

Ali Mert Özgönül  
Sibel Konyalıoğlu  
E.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı - İZMİR  
Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı, İZMİR

## OMURİLİK HASARINDA EMBRİYONİK NÖRAL KÖK HÜCRE TEDAVİSİNİN ÖNEMİ

Important of Embryonic Neural Stem Cell Therapy in  
Spinal Cord Injury

### ÖZET

**K**ök hücreler, canlı vücudunda çok uzun süre bölünerek kendini yenileyen, aynı zamanda vücudun ihtiyacına göre farklılaşarak bütün doku ve organları oluşturan hücrelerdir. Son yıllarda, nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok kronik hastalığın tedavisinde kök hücre kullanımına yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda, omurilik yaralanmasında insana transplante edilecek ideal hücrenin embriyonik nöral kök hücre (ENKH) olduğu gösterilmiştir.

Omurilik hasarı günümüzde oldukça yaygın görülen, önemli sosyal ve ekonomik problemlere yol açan sağlık sorunlarından biridir. Omurilik yaralanmalarında klasik tedavinin amacı, sekonder hasarı azaltarak nöron ve buna bağlı gelişen nörolojik fonksiyon kaybını en aza indirmektir. Bunu gerçekleştirmek için temel destek tedavileri, nöron koruyucu ve cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Araştırmalar omurilik hasarında kök hücre tedavisinin yarar sağlayabileceğini göstermekte ve klinik kullanımını desteklemektedir. Ancak, bu tedavinin hangi hastalarda yarar sağlayabileceği, hastalığın hangi aşamasında yapılması gerektiği, tedavinin güvenilirliği sorunu halen çözülememiştir. Bu derlemenin amacı, omurilik hasarının ENKH'ler ile tedavisi konusundaki araştırmalar üzerinde durup, kök hücre tedavisinin önemini vurgulamaktır.

### ABSTRACT

**S**tem cells in living organisms are capable of renewing themselves by dividing for long periods of time and they concomitantly differentiate to provide new tissues and organs when necessary. In recent years, the number of studies concerning the use of stem cells in neurodegenerative diseases as well as in other chronic diseases is constantly increasing. These studies show that, the ideal cells for transplantation to the injured human spinal cord are embryonic neural stem cells (ENSC).

### Anahtar Kelimeler:

Kök hücre tedavisi,  
omirilik hasarı

### Key Words:

Stem cell therapy,  
spinal cord injury

### Yazışma Adresi:

Uzm.Dr.Ali Mert Özgönül  
Ege Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı, İZMİR  
İş: 3903691  
Cep: 0532 681 14 19  
E-mail: a.mert.ozgonul@ege.edu.tr

Nowadays spinal cord injuries are among relatively common pathologies leading to important social and economical concerns. The purpose of conventional therapy in spinal cord injuries is to reduce the extent of secondary injury and to minimize resultant neurological function loss. Basic supportive treatments, neuron protective and surgical therapies are used to achieve this purpose. Recent investigations demonstrate that stem cell therapy may be useful in spinal cord injuries and support its clinical practice. However, issues such as in which patients this therapy may be beneficial or in which phase of the injury it should be administered or therapeutic safety issues still need to be clarified. The purpose of this review is to focus on investigations related to the treatment of spinal cord injuries with embryonic stem cell-derived neural stem cells and to underline the clinical significance of stem cell therapy.

## GİRİŞ

Omurilik yaralanmalarına bağlı oluşan hasarı, bütünüyle önleyebilecek tedavi yöntemi tüm araştırmalara rağmen henüz bulunamamıştır. Kuzey Amerika'da her yıl yaklaşık 10.000, İngiltere'de ise 700 tane omurilik hasarı vakası bildirilmektedir. Türkiye'de ise bu oran yılda 1600-2000 vaka civarındadır (1, 2).

Omurilik yaralanmalarının en sık rastlanan sebepleri trafik kazaları (%41), düşmeler, şiddet ve spor yaralanmalarıdır. Omurilik yaralanmasında primer hasar mekanik çarpmanın etkisi ile gerçekleşir ve mekanik yaralanmanın, biyokimyasal mekanizmaları tetiklemesi sonucu sekonder hasar gelişir (3). Yaralanmadan sonra başlayan bu ikincil hasar kaskadının durdurulması ya da yavaşlatılması klinik tedavinin asıl amacıdır ve "nöroproteksiyon (nöral koruma)" olarak adlandırılmaktadır. Bu amaçla ilaç tedavileri, doku oksijenlenmesinin düzeltilmesi, omurilik basısının kaldırılması, vertebranın sabitlenmesi, kök hücre transplantasyonu gibi birçok medikal ve cerrahi yaklaşım denenmektedir (4, 5). Özellikle son 20 yılda omurilik yaralanmasında farmakolojik korumaya yönelik pek çok çalışma yapılmış, ancak bunlardan hiçbiri standart bir tedavi yöntemi olarak kullanılamamıştır (6). Omurilik yaralanmasına bağlı komplikasyonlara ilişkin tanı, izleme ve tedavi yöntemlerinde sağlanan büyük ilerleme ile omurilik hasarlı hastaların ortalama yaşam süreleri oldukça uzamıştır. Fakat, sağlıklı kişilerle

oranla halen daha kısadır. Bunun başlıca nedeni hastalık sonrasında görülen metabolik bozukluklardır (7). Omurilik yaralanmasını izleyen akut dönemde protein; subakut ve kronik dönemde ise karbonhidrat ve lipid metabolizmalarında önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişikliklerin nedeni ise omurilik hasarından birkaç dakika ya da saatler sonra hasarlı bölgede farklı mekanizmalarla açığa çıkan serbest radikallerdir. Bu radikaller hücrenin DNA yapısında da hasara neden olmaktadır. Ayrıca omurilik yaralanmasının akut döneminde idrarla azot atılımının artışı ve negatif azot dengesi yaklaşık 1-3 hafta sürmekte ve daha sonra azot dengesi normale dönmektedir (8).

Günümüzde, deneysel omurilik hasarı oluşturulmuş hayvanlarda yapılan çalışmalarda hasar bölgesine schwann hücreleri, olfaktor glial hücreler, embriyonik ve erişkin kök hücrelerin transplantasyonu uygulanmış ve tümü "hücre tedavileri" olarak adlandırılmıştır. Ayrıca insanlar üzerinde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar omurilik hasarından sonra insana nakledilecek ideal hücrenin özelleşmiş nöral öncü kök hücreler olduğuna karar verilmiştir (7, 9). Deneysel hayvanları ve insanlar üzerinde yapılan bu çalışmaların sonuçları ümit vericidir ancak uzun süreli, çok merkezli çalışmalar yapılmadan tedavi yöntemi olarak kabul edilemezler.

## Kök Hücreler

Kök hücreler, canlı vücudunda çok uzun süre bölünerek kendini yenileyen, aynı zamanda vücudun ihtiyacına göre farklılaşarak bütün doku ve organları oluşturan hücrelerdir (10). Kök hücrelerin, vücuttaki diğer hücrelerden farklı olan üç önemli özelliği vardır. Bunlar;

*a) Kök hücreler, uzun zaman dilimleri boyunca bölünebilir ve kendilerini yenileyebilirler:* Hücrelerin bölünme kapasitesini, bir bakıma ömrünü belirleyen faktörlerden biri doğrusal kromozomların ucunda yer alan ve telomer denilen DNA zincirleridir. Her çoğalma döngüsü sırasında ve oksidatif DNA hasarı gibi nedenlerden dolayı telomerik DNA'nın bir kısmı kaybolur. Bu kaybı önlemek amacıyla telomerler, telomeraz enzimi tarafından uzatılırlar. Somatik hücrelerin çoğunda telomeraz etkin durumda değildir. İnsan germ, tümör ve embriyonik kök hücre serilerinde ise telomeraz etkinliği bulunmuştur. Bu durum, kök hücrelere sınırsız bölünme özelliği kazandırır (11).

**b) Özelleşmemişlerdir:** Kök hücreler, özelleşmiş işlevleri yerine getirebilecek herhangi bir dokuya özgün yapı taşıyamazlar. Eritrositler gibi oksijeni dokulara taşıyamaz ya da sinir hücreleri gibi doku ve organlara, gerekli olan elektrokimyasal sinyalleri iletmezler (11, 12).

**c) Özelleşmiş hücelere kaynaklık edebilirler:** Kök hücreler dokulara dönüşmezler ancak kök hücrelerden türeyen öncül hücreler aracılığıyla birçok hücre ve dokuya kaynaklık ederler. Bu durum *farklılaşma* olarak adlandırılır (12).

### Kök Hücrelerin Tarihsel Gelişimi

Dünyada kök hücre çalışmaları, ilk kez 1878 yılında memeli yumurtalarını vücut dışında fertilize etme girişimleri ile başlamıştır. 1959'da *in vitro* fertilizasyonla ABD'de ilk hayvan (tavşan) üretilmiş, 1960 yılında ise sıçanlarda teratokarsinomların (doğuştan gelen kanser hücreleri) embriyonik germ hücrelerinden kaynaklandığı gösterilmiştir. 1970'de kök hücreler, embriyonik gelişimi göstermek amacıyla kültür ortamında çoğaltılmış, 1978 yılında ise ilk *in vitro* fertilizasyon bebeği, İngiltere'de doğmuştur (13).

1981'de Evans ve Kaufman 3.5 günlük blastosistlerin iç hücre kitlesinden fare embriyonik kök hücrelerini elde edip kültürde çoğaltmayı başarmışlardır. 1989'da Pera, üç ana germ tabakasının herbirinden, insan embriyonal karsinom hücre dizilerini elde etmiştir. *In vitro* fertilizasyon için gönüllülerce verilen örneklerden insan blastosistleri 1994 yılında izole edilmiş ve 1995-96'da hayvanlardan ilk kez *in vitro* embriyonal kök hücre alınmıştır (13).

1998'de James Thomson, insan blastosistlerinin iç hücre grubundan insan embriyonik kök hücrelerini elde etmiş ve kültürde çoğaltmıştır. Aynı zamanda, fetal gonadal dokulardaki izole bir grup hücreden insan embriyonik germ hücreleri ayrıştırılmış ve bu hücreler "**primordial germ hücreler**" olarak adlandırılmıştır. (14).

Embriyonik kök hücrelerin elde edilmesi, araştırılması ve tedavi amaçlı kullanımında ülkelere bağlı olarak görüşler değişmektedir. Örneğin, İrlanda'da kök hücre araştırmaları yasaklanmıştır ve Avusturya'da yalnızca çocuk yapma amaçlı embriyo oluşturulabilmektedir. İsveç, Finlandiya, İngiltere gibi ülkelerde ise kısırlık tedavisi gören insanlar tarafından bağışlanan embriyolar, deneysel olarak

kullanılabilmektedir. Amerika'da ise Ağustos 2001'de bilim çevrelerinin eleştirilerine rağmen kök hücre araştırmalarına kısıtlama getirilmiştir (15).

Ülkemizde özellikle kemik iliği, periferik kan ve son zamanlarda kordon kanı kök hücre çalışmaları konusunda önemli gelişmeler olmuştur. İnsan embriyonik kök hücre çalışması yapan ilk kurum İstanbul Memorial Hastanesi'dir. Hacettepe, İstanbul, Akdeniz, Ankara, Ege, Gazi, Bilkent Üniversitesi'nde kök hücre konusunda çalışmalar halen devam etmektedir. Konunun önemi ve halkın bu konu hakkında bilgi sahibi olmaması nedeniyle 2005 yılının başlarında Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) bir rapor yayımlamıştır. Raporda, bugün tartışılan embriyonik kök hücre çalışmalarıyla ilgili bir an önce yasal önlemlerin alınması gerektiği vurgulanmış, Sağlık Bakanlığı ise Eylül 2005'te ülkemizde insan embriyonik kök hücre çalışmalarını yasaklamıştır (16).

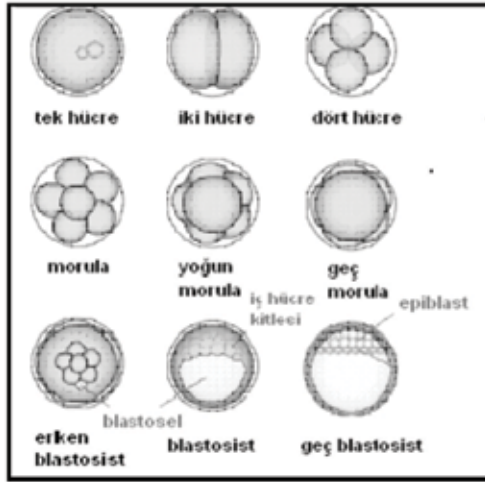
### Kök Hücrelerin Çeşitleri

Kök hücrelerin totipotent, pluripotent ve multipotent hücreler olmak üzere üç çeşidi vardır.

**a) Totipotent hücreler:** Vücuttaki tüm hücelere dönüşebilecek potansiyele sahip ilk embriyonik hücre sperm ve yumurtanın birleşmesiyle oluşan "**zigottur**". Bu hücreye her şeyi yapabilen anlamında "**totipotent hücre**" denir. Erken embriyonik dönemde 4 hücreden 8 hücreye kadarki tüm blastomerler totipotenttir. Bu hücrelerin her birinden ayrı bir birey elde edilebilir yani tam bir embriyo ve embriyo dışı yapıları oluşturabilme yeteneğindedirler. Sınırsız farklılaşma ve farklı yönlere gidebilme özelliğinde olan kök hücrelerdir. Totipotent bir hücre, anne kaynaklı uygun destekle yeni bir bireye kaynaklık edebilen hücredir (17).

**b) Pluripotent hücreler:** Erken embriyonik dönemin yaklaşık 5. gününde hücreler, "**blastosist**" denilen ortası boşluklu mikroskobik hücre topluluklarına dönüşürler. Blastosist üç yapıdan oluşur: blastosisti çevreleyen hücre tabakası *Trofoblast*, blastosistin içindeki *blastosöl* boşluğu ve blastosölün sonunda yer alan *iç hücre kitlesi*. Şekil 1'de fare blastosistinin gelişimi ve iç hücre kitlesinin mikroskobik görünümü verilmiştir (18).

