleri 5-149 ay arasında olup, hastaların 23'ünde (%12.7), postoperatif 1. ile 270. günler arasında cerrahi komplikasyon geliştiği gözlemlendi. Komplikasyonlar ve uyguladığımız tedavi yaklaşımlarımız Çizelge-1'de gösterilmiştir. Komplikasyon gelişen 23 hasta, yaşayan akraba böbreği nakli uygulanan hastalardır.

Çizelge 1. Komplikasyon ve yapılan tedaviler.

KOMPLİKASYON	SAYI	%	TEDAVİ
Üreterovezikal fistül	9	39.1	Üreteroneosistostomi Pyelovezikostomi Fistül onarımı Nefrostomi Çift J stent yerleştirilmesi
Üreterovezikal darlık	3	13	Dilatasyon + Üreteroskopi Perkütan nefrostomi Üreteroneosistostomi Açık nefrostomi Transüretral insizyon
Lenfösel	7	30.4	Marsupyalizasyon Perkütan drenaj
Distal üreter nekrozu	1	4.4	Perkütan nefrostomi Üreteroneosistostomi+Çift J stent Pyelovezikostomi+Çift J stent
Hematom	2	8.7	Drenaj
Pnömotoraks	1	4.4	Kapalı su altı drenajı
TOPLAM	23	%100	

Üreterovezikal fistül tespit edilen hastalar postoperatif ilk 5 gün içinde yeniden operasyona alındı, 7 hastada onarımı takiben çift J üreteral stent ve 2 hastada sistoskopi ve çift J üreteral stent uygulandı. Bu hastalardan 5 tanesinin sırasıyla; 62, 43, 30,14 ve 12 ay (ortalama 32.2 ay) sonra kronik rejeksiyon nedeniyle greft fonksiyonları bozuldu. Diğer 4 hastanın ise sırasıyla 86, 47, 33 ve 19 aydır (ortalama 46.2 ay) greft fonksiyonları normal olarak devam etmektedir.

Üreterovezikal darlık tespit edilen 3 olgudan 1'inde takiplerinde 7. ayda UV darlığına bağlı üreterohidronefroz tespit edilmesi üzerine hastaya

değişen zamanlarda üreterovezikal darlığa transüretal insizyon veya rezeksiyon, reanastomoz, üreteroskopi (3 kez) ve açık nefrostomi girişimleri uygulandı. Bu hastanın 71 aydır greft fonksiyonları normal olarak devam etmektedir. Diğer 2 hastadan birinde postoperatif 1. ayda UV darlık nedeniyle hastaya percutan nefrostomi konuldu. Takiplerinde dilatasyonun gerilemesi ve çekilen nefrostogramda darlığın görülmemesi üzerine nefrostomi katateri çekildi. Diğerinde postoperatif 4. Ayda UV darlık tespit edilip önce açık nefrostomi konulup daha sonra reanastomoz uygulandı. Greft fonksiyonları normal olan 2 hasta sonrasında takiplere gelmedi.

Lenfösel gelişen 7 hastadan 5'ine operasyondan sonra 1-4 ay arasında, diğer 2'sinde de sırasıyla 7 ve 15. günde ultrasonografiyle tanı konuldu. Hastaların 4'üne ultrasonografi eşliğinde perkütan dren yerleştirilerek, eksternal drenaj ve povidon-iodin irrigasyonu yapıldı. Ortalama 5. gün drenler çekildi. Kontrollerde lenföze rastlanmadı. Üç hastada eksternal drenaj sonrası lenföselin devam etmesi üzerine peritona marsupyalizasyon uygulanarak, loja 1 adet kauçuk dren yerleştirildi. Drenler 3. gün çekildi. Operasyondan sonra kontrollerde lenföze rastlanmadı. Bu olgulardan 3'ünün greft fonksiyonları sırasıyla 24, 25 ve 56 ay sonra kronik rejeksiyon nedeniyle bozuldu. Üç yılını dolduran 2, iki yılını dolduran 2 olmak üzere 4 alıcıda greft fonksiyonları normal olarak devam etmektedir.

Distal üreter nekrozu gelişen 1 olguda postoperatif 1. ay içinde percutan nefrostomi daha sonra reanastomoz ve DJ'nin başarılı olmaması üzerine, pyelovezikostomi ve DJ uygulandı. Postoperatif takiplerinde greft fonksiyonu normal olan hasta 7. ayda akciğer enfeksiyonu ve asidoz nedeniyle kaybedildi.

Postoperatif 1. ve 7. günde USG ile hematoma tespit edilen 2 hasta operasyona alınarak, birine hematoma drenajı diğerine ise hematoma drenajı ve greft nefrektomisi yapıldı. İki hastada da kanama odağı tespit edilemedi. Postoperatif 5. günde pnömotoraks tespit edilen 1 alıcı ise kapalı su altı drenajı uygulanarak tedavi edildi. Bu hastalardan 1'inin 13 ay sonra kronik rejeksiyon nedeniyle greft fonksiyonu bozuldu diğerinin ise 95 aydır greft fonksiyonu normal olarak devam etmektedir.

Altısı kadavradan transplantasyon yapılan 15 hastada (%8.2) akut rejeksiyon gelişti. Akut rejeksiyon gelişen alıcıların 9'u kadın, 6'sı erkek ve yaş ortalamaları 33.6 yıl (15-37) idi. Perkütan greft biopsisinde akut rejeksiyon saptanan alıcılarda ilk basamakta, 500-1000 mg metilprednizolon 4 gün boyunca i.v. puşe şeklinde verildi. Steroide dirençli vakalarda 6-7 gün antitimosit globulin veya 14 gün presimmun verildi. Akut rejeksiyon gelişen 15 hastanın 8'inde (%53.3) 12-35. aylarda (ortalama 19.5 ay) kronik rejeksiyon gelişti.

181 hastanın, 7'sine ilk yıl içinde greft nefrektomisi yapıldı, 1 alıcı rejeksiyon atağı sırasında kaybedildi ve 1 hastanın ise greft fonksiyonları normale döndükten 2 hafta sonra akciğer enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi. Bir yıl içinde greft nefrektomisi yapılan alıcılar, 2'si akut rejeksiyon atağında antitimosit globuline yanıt vermemesi üzerine, 1 alıcı da ise akut rejeksiyon ve spontan greft rüptürü nedeniyle nefrektomi yapıldı. Kadavradan böbrek nakli yapılan 2 alıcıda ise, 10 günlük prednizolon ve antitimosit globulin rejeksiyon tedavisini takiben transplantın 25. günü yara enfeksiyonu, ateş ve açık yara gelişmesi üzerine immünsupresif ilaçları kesilerek yara bakımı yapılan olgulardan birisine nakilden sonra 2.ay, diğerine ise 4. ay greft nefrektomisi yapıldı. Diğer iki greft nefrektomi vakalarının birisi renal

ven trombüsü tanısıyla trombektomiye takiben 3 ay sonra, diğerinde ise renal arter trombüsü nedeniyle postoperatif 7. gün yapıldı. Postoperatif dönemde toplam 27 hasta değişik nedenlerden kaybedildi. Başta gelen ölüm nedeni akciğer enfeksiyonuydu (%66.6) (Çizelge 2).

**Çizelge 2.** Renal transplantasyon yapılan hastalarda ölüm nedeni

Akciğer enfeksiyonu	18	% 66.6
Kardiak	5	% 18.5
Akciğer ödemi	2	% 7.4
Cerebral hemoraji	1	% 3.7
Pulmoner emboli	1	% 3.7
Toplam	27	% 100

Takibi yapılabilen 154 hastanın 1, 3 ve 5 yıllık greft yaşam oranları sırasıyla %87, %70.7 ve % 61.6, hasta yaşam oranları ise %90.9, %81.8 ve %74.6 olarak bulundu. 10 yılı tamamlayan 13 hastamızdan 7'si, fonksiyonel greftle normal yaşam sürmektedir.

### Tartışma ve sonuç

Renal transplantasyon sonrası greft kaybının majör nedeni rejeksiyon olduğu halde, ürolojik komplikasyonlar önemli derecede morbiditeye, greft ve hasta kaybına yol açabilmektedir. Renal transplantasyon sonrası gözlenen ürolojik komplikasyonlarının en önemlileri idrar kaçağı ve üreteral obstrüksiyondur.<sup>1,2,3</sup> Renal transplantasyon sonrası meydana gelen ürolojik komplikasyonların insidansı çeşitli serilerde %1-13 arasında bildirilmektedir.<sup>4-5</sup> Bizim hasta serimizde ürolojik komplikasyon insidansı %8.8 olarak

bulunmuştur. Vakalarımızın çoğunu canlı akraba nakilleri oluşturduğundan komplikasyonların yüksek oranda görülmemesi normaldir. Bu komplikasyonlar daha çok kadavradan yapılan transplantasyonlarda görülmektedir. Distal üreter nekrozu ve buna bağlı gelişen idrar kaçağının esas nedeni vasküler yetmezliktir. Vasküler yetmezlik, üreteral obstrüksiyona da yol açabilir.<sup>1,2,3</sup> Son yıllarda endoskopik girişimler ürolojik komplikasyonların tedavisinde ya asıl yöntem ya da asıl tedavi öncesinde zaman kazandırıcı veya greft rahatlatıcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Perkütan nefrostomi, üreteral stent yerleştirilmesi ve üreteroskopi kullanılarak başarıyla tedavi edilen vakalar bildirilmiştir.<sup>6</sup> Biz anastomoz hattından idrar kaçağı olan 9 hastamızı postoperatif ilk 5 gün içinde yeniden opere ettik. Perkütan nefrostomiye takiben 2 alıcıdan 1'ine reanastomoz, diğerine pyelovezikostomi uygulandı. Diğer 7 hastadan 1'ine sistoskopi ve çift J stent yerleştirilmesi, 5'ine reanastomoz ve üreteral nekroz gelişen bir hastaya da perkütan nefrostomi sonrası reanastomoz ve pyelovezikostomi yapıldı.

Renal transplantasyonu takiben lenfösel gelişme insidansı %2-18 arasında değişmektedir.<sup>7</sup> Bizim hasta serimizde lenfösel insidansı %3.9 olarak bulunmuştur.

Kalsinörin inhibitörü olan tacrolimus nispeten yeni bir immünsupresif ajandır. Böbrek naklinde siklosporinle karşılaştırıldığında akut rejeksiyon oranı daha düşüktür.<sup>9,10</sup> Son zamanlarda siklosporin ile birlikte immünsupresif ajan olarak kullanılmaya başlanan MMF, emiliminden sonra hidrolize olarak farmakolojik olarak aktif maddesi mikofenolik asite dönüşmektedir.<sup>11</sup> MMF'in siklosporinle kombinasyonunda, siklosporin ile kortikosteroid veya siklosporin/AZA/kortikosteroid kombinasyonuna göre akut rejeksiyon oranının

daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>12,13</sup> Son zamanlarda ise tacrolimus /MMF/ kortikosteroid kombinasyonunda, düşük doz tacrolimus ile kortikosteroid rejimine göre akut rejeksiyon insidansının daha da düştüğü gösterilmiştir.<sup>14</sup> Bazı çalışmalarda ise tacrolimus ile kurtarma tedavisi yapılan rejeksiyon vakalarında %30 oranında düzelleme saptanmıştır.<sup>15,16</sup> Bizim çalışmamızda, Siklosporin /AZA/ kortikosteroid kullanılan ilk 164 vakanın 15'inde (%8.7) akut rejeksiyon görülürken, siklosporin /MMF/ kortikosteroid ve tacrolimus /MMF/ kortikosteroid protokolü uygulanan hasta grubunda akut rejeksiyon görülmedi.

Bizim olgularımızda akut rejeksiyonların çoğunluğu, transplantasyondan sonra ilk 1 ay içerisinde görüldü. Klinik belirtiler; ateş, greft üzerinde hassasiyet, oligüri, kreatinin seviyesinin yükselmesi ve hipertansiyonu kapsar.<sup>17</sup> Akut rejeksiyon oranı farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda %5 ile %23 arasında olup, ortalama %13 oranında görülmektedir.<sup>18</sup> Bizim hasta serimizde akut rejeksiyon oranı %8.2 olarak bulunmuştur. Bunun nedeni, serimizin büyük çoğunluğunu canlı akraba nakillerinin oluşturmasıdır. Akut rejeksiyon oranında cinsiyetin rolü olmadığı ancak genç alıcılarda yaşlılara göre daha fazla görüldüğü de bildirilmiştir.<sup>19</sup> Bizim hasta serimizde 40 yaş üstü 3 hastada akut rejeksiyon gelişti.

Transplantasyon 2000 kongresinde sunulan, merkezimizin 147 renal transplant olgusunda 1,3 ve 5 yıllık greft yaşam oranları %84, %63 ve %51, hasta yaşam oranları ise %89, %77 ve %68 idi.<sup>20</sup> Bu çalışmamızda greft yaşam oranları sırasıyla %87, %70.7 ve %61.6, hasta yaşam oranları %90.9, %81.8 ve %74.6 olarak bulundu. Greft ve hasta yaşam oranlarımız henüz istenilen seviyede olmamasına rağmen, cerrahi ve immünosupresif tedavideki gelişmelerle iyileşmektedir ve bu yöndeki

çabalarımız sürmektedir.

## Kaynaklar

1. Banowsky LHW. Surgical complications of renal transplantation In: Glen JF, eds. *Urologic surgery*. 4<sup>th</sup> Ed., Philadelphia: JB Lippincott Co. 1991: 252
2. Cranston D. Urological complications after renal transplantation In: Morris PJ eds. *Kidney Transplantation, Principle and practice*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1994: 330
3. Salvatierra O Jr, Olcott C 4th, Amend WJ Jr, Cochrum KC, Freduska NJ. Urological complications of renal transplantation be prevented or controlled. *J Urol*, 1977; 117(4):421-424
4. Loughlin KR, Tilney NL, Richie JP. Urological complications in 718 renal transplant patients. *Surgery*, 1984; 95(3):297-302
5. Jaskowski A, Jones RM, Murne JA, Morris PJ. Urological complications in 600 consecutive renal transplants. *Br J Surg*, 1987; 74: 922-925.
6. Nicholson ML, Velch PS, Donnelly PK, Bell PR. Urological complications of renal transplantation the impact of double J ureteric stents. *Ann R Coll Surg Engl*, 1991; 73(5): 316-321.
7. Morris PJ, Oliver D, Bishop M, Cullen P, Fellows G, French M, Ledingham JG, Smith JC, Ting A, Williams K: Results form a new renal transplantation unit. *Lancet*, 1978; Dec 23-30: 2(8104-5): 1352-1356.
8. Braun WE, Banowsky LH, Straffon RA, Nalcamos S, Kiser WS, Popowniak KL, Hewitt CB, Stewart BH, Zeich JU, Magolhaes RL, Lachance JG, Manning RF. Lymphocytes associated with renal transplantation. Report of 15 cases and review of the literature. *Am J Med*, 1974; 57(5):7114-7129.
9. Lee W, Gu L, Miksztal A et al. *Pharm Res*, 1990; 7: 161-166.
10. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Lancet*, 1995; 345: 1321-1325.
11. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation*, 1996; 61: 1029-1037.
12. Vanrenterghem Y, Squifflet J-P, Forsythe J et al. *Transplant Proc*, 1998; 30: 1290-1.
13. Jordan M L, Shapiro R, Vivas C A et al. *Transplantation*, 1994; 57: 860-865.
14. Woodle E S, Bruce D S, Josephson M et al. *Clin Transplant*, 1996; 10: 323-332.

15. **Rawn JD, Tilnex NL:** *Kidney Transplantations* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1994. P 167
16. **Powelson JA, Benedict C:** *Kidney Transplantation*, 4<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1994: P 215
17. **Morris PJ:** In **morris PJ(ed):** *Kidney Transplantation*, 4<sup>th</sup> Ed. Philadelphia Pa. WB Saunders; 1994, P 504.
18. **Bayazit Y, Ardoğan İA, Tansuğ Z, Yaman M, Doran Ş, Soyupak B, Erken U.** Çukurova Üniversitesindeki 147 Renal Transplantasyon Sonuçları. *Organ Nakli Kuruluşları ve Koordinasyon Derneği II. Kongresi, Transplantasyon 2000 özet kitabı*.61.

**Yazışma Adresi:**

Yrd.Doç.Dr.İlker ÜNSAL

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ANTAKYA / HATAY

## Kalça Revizyon Cerrahisinde İntrapelvik Vasküler Komplikasyonların Önlenmesi: Anjiyografi ve Retroperitoneal Açılımın Rolü

### Prevention of Intrapelvic Vascular Complications in Revision Hip Surgery: The Role of Angiography and Retroperitoneal Exposure

Emre Toğrul<sup>1</sup>, Aydiner Kalacı<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Geliş Tarihi: 06 Ekim 2003

#### Özet

Kalça protezi revizyonlarında, asetabular komponent çıkarılması, asetabular defekt onarımı ya da asetabular komponent vidaları yerleştirilmesi vasküler yaralanmalara neden olabilmekte bu da katastrofik sonuçlar doğurabilmektedir. Bu çalışmada, intrapelvik vasküler yaralanmalara engel olmak amacıyla alınması gereken önlemler vurgulanmaktadır.

Ocak 1996-Eylül 2001 tarihleri arasında asetabular revizyon yapılan, vasküler risk faktörü taşıdığı klinik veya radyolojik olarak saptanan 20 hasta preoperatif anjiyografi ile değerlendirildi.

Anjiyografi sonucunda; iliak arter ve venin dalları ile hem revize edilecek kap ilişkisi hem de transasetabular fiksasyon vidalarının yeri açısından planlama yapılabilir. Sonuçta anjiyografide damar basısı ve penetrasyonu

saptanan iki hastada peroperatif damar yaralanmasını önlemek için ilioinguinal girişimle, retroperitoneal olarak vasküler yapılar korumaya alındıktan sonra operasyona devam edildi. Diğer 18 olguda ise anjiyografi sonucunda, vasküler yapıların yaralanma riskinin olmadığı düşünülerek lateral girişim uygulandı ve peroperatif problem yaşanmadı. Asetabular vidalar da anjiyografi bulguları doğrultusunda, Wasiliewski'nin dört zon prensibine dikkat edilerek yerleştirildi. Minimum 2 yıl takip edilen hastalarda geç vasküler komplikasyon da görülmedi.

Revizyon artroplastilerinde vasküler risk faktörü taşıyan hastalarda, anjiyografiyi de içeren iyi bir preoperatif hazırlığın yapılmasının, anjiyografide risk faktörü saptanan hastalarda da retroperitoneal girişimle bu vasküler yapıların korunmasının hem

hasta hem de cerrah yönünden çok yararlı olacağı kanısına varıldı.

**Anahtar sözcükler:** Vasküler Yaralanma, revizyon total kalça protezi, anjiyografi, retroperitoneal açılım, intrapelvik migrasyon

### Abstract

In revision hip surgery, the repair of acetabular defect, extraction of acetabular component or screws fixing the acetabular components may cause vascular damage leading to catastrophe. In this study we aimed to emphasize the precautions to prevent intrapelvic vascular injuries.

20 patients clinically and radiographically under risk of vascular injury, undergone revision of the acetabular components from January 1996 to September 2001 were evaluated preoperatively with angiography regarding potential vascular complications during revision hip surgery.

Angiographic findings were useful in planning the location of the transacetabular fixation screws and revealing the relation of the iliac artery and vein with the acetabular cup. In two patients with confirmed vascular penetration or compression by angiography, vascular structures were dissected free and protected retroperitoneally in order to prevent perioperative vascular injury. The rest of patients were considered free of the risk of vascular damage regarding the angiographic patterns and revision was performed using lateral approach. No perioperative vascular complication occurred. Acetabular screws were introduced regarding the 4 zone principle of Wasiliewski with the guidance of angiographic findings. After a minimum follow-up of 2 years no late vascular complication was observed.

Concerning the catastrophic complications of vascular damage during revision hip surgery, we think that a precise preoperative planning including angiography and protection of vascular structures via a retroperitoneal approach in patients under risk is essential for the safety of the patient and the surgeon.

**Key words:** Vascular Injury, revision total hip replacement, angiography, retroperitoneal exposure, intrapelvic migration

### Giriş

Kalça cerrahisinde intrapelvik yapılardan başta damarlar olmak üzere ürogenital sistem, intestinal sistem, sinir sistemi ve intrapelvik kaslarla ilgili komplikasyonlar görülebilir<sup>1,2</sup>. Bunlardan vasküler problemler daha sık görülmeleri ve hayatı tehdit etmeleri nedeniyle çok önemlidir<sup>3,4,5</sup>. Total kalça cerrahisinde iyatrojenik vasküler yaralanma %0.25 oranındadır<sup>6,7</sup>. Literatürde arteriyel yaralanmalarla ilgili ilk ciddi seri Nachbur ve ark.<sup>3</sup>'ün (1979) 15 vakasıdır. Geç komplikasyonlarla ilgili İngilizce literatürde ilk rastladığımız yayın Scullin ve ark.<sup>8</sup>'ün (1975) total kalça replasmanı sonrası gelişen pseudoanevrizma vakasıdır. Bach ve ark.<sup>2</sup>'i İngilizce literatürdeki 2002 yılına kadar vakaları taramışlar ve 50 intrapelvik komplikasyona rastlamışlardır. Bunların da 22'si vasküler yaralanmadır. Vasküler komplikasyonlar sonucu mortalite %7-9, ekstremité kaybı %15-19 oranındadır<sup>9-12</sup>. Yaralanma akut şiddetli hemoraji şeklinde olursa peroperatif klinik verir ve hasta peroperatif kaybedilebilir. Daha nadir olan geç komplikasyonlar damar duvarının kompresyonu ve erozyonu sonucu ameliyattan haftalar hatta aylar sonra karşımıza çıkabilir<sup>5</sup>. Bu yaralanmalar

pseudoanevrizma, tromboz, arveno-venöz fistül, okluzyon kanama şeklinde olabilir<sup>5,7,13-16</sup>.

Intrapelvik damarlara direkt travma nedeni genellikle retraktör yerleştirilmesi, sementin intrapelvik protrüzyonu, protrüze sementin veya mediale disloke soketin çıkarılması, metilmetakrilata bağlı termal yaralanma, protez migrasyonu, vida yerleştirilmesi, rimerizasyon veya manüplasyon sırasında olmaktadır<sup>2,4,7,13-16</sup>.

Asetabular komponentin ya da sementin septik ya da aseptik gevşemesi sonucu, medial asetabuler erezyon veya protrüzyon, alttaki yumuşak dokunun yetersizliği veya damarlardan kaynaklanan bazı nedenler yaralanmaya zemin hazırlar<sup>1,19</sup>. Postoperatif enfeksiyon da damar duvarını zayıflatarak damar yaralanmasına yatkınlığı arttırmaktadır<sup>19,20</sup>. Yaralanabilecek damar yapıları eksternal iliak, obturator, superior ve inferior gluteal, internal pudendal arter ve venler ile superior ve inferior gluteal, internal pudendal arterlerdir<sup>3,5,13,16,21</sup>.

Revizyon cerrahisi arttıkça kendi hastalarımızın da kaybına yol açan vasküler yaralanmaların sayısı literatürde nadir görölse de artacaktır. Bunlardan yola çıkarak bu çalışmamızda, özellikle revizyon cerrahisinde katastrofik problemlere yol açabilecek intrapelvik damar yaralanmalarının önlenmesi amacıyla uyguladığımız yöntemleri vurgulamayı ve gözden geçirdiğimiz literatür bilgilerini sunmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Ocak 1996-Eylül 2001 tarihleri arasında, kalça protezine bağlı mobilizasyon ve kalça hareketlerini engelleyen ağrı yakınması ile polikliniğe başvuran hastalar değerlendirildi. Klinik muayene sonrası uygun pozisyonda ön arka ve yan grafileri çekildi. Bunların yanında ayakta ön arka, abduksiyon, adduksiyon ve rotasyon grafileri

ile gevşeme değerlendirmesi yapılan hastaların kesin gevşeme tanısı konularına revizyon planlandı. Bu grup içinden asetabular revizyon planlanan hastalar radyolojik ve klinik olarak değerlendirilip, vasküler risk faktörü taşıyan 20 hasta çalışma kapsamına alındı. Radyolojik risk faktörü olarak pelviste asetabular cup, sement, bipolar komponent veya asetabular yetersizlikle birlikte (AAOS<sup>22</sup> Tip 1 santral segmental defekt, Tip 3 veya Tip 4) en az 1cm pelvis içinde uzanan vida varlığı; klinik risk faktörü olarak da pelvik ağrı ve kitle kabul edildi. Tüm hastalar en az 1 radyolojik, 1 klinik risk faktörü taşıyordu. Hastaların 13'ü erkek ve 7'si kadındı. En küçük yaş 48 ve en büyük yaş 67 olup yaş ortalaması 61 idi. Gevşeme nedeni 14 hastada aseptik, 6 hastada septik idi. Anjiyografiye, 5F kateterle kontrilateral taraftan girilerek, nonselektif aortoiliak anjiyografi yapılarak başlandı. İncelemede non-iyonik kontrast madde kullanıldı. Daha sonra diğer bir kateterle selektif iliofemoral anjiyografi uygulandı ve iliak arterin asetabulum çevresindeki tüm dallanması görüntülendi. Standart anteroposterior ve lateral görüntülere ek olarak, multiple oblik görüntüler de alınıp vasküler yapıları etkileyebilecek faktörlerin bu damarlarla ilişkisi saptandı. Yapılan anjiyografi ile intrapelvik vasküler yapıların, asetabulum ve asetabular vidalar ve asetabulumdaki komponentlerle ilişkisi değerlendirildi.

Görüntüleme; hem kemiksel görüntüyü ortadan kaldırıp damar çapı, genişliği ve primer damar hasarını gösteren DSA (Digital subtraction angiografi) ile hem de kemiği gösteren dijital yöntemle yapıldı.

### Bulgular

Hastalar değerlendirildiğinde; sementsiz asetabular komponente sahip 16 hastada çeşitli derecelerde asetabular yetersizlik (AAOS<sup>22</sup> Tip 1

santral segmental defekt, Tip 3 veya Tip 4) görüldü. Vida yönelimlerine bakıldığında Wasielewski'nin<sup>23</sup> asetabulum kadran sistemine göre posterosuperiorda 16, anterosuperiorda 6, posteroinferiorda 2 ve anteroinferiorda 2 vida olduğu saptandı. Bunların dışında iki hastada sementli asetabular komponent vardı ve pelvise sement migrasyonu mevcuttu. İki hastada da parsiyel protez protruzyonu mevcuttu. Bu hastalarda vida, sement ya da protruze protezin intrapelvik vasküler yapılarla olan ilişkisi değerlendirildi. Anjiyografiye bağlı hiçbir komplikasyon gözlenmedi. Anjiyografi sonucuna göre, iki hastada vasküler yapılarda yaralanma riskinin yüksek olduğu saptandı. Anjiyografide iliak damarların deplasmanı, angulasyonu veya kompresyonunun gösterilmesi risk faktörü olarak kabul edildi. Bu hastalardan bir tanesi AAOS<sup>23</sup> tip 4 pelvik devamsızlık zemininde revizyon gerektiren kalçaya sahipken (Şekil1,2) diğeri vidalı asetabular komponente sahip AAOS<sup>23</sup> tip 3 pelvik devamsızlığı olan gevşemiş bir kalça protezi hastasıydı.



Şekil 1: AOS Tip IV pelvik devamsızlık zemininde revizyon gerektiren kalça.

Bu hastalarda peroperatif damar yaralanmasını önlemek için; öncelikle retroperitoneal girişim<sup>24</sup> uygulandı. SİAS medialinden femoral arter nabzının alındığı yere kadar, inguinal ligament proksimalinden kövrülü insizyonla girildi. Cilt, cilt altı dokular ve abdominal kaslar geçilip retroperitoneal



Şekil 2: Aynı hastanın DSA görüntüsünde femoral arter basısı ve penetrasyonu. Bu hastada ilioinguinal girişimle retroperitoneal olarak vasküler yapılar korunarak operasyona devam edildi.

bölgeye ulaşıldı. Üreter, femoral ve iliak nörovasküler yapılar açığa çıkarıldı. Retroperitoneal girişimde bir hastada vidanın iliak arterle komşuluğu gözlenip korumaya alınırken, diğer hastada bu yeterli olmayarak eksternal iliak arter ve common iliak arter arasına Dacron greftle onarım gerekti. Retroperitoneal olarak vasküler yapılar korunduktan sonra ikinci bir insizyonla operasyona devam edildi. Diğer 18 olguda ise; anjiyografi sonucu vasküler yapıların yaralanma riski olmadığı düşünülerek lateral girişim kullanıldı ve peroperatif problem yaşanmadı (Resim 3,4,5,6). Tüm hastalar minimum 2 yıl (ort. 4.2 yıl) takip edildi. Geç vasküler komplikasyona rastlanmadı.



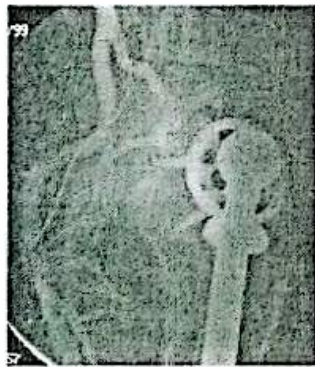
**Şekil 3:** Bilateral total kalça protezi olan hastanın sağ kalçada enfeksiyon nedeniyle planlanan revizyonu öncesi filmi.



**Şekil 6:** Aynı hastanın postoperatif filmi.



**Şekil 4:** Aynı hastada planlanan revizyon öncesi asetabuler vidaların iliak arter dalları ile ilişkisinin angiografi ile değerlendirmesi ( ön-arka görüntü).



**Şekil 5:** Hastanın oblik angiografik görüntüsünde vidaların damarlarla ilişkisinin olmadığı görülmekte.

### Tartışma

İliopsoas kasının ve yavaş gelişen asetabular migrasyon sırasında oluşan fibröz kapsülün (1cm'den daha kalın kapsül oluşabilir) koruyucu etkisine bağlı revizyon kalça cerrahisinde vasküler yaralanmalar nadirdir<sup>2,3</sup>. Bu koruyucu psoas adalesi bazı hastalarda ince olabilir. En sık yaralanan eksternal iliak arter ve ven, ortak iliak arter ve venden L5-S1 diski seviyesinde ayrılır ve oblik olarak devam ederek, anterior asetabular kolonla arasında sadece psoas adalesi olacak şekilde seyreder<sup>17,25</sup>. Eksternal iliak arter ve ven yaralanmaları, alt ekstremitede akut iskemi veya hayatı tehdit eden kanamaya yol açar<sup>4,20</sup>. Bu yaralanma en çok anterolateral insizyonda en az posterior insizyonda görülür<sup>4</sup>. Özellikle ön kolona koyulan vidalar, reraktörler ve sement sızması sonucu bu damarlar yaralanabilir<sup>5,6,7,14,17,26-29</sup>. Literatürde iliak arter yaralanması ven yaralanmasına göre daha siktir<sup>2,5,10,17</sup>. Bizim anjiyografide risk faktörü taşıyan iki hastamızda da iliak arter komşuluğu gözlemlendi ve birinde ön kolona konan vida, diğerinde sement vasküler yaralanma riskini doğuruyordu. Bizim serimizde diğer damar yapılarla ilgili risk saptanmamasına rağmen bu

konuyla ilgilenen cerrahın diğer damar yaralanmalarıyla ilgili bilgi sahibi olması zorunludur.

Femoral damarların yaralanma mekanizması en çok retraktör yerleştirme sırasında oluşmaktadır<sup>3,5</sup>. Daha çok profunda femoris yaralanmaktadır. Kalça fleksiyon kontraktürü nedeniyle anterior gevşetme yapılması, anteroinferiordan skar rezeksiyonu, asetabular rekonstrüksiyon için bulk allogreft yerleştirilmesi ve osteofit rezeksiyonu sırasında femoral damarlar yaralanabilmektedir<sup>6,30</sup>.

Obturator arter ve ven, pelvis transvers lateral duvarında (quadriateral yüzde) bulunmakta ve asetabulumun anteroinferior kadranına uyan bölgede hemen hep aynı pozisyonda yerleşim göstermektedir<sup>7</sup>. Obturator venle asetabular duvar arasında obturator internus kası bulunur<sup>7</sup>, inferiorda ise asetabular duvarla arasında sadece 2 mm (1-5 mm) vardır<sup>31</sup>. Obturator damarlar, transvers asetabular ligament altına obturator foramene doğru koyulan retraktörler ve anteroinferior kadrana yerleştirilen vidalar sonucu yaralanabilmektedir. Derin profunda femoris, medial tarafa özellikle intraoperatif retraktör yerleştirilmesi sırasında yaralanmaktadır.

Superior gluteal arter ve ven, sıklıkla siyatik çentige yerleştirilen vidalar nedeniyle yaralanmaktadır<sup>32</sup>. Internal iliak arterin dalları olan inferior gluteal ve internal pudendal arterler, spina iskiadika arkasında posterior kolonda seyrederek. Posterior kolonu en az 5 mm geçen uzun vidaların bu damarları yaralaması söz konusu olabilir.

Anterosüperior ve inferior kadrana vida göndermekten sakınılmalıdır. Posterosüperior ve inferior kadranslar iyi kemik stoku ve vasküler yaralanma riski azlığı nedeniyle tercih edilmelidir<sup>33</sup>. Sementli kapların yerleştirilmesi sırasında

anteromedial sement taşması sonucu pseudoanevrizma ve trombus oluşumu meydana gelebilir<sup>34</sup>. Pseudoanevrizma, genellikle sementin arter duvarını erode etmesine bağlı veya enfeksiyonun damar duvarını zayıflatmasına bağlı revizyon ameliyatlarından haftalar aylar sonra gelişir<sup>4,6,13,20,30,34,37</sup>. Nadiren retraktör yerleştirilmesi sırasında görülür<sup>38</sup>. Pseudoanevrizma en sık geç dönem damar komplikasyonudur<sup>2,20,39</sup>. Arteriyal tromboz ise genellikle bacak uzunluğunun eşitlenmesi veya kalça fleksiyon kontraktürünün düzeltildiği vakalarda görülür<sup>15,25</sup>. Bu komplikasyonun kalça dezartikülasyonuna kadar gidebileceği bildirilmiştir<sup>21</sup>. Yine sementin polimerizasyonu sırasında açığa çıkan ısı etkisiyle trombus gelişebilir<sup>4</sup>. Retraktör yerleştirilmesi sırasında intimal hasar da trombusa neden olabilir<sup>3</sup>. Retraktöre bağlı komplikasyonlar, retraktör yerleştirilmeden önce parmak ucuyla kontrol edilerek önlenir<sup>3</sup>. Aterosklerotik hastalığı olan yaşlılarda ise, traksiyon, dislokasyon ve redüksiyon manevraları sırasında intimal hasara bağlı iskemi yaratabilecek trombuslar oluşabilmektedir<sup>3,6,15,40</sup>. Romatoid artrit de vasküler yaralanma olasılığının yüksek olduğu bilinmektedir<sup>26</sup>. Yaşlı, aterosklerotik hastalarda anjiyografiye ihtiyaç olmadığı durumlarda da preoperatif dopplerle extremitenin arteriyel akımının değerlendirilmesi önerilir<sup>15</sup>. Biz anjiyografi kullanarak serimizde geç komplikasyona rastlamadık.