Blastosistin iç hücre kitlesindeki hücreler üç embriyonik tabakadan (endoderm, ektoderm ve mezoderm) köken alır ve birçok hücreye (yaklaşık 270 çeşit hücre) kaynaklık edebilirler. Bu özelliğe sahip



Şekil 1. Fare blastosistinin gelişimi ve blastosistteki iç hücre kitlesinin mikroskopik görünümü (18)

kök hücelere "**pluripotent hücreler**" denir. Blastosist evresi embriyonik dönemin 2. haftasının sonuna kadar devam eder daha sonra yapı embriyo adını alır. Embriyonik kök hücreler blastosist'in iç hücre kitlesinden elde edilirler ve pluripotenttirler. Bu hücreler, vücuttaki bütün dokulara kaynaklık edebilirler fakat kendilerinden yeni bir birey meydana gelmez (18).

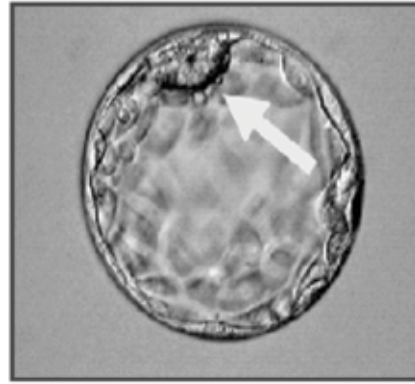
**c) Multipotent hücreler:** Embriyonun ilerleyen dönemlerinde (fetal dönem) hücreler daha özel görevlere sahip olan erişkin kök hücrelerine dönüşürler. Bu hücreler, tipik olarak yer aldıkları dokunun hücre tiplerini üretirler. Örneğin kemik iliğindeki kök hücreler, kan hücrelerine kaynaklık eder. Bunun yanında, bütün sinir hücre türlerine kaynaklık eden sinir kök hücreleri ve osteoblastlara, kondroblastlara, fibroblastlara ve adipositlere farklılaşan mezenkimal kök hücreleri vardır. Özelleşmiş olan bu kök hücelere "**multipotent hücreler**" denir (19). Şekil 2'de kök hücrelerin çeşitleri ve organizmadaki dağılımı şematik olarak gösterilmiştir.

#### Kök Hücrelerin Kaynakları

Kök hücreler iki farklı kaynaktan elde edilirler. Bunlar;

**I) Embriyonik kök hücreler (EKH):** Embriyonik gelişim sürecinin erken dönemlerinde blastosist'in iç hücre kitlesinden elde edilirler.

**II) Embriyonik olmayan kök hücreler:** Doğum sonrası dönemde embriyonik olmayan kaynaklardan



elde edilirler. Kaynaklarına göre beş alt sınıfa ayrılırlar:

- Erişkin kök hücreleri
- Fetüs kök hücreleri
- Kadavradan elde edilen kök hücreler
- Partonet hücreleri
- Göbek kordonu ve plasenta kök hücreleridir.

Embriyonik olmayan kök hücreler, organizmada beyin, akciğer, kalp, pankreas, karaciğer, böbrek, kıkırdak, kemik iliği, kas ve damarlarda dağılmış durumdadır ve bu hücrelerden hareketle tüm hücreler elde edilebilir. Ancak büyümeleri, çoğalmaları için EKH'lere göre daha uzun zaman gerektirmektedir ve bölünme, değişim potansiyelleri düşüktür (20).

#### Embriyonik Kök Hücreler (EKH)

Embriyonun blastosist evresinde yaklaşık 30 adet hücre taşıyan iç hücre kitlesinden elde edilen hücrelerdir, pluripotenttirler. Uygun şartlarda *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda hızlı bir şekilde embriyonik tabakalardaki çoklu hücre tiplerine farklılaşma özelliğindedirler.

EKH'ler daha çok tüp bebek ünitelerinden elde edilir. Erişkin kök hücrelerine göre daha hızlı çoğalır ve kendilerini yenilerler. Çoğalma çeşitliliği olarak da geniş bir yelpazeye sahiptirler. Somatik hücrelerin belirli bir hücre döngüsü vardır. Bu döngü hücrelerin mitoz bölünmeye hazırlık yapmasıyla başlar ve bu faza G<sub>1</sub> fazı denir. G<sub>1</sub> fazından sonra sırasıyla DNA sentezinin gerçekleştiği S fazı, G<sub>2</sub> fazı gelir. G<sub>2</sub> fazından çıkan hücre mitoz bölünmenin olduğu M

fazına girer. EKH'ler ise G<sub>1</sub> kontrol noktasından yoksundur ve zamanlarının büyük bir bölümünü S fazında geçirir, DNA sentezlerler. Daha sonra mitoz bölünme ile çoğalırlar. Ayrıca EKH'lerin, somatik hücrelerden farklı olarak DNA replikasyonunu başlatmak için bir uyarana ihtiyaçları yoktur (21).

### EKH'lerin Elde Edilmesi ve Çoğaltılması

Embriyonik kök hücreler, insanlarda ve sıçanlarda benzer yöntemler kullanılarak blastosistin iç hücre kitlesinden elde edilirler. Fare ENKH'lerinin eldesinde, blastosistin tamamı veya blastosist iç hücre kitlesi kültür ortamında çoğaltılır. Daha sonra iç hücre kitlesi yapıdan izole edilip fare embriyonik fibroblastlarının olduğu bir ortama alınarak EKH kolonilerinin çoğaltılması sağlanır.

Fibroblastlardan oluşan tabaka gebelik ortasındaki fare fetüslerinin kültürlenmesinden elde edilir ve "besleyici hücre tabakası" adını alır. Bu tabakadaki hücreler, bölünme ve çoğalma yönünden baskılandıkları için erişkin doku fibroblastlarından farklıdır. Bu hücrelerin kültür kabının alt yüzeyini kaplamasının sebebi, iç hücre kitlesinden izole edilen hücrelere tutunma yüzeyi sağlamaktır. Fare fibroblastları, insan EKH'lerinin *in vitro* çoğaltılması için de kullanılmaktadır ancak bu tür *in vitro* kültürleme ortamlarının kullanıldığı kök hücre nakillerinin, viral ve enfeksiyöz ajanların alıcıya geçmesi gibi dezavantajları vardır. Bu nedenle insan EKH'lerinin kullanıldığı çalışmalarda fare embriyonik fibroblast besleyici tabakası yerine insan fetal ve erişkin fibroblast besleyici tabakası tercih edilmektedir (15).

Fare EKH'leri, kültür ortamına bir sitokin olan lösemi engelleyici faktör (leukemia inhibitory factor; LIF) ilave edildiğinde besleyici tabaka olmaksızın farklılaşmadan çoğalabilirler, insan EKH'lerinde ise bir değişme olmamaktadır. LIF, fare pluripotent kök hücre topluluğunun canlılığını normal gelişim sürecinin dışında da sürdürmesini sağlamaktadır.

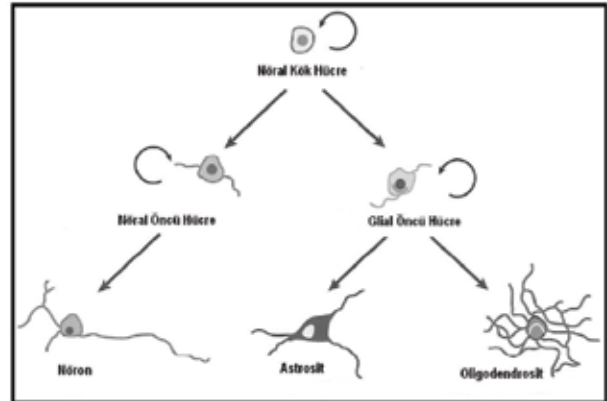
İç hücre kitlesinden alınan hücreler birkaç gün içinde çoğalıp kültür kabını doldurduğunda EKH kolonileri kültür ortamından dikkatli bir şekilde alınarak, yeni kültür kaplarına aktarılırlar. Hücrelerin yer değiştirme işlemi pek çok defa tekrarlanır ve buna "alt kültürleme (pasaj)" denir (22). Altı ay ve daha uzun bir süre boyunca başlangıçtaki 30 hücreli iç hücre kitlesinden milyonlarca EKH elde edilmiş olur ve bu hücrelere "EKH serisi" denir.

EKH'lerin vücuttaki tüm dokulara kaynaklık edebileceği, sıçanlarda tam olarak gösterilebilmiştir. İnsan EKH'leri ile yapılan çalışmalarda ise çoğu hücre tipi henüz gözlenmemiştir ve çok az çalışmada, farklılaşmış hücrelerin işlevsel oldukları gösterilmiştir (23).

### Embriyonik Nöral Kök Hücreler (ENKH'ler)

Nöral kök hücreler (NKH'ler), omurgasızlarda nöral gelişim sürecinin araştırılması sırasında nöral öncül hücrelerin bulunması ile keşfedilmiştir. Sonraki çalışmalarda, memeli embriyosunun santral ve periferik sinir sisteminden hareketle nöral kök hücreler (NKH) izole edilmiştir (24). Günümüzde sıçan embriyosunun beyin korteksinden, hipokampusundan, serebellumundan ve omurilik bölgesinden NKH'ler ayrıştırılabilmektedir. Erişkin NKH'leri ise hipokampus, subventriküler bölge ve omurilikte bulunmaktadır (25).

NKH'lerden türeyen hücre hatları, santral sinir sisteminin (SSS) bölgesine bağlı olarak, nöronları, astrositleri ve oligodentositleri oluştururlar. Örneğin, beyin korteksindeki nöral kök hücreler önce nörona ait öncü hücreleri oluşturur daha sonra bu hücrelerden hareketle nöronlar gelişir. Glial öncü hücrelerden ise glial hücreler yani astrositler ve oligodentositler meydana gelmektedir. Bu gelişim süreci Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. Nöral kök hücre ve kaynaklık ettiği hücreler (26)

Kültür ortamında özelleşmiş öncü hücreler oluşmadan önce ENKH nakli yapıldığında, nakil bölgesinde farklı hücreler ve teratom gelişmektedir (26). Bunu önlemek amacıyla, araştırmalarda genellikle kök

hücrelerden hareketle *in vitro* sentezlenen çok sayıda nöral öncü hücreler (oligodendroglial hücre hatları, nöral öncü hücreler) kullanılmaktadır. Hedef organa nakledilen ENKH'lerin burada uygun kardeş hücrelere dönüşmesi ve yaşamını sürdürmesi gerekmektedir. Ancak bu hücrelerin hangi hücrelere kaynaklık edeceği hedef bölgedeki yerel uyarılar ile belirlenmektedir (27).

### EKH'lerin Kullanım Alanları

İnsan EKH'lerinin *in vitro* ortamda özgül hücre serilerine farklılaşmasına dayanan araştırmalar bu hücrelerin; gen tedavilerinde, gelişimsel biyolojide, teratolojik ve toksik bileşiklerin tanımlanmasında, hücre esaslı tedavilerde, hücrelerin ve dokuların üretilmesinde kullanılabilirliğini göstermektedir (28).

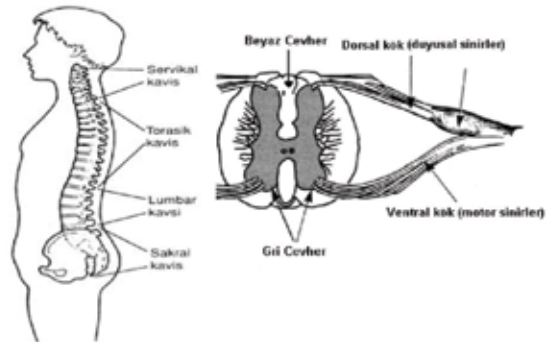
İnsanlara ait hücre tiplerinin ve dokuların elde edilebilmesi ile, kronik hastalıkların tedavisi mümkün olmakta, patolojik olaylar ve doğumsal hatalar kolaylıkla belirlenebilmektedir. Son yıllarda gen mühendisliği ve gen tedavisinde de kök hücrelerden yararlanılmaya başlanmıştır. EKH'lerin kanser hücrelerine olan benzerlikleri kullanılarak kanserin oluşum mekanizması ve tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar geliştirilmektedir. İnsan EKH'lerinin en önemli kullanım sahası hücre esaslı tedaviler için hücrelerin ve dokuların üretilmesidir. Bu hücreler ile tedavi edilebilecek hastalıklar arasında Parkinson, Alzheimer, tip I diabet, multiple skleroz, omurilik hasarı, kalp yetmezliği, kanser, genetik ve otoimmün hastalıklar (osteoartrit, romatoid artrit) vardır (29, 30).

Bu yaklaşımların klinikte uygulanabilmesi için bazı sorunların aşılması gerekmektedir. Örneğin, istenilen hücre türünün yeterli sayıda ve saf bir şekilde elde edilmesi zordur ve özgül bir patolojiyi düzeltmek için hangi hücre tipinin nasıl çoğaltılacağı bilinmelidir. EKH'lerin dikkatli bir şekilde takip edilmeleri ve söz konusu işlevler üzerindeki etkilerinin tam olarak bilinmesi gerekmektedir. Hücresel tedavilerde, istenmeyen durumlarda tedavinin sonlandırılması, insan EKH'lerinin geniş ölçekli saklanması ve bunların besleyici hücrelere gerek duymadan çoğaltılabilmeleri de önemli sorunlar arasındadır. EKH serilerinin, zaman içinde ortaya çıkabilecek mutasyonlardan etkilenip etkilenmeyeceği bilinmemektedir ve nakledildikleri bölgede tümör oluşturma potansiyelleri vardır. Nakledilen hücrelerin reddini engellemeye yönelik stratejilerin de geliştirilmesi gerekmektedir. EKH tedavisi, klinik

sorunların yanı sıra etik açıdan da birçok tartışmaya neden olmaktadır. Bazı ülkelerde kök hücre çalışmalarına hukuksal kısıtlamalar getirilmiştir, bu çalışmalarını destekleyen ülkelerde ise kök hücre uygulamaları geniş çapta yapılmaktadır (30, 31).