Literatürde damar yaralanması genellikle intrapelvik semente bağlıdır. Sementsiz asetabular cup migrasyonu daha azdır<sup>2</sup>. Sementsiz asetabular komponentin daha sık kullanılmaya başlanmasıyla bizim serimizde olduğu gibi bu oranın tersine döneceği kanısındayız. Anatomik

yapı nedeniyle sol tarafta vasküler yaralanma daha sıktır<sup>10</sup>. Bizim ekplorasyon gerektiren iki hastamızda da sol taraf tutulumu mevcuttu.

Protez cerrahisiyle uğraşan cerrah yukarıdaki tüm bu bilgilere sahip olsa da ameliyat sırasında genellikle damarlarda yırtılmaya bağlı kontrolü ve tamiri güç yaralanmalarla karşılaşabilir. Bunun için revizyon cerrahisi öncesi, risk faktörü taşıyan hastalarda gerekli olan planlamada; standart ön-arka, yan ve oblik grafilere ek olarak arteriografi, kontrastlı CT veya MR önerilmektedir<sup>3,5,9,17,23,25,26,41</sup>.

Diğer intrapelvik yapılar da unutulmamalı; bunlara yönelik vajinal ve rektal muayene, intravenöz pyelografi, pelvik ultrasonografide yaptırılmalıdır<sup>19</sup>. Preoperatif anjiografide, protezin komponentleriyle damarların ilişkisi en iyi gözlenebilir<sup>1,25,39,40</sup>. Damarların anatomik orientasyonu retroperitoneal girişim gerektirmese de preoperatif anjiografi cerraha yerleştireceği yeni protez için vida yönelimlerinin planlanmasında çok kolaylık sağlar. Anjiografi invaziv olmasına rağmen deneyimli ellerde komplikasyon oranı çok düşüktür. Biz kendi serimizde anjiografiye bağlı komplikasyona rastlamadık. Ameliyat öncesi yapılan anjiografiyle geç vasküler komplikasyonlar önlenebileceği gibi anevrizma vb. komplikasyonu bulunan hastaların revizyonunda karşılaşılacak katastrofik sonuçlardan da kaçınılabılır.

Literatürde revizyon kalça artroplastisinde, retroperitoneal açılım endikasyonları açık olarak tanımlanmamış olmasına rağmen bazı yazarlar çeşitli kriterler bildirmişlerdir. Al-Salman ve arkadaşlarına<sup>42</sup> göre vasküler tutulum işaretleri (pelvik kitle, pelvik ağrı ve pelvik üfürüm işitilmesi) bilgisayarlı tomografide pelviste çimento görülmesi veya asetabular protez varlığı, protezin iliak damarlara yakınlığı veya anjiografide iliak damarların deplasmanı ya da kompresyonunun

görülmesi sayılabilir. Eftekhar ve Necessian<sup>24</sup> asetabular cup veya sementin iliopektineal çizginin medialine protrüzyonu, Beguin ve ark.<sup>12</sup> intrapelvik dislokasyon veya preoperatif anjiografide anormal damar genişliği veya trasesi, Bergquist<sup>5</sup>, Giacchetto ve Gallagher<sup>34</sup> ciddi medial deplasmanı olan soketlerin varlığında retroperitoneal ekplorasyonu önermektedirler. Biz de anjiografide damar basısı ve/veya penetrasyonu saptanan hastalara retroperitoneal ekplorasyonu önermekteyiz. Retroperitoneal açılımın dezavantajları ameliyat süresinin uzaması, hastanede kalış süresini uzatması ve hastaların birkaç gün oral beslenememesidir<sup>1,9</sup>. Maksimum dikkatle komplikasyon minimaldir<sup>9</sup>. Damar yaralanmalarının katastrofik sonuçları göz önünde bulundurulduğunda bu dezavantajlar kolaylıkla kabul edilebilir.

Riskli hastalarda anjiografiyle damarların değerlendirilmesi, gerektiğinde retroperitoneal girişimle yaralanabilir yapıların korunması, dikkatli retraktör yerleştirilmesi, güvenli zonlara vida yerleştirilmesi, aterosklerotik yaşlıda kalsifiye damarlar varsa uygun manüplasyon vb. önlemlerle cerrahın hem peroperatif hem de geç postoperatif vasküler komplikasyonları tama yakın önleyebileceğini düşünürüz. Gelecekte MR anjiografinin gelişmesiyle belki daha az invaziv olan bu yöntem klasik anjiografinin yerine tercih edilebilir. Tüm bu önlemlere rağmen hemen ameliyat sonrası vasküler durum değerlendirilmesinin yapılması unutulmamalıdır<sup>27</sup>.

Günümüzde sayıları gittikçe artan revizyon artroplastileri ve vasküler yaralanmaların katastrofik sonuçları göz önüne alınırsa, iyi bir preoperatif hazırlığın hem hasta hem de cerrah yönünden çok yararlı olacağı kanısındayız.

## Kaynaklar

1. Tazawa A, Nakamura S, Otsuka K, Nishida K, Matsushita T. Transabdominal approach for intrapelvic migration of a total hip prosthesis component. *J Orthop Sci*, 2001;6:362-365.
2. Bach CM, Steingruber IE, Ogon M, Maurer H, Nogler M, Wimmer C. Intrapelvic complications after total hip arthroplasty failure. *Am J Surg*, 2002;183:75-79.
3. Nachbur B, Meyer RP, Verkkala K, Zurcher R. The mechanisms of severe arterial injury in surgery of the hip joint. *Clin Orthop*, 1979;141:122-133.
4. Ratliff AH. Arterial injuries after total hip replacement. *J Bone Joint Surg [Br]*, 1985;67:517-518.
5. Bergqvist D, Carlsson AS, Ericsson BF. Vascular complications after total hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand*, 1983;54:157-163.
6. Brentlinger A, Hunter JR. Perforation of the external iliac artery and ureter presenting as acute hemorrhagic cystitis after total hip replacement. Report of a case. *J Bone Joint Surg [Am]*, 1987;69:620-622.
7. Kirkpatrick JS, Callaghan JJ, Vandemark RM, Goldner RD. The relationship of the intrapelvic vasculature to the acetabulum. Implications in screw-fixation acetabular components. *Clin Orthop*, 1990;(258):183-190.
8. Scullin JP, Nelson CL, Beven EG. False aneurysm of the left external iliac artery following total hip arthroplasty. *Clin Orthop*, 1975;(113):145-149.
9. Petretera P, Trakru S, Mehta S, Steed D, Towers JD, Rubash HE. Revision total hip arthroplasty with a retroperitoneal approach to the iliac vessels. *J Arthroplasty*, 1996;11:704-708.
10. Shoenfeld NA, Stuchin SA, Pearl R, Haveson S. The management of vascular injuries associated with total hip arthroplasty. *J Vasc Surg*, 1990;11:549-555.
11. Lazarides MK, Arvanitis DP, Dayantas JN. Iatrogenic arterial trauma associated with hip joint surgery: an overview. *Eur J Vasc Surg*, 1991;5:549-56.
12. Beguin L, Feugier P, Durand JM, Chalencon F, Gresta G, Fessy MH. Vascular risk and total hip arthroplasty. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 2001;87:489-498[Abstract].
13. Aust JC, Bredenberg CE, Murray DG. Mechanisms of arterial injuries associated with total hip replacement. *Arch Surg*, 1981;116:345-349.
14. Crispin HA, Boghemans JP. Thrombosis of the external iliac artery following total hip replacement. A case report. *J Bone Joint Surg [Am]*, 1980;62:462-464.
15. Matos MH, Amstutz HC, Machleder HI. Ischemia of the lower extremity after total hip replacement. *J Bone Joint Surg [Am]*, 1979;61:24-27.
16. Rorabeck CH, Partington PF. Retroperitoneal exposure in revision total hip arthroplasty. *Instr Course Lect*, 1999;48:27-36.
17. Fehring TK, Guilford WB, Baron J. Assessment of intrapelvic cement and screws in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*, 1992;7:509-518.
18. Oladipo JO, Anderson J, Wilson RG. Arterial injury during removal of a migrated acetabular component. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1995;9:116-117[Abstract].
19. Evans RP, Nelson JP. Intrapelvic extraction of a total hip prosthesis. A case report. *Clin Orthop*, 1992;(282):154-157.
20. Hannesy OF, Timmis JB, Allison DJ. Vascular complications following total hip replacement. *Br J Radiol*, 1983;56:275-277.
21. Dorr L, Conaty JP, Kohl R, Harvey JP Jr. False aneurysm of the femoral artery following total hip surgery. *J Bone Joint Surg [Am]*, 1974;56:1059-1062.
22. D'Antonio JA, Capello WN, Borden LS, Bargar WL, Bierbaum BF, Boettcher WG, Steinberg ME, Stulberg SD, Wedge JH. Classification and management of acetabular abnormalities in total hip arthroplasty. *Clin Orthop*, 1989;(243):126-137.
23. Wasielewski RC, Cooperstein LA, Kruger MP, Rubash HE. Acetabular anatomy and transacetabular fixation of the screws in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Am]*, 1990;72:501-508.
24. Eftekhar NS, Nercessian O. Intrapelvic migration of total hip prostheses. Operative treatment. *J Bone Joint Surg [Am]*, 1989;71:1480-1486.
25. Reiley MA, Bond D, Branick RI, Wilson EH. Vascular complications following total hip arthroplasty. A review of the literature and a report of two cases. *Clin Orthop*, 1984;(186):23-28.

26. **Todd BD, Bintcliffe IW.** Injury to the external iliac artery during hip arthroplasty for old central dislocation. *J Arthroplasty*, 1990;5 Suppl:53-55.
27. **Heyes FL, Aukland A.** Occlusion of the common femoral artery complicating total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Br]*, 1985;67-B:533-535.
28. **Head WC.** Prevention of intraoperative vascular complications in revision total hip-replacement arthroplasty. A case report. *J Bone Joint Surg [Am]*, 1984;66:458-459.
29. **Awbrey BJ, Wright PH, Ekbladh LE, Doering MC.** Late complications of total hip replacement from bone cement within the pelvis. A review of the literature and a case report involving dyspareunia. *J Bone Joint Surg [Br]*, 1984;66:41-44.
30. **Akizuki S, Terayama K, Kobayashi S.** False Aneurysm of the external iliac artery during total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1984;102:210-211.
31. **Kohn D, Weiss A.** Vascular injuries in acetabular implantation and acetabular replacement surgery--case report, literature review and anatomical study. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 1993;131:139-142[Abstract].
32. **Lozman H, Robbins H.** Injury to the superior gluteal artery as a complication of total hip-replacement arthroplasty. A case report. *J Bone Joint Surg Am*, 1983;65:268-269.
33. **Hwang SK.** Vascular injury during total hip arthroplasty: the anatomy of the acetabulum. *Int Orthop*, 1994;18:29-31.
34. **Giacchetto J, Gallagher JJ.** False aneurysm of the common femoral artery secondary to migration of a threaded acetabular component. A case report and review of the literature. *Clin Orthop*, 1988;(231):91-96.
35. **Kroese A, Mollerud A.** Traumatic aneurysm of the common femoral artery after hip endoprosthesis. *Acta Orthop Scand*, 1975;46:119-122.
36. **Tkaczuk H.** False aneurysm of the external iliac artery following hip endoprosthesis. *Acta Orthop Scand*, 1976;47:317-319.
37. **Mody BS.** Pseudoaneurysm of external iliac artery and compression of external iliac vein after total hip arthroplasty. Case report. *J Arthroplasty*, 1994;9:95-98.
38. **Mallory TH, Jaffe SL, Eberle RW.** False aneurysm of the common femoral artery after total hip arthroplasty. A case report. *Clin Orthop*, 1997;(338):105-108.
39. **Hopkins NF, Vanhegan JA, Jamieson CW.** Iliac aneurysm after total hip arthroplasty. Surgical management. *J Bone Joint Surg [Br]*, 1983;65:359-361.
40. **Stubbs DH, Dorner DB, Johnston RC.** Thrombosis of the iliofemoral artery during revision of a total hip replacement. A case report. *J Bone Joint Surg [Am]*, 1986;68:454-455.
41. **Gruen GS, Mears DC, Cooperstein LA.** Three-dimensional angio-computed tomography. New technique for imaging the acetabulum and adjacent vessels in a patient with acetabular protrusion. *J Arthroplasty*, 1989;4:353-360.
42. **al-Salman M, Taylor DC, Beauchamp CP, Duncan CP.** Prevention of vascular injuries in revision total hip replacement. *Can J Surg*, 1992;35:261-264.

#### Yazışma Adresi:

Aydiner Kalacı  
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ortopedi ve Travmatoloji ABD  
Antakya / HATAY  
tel : 0 326 2140649 (102)  
fax : 0 326 2144977  
e-mail: kalaci@mku.edu.tr

## Dokсорubisinin Oluşturduğu Kardiyotoksitede Melatoninin Koruyucu Etkisinin Işık Mikroskopik Olarak İncelenmesi

### The Investigation of Protective Effect of Melatonin on the Cardiotoxicity of Doxorubicin by Light Microscopy

Ebru BALLI<sup>1</sup>, Uluk Özgü METE<sup>1</sup>, Abdullah TULI<sup>2</sup>, Mehmet KAYA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Geliş Tarihi:09 Aralık 2003

#### Özet

Dokсорubisinin en önemli yan etkisi olan kardiyotoksitede üzerine melatoninin koruyucu etkisini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada 40 adet erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 5 gruba ayrıldı. I. gruba serum fizyolojik, II. gruba %2,5'lük etanol, III. gruba 6 mg/kg/gün dozunda melatonin, IV. gruba 3 mg/kg/gün dozunda dokсорubisin ve V. gruba dokсорubisin + melatonin kombinasyon tedavisi intraperitoneal olarak uygulandı. Deney sonunda alınan doku örnekleri biyokimyasal analizler ve ışık mikroskopik inceleme için uygun yöntemlerle hazırlandı.

Biyokimyasal inceleme için alınan doku örneklerinde malondialdehit, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz değerleri ölçüldü. Dokсорubisin grubunda bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit değerleri anlamlı bir şekilde yüksek iken dokсорubisin ile melatoninin kombine uygulandığı grupta malondialdehit değerlerinin düştüğü saptandı. Ayrıca süperoksit

dismutaz değerlerinin melatonin grubu ile dokсорubisin + melatonin kombinasyon tedavisi uygulanan grupta arttığı ve glutatyon peroksidaz değerlerinin ise dokсорubisin grubu ile dokсорubisin + melatonin kombinasyon tedavisi uygulanan deney grubunda azaldığı saptandı.

Işık mikroskopik incelemede dokсорubisin grubunda belirgin miyofibril harabiyeti gözlenirken, dokсорubisin tedavisine melatonin eklendiğinde tüm yapısal değişikliklerin azalarak gerilediği gözlemlendi.

Kemoterapötik bir ilaç olarak kullanılan dokсорubisinin kardiyotoksik yan etkisinin antioksidan sistemin baskılanması ve lipid peroksidasyonuna bağlı olarak geliştiği ve dokсорubisin tedavisine melatonin eklenerek dokсорubisinin kardiyotoksik etkisinin büyük oranda önlenebileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar sözcükler:** Dokсорubisin, miyokard, melatonin, ışık mikroskobu

### Abstract

This study was designed to investigate the preventive effect of melatonin on doxorubicin's most important side effect, cardiotoxicity. Fourty male rats were utilized and the rats were divided into five groups. Group I, serum physiologic solution; group II, 2.5 % ethanol; group III, melatonin 6 mg/kg/day; group IV, doxorubicin 3 mg/kg/day and group V doxorubicin and melatonin combination were administered intraperitoneally. At the end of the experiment, tissue samples obtained from the rats were prepared for biochemical analysis and light microscopic examination.

The levels of malondialdehyde, superoxide dismutase and glutathion peroxidase were measured in tissue samples for biochemical analysis. Malondialdehyde, a product of lipid peroxidation, was found to be significantly higher in the doxorubicin group. However, in the doxorubicin and melatonin combination group the levels of malondialdehyde were decreased. While superoxide dismutase levels were increased in both melatonin and melatonin-doxorubicin combination groups, levels of glutathion peroxidase were decreased in doxorubicin and doxorubicin-melatonin combination groups.

The light microscopic examination revealed destruction of myofibrils in doxorubicin group. When the melatonin added to doxorubicin treatment all structural changes were reduced gradually.

Cardiotoxic side effect of doxorubicin used as a chemotherapeutic agent probably developed as a result of supression of antioxidant system and lipid peroxidation. And it was concluded that the addition of melatonin at the treatment of

doxorubicin could prevent the cardiotoxicity of doxorubicin.

**Key words:** Doxorubicin, myocard, melatonin, light microscopy

### Giriş

Doksorubisin kemoterapötik tedavide sık kullanılan, geniş spektrumlu bir antrasiklin antibiyotik olmakla birlikte birçok organ ve dokuda toksik etkiler oluşturması, özellikle de nadir ve öldürücü kardiyak toksisite potansiyelinden dolayı kullanımı kısıtlıdır<sup>1-4</sup>. Doksorubisinin ince bağırsak, akciğer, beyin ve böbrek üzerine de önemli toksik etkileri olup<sup>2</sup> kalpte doza bağımlı olarak gelişen irreversibl dilate kardiyomiyopati ile şiddetli konjestif kalp yetmezliğine neden olur<sup>5,6</sup>.

Membran lipidleri ve diğer hücrenel komponentlerde oluşan oksidatif hasarın doksorubisin ve diğer antrasiklik antibiyotiklerin toksisitesinde majör faktör olduğuna inanılmaktadır. Bundan dolayı doğal ve sentetik antioksidanların kullanımının doksorubisin ve diğer sitotoksik ilaçların oluşturduğu oksidatif strese karşı koruyucu olabileceği birçok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır<sup>7-10</sup>. Melatoninin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) klinik uygulamaları, biyolojik ve fizyolojik fonksiyonları birçok çalışmada açıklanmış olup son yıllarda antioksidan özelliği üzerinde çok çalışılmıştır<sup>8</sup>.

Doksorubisinin kardiyotoksik etkisi üzerine melatoninin koruyucu foksiyonunun varlığı konusunda çalışmalar bulunmakla birlikte, bunlar genel olarak biyokimyasal ve hemodinamik değişiklikler üzerinde yoğunlaşmıştır<sup>2,4,11,12</sup>. Sunulan çalışmada doksorubisinin oluşturduğu

kardiyomiyopatiye karşı melatoninin koruyucu fonksiyonunun biyokimyasal değişikliklerle birlikte ışık mikroskopik düzeyde araştırılması planlanmıştır.

### Gereç ve yöntem

Deneyde, ortalama ağırlıkları 170-220 gr olan Wistar tipi albino, ergin, erkek sıçanlar kullanıldı. Sıcaklık  $22 \pm 2$  °C'de sabit tutuldu. Aydınlik karanlık döngüsü 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlandı. Tüm hayvanların su ve besin alımları serbest olarak sağlandı.

Deney kapsamına 40 adet erkek sıçan alınarak her grupta 8 sıçan olmak üzere, 5 gruba ayrıldı. I. Grup; Kontrol grubu I olarak değerlendirildi ve 4 gün boyunca intraperitoneal olarak serum fizyolojik uygulandı. II. Grup; Kontrol grubu II olarak değerlendirildi ve 15 gün boyunca intraperitoneal olarak %2,5'luk etanol uygulandı. III. gruba %2,5'luk etanol içinde çözülen melatonin (Sigma) 6 mg/kg/gün dozunda 15 gün boyunca, IV. gruba serum fizyolojik içinde çözülen doksorubisin (Adriplastina-Carlo Erba) 3 mg/kg/gün dozunda 4 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulandı. V. Gruba ise uygun çözücüler içerisinde çözülen melatonin+doksorubisin kombinasyon tedavisi uygulandı. Melatonin (6 mg/kg/gün) doksorubisinden (3 mg/kg/gün) 1 gün önce uygulanmaya başlandı ve iki uygulama arasında 3 saatlik zaman farkı vardı. Melatonin sabah saat 09.<sup>00</sup> da, doksorubisin saat 12.<sup>00</sup> de uygulandı. Kombinasyon tedavisi 4 gün tekrarlandı ve daha sonra gruba 15 günü tamamlayacak şekilde melatonin verilmeye devam edildi.

Tüm tedavinin sonunda anestezi altında tüm deneklere perfüzyon uygulandıktan sonra kalp eksize edilerek doku örnekleri alındı.

### Işık Mikroskopik Doku Hazırlama Yöntemi

Işık mikroskopik inceleme için alınan doku örnekleri 72 saat %10'luk formalin içerisinde tespit edildikten sonra parafin bloklar haline getirildi. Blok haline getirilen dokulardan alınan 4 µ kalınlığındaki kesitler hematoxilen eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

### Biyokimyasal Analiz Yöntemi

Dokuda enzim analizi için her denekten bir parça doku alınarak serum fizyolojik içeren şişeler içerisinde konuldu. İçerisinde serum fizyolojik bulunan şişeler içerisinde konulan doku örnekleri buz içerisinde muhafaza edildi. Daha sonra serum fizyolojik içerisinde çıkarılan dokular tartıldı ve ağırlıklarına uygun oranlarda hazırlanan fosfat tamponu ile homojenize edilerek (homojenizat) santrifüj tüpü içerisinde konuldu ve buz içerisinde muhafaza edildi. Daha sonra fosfat tamponu ile 1/10 oranında seyreltilen homojenizatlarda malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) tayinleri yapıldı.

#### Malondialdehit Analizi:

Homojenatın, aerobik koşullarda, pH:3.4 de tiobarbitürik asit ile 95 C<sup>0</sup> de inkübasyonu sonucu oluşan pembe renkli kompleksin optik dansitesinin ölçümüyle malondialdehit miktarı saptandı ve hesaplamaları yapıldı.

#### Süperoksit Dismutaz Analizi:

Homojenizatlarda, ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak oluşturulan süperoksit radikallerinin p-iyodonitrotetrazolium viyole (INT) ile meydana getirdiği kırmızı renkli formazan boyasının optik dansitesinin okunması esasına dayanan randox kit yöntemi kullanılarak süperoksit dismutaz tayini

yapıldı. Daha sonra ölçülen değerlerin hesaplamaları yapıldı.

### Glutasyon Peroksidaz Analizi:

Hidrojen peroksit tarafından redükte glutasyonun (GSH) okside glutatyona (GSSG) yükseltgenme reaksiyonunu katalize eden glutasyon peroksidaz, bu reaksiyon sonucunda oluşan NADP'nin absorbansının (optik dansite) okunmasıyla tespit edildi. Daha sonra okunan değerlerin hesaplaması yapıldı.

Gruplar arası karşılaştırma tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA) ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Karşılaştırma Student-Newman-Keuls testine göre yapıldı. 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi ( $p < 0,05$ ). Değerler aritmetik ortalama ( $\bar{X}$ )  $\pm$  standart hata (SE) şeklinde ifade edildi.

### Bulgular

#### Biyokimyasal Analizler

Doksozubisin uygulanan deney grubuna ait sıçanlarda bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit seviyeleri anlamlı bir şekilde artarken, doksozubisin ile birlikte melatoninin kombine olarak uygulandığı deney grubunda bu değerlerin doksozubisin grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı ve kontrol değerlere ulaştığı saptandı ( $p < 0,05$ ) (Çizelge 1).

Doksozubisin uygulanan deney grubunda süperoksit dismutaz seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gözlenmezken, melatonin uygulanan deney grubu ve doksozubisin ile birlikte melatoninin kombine olarak uygulandığı deney grubunda anlamlı bir artış olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ) (Çizelge 1).

Doksozubisin uygulanan deney grubu ve doksozubisin ile birlikte melatoninin kombine olarak uygulandığı deney grubunda glutasyon peroksidaz seviyelerinde kontrol grupları ve melatonin uygulanan deney grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi ( $p < 0,05$ ) (Çizelge 1).

**Çizelge 1.** Kontrol ve deney gruplarına ait enzim analiz sonuçları.

	Malondialdehit (nmol / ml ) $\bar{X} \pm SE$	Süperoksit dismutaz (ü / gprotein) $\bar{X} \pm SE$	Glutasyon peroksidaz (ü / gprotein ) $\bar{X} \pm SE$
I . Grup ( kontrol I ) n = 6	5.51 $\pm$ 0.43	360.00 $\pm$ 22.46	222.83 $\pm$ 43.66
II . Grup ( kontrol II ) n = 6	3.57 $\pm$ 0.81	280.83 $\pm$ 35.87	176.00 $\pm$ 15.47
III . Grup ( melatonin ) n = 6	4.67 $\pm$ 0.43	2037.17 $\pm$ 382.12	219.50 $\pm$ 32.07
IV . Grup ( Doksozubisin ) n = 6	14.22 $\pm$ 4.25 <sup>a</sup>	369.28 $\pm$ 120.03	52.03 $\pm$ 11.50
V . Grup ( Doksozubisin + melatonin ) n = 6	5.85 $\pm$ 1.10 <sup>b</sup>	2486.15 $\pm$ 564.70	72.23 $\pm$ 12.06 <sup>c</sup>

a; kontrol I'e göre anlamlılığı ifade etmektedir, b; doksozubisin grubuna göre anlamlılığı ifade etmektedir, c; kontrol II'ye göre anlamlılığı ifade etmektedir, d; doksozubisin grubu, kontrol I ve kontrol II'ye göre anlamlılığı ifade etmektedir, e; melatonin grubu, kontrol I ve kontrol II'ye göre anlamlılığı ifade etmektedir (a,b,c,d ve e:  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir).

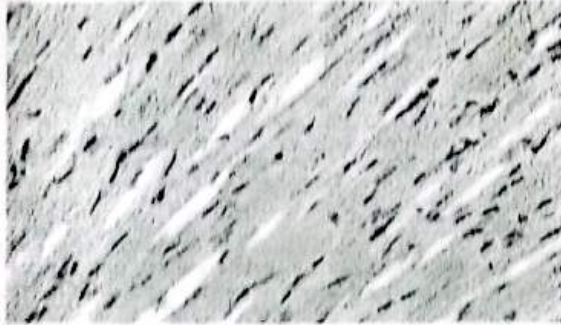
#### Işık Mikroskopik Bulgular

Serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu, %2.5 etanol uygulanan kontrol grubu ve 6

mg/kg/gün melatonin uygulanan deney grubuna ait Hematoksilin-Eozin ile boyanmış kesitlerin incelenmesi sonucu kalp kası hücrelerinin ve merkezi yerleşimli hücre çekirdeklerinin normal yapıda oldukları, miyofibrillerin düzenli bir dizilim gösterdikleri izlenmekteydi (Şekil 1,2,3).



**Şekil 1:** I. Grup. Merkezi yerleşimli hücre çekirdekleri (ok) ve normal yapıda miyofibrillere sahip kalp kası hücreleri gözlenmektedir. H.E. x40.

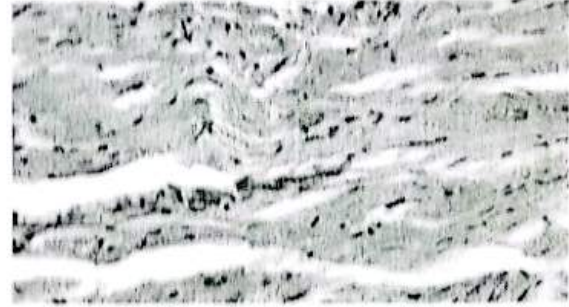


**Şekil 2:** II. Grup. Düzenli dizilim gösteren miyofibrillere sahip kalp kası hücreleri izlenmektedir. H.E. x40.



**Şekil 3:** III. Grup. Kalp kası hücrelerinin normal histolojik özellikte miyofibrillere sahip oldukları gözlenmektedir. H.E. x40.

3 mg/kg/gün dokсорubisin uygulanan deney grubunda kalp kası hücrelerinde dejeneratif değişikliklerin olduğu, miyofibrillerin düzenli diziliminin bozulduğu ve yer yer parçalandıkları dikkati çekmekteydi (Şekil 4,5).



**Şekil 4:** IV. Grup. Kalp kası hücrelerinde miyofibrillerin parçalandığı (ok) izlenmektedir. H.E. x40.



**Şekil 5:** IV. Grup. Kalp kası hücrelerinde miyofibrillerin düzenli diziliminin bozulduğu görülmektedir. H.E. x40.



**Şekil 6:** V. Grup. Merkezi yerleşimli hücre çekirdekleri (ok) ve normal organizasyon gösteren miyofibrillere sahip kalp kası hücreleri gözlenmektedir. H.E. x40.

Doksozubisin ile birlikte melatoninin verildiği deney grubunda ise kalp kası hücrelerinde doksozubisin grubunda gözlenen dejeneratif değişikliklerin azaldığı, miyofibrillerin doksozubisin grubuna kıyasla düzenli bir dizilim gösterdikleri izlenmekteydi (Şekil 6).

### Tartışma

Antrasiklin grubu antibiyotiklerden olan doksozubisin güçlü etkili ve geniş spektrumlu bir antineoplastik ilaç olmakla birlikte, geri dönüşümsüz dilate kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği ile karakterize doza bağımlı kardiyak toksisite oluşturmaya nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır<sup>5,10,13</sup>. Son zamanlarda doksozubisin kardiyotoksik etkisini azaltmak ve bu şekilde klinik yararlığını arttırmak için doksozubisin ile birlikte antioksidan bir ajanın kullanımı ile ilgili araştırmalar yapılmış olup, bu konuda üzerinde çalışılan ajanlardan birisi de melatonin olmuştur<sup>2,4,8,10-18</sup>.

Çalışmamızda doksozubisin uygulanan deney grubunda ışık mikroskopik inceleme sonucunda kalp kası hücrelerinde dejenerasyon ve miyofibrillerde harabiyet dikkati çekmekteydi (Şekil 4.5). Doksozubisin toksisitesinde muhtemelen birden fazla mekanizma fonksiyon görmektedir. Serbest oksijen radikallerinin oksidatif değişiklikler neticesinde miyofibrillerde düzensizlik, yıkım ve sonuçta kayba yol açmaları muhtemeldir. Doksozubisin kalp kası hücrelerindeki proteinöz yapıları bağlanmasıyla gelişen bir takım yapısal değişiklikler sonucu, kalp kası hücrelerinde kontraktıl proteinler de dahil olmak üzere tüm proteinöz yapılarda dejenerasyon oluşabilecektir. Yapılan pek çok çalışmada doksozubisin kullanımı

neticesinde miyofibrillerde harabiyet ve kayıp oluştuğu rapor edilmiştir<sup>6,20,29</sup>.

Lewis ve Gonzalez<sup>30</sup>, doksozubisin protein sentezini inhibe ettiğini, kardiyak sitoplazmik ve kontraktıl proteinler ile filamentlerde toksik etki oluşturarak hücre hasar yaptığını, sitoplazmik aktin seviyesinin azaldığını ve geniş bir sitoplazmik sahada düzensiz filamentlerin oluştuğunu saptamışlardır. Ayrıca sitoplazmik aktin seviyesindeki azalmanın doksozubisin neden olduğu kalp kası hastalığında gözlenen kontraktıl fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini rapor etmişlerdir. Doksozubisin antitümör aktivitesinin protein ve nükleik asit sentezini inhibe etmesine bağlı olarak oluştuğu bilinmektedir. Bu mekanizma da miyofibril kaybına neden olmaktadır<sup>29</sup>. Doksozubisin tedavisi sonucu oluşan değişiklikleri ışık mikroskopik düzeyde inceleyen çalışmalarda kalp kası hücrelerinde atrofi ve dejenerasyon ile miyofibrillerde düzensizlik ve kayıp bildirilmiştir<sup>4,6,25,31</sup>.

Serbest radikallere karşı doğal antioksidan savunma sistemleri arasında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz ve melatonin vardır. Doksozubisine bağlı olarak oluşan kardiyomiyopatide en büyük etken olarak düşündüğümüz serbest radikallerin etkisini durdurmak amacıyla çalışmamızda antioksidan bir ajan olan melatonin kullandık. Doksozubisin ile birlikte melatonin uyguladığımız deney grubunda ışık mikroskopik inceleme sonucunda kalp kası hücrelerindeki dejenerasyonun ve miyofibril harabiyetinin azaldığı veya ortadan kalktığı gözlenmekteydi (Şekil 6). Doksozubisin grubunda kalp kası hücrelerinde belirgin dejeneratif değişiklikler gözlenirken tedaviye melatonin

eklendiğinde meydana gelen düzelmelerin melatoninin antioksidatif etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Melatonin lipid peroksidasyonunu inhibe etmekte ve sonuçta hücrel dejenerasyon azalmakta veya ortadan kalkmaktadır. Melatoninin doksorubisin tedavisindeki etkilerini ışık mikroskopik düzeyde inceleyen bazı çalışmalarda da doksorubisin tedavisi sonucunda kalp kası hücrelerinde miyofibrillerde düzensizlik ve kayıp, intrasellüler ve intersitisyel ödem gözlenirken, tedaviye melatonin eklendiğinde bu dejeneratif değişikliklerin kısmen düzeldiği rapor edilmiştir<sup>4,8</sup>.