### Omurilik Hasarı

Yetişkin insanlarda omuriliğin ortalama uzunluğu 40-45 cm, ağırlığı ise 30-35 gr kadardır. Embriyonik dönemin 3. ayına kadar tüm omurilik kanalını, daha sonraki gelişim döneminde ise bu kanalın daha hızlı büyümesi nedeniyle 2/3'ünü kapsar. Omurilikten 31 çift spinal sinir çıkar. Bunlardan 8 çift servikal, 12 çift torakal, 5 çift lumbal, 5 çift sakral, 1 çift de koksigeal'dir. Omuriliğin iç kısmında gri cevher, dışında ise beyaz cevher bulunur ve enine kesiti kelebeğe benzer yapıdadır. Gri cevherde hücre gövdeleri, bazı aksonlar, nöroglia ve kan damarları vardır. Beyaz cevher ise miyelinli sinir lifleri, nöroglia ve kan damarlarını içerir. Merkeze taşınan çevresel uyarıların tümü üst bölümden (servikal) geçtiği için beyaz cevher miktarı omuriliğin üst kısmında fazladır. Gri cevherin miktarı ise uyarılacak kas miktarına bağlıdır. Arka kökten duyuşal sinirler girerken ön kökten motor sinirler çıkar. Şekil 3'de insanda omuriliğin boyuna ve enine kesiti görülmektedir (32).



Şekil 3. Omuriliğin boyuna ve enine kesiti ile bölümleri (32).

Omurilik yaralanmalarını travmatik ve non-travmatik olarak ikiye ayırmak mümkündür (32).

a) **Travmatik yaralanma:** Bir darbeye ya da baskıya maruz kalma sonucu ortaya çıkan omurilik hasarları bu grupta yer alır. Deney hayvanı modellerinde travmatik yaralanma; akut kinetik ve statik basınç

uygulama, çarpma, ağırlık düşürme, kısmi olarak omuriliğin kesilmesi (transseksiyon) şeklinde oluşturulur.

b) **Non-travmatik yaralanma:** Herhangi bir darbeye maruz kalmadan omurilikte hasar oluşması durumudur. İskemi, tümör kompresyonu, kimyasal ve fotokimyasal uyarılar ile lazer indüksiyonu omurilik hasarına neden olabilir.

Omurilik hasarının patogenezinde primer ve sekonder hasar mekanizmaları rol alır.

**1) Primer Omurilik Hasarı:** Omurilik travmasının oluş şekline ve şiddetine bağlı olarak dokulara uygulanan mekanik kuvvet; doku bütünlüğünü bozar, aksonlar ile kan damarlarında hasara ve ödeme neden olarak hücre membranını parçalar. Travma sırasında ortaya çıkan bu tablo "**primer hasarı**" oluşturur. Günümüzde primer omurilik yaralanmasına özel farmakolojik bir tedavi bulunmamaktadır. Yaralanmanın meydana gelmesini engellemek ve yaralanma sırasında aktif ve pasif güvenlik önlemleriyle vücudun sabit kalmasını sağlamak ortaya çıkacak hasarı azaltabilir. Primer yaralanmanın derecesi, yaralanmaya neden olan gücün etki süresine ve omurilik tarafından absorbe edilen enerji miktarına göre değişir. Omuriliğin uzun süre bası altında kalması, nörolojik hasarı artırır. Omurilik yaralanmasını takiben bradikardi ve hipotansiyonla karakterize omurilik şoku ortaya çıkabilir. Hipotansiyonu önlenmek amacıyla kan basıncını arttıran ajanların kullanılması, yeterli sıvı tedavisinin yapılması sekonder hasarın etkilerini de azaltır (33).

**2) Sekonder Omurilik Hasarı:** Sekonder hasar, primer hasarı takiben dakikalar, saatler içinde başlayıp haftalarca devam eden bir süreçtir. Sekonder omurilik hasarına yönelik araştırmaların amacı, primer yaralanmadan sonra çevresel nöronlarla bağlantılarını ve canlılığını sürdürmekte olan lezyon bölgesindeki nöronları korumaya, dayanıklılıklarını artırmaya veya bunlara zarar verecek olan patolojik süreçleri durdurmaya yönelik farmakolojik ajanların bulunması ve kullanılmasıdır. Sekonder yaralanmayı oluşturan pek çok bileşen vardır. Bu bileşenlerin anlaşılması, gerekli önlemlerin alınabilmesi ve gerekli tedavinin seçimi için önemlidir (34).

Sekonder yaralanmanın ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri enerji yetersizliğidir. Bunun erken dönemdeki başlıca sebebi iskemidir. İskemi,

dokulara yeterli glukoz ve oksijen sağlanamamasına, dolaylı olarak da enerji yetersizliğine neden olur. ATP depolarındaki azalmaya bağlı olarak sistem anaerobik solunuma geçer ve bu durum pek çok patolojik sürecin tetiklenmesine yol açar (35).

Nörojenik şoktaki bir hastada, hücre içi sodyum ve kalsiyum iyonlarının yoğunluğunun artmasıyla hücrelerde şişme görülür. Enerji seviyelerindeki azalma, endojen eksitator amino asitlerin (başlıca glutamat ve aspartat) hücre içi seviyelerinde artışa yol açar ve hücresel düzeyde eksitotoksiteyi başlatır. Eksitotoksite, gecikmiş apoptotik hücre ölümünden sorumlu mekanizmaların başında gelir. Ayrıca enerji yetersizliğinin yol açtığı mitokondri hasarı ile serbest radikaller ortama salınarak hücre membranındaki doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girer ve lipid peroksidasyonunu başlatır. Tüm bu süreç membran bütünlüğünü bozarak hücre ölümüne ve nörolojik kayıplarda artışa neden olur (34, 35).

Omurilik hasarında en büyük problemlerden birisi de mesane disfonksiyonudur. Omurilik travmasından hemen sonra üriner retansiyon gelişir. Bu durum enfeksiyonal böbrek hastalıklarına neden olur. Şekil 4'de omurilik hasarına neden olan mekanizmalar özetlenmiştir (36).



Şekil 4. Omurilik hasarının mekanizmaları (36)

#### Omurilik Hasarının Tedavisi

Omurilik yaralanmalarında tedavinin amacı sekonder hasarı azaltarak nöron ve buna bağlı gelişen nörolojik fonksiyon kaybını en aza indirmektir. Bunu gerçekleştirmek için temel destek tedavileri, nöron koruyucu ve cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Herhangi bir tedavinin etkinliği ancak iyi yapılmış laboratuvar ve klinik çalışmalar ile ortaya konabilir. Günümüzde ise omurilik yaralanmalarının tedavisinde farklı stratejiler uygulanmaktadır (37).

a) **Rejenerasyon stratejileri:** Hasarlı nöronların yaşamlarına devam etmeleri, kesilmiş aksonların uzayıp lezyon bölgesini geçmesi, uygun hedeflere uzanarak fonksiyonel sinapsların oluşması rejenerasyon sürecini oluşturan esas basamaklardır. İnsanlarda çevresel sinir sistemindeki aksonlar spontan olarak yenilenirken, SSS'de güçlü bir rejenerasyon görülmez. Yapılan çalışmalarda, deney hayvanlarının lezyonlu nöronlarının yakın çevresine büyümeyi destekleyici materyallerin, schwann hücrelerinin, mikroglial hücrelerin implantasyonunun rejenerasyonu tetiklediği gösterilmiştir. X ışınlama, glukokortikoidler, tripsin, elastaz veya kollajenaz gibi ajanlarla lezyonun küçültülmesi de omuriliğin rejeneratif kapasitesini artırmaktadır. Ayrıca antioksidanlar, opioid reseptör antagonistleri, tirotropin salgılatıcı hormon ve analogları, sodyum ve kalsiyum kanal blokörleri, kaspaz inhibitörleri gibi ajanlar da sekonder hasarın tedavisinde kullanılmaktadır (37).

b) **Hücre tedavisi stratejileri:** Omurilik hasarında omurilik içine hücrelerin tranplantasyonu hücre tedavisi olarak adlandırılmaktadır. Bu amaçla, nöron, astrosit ya da oligodendrosit gibi omurilik hücrelerine dönüşmesi amaçlanan kök hücreler kullanılmaktadır. Bunun dışında yaralanma bölgesinde rejenerasyona destek veren nörotrofik faktörleri salgılayabilecek schwann hücresi ya da olfaktor glia hücresi nakli yapılmaktadır.

Nöral kök hücreler organizmada omurilik merkezini çevreleyen ependimal tabakada bulunmasına rağmen hasar durumunda vücutta aktive olmazlar, kültür ortamına alınıp nestin ile inkübe edildiklerinde nöron üretmeye başlarlar. Bu durum endojen nöral kök hücrelerin *in vivo* inhibe edildiğini göstermiştir. Ayrıca hasardan hemen sonra ortama ENKH uygulanması yalnızca astrositlerin ve glial hücrelerin yapımını uyarırken, nöron yapımında bir gelişme olmadığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle ENKH'lerin omurilik hasar bölgesine transplantasyonundan önce ortam koşullarını nöron sentezi için hazırlamak gereklidir. Omurilik hasarından 9 gün sonra hasar bölgesindeki inhibitör etmenlerin ortadan kalktığı bir çalışmada kanıtlanmıştır (38). Başka bir çalışmada, sıçanlarda oluşturulan travmatik yaralanmanın 9. gününde, hasarlı omurilik bölgesine sıçan ENKH'lerinin naklinden sonra bu hücrelerin astrosit, oligodendrosit ve nöronlara farklılaştığı gösterilmiştir (39).

Yapılan laboratuvar çalışmaları omurilik hasarında kök hücre tedavisinin yarar sağlayabileceğini göstermekte ve klinik kullanımını desteklemektedir. Ancak, bu tedavinin hangi hastalarda yarar sağlayabileceği, hastalığın hangi aşamasında yapılması gerektiği, tedavinin güvenilirliği sorunu halen çözülememiştir. Omurilik hasarının ENKH'ler ile tedavisi konusundaki araştırmalar bu yöntemin daha da ümit verici olduğunu göstermektedir (40).

#### KAYNAKLAR

1. Karamahmetoglu SS, Unal S, Karacan I, Yilmaz H, Togay H.S ve ark. Traumatic spinal cord injuries in İstanbul . Paraplegia 1995; 33(8): 469-71.
2. McDonald JW, Becker D, Sadowsky CL. (2002). Late recovery following spinal cord injury: case report and review of the literature. J. Neurosurg 2002; 97: 252-265.
3. Sadowsky C, Volshteyn O, Schultz L. (2002). Spinal cord injury. Disabil. Rehabil 2002; 24: 680-687.
4. Black P, Markowitz RS, Cooper V, Mechanic A, Kushner H ,et al. Models of spinal cord injury, Neurosurgery 1996; 19: 752-762.
5. Borgens RB, Blight AR, Murphy DJ. Axonal regeneration in spinal cord injury: A prespective and new technique. J. Comp. Neurol. 1999; 250: 157-167
6. McDonald JW, Sadowsky C. Spinal cord injury . Lancet 2002; 359: 417-425.
7. Bunge RP, Puckett WR, Beccera JL. Observations on the pathology of human spinal cord injury: A review and classification of 22 new cases with details from a case of chronic cord compression with extensive focal demyelination. Adv. Neurol.1993; 59: 75-89.
8. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. Spinal Cord 2002; 38: 71-76.
9. Feron F, Perry C, Cochrane J, Licina P, Nowitzke A , et al . Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. Brain 2005; 128:2951-60.
10. Vats A, Bielby RC, Tolley NS, Nerem R., Polak JM. Stem Cells, Lancet 2005; 366: 592-602.
11. Verfallie CM, Pera MF, Lansdorp P.M. Stem cells: hype and reality., Hematology 2002; 1: 369-391.
12. Van der Kooy D, Weiss S. Why stem cells? Science 2000; 287: 1439-1441.
13. Klug WS, Cummings MR. Genetik (Kavramlar), altıncı baskıdan çeviri. Palme Yayıncılık 2002; 260-265.
14. Smith, A.G. (2001). Embryo-derived stem cells: of mice and men. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2001; 17: 435-462.
15. Richards M, Fong CY, Chan WK, Wong P.C, Bongso A. Human feeders support prolonged undifferentiated growth of human inner cell masses and embryonic stem cells. Nat. Biotechnol 2002; 20: 933-936.



16. Attar E. Hastalık modeli olarak transgenik fareler ve kök hücreler. Kalıtsal Hastalıklara Moleküler Tıp Açısından Bakış Sempozyumu 2003;167-178.

17. Daley G.Q, Goodell MA, Synder EY. Realistic prospects for stem cell therapeutics, *Am. Soc. Hematol* 2003; 34: 398-418.

18. Sandro E. Stem cells for all seasons? Experimental and clinical issues. *J. Roy. Soc. Med* 2002; 95: 5-8.

19. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Sharipo SS, Waknitz MA, Swiergiel J, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145.

20. Wobus AM. Potential of embryonic stem cells. *Mol. Aspects Med* 2001; 22: 149-164.

21. Draper JS, Fox V. Human embryonic stem cells: Multilineage differentiation and mechanisms of self-renewal. *Arch. Med. Res* 2003; 34: 558-564.

22. Levenberg S, Golub JS, Amit M, Itskovitz-Eldor J, Langer R. Endothelial cells derived from human embryonic stem cells. *Proc. Nat. Acad. Sci* 2002; 99: 4391-4396.

23. Petersen BE, Terada N. Stem cells: A journey into a new frontier. *J. Am. Soc. Nephrol* 2001; 12: 1773-1780.

24. Kilpatrick TJ, Bartlett PF. Cloning and growth of multipotential neural precursors: requirements for proliferation and differentiation. *Neuron* 1993; 10: 255-265.