Çalışmamızda doksorubisin uygulanan deney grubuna ait sıçanlarda bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit seviyeleri anlamlı bir şekilde artarken, doksorubisin ile birlikte melatoninin kombine olarak uygulandığı deney grubunda ise bu değerlerin doksorubisin grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı ve kontrol değerlere ulaştığı saptandı. Doksorubisin tedavisi sırasında oluşan malondialdehit değerlerindeki artışın serbest radikallere bağlı olarak oluştuğu düşünüldü. Tedaviye melatonin eklendiğinde saptanan normal değerlerin ise melatoninin lipid peroksidasyonunu inhibe edici etkisine bağlı olduğu düşünülebilir. Doksorubisin tedavisi neticesinde lipid peroksidasyonunun anlamlı bir şekilde arttığını<sup>1,4,8,12,20,21,32,33</sup> buna karşılık tedaviye melatonin eklendiği zaman bu artışın kompanse edildiğini rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır<sup>2,4,8,11</sup>. Doksorubisin uygulanan deney grubunda süperoksit dismutaz seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gözlenmezken, melatonin uygulanan deney grubu ve doksorubisin ile birlikte melatoninin kombine olarak uygulandığı deney grubunda anlamlı bir artış olduğu görüldü. Wahab ve arkadaşları da<sup>11</sup> yaptıkları deneysel çalışmada benzer sonuçlar

rapor etmişlerdir. Çalışmamızda ayrıca melatoninin doksorubisin etkisi ile oluşan glutatyon peroksidaz seviyelerindeki azalmayı düzeltmediği gözlemlendi. Agapito ve arkadaşları da yaptıkları deneysel çalışmada<sup>2</sup> doksorubisin tedavisi neticesinde glutatyon peroksidaz aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğunu buna karşılık tedaviye melatonin eklendiğinde bu azalmanın düzeltilemediğini rapor etmişlerdir.

Sonuç olarak çalışmamızda bir kemoterapötik ajan olan doksorubisin kullanımı sonucu hücrede lipid peroksidasyonunun oluştuğu, antioksidan sistemin baskılandığı ve buna bağlı olarak miyokard hücrelerinde ışık mikroskopik düzeyde yapısal değişikliklerin geliştiği saptandı. Doksorubisin + melatonin kombinasyon tedavisi uygulandığında ise melatoninin serbest radikal giderici ve lipid peroksidasyonunu inhibe edici etkisine bağlı olarak hücrel hasarı engellediği sonucuna varıldı.

## Kaynaklar

1. Myers CE, McGuire WP, Liss RH, Ibrim I, Grotzinger K, Young RC. Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science*, 1977; 197: 165-167.
2. Agapito MT, Antolin Y, del Brio MT, López-Burillo S, Pablos MI, Recio JM. Protective effect of melatonin against adriamycin toxicity in the rat. *Journal of Pineal Research*, 2001; 31 (1): 23-30.
3. Ganey PE, Carter LS, Mueller RA, Thurman RG. Doxorubicin toxicity in perfused rat heart. *Circulation Research*, 1991; 68: 1610-1613.
4. Xu MF, Ho S, Qian ZM, Tang PL. Melatonin protects against cardiac toxicity of doxorubicin in rat. *Journal of Pineal Research*, 2001; 31 (4): 301-307.
5. Wassermann K, Mølgaard K, Steiness E. Similar changes in cardiac morphology and DNA synthesis induced by doxorubicin and 4'-epi-doxorubicin. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1985; 15 (3): 244-252.
6. Zhou S, Starkov A, Froberg MK, Leino RL, Wallace KB. Cumulative and irreversible cardiac

- mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. *Cancer Research*, 2001; 61 (2): 771-777.
7. DeAtley SM, Aksenov MY, Aksenova MV, Harris B, Hadley R, Harper PC, Carney JM, Butterfield DA. Antioxidants protect against reactive oxygen species associated with adriamycin-treated cardiomyocytes. *Cancer Letters*, 1999; 136 (1): 41-46.
  8. Dzięciel P, Jethon Z, Suder E, Sopol M, Rabczyński J, Surowiak P, Zabel M. Role of exogenous melatonin in reducing the cardiotoxic effect of daunorubicin and doxorubicin in the rat. *Exp Toxic Pathol*, 2002; 53 (6): 433-439.
  9. Kang YJ, Sun X, Chen Y, Zhou Z. Inhibition of doxorubicin chronic toxicity in catalase-overexpressing transgenic mouse hearts. *Chemical Research in Toxicology*, 2002; 15 (1): 1-6.
  10. Unverferth DV, Jagadeesh JM, Unverferth BJ, Magorien RD, Leier CV, Balcerzak SP. Attempt to prevent doxorubicin-induced acute human myocardial morphologic damage with acetylcysteine. *J Natl Cancer Inst*, 1983; 71 (5): 917-920.
  11. Wahab MHA, Akoul ESEMS, Abdel-Aziz AAH. Modulatory effects of melatonin and vitamin E on doxorubicin-induced cardiotoxicity in Ehrlich Ascites Carcinoma-bearing mice. *Tumori*, 2000; 86 (2): 157-162.
  12. Morishima I, Matsui H, Mukawa H, Kazunori H, Toki Y, Okumura K, Ito T, Hayakawa T. Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against adriamycin cardiomyopathy in rats. *Life Sciences*, 1998; 63 (7): 511-521.
  13. Iwasaki T, Suzuki T. Ultrastructural alterations of the myocardium induced by doxorubicin. *Virchows Archiv B Cell Pathol*, 1991; 60 (1): 35-39.
  14. Lissoni P, Barni S, Mandala M, Ardizzola A, Paolorossi F, Vaghi M, Longarini R, Malugani F, Tancini G. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. *European Journal of Cancer*, 1999; 35 (12): 1688-1692.
  15. Xu M, Ashraf M. Melatonin protection against lethal myocyte injury induced by doxorubicin as reflected by effects on mitochondrial membrane potential. *J Mol Cell Cardiol*, 2002; 34 (1): 75-79.
  16. Shug AL. Protection from adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Zeitschrift Fuer Kardiologie*, 1987; 76 (5 Suppl.): 46-52.
  17. McFalls EO, Paulson DJ, Gilbert EF, Shug AL. Carnitine protection against adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Life Sciences*, 1986; 38 (6): 497-505.
  18. Morishima I, Okumura K, Matsui H, Kaneko S, Numaguchi Y, Kawakami K, Mokuo S, Hayakawa M, Toki Y, Ito T, Hayakawa T. Zinc accumulation in adriamycin-induced cardiomyopathy in rats: Effects of melatonin, a cardioprotective antioxidant. *Journal of Pineal Research*, 1999; 26 (4): 204-210.
  19. Granzotto M, Rapozzi V, Decorti G, Giraudo T. Effects of melatonin on doxorubicin cytotoxicity in sensitive and pleiotropically resistant tumor cells. *Journal of Pineal Research*, 2001; 31 (3): 206-213.
  20. Singal PK, Deally CMR, Weinberg LE. Subcellular effects of adriamycin in the heart: A concise review. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 1987; 19: 817-828.
  21. Xu MF, Tang PL, Qian ZM, Ashraf M. Effects by doxorubicin on the myocardium are mediated by oxygen free radicals. *Life Sciences*, 2001; 68 (3): 889-901.
  22. Mortensen SA, Olsen HS, Baandrup U. Chronic anthracycline cardiotoxicity haemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. *British Heart Journal*, 1986; 55 (3): 274-282.
  23. Torti FM, Bristow MM, Lum BL, Carter SK, Howes AE, Aston DA, Brown BW, Hannigan JF, Meyers FJ, Mitchell EP, Billingham ME. Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: Assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Research*, 1986; 46 (7): 3722-3727.
  24. Tong J, Ganguly PK, Singal PK. Myocardial adrenergic changes at two stages of heart failure due to adriamycin treatment in rats. *Am J Physiol*, 1991; 260 (3Pt2): H909-H916.
  25. Suzuki T, Minamide S, Iwasaki T, Yamamoto H, Kanda H. Cardiotoxicity of a new anthracycline derivative (SM-5887) following intravenous administration to rabbits: Comparative study with doxorubicin. *Investigational New Drugs*, 1997; 15 (3): 219-225.
  26. Quintana DS, Climent V, Martinez VG, Macias D, Hurle JM. Extracellular matrix arrangement in the papillary muscles of the adult rat heart. Alterations after doxorubicin administration and experimental hypertension. *Basic Research in Cardiology*, 1994; 89 (4): 279-292.
  27. Sussman MA, Alvarez SFH, Vilalta PM, Welch S, Kedes L. Involvement of phosphorylation in doxorubicin-mediated myofibril degeneration. An immunofluorescence microscopy analysis. *Circulation Research*, 1997; 80 (1): 52-61.

28. **Jaenke RS.** Delayed and progressive myocardial lesions after adriamycin administration in the rabbit. *Cancer Research*, 1976; 36 (8): 2958-2966.
29. **Zeidán Q, Strauss M, Porras N, Anselmi G.** Differential long-term subcellular responses in heart and liver to adriamycin stress. Exogenous L-carnitine cardiac and hepatic protection. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 2002; 34 (3):315-321.
30. **Lewis W, Gonzalez B.** Anthracycline effects on actin and actin-containing thin filaments in cultured neonatal rat myocardial cells. *Laboratory Investigation*, 1986; 54 (4): 416-423.
31. **Hirano S, Wakazono K, Agata N, Iguchi H, Tone H.** Comparison of cardiotoxicity of pirarubicin, epirubicin and doxorubicin in the rat. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 1994; 20 (4): 153-160.
32. **Lee V, Randhawa AK, Singal PK.** Adriamycin-induced myocardial dysfunction in vitro is mediated by free radicals. *American Journal of Physiology*, 1991; 261 (4Pt2): H989-H995.
33. **Odom AL, Hatwig CA, Stanley JS, Benson AM.** Biochemical determinants of adriamycin toxicity in mouse liver, heart and intestine. *Biochemical Pharmacology*, 1992; 43 (4): 831-836.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Ebru BALLI  
Ç. Ü. Tıp Fakültesi  
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı.  
01330-ADANA  
e.mail: ebruballi@cu.edu.tr

## Çocukluk Çağında Nöroblastoma Childhood Neuroblastoma

Ibrahim Bayram<sup>1</sup>, Göksel Leblebisatan<sup>1</sup>, M. Bülent Özgen<sup>1</sup>, Atilla Tanyeli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, Adana.

Geliş Tarihi: 13 Aralık 2003

### Özet

Nöroblastoma, çocukluk çağında en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür. Tüm çocukluk çağı tümörlerinin %8-10'unu oluşturmaktadır. Prevalans 7000 doğumda birdir. Erkek/kız oranı 1,2/1'dir. Etiyolojide intrauterin dönemde maruz kalınan alkol, hidantoin, elektromagnetik dalgalar, saç boyası ürünlerinin kullanılması ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca nörofibromatozis tip 1, kistik fibrozis, Beckwith Wiedemann Sendromu, Freiderich ataksi'si, nesidioblastosis, konjenital kalp hastalıkları, akut lenfoblastik lösemi, renal hücreli kanser, feokromasitoma ve aganglionik megakolon ile nöroblastom birlikteliği bildirilmiştir. Nöroblastoma patolojik olarak küçük mavi yuvarlak hücreli tümör grubundandır. Ewing sarkom, non-Hodgkin lenfoma, periferik nöroektodermal tümörler ve undiferansiye yumuşak doku tümörlerinden ayırıcı tanısı immünohistokimyasal boyalarla yapılır. Nöroblastoma, sempatik sinir sisteminin herhangi bir bölgesinden kaynaklanabildiği için, primer tümör lokalizasyonları ve buna bağlı klinik bulguları farklı olabilir. Yine de tümörlerin %65'i abdomen

kaynaklıdır. Nöroblastoma, lenfatik ve hematojen yollarla metastaz yapabilir. Tedavide kemoterapötiklere ek olarak, cerrahi tedavi ve radyoterapi birlikte kullanılır.

**Anahtar sözcükler:** Çocukluk çağı, nöroblastoma, kanser.

### Abstract

Neuroblastoma is the most common extracranial tumor of the childhood. It composes 8-10 % of all of the childhood tumors. The prevalence of neuroblastoma is found to be 1/7000 birth. Male to female ratio is 1,2/1. Intrauterine exposure of alcohol, hydantoin, electromagnetic waves, hair dying preparations are supposed to be related with etiology of neuroblastoma. Also it is reported that neurofibromatosis type 1, cystic fibrosis, Beckwith Wiedemann syndrome, Freidrich ataxia, nesidioblastosis, congenital heart disease, acute lymphoblastic leukemia, renal cell cancer, pheochromacytoma, and aganglionic megacolon can be seen with neuroblastoma. Neuroblastoma belongs to small blue rounded cell tumor group. Ewing sarcoma, Non-Hodgkin lymphoma,

Peripheral Neuro-Ectodermal Tumors are all undifferentiated soft tissue tumors and differential diagnosis is made by immunohistochemical stainings. Because neuroblastoma can arise anywhere from symphatic nervous system, the localization and symptoms of the primary tumor may different. But 65% of the tumors arise from abdomen. Neuroblastoma can metastasis by lymphatically, and hematogenously. Besides chemoterapeutics surgery and radiotherapy are must be removed in therapy.

**Key words:** Childhood, neuroblastoma, cancer.

### Giriş

Nöroblastoma, ganglionöroblastoma ve ganglionöroma gibi nöroblastik tümörler, primordial nöral krest hücrelerinden gelişirler. Bu hücreler sempatik ganglion, adrenal medulla ve sempatik sinir sisteminin diğer bölgelerinde tümör oluşumuna neden olabilirler. Tümörün lokalizasyonu ve histopatolojik yapısındaki farklılıklar, tümörün klinik ve biyolojik özelliklerini belirler. Bunun sonucu tümörün spontan regresyonu, benign karaktere farklılaşması ya da oldukça malign bir seyir izlemesi sözkonusu olabilir<sup>1</sup>. Bütün nöral tümörler nöral tüpe veya nöral kreste giren embriyonik ektodermin, morfolojik diferansiasyonunu yapamaması sonucu oluşur. Nöral tüpteki nöroektodermal hücrelerden santral primitif nöroektodermal tümörler (cPNET) oluşurlar. Nöral kreste girenlerden ise ganglia ve adrenal oluşturacak olan nöroektodermal hücrelerden NBL, kemik ve yumuşak dokuyu oluşturan hücrelerden periferik nöroektodermal tümörler (pPNET) meydana gelir<sup>1,2</sup>.

### Epidemiyoloji

**Insidans:** NBL, çocukluk çağında en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür. Tüm çocukluk çağı tümörlerinin %8-10'unu oluşturmaktadır. Prevalans 7000 doğumda birdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 550 yeni vaka tanımlanmaktadır. Yıllık insidans beyaz ırkta 8.0/milyon, siyah ırkta 8.7/milyondur. Erkek/kız oranı 1,2/1'dir. Pediatrik Onkoloji Grubu (POG) 1981-89 yılı verilerinde tümör görülme yaşını median 22 ay olarak vermektedir. Bu vakaların yaklaşık %36'sı bir yaşından, %50'si iki yaşından, % 78'i dört yaşından, %97'si 10 yaşından önce görülmektedir<sup>1</sup>. Bazı çalışmalarda bifazik yaş dağılımından söz edilmekte ve birinci pik 1 yaş, ikinci pik ise 2-4 yaş olarak bildirilmektedir<sup>1,3,4</sup>.

**Çevresel Çalışmalar:** Tümör fetal alkol ve fetal hidantoin sendromları ile birlikte görülmüş ve bu maddelere prenatal dönemde maruz kalmanın etkisi üzerinde durulmuştur. Bunun yanısıra elektromagnetik dalgalara maruz kalma ve annenin hamilelikte saç boyası ürünlerini kullanması ile nöroblastom ilişkisine dikkat çekilmiştir<sup>1-4</sup>.

**Genetik Yatkınlık:** Ayrıca nörofibromatozis tip 1 (NF-1), kistik fibrozis, Beckwith Wiedemann sendromu, Freiderich atası'si, nesidioblastosis, konjenital kalp hastalıkları, akut lenfoblastik lösemi, renal hücreli kanser, feokromasitoma ve diğer bir nörolojik gelişim bozukluğu olduğu düşünülen aganglionik megakolon ile nöroblastom birlikteliği bildirilmiştir<sup>1-3</sup>. Tümör patogenezinde hücresel ve moleküler düzeyde pek çok olayın birbiri içine girdiği ve birbirini tamamladığı görülmektedir. Hastaların bir kısmında otozomal dominant geçiş söz konusudur. Knudson ve

Strong'un hipotezine göre NBL olgularının %22'si germinal mutasyon sonucudur. Non-herediter tümörler tek bir hücredeki iki postzigotik (somatik) mutasyon sonucu meydana gelirken, herediter formlarda ilk mutasyon somatik hücrede, ikinci mutasyon ise postzigotik hedef dokudaki herhangi bir hücrede meydana gelmekte ve tümör ortaya çıkmaktadır. Herediter tümörler erken yaşta görülür ve genelde aynı anda birçok odaktan gelişebilirler. Bu hastaların çocuklarının %50'si germinal mutasyonu taşıyabilmekte ve %63'ünde NBL gelişebilmektedir<sup>1,5</sup>. Familial NBL vakaları da tanımlanmıştır. Monozigotik ikizlerde de NBL gösterilmiştir. Bütün bu veri ve hipotezler NBL'da genetik geçişin patogeneze yeri olduğunu düşündürmektedirler<sup>1</sup>.