25. McKay R. Stem cells in the central nervous system. *Science* 1997; 276: 66-71.

26. Wakitani S, Takaoka K, Hattori T, Miyazawa N, Iwanaga T, et al. Embryonic stem cells injected into the mouse knee joint form teratomas and subsequently destroy the joint. *Rheumatology* 2003; 42: 162-165.

27. Pluchino S, Zanotti L, Deleidi M, Martino G. Neural stem cells and their use as therapeutic tool in neurological disorders. *Brain Res. Rev* 2005; 48: 211-219.

28. Dzierzak E, Medvinsky A, De Bruijn M. (1998). Qualitative and quantitative aspects of haematopoietic cell development in the mammalian embryo. *Immunol. Today* 1998; 19: 228-235.

29. Murrell W, Wetzig A, Donnellan M, Feron F, Burne T, et al.

Olfactory mucosa is a potential source for Autologous Stem cell therapy for Parkinson's disease. *Stem Cells* 2008; Equib ahead of print.

30. Appelbaum FR. Haematopoietic cell transplantation as immuno-therapy, *Nature* 2001; 411: 385-389.

31. Fuchs E, Segre JA. Stem cells: A new lease of life. *Cell* 2000; 100: 143-155.

32. Loy DN, Talbott JF, Onifer SM, Whitemore SR. Both dorsal and ventral spinal cord pathways contribute to overground locomotion in the adult rat. *Exp. Neurol* 2002; 177: 575-580.

33. Burns AS, Ditunno JF. Establishing prognosis and maximizing functional outcomes after spinal cord injury. *Spine* 2001; 26: 137-145.

34. Agrawal SK, Nashmi R, Fehlings MG. Role of L and N type calcium channels in the pathophysiology of traumatic spinal cord white matter injury. *Neuroscience* 2000; 99: 179-188.

35. Agrawal SK, Fehlings MG. Mechanism of secondary injury to spinal cord axons in vitro: role of Na, Na-K ATPase, the Na-H and Na-Ca exchanger. *J. Neurosci* 1996; 16: 545-552.

36. Agrawal SK, Fehlings MG. The role of NMDA and non-NMDA ionotropic glutamate receptors in traumatic spinal cord axonal injury. *J. Neurosci* 1997; 17: 1055-1063.

37. Jeffery ND, Crang AJ, Hodge SJ, Blakemore WF. Behavioural consequences of oligodendrocyte progenitor cell transplantation into experimental demyelinating lesions in the rat spinal cord. *Eur. J. Neurosci* 1999; 11: 1508-1514.

38. Nakamura, M., Houghtling, R.A., McArthur, L., Bayer, B.M., Bregman, B.S. (2002). Difference in cytokine gene expression profile between acutely and chronically injured adult rat spinal cord. *Exp. Neurol.*, 58: 489-498.

39. McDonald, J.W., Howard, M.J. (2002). Repairing the damaged spinal cord: A summary of our early success with embryonic stem cell transplantation and remyelination. *Prog. Brain Res.*, 137: 299-309.

40. Gottlieb, D.I., Huettner, J.E. (1999). An in vitro pathway from embryonic stem cells to neurons and glia. *Cells Tissues Organs*, 165: 165-172.

Nesrin Türker  
Bahar Örmen  
Sibel El  
Figen Kaptan

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Kliniği

## TETANÖZ

### Tetanus

#### Anahtar Sözcükler:

Kronik böbrek hastalığı,  
Kontrasepsiyon, Levonorgestrel  
içeren rahim içi araç

#### Keywords:

Chronic renal failure,  
Contraception, Levonorgestrel  
containing intrauterine device

#### ÖZET

**T**etanoz, günümüzde halen önemini koruyan, morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğanlar, çocuklar ve genç erişkinlerde daha sık görülürken, gelişmiş olan ülkelere yaşlılar ve intravenöz ilaç kullanıcıları risk altındadır. Bu hastalığın aktif aşılama programı ile önlenir olması rutin aşılamasının önemini ortaya koymaktadır. Bu derlemede, literatür eşliğinde hastalığın epidemiyolojisi, klinik özellikleri, tedavi ve profilaksisi değerlendirilmiştir.

#### SUMMARY

**T**etanus is a disease that has still great importance, high mortality and morbidity rates. Although in developing countries the disease is seen more frequently in newborns babies, children and adults, in developed countries geriatric people and intravenous drug users are at risk. Prevention of the disease by active immunization emphasizes the importance of routine immunization. In this review, epidemiology, clinical features, therapy and prophylaxis of the disease is summarized with respect to literature.

#### GİRİŞ

**T**etanoz aşısıyla önlenir bir hastalık olmasına rağmen gelişmekte olan ülkelerin halen önde gelen sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Yoğun bakım şartlarında bile mortalite oranı yüksektir (1). Tetanoz santral sinir sisteminin persistan, jeneralize tonik spazmları ile karakterize hastalıktır. Spazmlar her zaman boyun ve çene kaslarını tutar. Özellikle gövde kasları ekstremitelere göre daha çok etkilenir. Başlangıç her zaman akutur ve etkilenen hastaların çoğunluğu ölür. (2).

#### Yazışma adresi:

Dr. Bahar Örmen  
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Yeşilyurt / İZMİR  
Tel: 2444444 - 2461 e-mail: bormen2002@yahoo.com

## TARİHÇE

Nicolaire 1884 yılında striknin benzeri toksini anaerob toprak bakterilerinden izole etmiştir. Behring ve Kitasato 1890 yılında tetanoz toksoidi ile aktif immunizasyonu bulmuştur. 1893'den beri pasif immunizasyon, 1923'den beri aktif immunizasyon uygulanmaktadır (2).

## EPİDEMİYOLOJİ

**T**etanozun global insidansı yılda bir milyon vaka veya 100.000'de 18 gibidir. Gelişmiş ülkelerde bildirilen olguların çoğunluğu 60 yaş üzerindedir. İntravenöz ilaç bağımlılığı tetanoz açısından risk oluşturmaktadır (2,3). Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan bebek ölümlerinin yarısını nedenidir. Dünyada yenidoğan tetanozu nedeniyle her yıl yaklaşık 500.000 bebeğin öldüğü bildirilmektedir (4). Aktif immunizasyon programı ile tetanoz insidansı azalmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde 1947'de 560 olgu, 1974'de 101 olgu, 1980 lerde her yıl 60 - 80 olgu, 1997'de 47 olgu bildirilmiştir. Olguların % 30'u jeneralize tetanoza bağlıdır. Olguların %52'si 60 yaş üstü, %13'ü 60 yaş altındadır (5). Polonya'da 2005 yılında 15 tetanoz olgusu tespit edilmiş olup olguların tümü 50 yaş üzerindedir. Tüm olgular aşısız yada aşı durumu bilinmemekte olup mortalite oranı % 40 dır (6).

T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1980 yılında tetanoz morbidite hızı 100 000'de 0.56 iken 2006'da bu oran 100.000'de 0.02'ye düşmüştür (7). Türkiye'de yapılan bir çalışmada 43 tetanoz olgusunda mortalite oranı % 58 olarak bulunmuştur. Cinsiyet ayrımı gözlenmemiştir. Olguların %56'sı 50 yaş üstüdür (8). Saltoğlu ve ark.'nın çalışmasında ise mortalite oranı % 54 olup % 61.5'u 40 yaş üstüdür (9).

Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin verilerine göre infeksiyon kaynağı; olguların %69'unda enfekte laserasyon ve açık yaralar, %20'sinde kronik yara ve apseler, %3'ünde intravenöz ilaç kullanımı, %1'inde neonatal ve %7'sinde tespit edilememiştir (5).

## ETKEN

**C***lostridium tetani* zorunlu anaerobik basildir. Taze kültürlerde gram pozitif eski kültürlerde ve doku örneklerinde gram değişkendir. Basilin büyümesi sırasında flajeli bulunur ve hareketlidir. Bu sırada iki toksin; tetanospazmin ve

tetanolinin oluşturulur. Tetanospazminin kodlandığı plazmid tüm toksijenik suşlarda bulunur. Matür organizmalar flagellerini kaybederler ve terminal spor oluştururlar. Sporlu formu, tenis raketi veya davul tokmağına benzer. Vejetatif formu, ısı ve dezenfektanlara oldukça hassas olmasına rağmen sporlar çok dayanıklıdır. Bu sporlar etanol, fenol veya formaline dayanıklıdır. Sporların öldürülebilmesi için iyot, glutraldehit, hidrojen peroksit ya da 121°C'de 15 dakika otoklav uygulaması gerekmektedir. Kültürde üremeleri 37°C'de ve tamamiyle anaerobik ortamda sağlanabilir ve kültürde üremeleri tanı koydurucu değildir. Sporlar pek çok hayvanın dışkısında daha düşük oranda da toprakta bulunur. Tetanoz olgularının %7-21'nin kriptojenik olduğu düşünülürse fark edilmeyen yaralanma ve çiziklerin ne kadar önemli olduğu anlaşılır (2,5).

## PATOGENEZ

**T**etanoz ve botulismus toksinleri yapı ve fonksiyon bakımından birbirlerine çok benzemelerine karşın bu iki hastalığın klinik tabloları tamamen birbirinin zıttıdır. Tetanospazmin 151 kd ağırlığında tek bir polipeptid zinciri olarak sentezlenir. Bu tek zincirli molekül bir bakteriyel proteaz tarafından 100 kd'luk ağır ve 50 kd'luk hafif zincire ayrılır. Ağır zincir ökaryotik hücreye bağlanma, hafif zincir de toksiteden sorumludur. Tetanolizinin rolü tam olarak bilinmemekle beraber, enfekte yarıdaki redoks potansiyelini azaltarak anaerobik mikroorganizmaların üremesi için elverişli ortamın sağlanmasından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Tetanospazmin alt motor nöronların presinaptik uçları aracılığı ile primer olarak sinir sistemine girer ve burada nöromusküler geçişte lokal bozulma oluşturur. Daha sonra retrograd aksonal transport sistemine girerek spinal kord ve beyin nöronlarına taşınır ve burada major patojenik etkisini gösterir. Toksin santral sinir sistemine girdiğinde inhibitör hücrelerin (glisinerjik, GABAerjik nöronlar) terminallerine difüze olur. Toksin presinaptik membranda bulunan, nörotransmitter veziküllerin yavaşmasını sağlayan bir protein olan sinaptobrevin düzeyini azaltır. Toksin tarafından transmitör salınımının engellenmesiyle disinhibisyon oluşur ve bunun sonucu kas tonusu artar, rijidite meydana gelir. Motor sistem gelen uyarılara karşı tetanik spazm denilen, agonist ve antagonist kasların aynı anda kasıldığı şiddetli ve sürekli kasılmalarla cevap verir. Toksin otonom sinir sistemi üzerine de etkilidir.

Adrenal bezlerden katekolamin salınımının artması sonucu hipersempatik tablo ortaya çıkar. Bunun sonucunda labil hipertansiyon, taşikardi, ritm bozuklukları, periferik damarlarda daralma, pireksi, idrarda katekolamin artışı, hipotansiyon gibi bulgular görülebilir.

İnhibitör sistemin inhibisyonuna ek olarak hastalığın ileri evresinde eksitator sisteminde bloke olmasıyla lokal tetanozda görülen kas zayıflığı ortaya çıkar (2, 5, 10, 11).

### KLİNİK

**T**etanoz, jeneralize, lokal, sefalik ve neonatal olmak üzere dört grupta sınıflandırılabilir. Tetanozun inkübasyon periyodu yaralanmadan sonra ilk semptomların oluşmasına kadar geçen süre iki gün ile iki ay, ortalama 15 gündür. Başlangıç süresi ise ilk semptomlarla ilk refleks spazmlar arasında geçen süredir ve bir ile dört gündür. Bu süre, sporların vejetatif forma geçmesindeki süreye, basilin toksin yapma gücüne, toksinin absorbe edilerek sinir sistemi hücrelerinde yerleşme ve patolojik değişimlerin oluşması için geçecek süreye bağlıdır. Doku nekrozu, yabancı cisimlerle kirlenmiş yaralarda inkübasyon süresi kısalabilir. Bilinmeyen nedenlerle, ilaç bağımlılarında tetanoz daha ağır klinik gösterir (2, 3, 5).

**Jeneralize tetanoz:** En sık görülen klinik formdur. Başlangıç semptomları halsizlik, kas gerilmesi ve kramplar, çiğneme ve yutma güçlüğü olabilir. Trismus ( çene kilitlemesi), risus sardonikus (orbikularis orisdeki artmış kasılma) ve abdominal rijidite en sık rastlanan bulgulardır. Jeneralize spazmlar dekortike postüre benzer ve kolların fleksiyonda bacakların ekstansiyonda olduğu opistotonik postürden oluşur. Hasta bilincini kaybetmez ve her kasılma sırasında çok fazla ağrı çeker. Spazmları sıklıkla duyuşsal bir uyaran tetikler. Solunum kaslarının tutulumu ve laringospazm ile üst solunum yolu tıkanabilir veya diyafram da genel müköler kasılmaya katılabilir. Solunum yoluyla ilgili spazmların biri bile öldürücü olabilir. Yoğun bakım koşullarının geliştiği günümüzde solunum sistemine ait problemler kolaylıkla çözülebildiğinden semptomlar görüldükten birkaç gün sonra ortaya çıkan otonomik disfonksiyonlar ölümün önde gelen nedenlerindedir. Hastalık 10 - 14 güne dek ilerleyebilir. Bu süre antitoksin verildiği sırada intra aksonal bulunan toksinin tam transportu için gereken süredir. Daha

sonra dört hafta süren iyileşme dönemi başlar (2, 5, 12).

**Lokalize tetanoz:** Yaralanma yerine yakın olan kas grubunun rijiditesi asıl bulgudur. Bu form ılımlı ve persistandır. Sıklıkla kendiliğinden düzelir. Tutulan kas ağrılıdır ve derin tendon refleksleri artmıştır. Hastalığın bu klinik formu büyük olasılıkla tetanospazmine karşı kısmi immunitiyi yansıtır. Lokalize tetanoz daha sıklıkla jeneralize tetanozun prodromudur (2, 5).

**Sefalik tetanoz:** Sıklıkla kafa yaralanması, sıyrıkları sonrası kraniyal sinirlerin inerve ettiği kasları etkileyen lokalize tetanozun özel bir formudur. Fasiyal sinir tutulumuna bağlı görülen yüz felci genellikle ilk bulgudur. Ekstraofthalmik kas tutulumu nadiren görülür (2, 13).

**Neonatal tetanoz:** Yeterli immunitesi olmayan annelerin bebeklerinde uygun olmayan koşullarda kesilen umbilikal kordun enfeksiyonu sonucu gelişir. Dünyada neonatal tetanoz nedeniyle her yıl yaklaşık 500.000 bebeğin öldüğü bildirilmektedir. Doğumdan sonra 12 gün içinde gelişebilir. Genel güçsüzlük ve emmeme ilk bulgulardır. Sonrasında rijidite ile spazmlar gelişir. Mortalite oranı %90'ı geçmektedir. Kurtulan olgularda sıklıkla gelişme geriliği gözlenir. Yaşın 10 günün altında olması, hastaneye başvurmada önceki semptomların beş günden kısa olması, risus sardonikus veya ateşin bulunması kötü prognoz belirtileridir. Hayatın ilk haftasında neonatal tetanoz olgularının ölüm nedeni apne iken ikinci haftada bunun yerini sepsis alır (2, 4, 14).

### TANI

**T**etanozda tanı imkanları oldukça sınırlıdır ve esas tanı klinik bulgularla konur. Laboratuvar testleri tetanozu benzer klinik tablolardan ayırmada yardımcı olur. *Clostridium tetani* 'nin yaradan yapılan kültürde üretilmesinin tanı değeri yoktur. Çünkü pozitif kültür sonucu bakterinin toksin üreten plazmid taşıyıp taşımadığını göstermez. Ayrıca yeterli immunitesi olan kişilerde hastalık tablosu oluşmadan pozitif kültür sonucu elde edilebilir. Ayırıcı tанда stiriknin zehirlenmesi nöroleptik ilaçlara bağlı gelişen distonik reaksiyon, diş enfeksiyonları, hipokalsemik tetani düşünülmelidir (2).

## TEDAVİ

Jenaralize tetanozda tedavi dört aşamada ele alınmalıdır:

**1) Tanı ve stabilizasyon:** Başvurudan itibaren bir saat içinde hava yolu açılır. Gerekli görülürse benzodiazepin ile sedasyon sağlandıktan ve nöromüsküler blokajdan sonra trakeal entübasyon yapılır. Antitoksin, stiriknin, elektrolitler, BUN, kreatinin, kreatinin kinaz düzeyleri için kan alınır. Giriş yolu, inkübasyon ve başlangıç süreleri ile aşılama durumu öğrenilmeye çalışılır. Distonik reaksiyonu ekarte edebilmek için 1-2 mg IV benzodiazepin verilir. Spazm ve gerginliği kontrol etmek amacıyla diazepam veya lorazepam verilir. Benzodiazepinlerle yeterli kontrol sağlanamazsa veya solunum depresyonu gelişirse entübe edilir ve uzun etkili nöromüsküler blokaj yapan ajanlar (vekuronyum, pankuronyum) verilerek sessiz ve karanlık bir odaya alınır. Yara temizliği, bakımı ve gerekirse debritleme sedasyon sonrası yapılmalıdır (2, 5).

**2) Erken tedavi:** İlk 24 saatte tetanoz immün globulini uygulanmalıdır. Toksin motor nörona girdikten sonra antikor ile nötralize edilemez. İmmün globulin sadece dolaşımdaki ve bağlanmamış toksine etkilidir. İnsan kaynaklı immün globulinin 500Ü dozu, 3000 - 10.000 Ü lik dozu ile aynı etkiye sahiptir (5). İnsan kaynaklı immün globulin bulunamazsa at kaynaklı immün globulin 60.000 Ü intramüsküler olarak uygulanır. İnsan kaynaklı immün globulin alerjik yan etkilerinin azlığı nedeniyle yeğlenmektedir. At kaynaklı immün globulin bağlı serum hastalığı ve hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Uygulanmasında mümkün olduğunca kaçınılması önerilmektedir (15). Tetanoz immün globulininin intra tekal kullanımının etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, mortalite ve morbiditenin intra venöz kullanıma oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir (16). Pridoksin (vitamin B6), GABA'dan glutamik asit oluşturan glutamat dekarboksilazın koenzimi olduğundan 20 neonatal tetanoz olgusuna verilerek karşılaştırma yapılan bir çalışmada 100mg/gün pridoksin verilen olgularda mortalite oranının azaldığı görülmüştür (5). Tetanoz toksoidi 0,5 mL intramüsküler uygulanır. Tetanozdaki antimikrobiyal tedavi tartışmalıdır. *Clostridium tetani* invitro olarak metranidazol, penisilin, sefalosporin, imipenem, makrolid ve tetrasiklinlere duyarlıdır. Metranidazol yapılan çalışmalarda

penisiline göre daha üstün bulunmuştur. Bu da penisilin GABA antagonistisi olmasına bağlıdır (2).

**3) Ara dönem tedavi evresi:** Sonraki iki- üç haftalık dönemi kapsar. Sempatik hiperaktivite labetalol (0,25 - 1 mg/dakika) veya morfin (0,5 - 1 mg/kg/saat) ile kontrol altına alınmalıdır. Hipertansiyon durumunda morfin infüzyonu, magnezyum sülfat infüzyonu ve renal sinirlerin epidural blokajı yapılabilir. Tansiyon kontrolü için diüretik kullanılmamalıdır. Çünkü sıvı ve elektrolit kaybına neden olarak otonomik dengesizliği daha da kötüleştirebilir. Daha nadir ortaya çıkan hipotansiyon durumunda ise tuzlu sıvılar, dopamin, norepinefrin gereğinde verilebilir. Sürekli bradikardi pace-maker kullanımını gerektirir. Profilaktik dozda heparin tedavisi başlanır. Havalı yatak kullanılması uygun olur. Nöromüsküler blokaj devam ettiği sürece benzodiazepin uygulamaya devam edilir. Benzodiazepin dozu 14 - 21 günde azaltılarak kesilir (2).

**4) Konvelesan dönem:** Sonraki iki- altı haftalık dönemi içerir. Bu dönemde rehabilitasyon planlanmalıdır. Hasta stabilize olduktan sonra besin desteği başlatılmalıdır. Enteral beslenme yüksek kalorili ve hastanın protein gereksinimini karşılayacak düzeyde olmalıdır. Ayrıca hastalara psikolojik destek sağlanmalıdır. Hasta taburcu olmadan ikinci doz tetanoz aşısı uygulanır. İkinci dozdan bir ay sonra da üçüncü doz tetanoz aşısı planlanır.

Tetanoz hastaları için hazırlanmış iyi ve düzenli bir protokol mortalite ve morbidite oranlarını azaltabilir. Modern yoğun bakım desteğine rağmen tetanozda mortalite oranları %20 - 50 arasında değişmektedir (2, 17).

## PROFİL

**T**etanoz aşısı ile önlenilebilir bir hastalıktır. Serum antitoksin düzeyinin 0.01U/mL'nin üzerinde olması koruyucudur. Ülkemizde Ergönül ve ark. (18) yaptığı bir çalışmada tetanoza karşı immünite %68 bulunmuştur. Kırsal kesimde yaşayanlar ile kentlerde yaşayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Koruyucu immünite 18 - 30 yaş arasında %93.1, 50 yaş altında %80.5, 50 yaş üzerinde % 35.7 bulunmuştur. Son 10 yıl içinde aşılananlarda antikor düzeyi, bu süre içinde aşılanmayanlara göre anlamlı olarak yüksektir. Kurtoğlu ve ark.'nın (19) Antalya, Diyarbakır ve Samsun'da yaptıkları seroepidemiolojik çalışmada koruyucu düzeyde

antikor tespit edilen olguların oranı sırasıyla % 73.5, % 59.9 ve % 75'dir. Tetanoz immunitesi Kanada'da % 82.5, Almanya'da % 72, İsviçre'de % 75, Hindistan'da % 76, Kenya'da % 47 olarak bildirilmiştir (18). Ülkemizde aktif immunizasyon yedi yaşından küçüklerde ikinci aydan itibaren difteri-boğmaca-tetanoz karma aşısı olarak dört- sekiz hafta aralıklarla üç doz, üçüncü dozdan bir yıl sonra ve okul öncesi (4-6yaş) dönemde rapel olarak uygulanır. Yedi yaşından büyüklerde ise birer ay ara ile iki doz, ikinci dozdan altı ay- bir yıl sonra bir doz olmak üzere üç doz şeklinde uygulanır. Rapel her 10 yılda bir tekrarlanmalıdır. Daha sık aralıklarla aşılama reaksiyon riskini artırır (5, 20). Tetanoz toksoidine bağlı yan etkiler genellikle lokal ağrı, ödem ve ateş şeklindedir. Ciddi reaksiyonlar daha nadir görülür ve genellikle koruyucu madde olarak kullanılan tiyomersole karşı hipersensitivite reaksiyonu şeklindedir. Yaşlılarda tetanoz immunitesinde azalma gözlenir. Bu da immun fonksiyolardaki değişikliklere ve ilk aşılamadan sonra uzun süre geçmesine bağlıdır. Hücresel immun yetmezliği olan kişilerde yaralanma durumunda son doz aşı süresine bakılmaksızın pasif immunizasyon uygulanmalıdır. Lösemi ve lenfoma hastalarının yaklaşık yarısında kemoterapi sonrasında tetanoz immunitesi kaybolmaktadır. Kemik iliği ve kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda bu prosedür sonrasında 12. ve 24. aylarda yeniden aşılama gerekmektedir (2). Türkiye'de doğurgan yaş grubu kadınlar arasında yapılan bir çalışmada koruyucu düzeyde antikor seviyesi % 54.8 - 86.6 arasında bulunmuştur. Bu bulgular ışığında hamilelikte iki doz aşılama gerekliliği bulunmaktadır (21).

Tetanozdan korunmak için yara temizliği, debritleme, yabancı cisimlerin yaradan uzaklaştırılması ve uygun immunoprofilaksi yapılmalıdır. Her tür yaralanma tetanoz gelişimi için risk oluşturmaya rağmen özellikle; kir, feçes, salgı bulaşmış yaralar, iğne ile olan yaralanmalar, steril olmayan enjeksiyonlar, ateşli silah yaralanmaları, yanıklar, donma ve benzeri yaralanmalar daha büyük risk taşır. Bu şekilde yaralanması olan ve son beş yıl içerisinde yeterli aktif immunizasyonu bulunmayan hastalara insan kaynaklı tetanoz immun globulini (250-500Ü IM) ve aşı birlikte uygulanmalıdır (2, 8).

## SONUÇ

**S**onuç olarak, tetanoz günümüzde primer immunizasyonun ve rapellerin uygulanmasındaki eksiklikler, tetanoz eğilimli yaralanmalar sırasında profilaksinin ihmal edilmesi gibi nedenlerle yaşamı tehdit eden bir enfeksiyon hastalığı olarak halen önemini korumaktadır. Ülkemizde gerek çocukluk çağında primer immunizasyon ve rapeller, gerekse askerlik ve gebelik döneminde aşılama yapılmaktadır. Buna rağmen hala tetanoz olguları ve buna bağlı ölümlerin görülmesi tetanoz immunizasyonunda aksaklık ya da yetersizlik olduğunu göstermektedir. Tetanoz eğilimli yaralanması olan olguların çoğunluğu acil servislere başvurmaktadır. Bu birimlerce yara bakımının ve olguların tetanoz immunité durumları sorgulanarak uygun şekilde tetanoz profilaksisinin yapılması hastalığın önlenmesinde çok önemlidir. Bunu sağlamak için birinci basamak ve acil servis çalışanlarının bu konuda sürekli eğitimlerle bilgilendirilmeleri gerektiği kanısındayız. Ayrıca yaşlılıkta tetanoz immunitésinin azaldığı ve ülkemizde de yaşlı nüfusun giderek arttığı göz önünde bulundurulursa 50 yaş üstü kişilerin tetanoz aşılama programına alınması uygun olacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1- Arnon SS. Tetanus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: WB saunders 1996: 815 - 7.
- 2- Bleck T.P. Clostridium tetani (tetanus). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Churchill Livingstone, sixty edition 2005: 2817 - 22.
- 3- Iqbal N. Tetanus in i.v. heroin users. Ann Saudi Med 2001; 21(5-6): 296 - 9.
- 4- Yalçın I, Palanduz A, Öneş Ü, Salman N, Güler N, Somer A. Yenidoğan tetanosu: 21 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Klimik Dergisi 1997;10;2: 73 - 5.
- 5- Tekeli E. Tetanoz. Topçu Wilke A, Söyletiler G, Doğanay M. Eds. Nobel Tıp kitabevi 2008: 1470- 6.
- 6- Zielinski A. Tetanus in 2005. Przegł Epidemiol 2007; 61(2): 287 - 9.
- 7- [www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr). 1980 - 2006 yılları arası tetanoz

vaka ve ölüm sayıları, morbidite ve mortalite oranları. 26/08/2008.

8- Ergönül Ö, Erbay A, Eren S, Dokuzoğuz B. Analysis of the Case fatality Rate of Tetanus Among Adults in a Tertiary Hospital in Turkey. *Eur. J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 188 - 190.

9- Saltoğlu N, Taşova Y, Arslan A, Dündar İ.H. Tetanoz olgularının immunizasyon öyküsü, klinik özellikleri, tedavi ve prognoz bakımından değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 1997; 10: 2; 69 - 72.

10- Thomas PB. Tetanus; Pathophysiology, management, and prophylaxis. *Dis Mon* 1991; 37; 9: 545.

11- Freshwater-Turner D, Udy A, Lipman J, Deans R, Stuart J et al. Autonomic dysfunction in tetanus-what lessons can be learnt with specific reference to apha-2 agonists? *Anaesthesia* 2007; 62 (10):1066 - 70.