#### Hücrel ve Moleküler Patogenez

*Embryoloji ve Nöral Farklılaşma:* Değişik nedenlerle ölen üç aydan küçük bebek otopsiplerinde ve 17-20 haftalık fetüs çalışmalarında nöroblast kümelerinin saptanması bazı araştırmacılara kendiliğinden gerileyen tümör kalıntıları olduklarını düşündürmüştür. Bazı araştırmacılar ise bunların fetal adrenal medulla kalıntıları olduğu görüşünü getirmiş ve bu hücrelerde daha sonra oluşabilecek mutasyonlarla NBL'un gelişebileceği ileri sürmüşlerdir. Patogeneze tartışılan bir diğer konu, hücrelerin farklılaşmasını sağlayan sinyallerle ilgilidir. Nöroblastoma hücreleri postganglionik sempatik nöroblastlardan oluşmakta ve bazen nöronal farklılaşma kanıtları gösterebilmektedirler. Bu tümör %2-5 oranında kendiliğinden veya uyarı ile farklılaşarak ganglionöroblastoma veya ganglionöroma'ya dönüşebilmektedir. Nöroblastların malign forma dönüşümlerinin normal yapısal farklılaşmalarını yapamamaları sonucu geliştiği ileri sürülmektedir. Bu

farklılaşmada rol alan çeşitli ligand-reseptör yolları üzerinde durulmaktadır<sup>6</sup>.

*Nörotrofin reseptörleri:* Nöron büyüme faktörü "Neuron growth factor" (NGF) ailesinin nörotrofik faktörleri için üç tirozin kinaz (TRK) reseptörü klonlanmıştır. TRK-A, TRK-B, TRK-C reseptörlerinin asıl ligandları sırası ile NGF, beyinden elde edilen nörotrofik faktör "brain derived neurotrophic factor" (BDNF) ve nörotrofin-3 "neurotrophin-3" (NT3)'dür. Nöroblastoma hücrelerinin gelişimi nörotrofin reseptörlerinin ekspresyonu ve çevredeki nörotrofinlerin varlığına bağlıdır. İyi prognozlu tümörlerde, hücreler TRK-A'yı eksprese ederler. TRK-C ortamda olabilir/olmayabilir. Ancak NT3'ün baskılandığı düşünülmektedir. Bunun sonucunda hücreler programlanmış ölüme giderler. Eğer ortamda yeterince nörotrofin varsa hücre yaşar ve farklılaşır. Buna karşılık kötü prognozlu nöroblastoma hücresi sıklıkla TRK-B ve BDNF'yi eksprese eder. Bu ligand-reseptör, otokrin loop gibi davranır ve hücre proliferer olur. Dahası bu hücreler TRK-A ve TRK-C eksprese etmezler ve NGF, NT-3 ile diferansiye olamazlar. Çünkü bunlara cevap vermezler. TRK-B ekspresyonu gösteren NBL hücre dizilerinde MYCN amplifikasyonundan söz edilmiş ve prognozun kötü olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık TRK-C erken evre tümörlerde rapor edilirken, TRK-A ekspresyonu olan tümörlerde MYCN amplifikasyonunun olmadığı gösterilmiştir. Bu konuda Japonya ve ABD'de, yapılan ortak bir çalışmada 77 NBL ve 5 ganglioneuromalı çocukta 1980-91 yıllarında TRK-A ekspresyonları ve MYCN gen amplifikasyonları incelenmiştir. Evre I, II ve IV-S olan 46 tümörde MYCN (-), TRK-A ekspresyonu >100 dansite/Ünit gibi yüksek düzeyde bulunmuş, buna karşılık MYCN amplifikasyonu gösteren 11 vakanın 10'unda TRK-

A ekspresyonlarının düşük düzeylerde olduğu dikkati çekmiştir. TRK-A ekspresyonu yüksek olanlarda 5 yıllık yaşam süresi "overall survival" (OS) %88, düşük düzeyde olanlarda ise %14'tür<sup>1,6</sup>.  
\* Nöroblastomayla ilişkili iki nöronal farklılaşma markırı daha vardır. Bunlar kromogranin A ve nöropeptid Y'dir. Kromogranin A, ilk defa adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden elde edilen asidik bir proteindir. Her ikisi de nöroendokrin hücrelerin ve tümörlerin nörosekretuar granüllerinin bir komponentidir. Kromogranin A, nöroblastomalı hastaların serumlarında bulunur. Böylece hastalık aktivitesi ve tedaviye cevap açısından bir tümör markırı olabilir. Nöropeptid Y ise ekspresyonu sinir sistemi tarafından regule edilen bir başka nörosekretuar proteindir. Bu iki protein nöroblastomaların farklılaşma durumlarını ortaya koyma veya hasta monitörizasyonu açısından faydalı olabilir<sup>1,4</sup>. Somatostatin ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP), nöroblastomayla ilişkili ek peptid hormonlardır. Nöroblastoma hücrelerindeki somatostatin reseptör ekspresyonu iyi diferansiye histolojik yapıları, düşük evreli hastalığı ve iyi seyiri gösterir<sup>4</sup>. Bu iki proteinin normal gelişimdeki sempatik nöronların diferansiasyon veya büyümesindeki rolü ise kesin değildir.

*Tümöral Karyotipi ve moleküler Patogenez.*  
NBL'da 1. kromozom kısa kolunda delesyon tanımlanmıştır. NGF bölgesi olarak bilinen, 6 eksondan oluşup, 3.8 kb'lık bir tek mesajı kodlayan 17q ile 1. kromozom arasında translokasyon t(1:17) (p36:q23) bildirilmiştir. Özellikle 1. kromozomda 1p36 bölgesinin supresör gen bölgesi olduğu ve NBL gelişimine yol açtığı ileri sürülmektedir. 1p delesyonu NBL hücre dizilerinde % 70-90 oranında görülmektedir. Heterozigosite kaybı en çok 1p36-2, 1p36-3

bölgelerindedir. Bunun dışında t(1:1), t(1:10) (p32:q24), t(1:3) translokasyonlar tespit edilen diğer değişikliklerdir<sup>1,6,10</sup>. Bütün bu anormallikler yanında 14. kromozom uzun kolunda heterozigosite kaybı NBL hücre dizilerinde %25-50 oranında rastlanmaktadır. Ancak bugün için klinik önemleri tam anlaşılamamıştır<sup>6</sup>. Trisomi 18, parsiyel trisomi (15q), trizomi 13 monozomi (16p), parsiyel trizomi (2p), parsiyel trizomi (3p)'de tek vakalar şeklinde rapor edilmiştir<sup>1,6</sup>. Ancak NBL'da şimdiye kadar patogenezdeki rolü kesinleşen yalnızca 1. kromozomdaki değişikliklerdir. NBL hücresinin gelişiminde ilk basamakta 1p delesyonu, takiben MYCN amplifikasyonu, double minutes/homogen boyanma bölgeleri ve nadiren de olsa RAS nokta mutasyonu sorumlu tutulmaktadır. Kromozom 11q ve 14q'daki allel kayıplarının patogenezdeki rolü açık değildir. NBL hücresinin moleküler düzeydeki 1p delesyonunu takiben önemli bir pay da MYCN genine düşmektedir. Bu sekans ekstrakromozomal "double minutes" (DMS)'ler üzerinde ve homojen boyanma bölgelerinde de (HSRs) bulunmuştur. MYCN lokusu 2. kromozomun kısa kolunda (2p24) geniş bir bölgede yerleşmiştir<sup>1,11</sup>. Prognoz ile ilişkisi belirgin şekilde ortaya konan MYCN amplifikasyonu ileri evre vakalarında %31'e varan oranlarda bulunmakta ve kopya sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. MYCN amplifikasyonu ile 1p heterozigosite kaybı (LOH) arasında kuvvetli bir ilişkiden söz edilmektedir. MYCN amplifikasyonu gösteren vakaların çoğunda 1p LOH vardır. Ancak 1p (LOH) olanların hepsinde amplifikasyon olmayabilir. Bu sonuç da 1p delesyonunun, MYCN amplifikasyonuna öncülük ettiği şeklinde yorumlanabilir. MYCN amplifikasyonu olan vakaların hemen hepsinde yüksek RNA ve protein düzeyinde MYCN ekspresyonu saptanmıştır. Diğer

yandan H-RAS'ın yüksek ekspresyonuna bazı hücre dizilerinde rastlanmış ve iyi prognoz kriteri olarak kabul edilmiştir<sup>1,12-15</sup>.

Tümör karyotip yönünden değerlendirildiğinde çoğu diploiddir, ancak erken evrelerde hiperdiploidi veya neardiploidi vardır. Modal karyotip sayısı prognostik değere sahiptir. DNA aneuploidisi çocuklarda iyi prognozu, diploidi ise kötü prognozu göstermekte, hatta MYCN amplifikasyonu gösteren vakaların %60'ı diploid tümör özelliği taşımaktadır. İleri evre vakaların çoğunda DNA indeksi (DI) 1 olarak bulunmuş ve bunların kötü prognozlu grup içinde yer aldığına dikkat çekilmiştir. Buna karşılık DI>1 olan tümörler çoğunlukla erken evre olup, siklofosamid, doksorubisin tedavisine iyi yanıt vermektedir<sup>1,16,17</sup>. *İnsulin reseptör ilişkili reseptör ((insulin receptor-related receptor(IRR))*: İnsulin reseptör ailesinden bir reseptördür<sup>18</sup>. İnsulin veya insulin benzeri peptidleri bağlamaz<sup>19,21</sup>. Benzer peptidler tanımlanmıştır<sup>22</sup>. Fonksiyonu tam bilinmemektedir. Bu reseptörün NBL'da biyolojik, klinik ve prognostik öneme sahip olduğu bildirilmektedir. Weber ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MYCN amplifikasyonlu NBL'da %51 oranında pozitiflik saptadıklarını bildirmişlerdir<sup>23</sup>.

### Histopatoloji

NBL patolojik olarak küçük mavi yuvarlak hücreli tümör grubundandır. Bu grubun diğer üyeleri Ewing sarkom, non-Hodgkin lenfoma, periferik nöro ektodermal tümörler (PNET), undiferansiye yumuşak doku tümörleri olup, ayırıcı tanıları ışık mikroskobu yetersiz kalmaktadır. Nöroblastik tümörlerin histolojik alt tipi tümörün kaynaklandığı sempatik sinir sisteminin normal farklılaşması ile ilgilidir. farklılaşmada duraklama hangi basamakta ise, o basamakta çoğalma ve tümör dokusu meydana gelmektedir. Bu durumda

NBL, ganglionöroblastoma (GNB) ve ganglionöroma (GN) olarak üç klasik histopatolojik tip görülmektedir. Tipik NBL küçük uniform hücrelerden oluşur. Nükleusları dens, hiperkromatik ağılı, sitoplazmaları gevşektir. Primitif NBL'nin çoğunda nöritik proses ya da nöropilin mevcudiyeti patognomonik bir tablo olarak kabul edilir. Diğer bir tanı koydurucu özellik Homer-wright rozetleridir. Vakaların %15-20'sinde görülen bu rozetler eosinofilik nöropili çevreleyen nöroblastlardan oluşurlar. NBL'nin benign ve tam farklılaşmış şekli ganglionöromadır. Tümör matür ganglion, nöropil ve schwann hücrelerinden oluşur. Bazı araştırmacılar matür ganglion veya maturasyon oranı %50'den az ise matürleşen NBL deyimini kullanmaktadırlar. GNB fokal veya diffüz olabilir. Diffüz GNB daha az agresif gidiş gösterir<sup>1,24</sup>. NBL'nin diğer küçük mavi yuvarlak hücreli tümörlerden ayrılabilmesi için hematoksilen-eozin boyama ve ışık mikroskobisi dışında immuno-histokimyasal ve elektron mikroskobik incelemeler gerekir. NBL'da nörofilament, sinaptofizin, nöronspesifik enolase (NSE) pozitif boyanır. Elektron mikroskobik incelemede nörosekretuar granüller, mikrofilament ve nöropiller gözlenir<sup>1</sup>.

**Çizelge 1:** Nöroblastoma ve Diğer Küçük Yuvarlak Hücreli Tümörlerin Ayırıcı Tanısında İmmunohistokimyasal Özellikler<sup>1</sup>

Boyalar	NBL	Lenfoma	Ewing's Sarkom	Rabdomiyosakom	PNET
Nörofilament	(+)	(-)	(±)	(-)	(-)
Synaptophysin	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Nöron spesifik enolase	(+)	(-)	(-)*	(-)**	(+)
β2 Mikroglobulin	(-)	(-)		(-)	(+)
T-200 protein (LCA)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
Vimentin	(-)	(±)	(+)	(+)	(+)
Myoglobin	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Myosin	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Aktin	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Desmin	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)

\*\*Ekstraosseöz Ewing's sarkoma ve Rabdomiyosarkoma varyantları Nöron spesifik enolaz (+) boyanabilir.

Tümörün histopatolojik özellikleri prognozda önemlidir<sup>24</sup>. Shimada ve arkadaşları<sup>25</sup> yaş, stromanın varlığı veya yokluğu, farklılaşma

derecesi, mitoz-karyoreksis indeksi (MKI) gibi kriterleri gözönüne alarak sınıflandırma yapılmıştır. Children's Cancer Study Group (CCSG) tedavi ettiği 295 hastayı bu kriterlere göre retrospektif incelemiş ve diğer klinik bulgularla karşılaştırdıklarında histopatolojik özelliklerin önemli bir prognostik faktör olduğunu, hatta tümör evresinin bundan daha az önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir<sup>1,12</sup>. Shimada sistemini basitleştirebilmek amacı ile Joshi ve arkadaşları<sup>1</sup> Pediatric Oncology Group (POG) olarak 211 hastayı retrospektif incelemişler. Kalsifikasyon varlığı, 10'luk büyütmede  $\leq 10$  mitoz gibi düşük mitozu iyi prognoz kriteri olarak almışlar ve bunun evreden daha önemli olduğunu vurgulamışlardır.

Joshi'nin gradeleme sisteminde:

**Grade 1:** Düşük mitoz ve kalsifikasyon var.

**Grade 2:** Düşük mitoz veya kalsifikasyon var.

**Grade 3:** Düşük mitoz yok, kalsifikasyon yok.

Bu grade'ler yaş ( $\leq 1$ ,  $> 1$  yaş), cerrahi-patolojik evreleme ile birleştirildiğinde Shimada'nın iyi prognozlu grupları ile ilişkili olduğu görülmektedir (Çizelge 2)<sup>1</sup>. Bütün bu histopatolojik sınıflama için gösterilen çabalara rağmen yine de tek başına bu özellikler prognozun belirlenmesinde yeterli değildir.

**Çizelge 2:** Shimada ve Joshi Sınıflandırması ve Prognoz

PROGNOZ	HISTOPATOLOJİK/YAŞ
<b>İYİ</b>	
Shimada	-Stromadan zengin, bütün yaşlar nodüler patern yok -Stromadan fakir, yaş: 1,5-5y, diferansiye, MKI<100 -Stromadan fakir, yaş<1,5y, MKI<200
Joshi	-Grade 1: tüm yaşlar -Grade 2, $\leq 1$ yaş
<b>KÖTÜ</b>	
Shimada	-Stromadan zengin bütün yaşlar, nodüler patern -Stromadan fakir, yaş>5 yaş -Stromadan fakir, yaş: 1,5-5y, diferansiye, MKI>100 -Stromadan fakir, yaş<1,5y, MKI > 200
Joshi	-Grade 2, yaş > 1 yaş -Grade 3, bütün yaşlar

\* 1 nolu kaynaktan alınmıştır.

**Çizelge 3:** Yaşlara Göre Primer Bölge Dağılımı

BÖLGE	TANI YAŞI		
	$\leq 1$ yaş	$> 1$ yaş	Total
Servikal	7 (%4)	2 (%0.5)	9 (%1)
Torasik	58 (%29)	59 (%14)	117 (%19)
Abdomen			
Adrenal	50 (%25)	171 (%40)	221 (%35)
Adrenal Dışı	51 (%26)	136 (%32)	187 (%30)
Pelvik	5 (%3)	11 (%2.5)	16 (%2)
Diğer	26 (%13)	38 (%9)	73 (%12)
Bilinmeyen	0	8 (%2)	8 (%1)
Toplam	197	425	

POG verileri<sup>1</sup>

### Klinik Bulgular ve Yayılım

NBL, sempatik sinir sisteminin herhangi bir bölgesinden kaynaklanabildiği için, primer tümör lokalizasyonları ve buna bağlı klinik bulguları farklı olabilir. Tümörlerin çoğu (%65) abdomen kaynaklıdır. Infant grubunda adrenal yerleşim %25 iken, bir yaştan büyüklerde %40 civarındadır. Infantlarda torasik ve servikal yerleşimli tümörlere de sıkça rastlanır (Çizelge 3). Buna karşılık vakaların %1'inde primer yerleşim saptanamayabilir.

NBL, lenfatik ve hematojen yollarla metastaz yapar. Vakaların %53'ünde bölgesel lenf nodu metastazları izlenir. Primer bölgenin dışındaki lenf nodu yayılımı, dissemine hastalık olarak adlandırılmaktadır. Hematojen yayılım daha çok kemik iliği, kemik, karaciğer, deriye olmaktadır. Akciğer ve beyin metastazları oldukça nadirdir. Çoğunlukla terminal hastalık veya relapsta görülür. POG çalışmaları primer bölge-yaş ilişkisinde olduğu gibi, yaygın hastalığın bir yaşından büyük vakalarda daha fazla (%68) olduğunu göstermiştir<sup>1,16,17,24</sup> (Çizelge 4).