12- Mallick IH, Winslet MC. A review of the epidemiology, pathogenesis and management of tetanus. University Dept of Surgery, Royal Free and University College Medical School, London, UK. *Int J Surg* 2004; 2 (2):109 - 12.

13- Sharma VK, Dubey TN, Nayak R, Agarwal A. Cephalic tetanus with left infranuclear Facial palsy. *J Assoc Physicians India* 2007; 55: 735 - 6.

14- Odent M. Neonatal tetanus. *Lancet* 2008; 2 ;371:

385 - 6.

15- Sutter RW, Orenstein WA, Wassilak SG. Tetanus. *In: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR, eds. Infectious Diseases: A Modern Treatise of Infectious Processes. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott* 1994:1175-80.

16- Geeta MG, Krishnakumar P, Mathews L. Intratecal tetanus immunoglobulins in the management of tetanus. *Indian J Pediatr* 2007, 74(7):697.

17- Duning T, Schabitz WR. Treatment strategies for tetanus. *Nervenarzt* 2007, 78(2):145-6.

18- Ergönül Ö, Sözen T, Tekeli E. Immunity to Tetanus Among Adults in Turkey. *Scand J Infect Dis.* 2001; 33: 728 - 30.

19- Kurtoğlu D, Gozalan A, Coplu N, Miyamura K, Morita M, et al. Community-Based Seroepidemiology of Tetanus in Three Selected Provinces in Turkey. *Jpn J Infect Dis.* 2004; 57: 10 - 6.

20- Felek S, Kılıç S.S, Ordulu U, Ocak S, Akbulut A. Türkiye'de Uygulanan Tetanoz Aşı Programının Retrospektif Olarak Yükümlü Askerlerde değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 1993;6(2):76-8.

21- Esen B, Kurtoğlu D, Coplu N, Gozalan A, Miyamura K, et al. Tetanus immunization status among women of childbearing age in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 92 - 6.

Çağrı Turan,  
Ferit Soylu,  
Levent Erkan,  
Lütfi Çamlı,  
Fatih Gündoğdu,  
Ayşegül Tuncel

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

## ENDOMETRİYAL ADENOKARSİNOMLARDA PTEN GEN MUTASYON EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI VE KLİNİK ÖNEMİ

To investigate PTEN expression in endometrial adenocarcinoma and it's clinical importance

### Anahtar Sözcükler:

PTEN, Endometrial adenokarsinoma, mutasyon

### Key Words:

PTEN, Endometrial adenocarcinoma, mutation

### ÖZET

**E**ndometriyal adenokarsinomlarda PTEN ekspresyonunu araştırmak ve klinik önemini belirlemektir. Çalışmamıza kliniğimizde 1999-2006 yılları arasında endometriyum kanseri nedeni ile radikal cerrahi operasyon uygulanan ve Patoloji kliniğinde operasyon materyalleri değerlendirilen 50 olgu dahil edildi. Her olgu için en tanımlayıcı blok seçilerek hazırlanan kesitlere İmmünohistokimyasal yöntem ile anti-PTEN özel boyası uygulandı. Olguların preparatlarına immünohistokimyasal yöntem ile uygulanan anti-PTEN boyasına göre; boyanma saptanmayan ve %50'den az boyanma saptanan olgular PTEN protein ekspresyon kaybı olarak, %50'den fazla boyanma saptanan olgular PTEN ekspresyonu açısından normal kabul edildi. Araştırdığımız 50 endometriyal kanser olgusunda PTEN ekspresyonu ile yaş, histolojik tip, histolojik derece, cerrahi evre ve myometriyal invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Ancak erken evre tümörlerde, düşük tümör derecesinde ve myometriyal invazyonu olmayan, endometriyumda sınırlı tümörlerde PTEN ekspresyonunun daha yüksek olduğunu gözlemledik. Sonuç olarak, günümüzde endometriyum kanseri için rutin klinik kullanımda olan moleküler bir belirteç yoktur.

PTEN, tümör baskılayıcı bir gen ürünü olmakla beraber endometriyal adenokarsinomlardaki önemi ve prognozu belirlemedeki yeri halen tartışmalıdır. Kanser hücrelerinde genetik değişiklikler yapan moleküler belirteçlerin saptanması erken tanı, sağkalım ve nüksü belirlemede rol gösterici olabilir. PTEN ve Akt yolu gibi sinyal iletiminde yer alan moleküllerin ve sinyal yollarının karsinogenezdeki rollerinin ortaya konması, bu yollara özgül inhibitör ajanların geliştirilmesi endometriyal kanser tedavisinde yeni ufukların açılmasını sağlayabilir.

### Yazışma Adresi:

Levent Erkan-İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
2.Kadın Doğum Kliniği  
Telefon:0532 2130306



- 4)Foster F.M.,Traer C.J.,Abraham S.M. and Fry M.J. the phosphoinositide (PI) 3-kinase family.J.Cell Sci. 200;116:3037-3040
- 5)Cantley L.C., the phosphoinositide (PI) 3-kinase pathway.Science 2002;296:1655-1657
- 6)Leslie N.R and Downes ,C.P.PTEN:The down side of PI-3 kinase signaling.Cell. signaling 2002;14:285-295
- 7)Mutter GL,Lin MC,Fitzgerald JT,Kum JB,Baak JPA,Lees J et al.Alterd PTEN expression as diagnostic marker for the earliest endometrial precancers.J Natl Cancer Inst 2000;92:924-930
- 8)Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A et al.PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers Cancer Res 1997;57:4736-4738
- 9)Maxwell GL,Risinger JI,Gumbs C et al:Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias.Cancer Res 1998;58:2500-2503
- 10)Levine RL,Cargile CB,Blazes MS et al.PTEN mutations and microsatellite instability
- In complex atypical hyperplasia,a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma.Cancer Res. 1998;58:3254-3258
- 11)Gimm O,Peren A Weng LP,Marsh DJ,Yeh JJ,Ziebold U,Gil E,Hinze R,Delbridge L.,Lees JA,Mutter GL,Robinson BG,Komminoth P,dralle H and Eng CDifferential nuclear and cytoplasmic expression of PTEN in normal thyroid tissue and benign and malignant epithelial thyroid tumors.AM J Pathol 2000;18:333-340
- 12)Li J,Yen C,Liaw D,Podsypanina K,Bose S,Wang SI,Puc J,Miliareis C,Rodgers L,McCombie R,Bigner SH,Iltmann M,Giovannella BC,Tycko B,Hibshoosh
- H,Wigler MH and Parsons R.PTEN a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain,breast and prostate cancer.Science 1997;275:1943-1947
- 13)Peren A, Komminoth P,Saremaslani P,Matter C,Feurer S,Lees JA,Heitz PU and Eng C.Mutation and expression analyses reveal differential subcellular compartmentalization of PTEN in endocrine pancreatic tumors compared to normal islet cells.AM J Pathol 2000;157:1097-1103
- 14)Lachyankar MB,Sultana N,Sconhoff CM,Mitra P,Poluha W,Lambert S, Quesenberry PJ, Litofolsky NS,Recht LD,Nabi R,Miller SJ,Ohta S,Neel BG and Ross Ah. A role for nuclear PTEN in neuronal differentiation.J Neurosci 2000;20:1404-1413
- 15)Whiteman DC,Zhou XP,Cummings MC,Pavey S,Hayward NK and Eng C. Nuclear PTEN expression and clinicopathologic features in a population-based series of primary cutaneous melanoma.Int J Cancer 2002;99:63-67
- 16)Xu B,Yao Q,Dai SZ.,Detection of mutation and protein expression of PTEN gene in endometrial carcinoma Ai Zheng.2004;23:69-73
- 17) Mutter GL,Lin MC,Fitzgerald JT,Kum JB,Ziebold U,Eng C.Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2334-2338,
- 18)Inaba F Kawamata H,Teramoto T,Fukasawa I,Inaba N,Fujimori T.PTEN and P53 abnormalities are indicative and predictive factors for endometrial carcinoma Oncol Rep. 2005;13:17-24
- 19)Kanamori Y,Kigawa J,Itamochi H,SultanaH,Suzuki M,Ohwada M,Kaura T,Sugiyama T,Kikuchi Y,Kita T,Fujiwara K,Terakawa N.PTEN expression is associated with prognosis for patients with advanced endometrial carcinoma undergoing postoperative chemotherapy INT J Cancer.2002;100:686-689
- 20)Athanasiasiadou P,Athanasiasides P,Grapsa D,Gonidi M,Athanasiasiadou AM,Stamati PN,Patsouris E. The prognostic value of PTEN,P53 and beta catenin in endometrial carcinoma:a prospective immunocytochemical study.Int J Gynecol Cancer.2007;17:697-704
- 21)Erkanli S,Kayaselçuk F,Kuşçu E,Bağis T,Bolat F,Haberal A,Demirhan B: Expression of survivin,PTEN and p27 in normal,hyperplastic and carcinomatous endometrium.Int J Gynecol Cancer. 2006;16:1412-1418
- 22) Kanamori Y,Kigawa J,Itamochi H,Shimada M,Takanashi M,Kamazawa S,Sato S, Akeshima R,Terakawa N.Correlation between loss of PTEN expression and phosphorylation in endometrial carcinoma.Clin Cancer Res.2001;7:892-895
- 23)Terakawa N,Kigawa Y,Yoshida S.Loss of PTEN expression followed by akt phosphorylation is a poor prognostic factor for patients with endometrial cancer endocr. Relat cancer.2003;10:203-208
- 24)Faranger-Charpin C,Carpentier S,Dales JP,Garcia S,Djemli A,Andrac L,Lavaut MN, Sferlazzo KBoubli L.Immunohistochemical expression of PTEN antigen:a new tool for diagnosis of early endometrial neoplasia Bull Acad Natl Med. 2004;188:415-429
- 25)Çirpan Terek MC ,Mgoyi L,Zekioğlu O,İScan O,Ozaran A.Immunohistochemical evaluation of PTEN protein in patients with endometrial intraepithelial neoplasia compared to endometrial adenocarcinoma and proliferative phase Eur J Gynecol Oncol 2006;27:389-392
- 26)Kappes H,Goemann C,Bamberger AM,Löning T,Milde-langosch K.K.PTEN expression in breast and endometrial cancer:correlation wwith steroid hormone receptor status .Pathobiology.2001;69:136-142
- 27)Sobczuk A,Smolarz B,Romanowicz-Makowska H,Pertynski TMMAC/PTEN gene expression in endometrial cancer.RT-PCR studies.Pol J Pathol.2006;57:137-140
- 28)Lou HY,Lin Q,Ye DF,Xie X,Yu X.Possibility of PTEN expressionon predicting pathologic rise factors endometrioid adenocarcinoma before operation Ai Zheng.2005;24:748-750
- 29)Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A et al:Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias.Cancer Res 1998;58:2500-2503
- 30)Salvasen HB,Stefansson I,Kalvenes MB,Das S,Akslen LA,Loss of PTEN expression is associated with metastatic disease in patients with endometrial carcinoma.Cancer. 2002;94:2185-2191

31) Risinger JI,Hayes AK,Maxwell GL et al PTEN mutation in endometrial cancer is associated with favorable clinical and pathologic characteristics.Clin Cancer Res 1998;4:3005-3010

32)Maxwell GL,Risinger JI,Alvarez AA,Baret JC and Berchuck A.Favorable survival associated with microsatellite instability in endometrioid endometrial cancers.Obstet Gynecol 2001;97:417-422

33)Barakat RR,Grigsby PW,Sabbatini P,Zaino RJ.Corpus epithelial tumors.In:Hoskins WJ,Perez CA,Young RC eds.Principles and practice of gynecologic oncology.3rd ed.Philedelphia:Lippincott

Williams&Wilkins 2000;919-929

34)Tashiro H,Blazes MS,Wu R,Cho KR,Bose S,Wang SI,Li J,Parsons R,Ellenson LH

Mutations in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies.Cancer Res 1997;57:3935-3940

## ABSTRACT

**A**İM :To research PTEN expression in endometrial adenokarsinom and to determine its clinical importance. In our study; 50 subjects who underwent radical surgery because of endometrium cancer and whose operational materials are evaluated in 1999-2006 in our clinic were included. The cross sections prepared by choosing the most descriptive block for each subject were applied anti-PTEN special paint with immunohistochemical method

In accordance with anti-PTEN paint applied with immunohistochemical.

Method to preparations of subjects; The subjects in whom no coloration was determined or coloration less than %50 was determined were accepted as loss of PTEN protein expression, and the ones in whom coloration more than %50 was determined were considered normal in terms of PTEN expression. In the 50 endometrial cancer subject whom we investigated, we didn't find statistically meaningful correlation between PTEN expression and age, histological level, surgery stage and myometrial invasion. However, in early stage tumours, lower tumour level, restricted tumours in endometrium without myometrial invasion; we observed that PTEN expression was higher

Finally, there is no molecular sign in routine clinical use for endometrium cancer nowadays. Although PTEN is a tumour reducing gene product, its importance in endometrial adenocarcinoma and its place in determining prognosis are still controversial. The determination of molecular signs which make genetic changes in cancerous cells can guide in early diagnosis, survival and determination of recurrence. The revelation of the roles of molecules and signal ways in the signal transfer such as PTEN and Act path in carcinogenesis and the development of inhibitor agents specific to these ways can enable new horizons to be broadened in treatment of endometrial cancer.

## GİRİŞ VE AMAÇ

**E**ndometriyum kanseri kadın genital sisteminin en sık rastlanan kanseridir. Tüm kadın genital sistemi kanserlerinin % 45'ini ve kadınlarda görülen tüm kanserlerin % 11'ini oluşturur. Kadın

genital sistem kanserlerine bağlı ölümlerin %23'ünden sorumludur. Meme, kolon ve akciğer kanserlerinden sonra en sık görülen dördüncü kanserdir (1).

Geçen birkaç dekad içinde, kanserin genetik bir hastalık olduğu daha iyi anlaşılmış ve kanser genetiği ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Endometriyal kanser gelişiminde de çeşitli genetik faktörler rol oynamaktadır.

Endometriyal kanser için tanımlanmış çok sayıda prognostik faktör mevcuttur. Ancak günümüzde endometriyum kanseri için rutin klinik kullanımda olan moleküler bir belirteç yoktur. Kanser hücrelerinde genetik değişiklikler yapan moleküler belirteçlerin saptanması erken tanı, sağkalım ve nüksü belirlemede yol gösterici olabilir.

Kanser gelişim sürecinde tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen mutasyonlar önem taşımaktadır. PTEN (fosfataz ve tensin homolog) tümör baskılayıcı geni endometriyal kanserlerde en yaygın olarak mutasyona uğrayan genidir. Endometriyal kanserlerin %34-80'inde, endometriyal prekanserlerin %50'sinde PTEN tümör baskılayıcı geninin mutasyona uğradığı saptanmıştır. Dolayısı ile endometriyal kanserleşmede PTEN inaktivasyonunun erken dönemde karşımıza çıkabilecek bir durum olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda tümör baskılayıcı bir gen olan PTEN'in endometriyal kanserlerde ekspresyonunu inceledik ve prognostik önemini araştırmayı hedefledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Ç**alışmamızda; İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 1999-2006 yılları arasında endometriyum kanseri nedeni ile radikal ameliyat uygulanmış ve Patoloji kliniğinde değerlendirilmiş 50 olgu yer almaktadır.

Olgulara ait Hematoksilen-Eosin boyalı preparatlar yeniden gözden geçirildi. Histolojik tip, histolojik derece, myometrial invazyon gibi standart histopatolojik parametreler açısından ışık mikroskopunda incelendi. FIGO sistemine göre cerrahi evrelendirilmeleri yapıldı. Her olgu için en tanımlayıcı blok seçilerek hazırlanan kesitlere İmmünohistokimyasal (İHK) olarak anti-PTEN özel boyası uygulandı.

Çalışmamızda tümör hücrelerinde PTEN varlığı İHK

yöntemle gösterildi. Anti-PTEN (Am 435-5M, BioGenex, SanRamon-USA) primer antikor olarak kullanıldı.

İHK boyanma Strept-Avidin-Biotin-Peroksidaz boyanma yöntemiyle yapıldı.

### Sonuçların Değerlendirilmesi

Kesitlerde immunreaktivite ışık mikroskopunda ve en büyük büyütme alanında (x400) değerlendirildi. Tümör hücreler dışında boyanma gösteren diğer hücreler (lenfosit, endotel hücresi vb.) değerlendirilmeye alınmadı. PTEN pozitif hücreler sayılırken boyanmanın görece daha homojen olduğu bir alan başlangıç noktası kabul edilerek ardışık 5 alanda sayım yapıldı. Her alanda toplam 1000 hücre olduğu varsayılarak tüm alanların ortalaması alındı ve yüzdesi hesaplandı. Nükleer boyanma varlığı pozitif boyanma olarak kabul edildi. Sitoplazmik boyanma değerlendirmeye alınmadı.

Hastaların preparatlarına İHK yöntem ile uygulanan anti-PTEN boyasına göre; boyanma saptanmayan ve %50'den az boyanma saptanan olgular (heterojen boyanma) PTEN protein ekspresyon kaybı olarak değerlendirildi ve 'PTEN negatif' olarak adlandırıldı, % 50'den fazla boyanma saptanan olgular (homojen boyanma) PTEN ekspresyonu açısından normal kabul edildi ve 'PTEN pozitif' olarak adlandırıldı.

### İstatistiksel Analiz

Toplanan verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 11.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı.

Gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmalarda Pearson Kikare testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. "p değeri" 0.05 ve altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 1999-2006 yılları arasında endometriyal karsinom nedeni ile radikal cerrahi uygulanan ve Patoloji kliniğinde değerlendirilen 50 olgunun yaş ortalaması 38-76 arasında değişmekte olup, ortalama yaş, 58.7±9.6 idi. Olguların 26'sı (%52) 60 yaş altında iken, 24'ü (%48) 60 yaşın üzerinde bulundu. Premenapozal dönemde olan olgu sayısı 10 (%20) iken, postmenapozal dönemde 40 olgu (%80) bulunmakta

idi. Hastalar paritetlerine göre değerlendirildiğinde 4 hastanın (%8) nullipar, 46 hastanın (%92) multipar olduğu görüldü. Hastaların 20'sinde (%40) Hipertansiyon, 7'sinde (%14) Diabetes Melitus, 6'sında (%12) Hipertansiyon ve Diabetes Melitus birlikteliği mevcut iken, geriye kalan 17 hastada (%34) ek hastalığa rastlanmadı (Tablo 1).

		Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Menopozal Durum	Premenopoz	10	20
	Postmenopoz	40	80
Parite	Nullipar	4	8
	Multipar	46	92
Ek Hastalık	HT	20	40
	DM	7	14
	HT + DM	6	12
	Yok	17	34

Tablo 1: Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımı

Hastalar FIGO cerrahi evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde hastaların 37'si (%74) Evre I, 3'ü (% 6) Evre II, 10'u (% 20) Evre III'de yer almakta idi. Evre IV grubunda hasta yoktu. Tümörlerin histopatolojik tiplerinin dağılımına bakıldığında; 42 hastada (%84) Endometrioid tip adenokarsinom saptanırken, 4 hastada (%8) non-endometrioid adenokarsinom (papiller ve seröz karsinom), 4 hastada da (%8) mikst tip karsinom (endometrioid ve diğer tiplerin birlikteliği) saptandı. Diferansiyasyonun histopatolojik derecesine göre değerlendirildiğinde, 30 hastanın (%60) Derece I, 7 hastanın (%14) Derece II, 13 hastanın da (%26) Derece III'de yer aldığı görüldü.

İncelenen operasyon materyallerinde lenf nodu tutulumuna bakıldığında, 2 hastada (%4) lenf nodu tutulumu mevcut iken, geriye kalan 48 hastada (%96) lenf nodu tutulumu saptanmadı. Hastaların 23'üne (%46) erken evrede olmaları nedeni ile takip kararı alınırken, 23 hastaya (%46) radyoterapi, 1 hastaya (%2) kemoterapi, 3 hastaya kemoradyoterapi uygulandı (Tablo 2).

		Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)	
Cerrahi Evre	Evre I	IA	10	20
		IB	18	36
		IC	9	18
	Evre II	IIA	2	4
		IIB	1	2
	Evre III	IIIA	8	16
		IIIC	2	4
	Tümör Tipi	Endometrioid	42	84
Non Endometrioid		4	8	
Mikst		4	8	
Tümör Derecesi	Derece I	30	60	
	Derece II	7	14	
	Derece III	13	26	
Lenf Nodu Tutulumu	Lenf Nodu Tutulumu Olan	2	4	
	Lenf Nodu Tutulumu Olmayan	48	96	
Postoperatif Yaklaşım	İzlem	23	46	
	RT	23	46	
	KT	1	2	
	KT+RT	3	6	

Tablo 2: Hastaların klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı

Hastaların preparatlarına İHK yöntem ile uygulanan anti-PTEN boyasına göre; boyanma saptanmayan ve %50'den az boyanma saptanan (heterojen boyanma) 29 olgu (%58) PTEN protein ekspresyon kaybı olarak değerlendirildi ve 'PTEN negatif' olarak adlandırıldı. Geriye kalan 21 olgu (%42) % 50'den fazla boyanma göstermekte idi (homojen boyanma) ve PTEN ekspresyonu açısından normal olarak değerlendirilip 'PTEN pozitif' olarak adlandırıldı (Tablo 3).

Toplam Hasta Sayısı	PTEN	
	Negatif	Pozitif
n=50	29 (%58)	21 (%42)

Tablo 3: PTEN boyanma durumuna göre dağılımı

Hastaların yaş dağılımına göre PTEN İHK boyanma özelliklerine bakıldığında, PTEN negatif saptanan hastaların yaş ortalaması 58±8.9, PTEN pozitif saptanan hastaların yaş ortalaması 59±10.6 olarak bulundu. PTEN boyanma durumu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4).

	PTEN		P değeri
	Negatif	Pozitif	
Yaş	58±8.9	59±10.6	0,491

Tablo 4: PTEN ekspresyonunun yaş ile ilişkisi

Histopatolojik tümör tiplerinin PTEN boyanma ile ilişkisine bakıldığında; Endometrioid adenokarsinomların 23'ü (%54.8) PTEN negatif boyanırken, non endometrioid ve mikst endometriyal karsinomlarda oranlar eşit olup 3'ünde (%75) PTEN negatif, 1'inde (%25) PTEN pozitif boyanma saptandı. PTEN boyanma durumu ile histopatolojik tipler arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (p>0.05) (Tablo 5)

	PTEN		n=50	P değeri
	Negatif	Pozitif		
Endometrioid	23(%54.8)	19(%45.2)	42	0,568
Non-endometrioid	3(%75)	1(%25)	4	
Mikst	3(%75)	1(%25)	4	

Tablo 5: PTEN ekspresyonunun histopatolojik tipler ile ilişkisi

Tümör histolojik dereceleri ve PTEN boyanma durumu karşılaştırıldığında, Derece I olan 30 olgunun 17'sinde (%56.7) PTEN negatifliği, 13'ünde (%43.3) PTEN pozitifliği mevcuttu. Derece II tümörlerde 7 olgunun 4'ü (%57.1) PTEN negatif iken, 3'ü PTEN pozitif saptandı. Geriye kalan 13 Derece III grubu hastada, 8 (%61.5) PTEN negatifliği ve 5 (%38.5) PTEN pozitifliği izlendi. Tümörlerin histolojik dereceleri ve PTEN boyanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05) (Tablo 6).

	PTEN		n=50	P değeri
	Negatif	Pozitif		
Derece I	17(%56.7)	13(%43.3)	30	0,996
Derece II	4(%57.1)	3(%42.9)	7	
Derece III	8(%61.5)	5(%38.5)	13	

Tablo 6. PTEN Ekspresyonunun tümör derecesi ile ilişkisi

FIGO cerrahi evreleme sistemine göre PTEN boyanma durumu değerlendirildiğinde, Evre I'de yer alan 37 hastanın 21'i (%56.8) PTEN negatif iken

16'sı (%43.2) PTEN pozitif idi. Evre II'deki 3 hastanın 1'i (%33.3) PTEN negatif olup, 2'si (%66.7) PTEN pozitif idi. Geriye kalan 10 Evre III grubundaki hastada 7 (%70) PTEN negatifliği, 3 (%30) PTEN pozitifliği mevcuttu. Hastaların cerrahi evreleri ile PTEN boyanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ( $p>0.05$ ) (Tablo 7).

	PTEN		n=50	P değeri
	Negatif	Pozitif		
Evre I	21(%56.8)	16(%43.2)	37	0.506
Evre II	1(%33.3)	2(%66.7)	3	
Evre III	7(%70)	3(%30)	10	

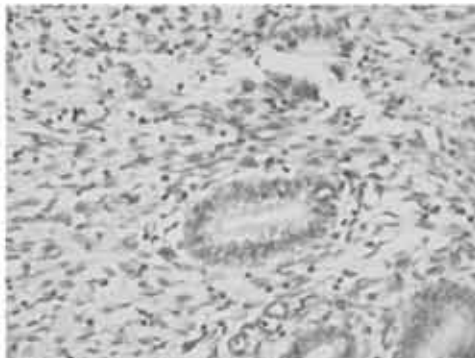
Tablo 7: Evre ile PTEN ekspresyonunun ilişkisi

Myometriyal invazyon ile PTEN boyanma durumunun ilişkisi değerlendirildiğinde, myometriyal invazyon saptanmayan endometriyumda sınırlı tümörlerin 3'ünde (%30) PTEN negatif iken geriye kalan 7'sinde (%70) PTEN pozitif saptandı. Myometriyumun 1/2' sinden az invazyon olan hasta grubunda PTEN negatif olan olgu sayısı 12 (%66.7) iken, PTEN pozitif saptanan olgu sayısı 6 (%33.3) idi. Myometriyumun 1/2'sinden fazla invazyon saptanan 20 olgunun 14'ünde (%63.6) PTEN negatif olarak değerlendirilirken, geriye kalan 8 olgu (%36.4) PTEN negatif olarak değerlendirildi. Myometriyal invazyon derinliği ile PTEN ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ( $p>0.05$ ) (Tablo 8)

	PTEN		n=50	P değeri
	Negatif	Pozitif		
Myometriyal invazyon yok	3(%30)	7(%70)	10	0.481
Myometriyumun <1/2 invazyon	12(%66.7)	6(%33.3)	18	
Myometriyumun >1/2 invazyon	14(%63.6)	8(%36.4)	22	

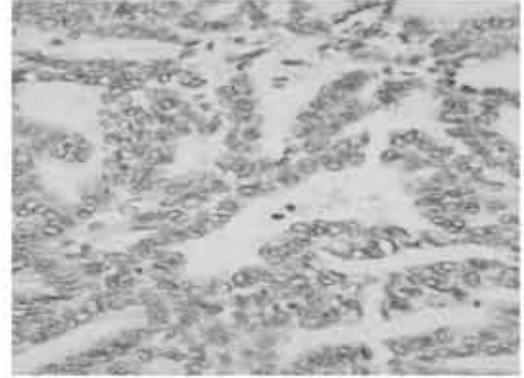
Tablo 8: Myometriyal invazyon ile PTEN ekspresyonunun ilişkisi

Normal endometriyumda ve endometriyal adenokarsinomda anti-PTEN boyası ile nükleer PTEN boyanma özellikleri aşağıdaki resimlerde gösterilmiştir (Resim 1-4).