Çizelge 4: Yaşa Göre Hastalık Yayılımı

TANIDA EVRE	TANI YAŞI		Total
	≤ 1 yaş	>1 yaş	
Lokalize hastalık	93 (%39)	83 (%19)	176 (%26)
Bölgesel yayılım	43 (%18)	54 (%13)	97 (%15)
Yaygın hastalık	61 (%25)	290 (%68)	351 (%52)
Evre IV-S	44 (%18)		44 (%7)
TOPLAM	241	427	668

Hastalık semptomları, lokalizasyona ve hastalığın yaygınlığına bağlı olarak değişir. Abdominal yerleşimli tümörlerde karın ağrısı, karın şişliği, gastrointestinal fonksiyon bozukluğu gözlenir. Fizik muayenede sert, fikse kitle palpe edilir. Zuckercandl ganglionundan kaynaklanarlarda basıya bağlı mesane ve barsak semptomları görülebilir. Karaciğer diffüz tutulumunda (pepper sendromu) özellikle infantlarda basıya bağlı solunum distressi gelişebilir. Primer ve metastatik abdominal kitlelerde lenfatik ve venöz sistem basısına bağlı olarak, skrotal ödem ve alt ekstremitte ödemi gelişebilir. Tümörden salınan katekolaminlere bağlı taşikardi, yüzde kızarıklık, terleme nadir de olsa görülebilir. Ayrıca renal damar sisteminin tutulmasına bağlı hipertansiyon olabilir. Mediastinal kitleler vena cava superior ve Horner sendromu ile gelebilirler. Paraspinal yerleşenler bası bulgularına neden olabilirler. Tümör retrobulber ve orbita infiltrasyonu oluşturduysa; propitozis, periorbital ekimozlar (rakun görünümü) görülebilir. Yaygın kemik iliği ve kemik tutulumu (Hutchinson sendromu), kemik ağrısı ve özellikle küçük bebeklerde kucağa alındığında irritabilite, ağlama ile kendini gösterir. Deri tutulumu özellikle EIV-S vakalarında görülür, ağrısız mor-kırmızı derialtı nodülleri şeklindedir. Ayrıca vakalara ateş, gelişme geriliği gibi yapısal bulgular eşlik edebilir<sup>1,16,17,24,26,27</sup>. Bütün bunların yanında paraneoplastik sendromlar da gözlenebilir.

Vakaların %4'ü opsomyoklonus veya cerebellar ataksi ile gelebilir. Opsomyoklonus uzun süre devam edebilir, ancak bu semptomu gösteren vakaların çoğunda yaşam süreleri uzundur ve sekel kalmaz<sup>1,26</sup>. Opsomyoklonus patofizyolojisinde tümör dokusunda saptanan beyin nörotransmitter reseptörlerine, karşı gelişen otoantikorlar sonucunda ortaya çıkan immun kompleksin opsomyoklonustan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir<sup>28,29</sup>. Bunun dışında durdurulamayan diyare, hipokalemi, dehidratasyon ile tanımlanan Kerner-Morrison Sendromu da gözlenen bir diğer paraneoplastik sendromdur. Bu, tümörden salınan VIP'e bağlıdır ve tümör tedavisi ile kaybolur<sup>1,30</sup>. Spinal kanala yakın yerlerde ortaya çıkan tümörler, nöral foraminadan spinal kanala doğru yayılım göstererek spinal kord basısına neden olabilirler. İlave olarak nöroblastoma hematojen veya BOS yoluyla santral sinir sistemine de yayılım gösterebilir. Bu durum daha çok hastalığın progresyonu veya relaps nedeniyle ortaya çıkabilir ve kötü prognoza işaret eder<sup>1</sup>.

### Tanı

Lokalizasyona göre klinik bulguları değişen NBL'da tanının doğrulanmasında asıl yöntem ışık mikroskopisi, elektronmikroskopi ve immunohistokimyasal boyamalarla yapılan histopatolojik değerlendirmedir. Ancak bir hastada kemik iliğinde psödorozet formasyonu, idrarda VMA pozitifliği ve sürenalde kitle saptanması halinde tanı histopatolojik değerlendirmeye gerek olmadan konulabilir<sup>1</sup>. NBL'nin yapısı incelendiğinde bu tümörün adrenerjik, kolinerjik ve mikst hücrelerden oluştuğu görülmüştür. Tümörden katekolamin salınımı, tümör içindeki katekolaminlerjik hücre oranına bağlıdır<sup>31,32</sup>. Katekolaminin metabolik yolu fenilalanin ve tirozinden başlamaktadır. Fenilalanin fenilalanin

hidroksilaz ile tirozine, tirozin de tirozin hidroksilaz ile DOPA'ya dönmekte, bunu dopamin, noradrenalin, adrenalin takip etmektedir. Noradrenalin (Nadr), adrenaline döndüren phenyletholonamine N-methyltransferase normalde adrenal kromafin hücreler ve feokromositomada varken, NBL hücresinde eksiktir. Bu metabolik zincirde dopa ve dopamin (DA) monoamino oksidase catechol-O-methyltransferase enzimi ile homovanilik aside (HVA) dönerken, nonadrenalin ve adrenalin aynı enzimle VMA'ya döner. Tümörün diferansiyasyonu arttıkça idrar ve kanda VMA tespit olasılığı da artar<sup>1,31,32</sup>. Nakagawara ve arkadaşlarına<sup>31</sup> göre dopamin β-hidroksilaz ve tirozin hidroksilaz enzimi MYCN geni tarafından regüle edilmekte ve bu genin amplifikasyonunda regülasyon bozukluğu olmakta, bu da enzimin aktivitesini azaltmaktadır. Diferansiyasyon durduğu için VMA tespit edilememekte, sonuçta kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir<sup>31</sup>. Bunun dışında Nadr/DA ve VMA/HVA oranları azaldıkça tümörün indiferansiye bir tümör olabileceği dolayısı ile hastalığın kötü seyredebileceği kanısına varılmaktadır<sup>33</sup>. Bu metabolitlerin yanında katekolamin tespit edilemeyen tümörlerde "methylated katekolamin" lerden normetanefrin, metanefrin, 3-methoxythyramin'in idrarda tespit edilebileceği gösterilmiş, ancak verilerin kuvvet kazanabilmesi için daha fazla non-sekretuar tümörde çalışmaya gereksinim olduğu bildirilmiştir<sup>34</sup>. Tanıda katekolaminlerin yeri ancak belirli parametrelerin işbirliği ile kuvvetlenirken, uluslararası bir grup toplanarak NBL tanısı için gerekli minimum kriterlerde anlaşmaya varmıştır<sup>1,35</sup>. Bunlar 1-Tümör dokusundan biyopsi yapıp ışık mikroskopisi, immunohistolojik veya gerekli ise elektron mikroskopik inceleme, 2-Kemik iliğinin nöroblast tümör hücrelerini içermesi,

psödorozet formasyonu, VMA, HVA gibi metabolitlerin (yaşla düzeltilmiş mg/kreatinin olarak) ≥ 3SD olması.

### Ayırıcı Tanı

Neoplastik ve non-neoplastik pek çok olayla karışabilen NBL'da özellikle VMA üretmeyen %5-10 oranındaki tümörde tanı bazen problem olabilir. Ayrıca vakaların %1 'inde primer bölge de saptanamayabilir. Yaygın kemik tutulumlu vakalar; romatoid artrit, osteomyelit, infeksiyon ile karışabilir. VIP sendromu; infeksiyöz, inflamatuvar barsak hastalıklarını, opsomyoklonus ise primer nörolojik hastalıkları düşündürülebilir. Bu tümörün diğer küçük yuvarlak hücre tümör grubundan rabdomyosarkom, Ewing's sarkomu ve lenfoma'dan ayırıcı tanısı yapılmalı, eğer kemik iliğinde tipik rozet formasyonu yoksa lösemi, özellikle de megakaryoblastik lösemi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Pek çok hastalıkla karışabilen bu tümörde hastanın değerlendirilmesi, tanı konulması, evre ve prognozun belirlenmesi amacı ile primer bölge, metastaz ve tümör marker çalışmaları ve eğer şartlar uygunsa sitogenetik, moleküler ve immunolojik çalışmaların yapılması gerekir (Çizelge 5)<sup>1</sup>.

Çizelge 5 :Nöroblastomalı Hastanın Değerlendirilmesi

<b>Primer Bölge Değerlendirmesi</b>	Ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) Lenf nodu değerlendirilmesi
<b>Metastaz Değerlendirmesi</b>	Kemik iliği aspirasyonu-biyopsisi (2 KL aspirasyonu-2 kemik iliği biyopsisi) Kemik tarama (direkt grafiler), <sup>99m</sup> Tc-Difosfonat sintigrafisi, <sup>131</sup> I-metiodo benzyl guanidin ( <sup>131</sup> I-MBG), <sup>131</sup> I-3FB karaciğer ve abdomen US, BT, MRG, akciğer grafi, gerektiğinde BT
<b>Tümör Markerleri</b>	İdrar VMA, HVA, vanil laktik asit (VLA), NSE, Ferritin
<b>Sitogenetik, Moleküler, Immunolojik İnceleme</b>	DNA indeksi, MYCN kopya sayısı, TRK-gen incelemeleri, kromozomal incelemeler, Multidrug resistance gen (MDR), Norepeptid-Y, Gangliosid-2 antijen (GD <sub>2</sub> )

### Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme

Primer bölgenin değerlendirilmesinde ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), MRG (manyetik rezonans görüntüleme) en çok kullanılan yöntemlerdendir. Direkt grafiler, kalsifiye abdominal kitlelerin özellikle de posterior mediastinal kitlelerin belirlenmesinde işe yarar. Ancak günümüzde, direkt grafilerin abdominal kitleleri tanımlamadaki yeri eskisi kadar fazla değildir. BT kranium, orbita, mandibula ve nadir de olsa beyin metastazlarının, MRG ise yumuşak dokunun değerlendirilmesinde işe yarar. Yine intraspinal ekspansiyonun görüntülenmesinde BT ve MRG tartışmasız önemli tanı metodlarıdır<sup>1,25</sup>. Metastaz değerlendirilmesinde ve klinik evrelemede kemik iliği aspirasyonu ve biyopsilerinin incelenmesi önemlidir. Bazı merkezlerde tek aspirasyon yeterli görülürken, bazı merkezlerde genel anestezi altında dokuz aspirasyon, hatta dört biyopsiye kadar yapılması önerilmektedir. Ne kadar çok örnek alınırsa kemik iliği tutulumunun ortaya konulma şansı o denli fazladır. Uluslararası platformda kabul edilen her iki posterior iliak krestten yapılan iki kemik iliği aspirasyonu ve biyopsidir. Eğer ilk seferinde pozitiflik saptanırsa, ikinciye gerek kalmaz<sup>1,25</sup>. Bunun yanında MRG ile kemik iliği metastazları değerlendirilebilmektedir. Nodüler ve diffüz iki ayrı patern şeklinde MRG'de karşımıza çıkan tutulumda, diffüz tutulumun kemik metastazları ile birlikte olabileceği ve kemoterapi ile ancak %26'sının gerileyebileceği bildirilirken, nodüler tutulum gösterenlerin %100'nün kemoterapi ile gerilediği ileri sürülmektedir<sup>30</sup>. Kemik metastazlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve güvenilir yöntem direkt grafilerdir. Ancak bazı merkezler <sup>99m</sup>Tc-diphosphonate kemik sintigrafisini kullanmaktadırlar. Metastazların değerlendirilmesinde spesifitesi ve sensitivitesi

yüksek bir diğer yöntem tümördeki katekolaminerjik hücreler tarafından tutulan radyoaktif işaretli <sup>131</sup>I-metaİodo benzyguanidin (<sup>131</sup>I-MIBG) ile yapılan sintigrafidir<sup>1,16,17</sup>. Ancak bu teknikte, kemoterapi sonrası bazı metastaz bölgelerinin görülememesi bunun da aynı hastada oluşan poliklonal hastalığa bağlı olabileceği ileri sürülmektedir<sup>16,37</sup>.

### Evreleme ve Prognoz

Son yıllara kadar NBL evreleme sistemleri ile ilgili tartışmalar sürmüştür. Evans (CCSG), TNM, (POG)<sup>1,30</sup>, Hayes'in evreleme sistemi daha sonra da INSS<sup>1,34</sup> değişik merkezlerce kullanılmıştır. Hatta, bugün bazı merkezler Evans evreleme sistemini kendilerine göre modifiye ederek kullanmaktadırlar<sup>39</sup>. TNM sistemi dışında tüm evreleme sistemlerinde yaş önemli bir nokta olarak gözönüne alınmakta ve infantlar ayrı bir kategoriye sokulmaktadır. Tüm sistemlerde düşük ve yüksek riskli kabul edilen olguların prognozlarında büyük bir fark yoktur. Ancak, ara gruplarda hangi olgunun hangi gruba gireceği konusunda bir denklilik söz konusu değildir. Bu nedenle de prognoz farklılıkları gözlenmektedir. Şimdiye kadar sıkça kullanılan sistemler Çizelge 6'da görülmektedir. Her sınıflama sisteminin birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Son yıllara kadar en çok kullanılan sistem olan Evans sınıflamasından (CCSG) köken aldığı bölge veya organa sınırlı tümör fikrini özellikle sempatik ganglionlardan köken alan çok küçük ve kapsülü belirgin olmayan tümörler için kabul etmek oldukça zordur. Ayrıca bu sistemde tümör rezektabilitesi hiç gözönüne alınmamakta, evreleme sadece klinik ve görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır. Cerrahi, histopatolojik lenf nodu değerlendirmeleri dikkate alınmamaktadır<sup>1</sup>. Orta halli geçen ve tam rezeke edilebilen tümör Evans'ta; E III, POG'da E A, INSS'de ise E 1'e düşmektedir. İpsilateral lenf

nodu tutulumlu lokal tümör Evans'da E II iken POG'da E C olabilmektedir. Bunun dışında Evans E III olup, MYCN amplifikasyonu (+), uzak metastazlı gözden kaçan tümörlerde mevcuttur<sup>1,40</sup>. POG evrelemesinde önemli olan lenf nodu tutulumlarıdır. Ancak bu da bazı problemlere neden olabilmektedir. Çünkü bazı protokoller de çok üstünde durulan ipsilateral nodlar tümör içinde, tümöre yapışık, komşu veya bölgesel durumda olabilir. Bu nodların primer tümör ile çıkarılıp çıkarılmadığı belli olmayabilir.

1987 yılında ise INSS gündeme gelmiştir. Sistemin amacı klinik-biyolojik çalışmalarla hastaların hepsini uniform bir şekilde toplamaktır. Bu sistemde E 1, Evans I ve POG E A'ya benzer. Asıl fark tümörün cerrahi rezektabilitesindedir. Ara evrelerde, sistemler arası uyumsuzluklar vardır. Bu sistemde ipsilateral, kontrateral lenf nodları üzerinde durulmakta ve E 2; E 2A, E 2B olarak ayrılmaktadır. Ancak bazı otörler, bu vakaların birlikte analiz edilmesini önermektedirler. Çünkü ipsilateral lenf nodu tutulumu olan E 2B, bazen E 2A bazen E-3 gibi davranmaktadır. Dolayısı ile bu olgularda klinik gidişin ve diğer önemli prognostik faktörlerin göz önüne alınması gerekmektedir<sup>1</sup>. Yine bu sistemde orta hattı geçen tümör kavramı da tartışılmaktadır. Zuckercandl ganglionundan, pelvis, toraks veya abdomendeki sempatik ganglionlardan köken alan tümörlerde, orta hat kavramı düşünülemez. Bu tümörler lenf nodu tutulumu ve metastaz yoksa E 1 veya rezektabiliteye bağlı E 2A olabilirler. E 4 ve E 4S genellikle tüm sistemlerde ortak özellikler taşımaktadırlar. Bu tartışmaların sonucunda NBL'da klasik olarak belirtilen %50'lik yaşam oranları (overall survival (OS)) oranları tartışılmalıdır. Kullanılan kemoterapi rejimlerinin bir çoğunda yeterli sonuç alınamadığı görülmektedir. Yine INSS'ninde sınıflamada yetersiz kaldığı ileri sürülmektedir. Bu nedenle özellikle moleküler sitogenetik değişikliklerin değerlendirmeye alınması gereklidir. Nitekim bazı protokollerde, vakaların erken evre dahi olsa, eğer MYCN gen amplifikasyonu ve 1. kromozomda sitogenetik anormallikler varsa ileri evre gibi tedavi edilmesi önerilmektedir<sup>40,41</sup>.

Çizelge 6\*: NBL'de Evreleme Sistemlerinin Karşılaştırılması

Evans Sistemi (CCSG)	POG Sistemi	INSS
E I	E A	E 1
Tümör kaynaklandığı organ veya yapılar sınırlı	Primer tm, tama yakın çıkarılmış ± Mikroskopik rezidü, intrakaviter lenf nodları primer tm'e yapışık değil ve tm (-); tm yüzeyine yapışık ve tm içinde olan lenf bezleri (+) olabilir. Primer abdomen ise (pelvis dahil) karaciğerde tm (-)	Tümör kaynaklandığı bölgeye sınırlı tam ekzizyon ± mikroskopik rezidü, mikroskopik olarak ipsilateral ve kontrateral lenf bezlerinde tm (-)
E II	E B	E 2
Kaynaklandığı organ veya yapının sınırlarını aşmış, orta hattı geçmemiş ipsilateral bölgesel lenf bezleri tutulabilir.	Primer tümörün gross rezeksiyonu sağlanamamış lenf bezleri (-), karaciğerde tm (-)	E 2A Tam olmayan rezeksiyon, lenf nodlarında tm (-) E 2B Tam olarak çıkarılmış veya çıkarılmamış unilaterale tm. Ipsilateral lenf bezlerinde tm (+), kontrateral lenf bezlerinde tm (-)
E III	E C	E 3
Tümör karşı tarafa geçmiş, bilateral bölgesel lenf bezleri (+)	Primer tümörün tam veya tam olmayan çıkarımı, primer tümöre yapışık olmayan intrakaviter lenf bezlerinde tm (+), karaciğerde tm (-)	Tümör karşı tarafa geçmiş (±) bölgesel lenf bezi tutulumu. Unilateral tm + kontrateral lenf bezlerinde tm (+). Orta hat tm + bilateral lenf bezi tutulumu
E IV	E D	E 4
Lenf nodu, kemik, kemik iliği yumuşak doku ve uzak lenf bezi tutulumu	Intrakaviter lenf bezlerinin ötesine yayılmış hastalık (ekstrakaviter lenf bezleri, karaciğer, deri, kemik, kemik iliği)	Uzak lenf bezlerine, kemik, kemik iliği, karaciğer veya diğer organlara tümör yayılımı
E IVS	ED-S	E 4S
E I ve II'de tanımlanan tm, karaciğer, deri kemik iliğine yayılmış (kemik metastazu yok)	Bir yaştan küçük E IVS vakaları (Evans)	Lokalize primer tm (E 1,2) olup, karaciğer, deri, kemik iliği tutulumu gösterenler.

\* 1 nolu kaynaktan alınmıştır.

## Tedavi

Multimodal tedavinin tartışmasız olduğu NBL'da, cerrahi olarak tam çıkarılabilen vakalar ve E 45 dışındaki olgularda tedavinin esasını kemoterapi oluşturmaktadır. Bugüne kadar kullanılan kemoterapötik ajanlar içinde en iyi cevap oranları antrasiklinler [adriamisin (ADM), doksorubisin (DOXO)], sisplatin (CDDP), siklofosamid (CYC), peptichemio, teniposid (VM-26), etoposid (VP-16), vinkristin (VCR), prednisolon (Pred), AMSA ve melphalanla elde edilmiştir<sup>1</sup>. Tekli ilaç rejimleri ile tam cevap (CR) ve kısmi cevap (PR) oranları en fazla %50 civarında olduğu bildirilmektedir<sup>1,42,43</sup>. 1970'li yıllarda başlayan ilaç sinerjizmi, sitotoksite mekanizmaları, ilaç yan etkileri göz önüne alınarak hazırlanan CYC ve ADM kombinasyonunu<sup>1</sup>, VCR + bleomisin + ADM + imidazol + carboxamide kombinasyonu kullanılmıştır. CCG tarafından VCR + ADM + DTIC kombinasyonları ile CR ve PR oranları %50'lerde verilmiş, ancak özellikle ileri evrelerde yaşam sürelerinde değişiklik olmamıştır<sup>1</sup>. Castelo ve arkadaşları<sup>44</sup> Carboplatin+VP-16 ile hazırladıkları "Jet rejimi" ile CR ve PR oranlarını %90 olarak bildirmektedirler.

Cerrahi tanı, evreleme, biyolojik çalışmalar ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Başlangıçta çok büyük hacimlerde olan tümörlerde kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmasını takiben tekrar cerrahi girişimle (ikincil bakış operasyonu) tümörün tamamen çıkarılması denenebilir. Cerrahi rezeksiyonlarda önemli olan tümörün %50'den fazlası tercihen %90'ının çıkarılmasıdır. Aksi halde biyopsi ile yetinilmelidir. Bunun dışında özellikle abdominal tümörlerde (pelvis dahil), karaciğer biyopsileri mutlaka alınmalıdır<sup>1,45,46</sup>. NBL genelde radyosensitif bir tümör olarak kabul edilmesine rağmen, her zaman başarılı sonuçlar alınamayabilir. Tümörosidal dozlara 15-30 Gy

arasında ulaşabilmektedir. Dozlar yaş, tümör volümü ve tümör lokalizasyonuna bağlı değişiklik gösterebilmektedir. Kuroda ve arkadaşları<sup>47</sup>, cerrahi tedavi ile birlikte intra operatif radyoterapi uygulanan MYCN amplifikasyonlu NBL'lı hastalarda lokal eradikasyon ve düzelmede artış olduğunu bildirmektedirler. Son yıllarda birçok yeni sitostatik ilaçlar, biyolojik cevap uyarıcıları, immünoterapi, hedef tedavisi, diferansiasyon tedavisi OKIT (otolog kemik iliği transplantasyonu) ve AKIT (allojenik kemik iliği transplantasyonu) gibi yeni tedavi yaklaşımları denenmektedir<sup>1,45,46,48</sup>. İleri evre NBL tedavisinde yüksek doz intensif KT, miyeloablatif protokoller ve KIT'e rağmen sonuçlar tatminkar değildir. Hastaların CR sağlandıktan sonra yeniden relaps olmaları, adjuvan tedavi ve özellikle relapsları önlemek için idame tedavilerini gündeme getirmiştir. Bu amaçla MKA, sitokinler veya her ikisinin kombinasyonu ile oluşan immünoterapi ve diğer immunolojik yaklaşımlar kullanılmaya başlamıştır. İleri evre özellikle E4 NBL'de bütün bu tedaviye yönelik araştırmalar ve uygulamalara rağmen olumlu sonuç alınamaması, hastalığın önceden tanımlanması ile ilgili çalışmaları gündeme getirmektedir.

Bizim kliniğimizde takip ettiğimiz nöroblastomalı olgulara baktığımızda;<sup>49</sup> Ocak 1991-Mart 2001 tarihleri arasında nöroblastoma ve ganglionnöroblastoma tanısı koyup tedavi uyguladığımız 57 olgunun 49'una (%86) N5 tedavi protokolü (CYP 70 mg/kg/gün 2 gün, ADR 15 mg/m<sup>2</sup>/gün 3 gün, VCR 0.05 mg/kg/gün (maksimum 2 mg) 2 gün, toplam dört kür sonrasında, üç kür olarak CDDP 40 mg/m<sup>2</sup>/gün 3 gün, VP-16 150 mg/m<sup>2</sup>/günX 3 gün uygulandı)<sup>50</sup>, 8 hasta ise diğer kemoterapi protokollerini (OPEC, Japon A, CYP+ADR ve/veya VP-16) almıştır<sup>1,50,52</sup>. Olgularımızdan 11'i (%19.8) kemoterapi

protokolünü tamamlamadan, kemoterapi sonrasında gelişen febril nötropeni nedeniyle eksitus olmuştur. Şu anda polikliniğimizdeki takip ettiğimiz olgu sayısı 18 (%31.6)'dır. Geriye kalan olguların 25'i (%43.9) eksitus olmuş, 14 olgu da (%24.5) takip dışı kalmıştır. Eksitus olan olguların sekizi(%32) parsiyel remisyonda idi ve diğer 17 olguda klinik yanıt henüz alınmamıştı. 12 aylık OS %70, 18 aylık OS %50, 24 aylık OS ise %22 olup, bu oranın 120. aya kadar devam ettiği görüldü. Olaysız yaşam süresi (event free survival; EFS) oranları ise 12, 18, 24 aylık olarak sırasıyla %17, %15, %11 olup 120 aya kadar aynı oranda devam etmekteydi<sup>49</sup>.

#### Kaynaklar

1. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In Pizzo P, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002;895-937.
2. Triche TJ. Neuroblastoma and other childhood neural tumors: a review. *Pediatr Pathol*. 1990;10:175-193.
3. Miller RW, Young JL, Novaković B. Childhood Cancer. *Cancer*, 1995; 75:395-405.
4. Gurney JG, Severson RC, Davis S, Robinson LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*, 1995; 75:2186-195.
5. Knudson AGJ, Strong LC. Mutation and Cancer: Neuroblastoma and pheochromocytoma. *Am J Hum Genet*, 1972; 24: 514-532.
6. Brodeur GM, Maris JM, Yamashino DJ, Hogarty MD, White PS. Biology and genetics of Human neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997; 19: 93-101.
7. Pahlman S, Hoehner JC, Nanberg E, Hedborg F, Fagerstrom S, Gestblom C et al. Differentiation and survival influences of growth factors. *Eur J Cancer*, 1995; 31: 453-458.
8. Livingstone A, Mairs RJ, Russell J, O'Donoghue J, Gaze MN, Wheldon TE. N-myc gene copy number in neuroblastoma cell line and resistance to experimental treatment. *Eur J Cancer*, 1994; 30: 382-389.
9. Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ, Azar CG, Cantor AB, Brodeur GM. Association between high levels of expression TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Eng J Med*, 1993; 847-854.
10. Versteeg R, Caron H, Cheng NC, van der Drift P, Slater R, Westerveld A. 1p36: every subband a suppressor? *Eur J Cancer*, 1995; 31: 538-541.
11. Cohn SL, Rademaker AW, Salwen HR, Franklin WA, Gonzales-Crussi F, Rosen ST et al. Analysis of DNA ploidy and proliferative activity in relation to histology and N-myc amplification in neuroblastoma. *Am J Pathol*, 1990;136:1043-1052.
12. Brodeur GM, Fong CT. Molecular biology and genetics of human neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 1989; 41: 153-174.
13. Hunt JD, Valentine M, Tereba A et al. Excision of N-myc from chromosome 2 in human neuroblastoma cells containing amplified N-myc sequences. *Molecular and Cellular Biology* 1990; 10: 823-829.
14. Taylor SR, Locker J. A comparative analysis of nuclear DNA content and N-myc gene amplification in neuroblastoma. *Cancer* 1990; 65: 1360-1366.
15. Tanaka T, Slamon DJ, Shimada H, Shimoda H, Fujisawa T, Ida N et al. A significant association of Ha-ras p21 in neuroblastoma cells with patient prognosis. A retrospective study of 103 cases. *Cancer*, 1991; 6: 1296-1302.
16. Cowie F, Corbett R, Pinkerton CR. Lung involvement in neuroblastoma: incidence and characteristics. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28:429-432.
17. Astigarraga I, Lejarreta R, Navajas A, Fernandez-Teijeiro A, Imaz I, Bezanilla JL. Secondary central nervous system metastases in children with neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 1996;27:529-533.
18. Shier P, Watt VM. Primary structure of a putative receptor for a ligand of the insulin family. *J Biol Chem*. 1989; Sep 5;264:14605-14608.
19. Jui HY, Accili D, Taylor SI. Characterization of a hybrid receptor formed by dimerization of the insulin receptor-related receptor (IRR) with the insulin receptor (IR): coexpression of cDNAs encoding human IRR and human IR in NIH-3T3 cells. *Biochemistry*, 1996; Nov 12;35:14326-14330.
20. Kovacina KS, Roth RA. Characterization of the endogenous insulin receptor-related receptor in neuroblastomas. *J Biol Chem*, 1995; Jan 27;270:1881-1887.
21. Ohmichi M, Pang L, Ribon V, Saltiel AR. Divergence of signaling pathways for insulin in PC-12 pheochromocytoma cells. *Endocrinology*. 1993; Jul;133:46-56.
22. Itoh N, Jobo K, Tsujimoto K, Ohta M, Kawasaki T. Two truncated forms of rat insulin receptor-

- related receptor. *J Biol Chem*, 1993; Aug 25:268-17983-17986.
23. Weber A, Huesken C, Bergmann E, Kiess W, Christiansen NM, Christiansen H. Coexpression of insulin receptor-related receptor and insulin-like growth factor 1 receptor correlates with enhanced apoptosis and dedifferentiation in human neuroblastomas. *Clin Cancer Res*, 2003; 9:5683-5692.
  24. Smith EI, Castleberry RP. Neuroblastoma. *Curr Probl Surg*, 1990;27:573-620.
  25. Shimada H, Chatten J, Newton WA Jr, Sachs N, Hamoudi AB, Chiba T, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst*, 1984;73:405-416.
  26. Adams GA, Shochat SJ, Smith EI, Shuster JJ, Joshi VV, Altshuler G, Hayes FA, et al. Thoracic neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Surg*, 1993;28:372-378.
  27. Rubie H, Hartmann O, Giron A, Lemoine G, Gruner M, Brugieres L, et al. Nonmetastatic thoracic neuroblastomas: a review of 40 cases. *Med Pediatr Oncol*, 1991;19:253-257.
  28. Russo C, Cohn SL, Petrucci MJ, de Alarcon PA. Long-term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: a report from the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol*, 1997;28:284-288.
  29. Pranzatelli MR, Balletti J. Serotonin receptors in human neuroblastoma: a possible biologic tumor marker. *Exp Neurol*, 1992;115:423-427.
  30. Bjellerup P, Theodorsson E, Kogner P. Somatostatin and vasoactive intestinal peptide (VIP) in neuroblastoma and ganglioneuroma: chromatographic characterisation and release during surgery. *Eur J Cancer*, 1995;31:481-485.
  31. Nakagawara A, Ikeda K, Higashi K, Sasazuki T. Inverse correlation between N-myc amplification and catecholamine metabolism in children with advanced neuroblastoma. *Surgery*, 1990;107:43-49.
  32. Yokomori K, Tsuchida Y, Saito S. Tyrosine hydroxylase and choline acetyltransferase activity in human neuroblastoma. Correlations with clinical features. *Cancer*, 1983;52:263-272.
  33. Laug WE, Siegel SE, Shaw KN, Landing B, Baptista J, Gutenstein M. Initial urinary catecholamine metabolite concentrations and prognosis in neuroblastoma. *Pediatrics*, 1978;62:77-83.
  34. Candito M, Thyss A, Albertini M, Deville A, Politano S, Mariani R, et al. Methylated catecholamine metabolites for diagnosis of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 1992;20:215-220.
  35. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Berthold F, Castleberry RP, D'Angio G, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 1988;6:1874-1881.
  36. Tanabe M, Ohnuma N, Iwai J, Yoshida H, Takahashi H, Maie M, Etoh T, et al. Bone marrow metastasis of neuroblastoma analyzed by MRI and its influence on prognosis. *Med Pediatr Oncol*, 1995;24:292-299.
  37. Heyman S, Evans AE, D'Angio GJ. I-131 metaiodobenzylguanidine: diagnostic use in neuroblastoma patients in relapse. *Med Pediatr Oncol*, 1988;16:337-340.
  38. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's cancer study group A. *Cancer*, 1971;27:374-378.
  39. Iwafuchi M, Utsumi J, Tsuchida Y, Kaneko M, Matsuyama S, Ohnuma N, et al. Evaluation of patients with advanced neuroblastoma surviving more than 5 years after initiation of an intensive Japanese protocol: a report from the Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 1996;27:515-520.
  40. Kushner BH, Cheung NK, LaQuaglia MP, Ambros PF, Ambros IM, Bonilla MA, et al. International neuroblastoma staging system stage 1 neuroblastoma: a prospective study and literature review. *J Clin Oncol*, 1996;14:2174-2180.
  41. Ninane J. Prognostic factors in neuroblastoma: a new one. *Pediatr Hematol Oncol*, 1992;9:5-7.
  42. Ragab AH, Sutow WW, Komp DM, Starling KA, Lyon GM Jr, George S. Adriamycin in the treatment of childhood solid tumors. A Southwest Oncology Group study. *Cancer*, 1975;36:1567-1576.
  43. Garaventa A, De Bernardi B, Cordero Di Montezemolo L, Pastore G, De Laurentis C, Nardi E, et al. High dose peptichemio in pretreated neuroblastoma. *Anticancer Res*, 1989;9:1157-1160.
  44. Castello MA, Clerico A, Jenkner A, Dominici C. A pilot study of high-dose carboplatin and pulsed etoposide in the treatment of childhood solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*, 1990;7:129-135.
  45. Phillip T. Overview of current treatment of neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1992;14:97-102.
  46. Niethammer D, Handgretinger R. Clinical strategies for the treatment of neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 1995;31:568-571.

47. Kuroda T, Saeki M, Honna T, Masaki H, Tsunematsu Y. Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma: does it really make sense? *J Pediatr Surg*, 2003;38:1735-1738.
48. Marcus KJ, Shamberger R, Litman H, Von Allmen D, Grupp SA, Nancarrow CM, Goldwein J, Grier HE, Diller L. Primary tumor control in patients with stage 3/4 unfavorable neuroblastoma treated with tandem double autologous stem cell transplants. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003;25:934-940.
49. Bayram İ, Tanyeli A, Şaşmaz İ, Antmen B, Burgut R, Yıldızdaş D, et al. Çukurova Bölgesindeki Nöroblastoma'lı Olguların Değerlendirilmesi. *THOD* 2003;13:1-8
50. Kushner BH, O'Reilly RJ, LaQuaglia M, Cheung NK. Dose intensive use of cyclophosphamide in ablation of neuroblastoma. *Cancer*, 1990;66:1095-1100.
51. Lanzkowsky P. Neuroblastoma. In *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. California: Academic Press. 1999;493-512.
52. Castleberry RP. Biology and treatment of neuroblastoma. *Pediatr Clin North Am*, 1997; 44:919-937.

**Yazışma Adresi:**

Dr. İbrahim Bayram  
Çukurova Ü.T.F. Pediatri Abd, Balcalı-ADANA  
FAX: 0322 3386906, TEL: 0322 3386906,  
0322 3386060-3116.  
e-mail: mrbairam@cu.edu.tr

Çukurova Üniversitesi Basımevi - ADANA