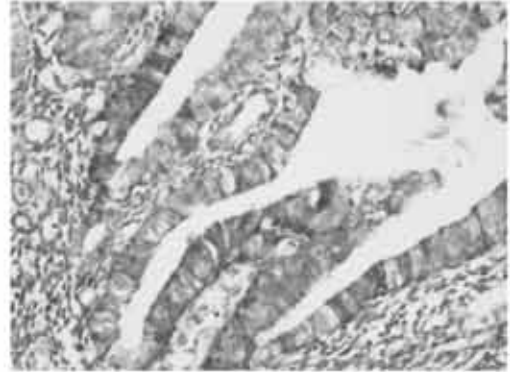


Resim 1: Normal endometriyumda glandüler ve stromal hücrelerde nükleer.

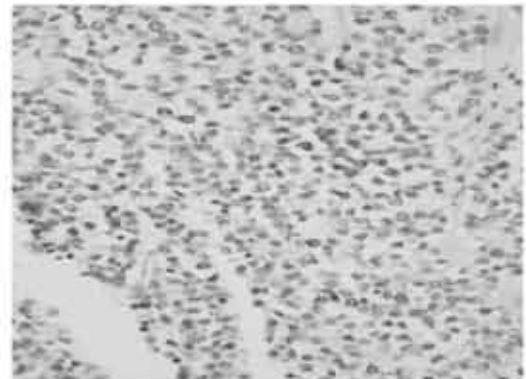
PTEN pozitif boyanma (DAB x 220)



Resim 2: Endometriyal adenokarsinomda heterojen nükleer PTEN pozitif



Resim 3: Endometriyal adenokarsinomda homojen nükleer PTEN pozitif



Resim 4: Endometriyal adenokarsinomda PTEN negatif boyanma (DAB x 440)

## TARTIŞMA

**E**ndometriyum kanseri, gelişmiş batı ülkelerinde yapılan istatistiklerde en sık görülen kadın genital sistem kanseri olarak rapor edilmektedir. Kadınlardaki tüm kanserlerin %11'ini ve kadın genital sistem kanserlerinin %23'ünü oluşturmaktadır (1).

Endometriyal kanser gelişiminde çeşitli genetik faktörler rol oynamaktadır. Kanser gelişimi için gerekli olan genler; onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleri olarak sınıflandırılır (2).

PTEN ilk kez 1997 yılında tanımlanan bir tümör baskılayıcı genidir. Endometriyum, prostat, meme kanserleri ve glioblastom gibi çeşitli tümörlerde mutasyona uğradığı saptanmıştır (129,142). Kromozom 10q.23.3' de yer alır ve 403 aminoasitlik polipeptid tarafından kodlanır. PTEN tirozin fosfataz ailesinin bir üyesidir ve asıl işlevi defosforilasyondur (3).

IP3 tarafından düzenlenen sinyaller hücre proliferasyonunda ve büyümesinde rol oynar. PTEN, PIP3'ü defosforile ederek PI3-K ve Akt sinyal yolağını kontrol eder. Bu sinyal yolağı kanser gelişim sürecinde önemlidir ve inhibe edilmesi hücre proliferasyonunu sınırlandırır. Böylece PTEN apoptoza yol açarak kanser gelişiminde baskılayıcı rol oynar (4-6).

PTEN tümör baskılayıcı geni endometriyal karsinomlarda en yaygın olarak mutasyona uğrayan genidir. Endometriyal karsinomların %34-80'inde, endometriyal prekanserlerin %50 kadarında PTEN tümör baskılayıcı geninin mutasyona uğradığı saptanmıştır (7-10). Dolayısı ile endometriyal kanser gelişim sürecinde PTEN inaktivasyonunun erken dönemde ortaya çıkan bir durum olduğu düşünülmektedir.

Literatürde yer alan çalışmalarda PTEN mutasyonunu ve ekspresyonunu belirlemek için İHK, PCR (polimeraz zincir reaksiyonu), Western Blot analizi ve DNA sekans analizi gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Biz yaptığımız çalışmada PTEN ekspresyonunu değerlendirmek için İHK yöntemi kullandık.

Gimm ve arkadaşları, 6H2.1 monoklonal anti PTEN antikolarını kullandıkları çalışmalarında, bu

antikoların özellikle normal PTEN genine sahip hücrelerdeki 55 kDa proteini tanıdığını bildirmişlerdir (11). Bu monoklonal antikolar çoğu hücrede PTEN proteininin nükleer lokalizasyonunu saptamıştır. Gimm ve arkadaşları aynı zamanda PTEN peptidlerini kullanarak uyguladıkları bir absorpsiyon testi ile 6H2.1 monoklonal antikolarla immün boyanma olan alanların boyanmasını yok ederek çalışmalarını doğrulamışlardır (11). Çalışmamızda Gimm ve arkadaşlarının kullandığı antikordan farklı antikolar kullanmamıza rağmen PTEN'in boyanmasının açıkça görülmesini PTEN proteininin normal fonksiyonu olarak değerlendirdik.

Literatürde PTEN'in nükleer lokalizasyon sinyalinin olmadığı belirtilmektedir (12). Ancak PTEN immünohistokimyası ile ilgili pek çok çalışmada PTEN'in nükleer lokalizasyonu gösterilmiştir (13-15). Çoğu araştırmacı PTEN'in nükleer boyanmasının PTEN proteininin normal fonksiyonunun bir kanıtı olarak değerlendirmektedir (16). Bizim çalışmamızda da PTEN nükleer lokalizasyonda boyanmıştır.

Xu ve arkadaşları çalışmalarında PTEN geninin protein ekspresyonu ve mutasyonunun klinik önemini araştırmışlar; PTEN protein ekspresyonunu saptamak için İHK yöntem, PTEN geninde exon 5 ve 8'deki mutasyonu incelemek için PCR ve DNA sekans analizi yöntemini kullanmışlardır. Çalışma grubunda 52 endometriyal kanser ve 10 normal endometriyal doku örneği incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda endometrial kanserlerde PTEN mutasyon ve protein ekspresyon kaybını %25-60 arasında bulmuşlardır. Aynı çalışmada incelenen normal endometriyumda PTEN ekspresyon kaybı ve mutasyonu saptamamışlardır (16).

Mutter ve arkadaşları, menstrüel sikluskteki PTEN ekspresyon değişimlerini inceledikleri çalışmalarında; normal endometriyumda özellikle geç sekretuar ve erken proliferatif fazlarda endometrial stromal ve glandüler hücrelerde yüksek PTEN immunoreaktivitesi varlığını göstermişlerdir (16).

Xu ve arkadaşları, Mutter ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri gibi siklik endometriyumda PTEN immünoaktivitesinin normalde var olması ve PTEN ekspresyon kaybının saptanmaması nedeni ile biz çalışmamıza normal endometriyal doku örneklerini dahil etmedik ve endometriyum adenokarsinomu olgularında PTEN ekspresyonunu inceledik.

Inaba ve arkadaşlarının PTEN'in endometriyal kanser için belirteç rolünü araştırdıkları çalışmalarında 92 endometriyal kanser olgusu incelenmiş ve PTEN boyanma durumu boyanmanın yoğunluğuna ve dağılımına göre değerlendirilmiş. Boyanma özelliği diffüz, rejyonel ve fokal olarak sınıflanmış. PTEN negatif olma durumu hücrede azalmış veya tamamen kaybolmuş PTEN fonksiyonu olarak değerlendirilmiş, PTEN pozitifliği ise hücresel normal PTEN fonksiyonunu göstermiştir. Bu çalışmada PTEN ekspresyonu ile yaş, cerrahi evre, histolojik tip ve tümör derecesi arasında belirgin bir ilişki gözlenmemiştir. Ancak ileri evrelerde PTEN ekspresyonunun azaldığı sonucuna ulaşılmıştır (18)

Kanamori ve arkadaşları 98 saf endometrioid adenokarsinom vakası ile yaptıkları çalışmada İHK yöntem ile PTEN boyanmasını değerlendirmişler; PTEN boyanma durumunu negatif, mikst ve pozitif olarak sınıflamışlar. Negatif ve mikst boyanma özelliğini azalmış PTEN fonksiyonu olarak, PTEN pozitifliğini normal PTEN fonksiyonu olarak değerlendirmişler. PTEN boyanma durumu ile yaş, FIGO evresi, myometrial invazyon ve histolojik derece arasında ilişkili saptamamışlardır. Radyoterapi alan hastalarda PTEN ekspresyonunu sağkalım ile ilişkili bulmamışlar ancak kemoterapi alan hastalarda PTEN pozitif olgular için sağkalım oranını negatif veya mikst olgulara göre önemli derecede yüksek bulmuşlardır. Genel olarak PTEN pozitif hasta grubunda diğer gruplara göre sağkalımın yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada FIGO evresi, myometrial invazyon ve PTEN boyanması bağımsız prognostik faktörler arasında gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda PTEN pozitif tümörlerin negatif ve mikst tümörlere göre kemo erapiye daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir (19).

Biz de çalışmamızda Inaba ve arkadaşları, Kanamori ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde İHK yöntem ile uygulanan anti-PTEN boyasına göre; boyanma saptanmayan ve %50'den az boyanma saptanan olguları PTEN protein ekspresyon kaybı olarak değerlendirdik ve ' PTEN negatif ' olarak adlandırdık. Boyanmanın % 50'den fazla olduğu olguları PTEN ekspresyonu açısından normal kabul ettik (normal PTEN foksiyonu) ve 'PTEN pozitif ' olarak adlandırdık.

Athanassiadou ve arkadaşları endometrial kanserdeki PTEN'in prognostik önemini araştırdığı çalışmalarında 80 taze endometrial tümör

örneklerinden kesit almışlar ve İHK yöntem ile PTEN boyanma durumunu değerlendirmişler. Bu çalışmada PTEN pozitifliği düşük evre ve negatif lenf nodu ile korele bulunmuştur, PTEN kaybının da erken evre hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (20).

Çalışmamızda cerrahi evre ile PTEN ekspresyonu arasındaki ilişkiye baktığımızda Evre I tümörlerde % 56.8 PTEN ekspresyon kaybı mevcut iken, bu oran Evre III tümörlerde % 70 olarak bulundu. Evre III tümörlerde normal PTEN fonksiyonu % 30 iken Evre I tümörlerde bu oran % 43.2 idi. Bizim çalışmamızda cerrahi evre ile PTEN pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak tümör evresinin ilerlemesi ile PTEN ekspresyonunun azaldığını ve erken evre tümörlerde PTEN ekspresyonunun daha yüksek olduğunu gözlemledik. Bizim çalışmamız, evre ile PTEN ekspresyonu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptamayan ancak ileri evrelerde PTEN ekspresyonunun azaldığını bildiren Inaba ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile benzerlik göstermekte idi (18). Ayrıca PTEN pozitifliğini düşük evre ile korele bulan Athanassiadou ve arkadaşlarının bulgularına paralellik göstermekte idi (20).

Erkanlı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada endometrial adenokanser, endometrial hiperplazi ve proliferatif faz endometriyum örneklerinde İHK yöntem ile PTEN boyanma özelliklerini araştırmışlardır. Boyanma durumunu %50'den fazla boyanmayı +2, %50'den az boyanmayı +1 ve nükleer boyanma olmamasını negatif olarak sınıflamışlar; PTEN ekspresyonunu proliferatif endometriyumdakine göre kanser ve hiperplazi vakalarında azaldığını saptamışlardır. Bu çalışmada PTEN ekspresyonu klasik prognostik faktörler ile ilişkili bulunmamıştır. Aynı çalışmada ortalama kümülatif sağkalım ile PTEN boyanma durumu arasında ilişkili bulunmuş olup PTEN pozitifliği olan vakalarda sağkalım süresi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (21).

Kanamori ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında; 103 endometriyal kanser olgusunda PTEN ekspresyon kaybı ve Akt fosforilasyonu arasındaki ilişkiyi saptamak için İHK ve Western Blot yöntemini bir arada kullanılmış, PTEN ekspresyon kaybı ve azalması endometrial kanserlerde %50 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada endometrial kanserli hastalarda PTEN fonksiyon statüsü ve Akt yolu ile



ilgili ekspresyon molekülleri incelenmiş ve PTEN ekspresyon kaybı olan tümör dokusunda Akt'in önemli derecede fosforile olduğu gösterilmiştir. FosfoAkt ekspresyonu ve PTEN ekspresyonunun birbiri ile negatif ilişkide olduğu sonucuna varmışlardır. PTEN inaktivasyonu ile birlikte Akt aktivasyonunun olmasının kanser gelişimi ve veya ilerlemesinde anahtar basamak olduğu sonucunu bildirmişlerdir (22)

Terakawa ve arkadaşları, PTEN ve endometrial kanser prognozu arasındaki ilişkiyi belirlemek için İHK ve Western Blot tekniğini kullanmışlar. Prognostik faktörler olan yaş, myometriyal invazyon, FIGO evresi ve histolojik derece ile PTEN boyanma durumu arasında ilişki saptamamışlardır. Bu çalışmada radyoterapi ve kemoterapi alan gruplar arasında sağkalım açısından farklılık gösterilememiştir. Ancak kemoterapi alan hastalarda PTEN pozitif olguların sağkalımı negatif ve heterojen olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (23).

Biz çalışmamızda myometriyal invazyon ile PTEN boyanma durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamadık ( $p>0.05$ ). Ancak myometriyal invazyon saptanmayan endometriyumda sınırlı tümörlerin % 30'unda PTEN ekspresyon kaybı mevcut iken bu oran myometriyumun 1/2'sinden fazla invazyon saptanan olgularda % 63.6 idi. Myometriyal invazyon saptanmayan endometriyumda sınırlı tümörlerde PTEN ekspresyonu (normal PTEN fonksiyonu) %70 iken, myometriyumun 1/2' sinden fazla invazyon olan tümörlerde bu oran %36.4 olarak bulundu. Literatürdeki çalışmaların tümünde myometriyal invazyon derinliği ile PTEN ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır (18,19,20,21,22). Ancak myometriyal invazyon olmayan, endometriyumda sınırlı tümörlerde PTEN ekspresyonunun daha yüksek olması PTEN proteininin tümör baskılayıcı etkisinin bir göstergesi olabilir.

Taranger ve arkadaşları perimenapozal uterin kanamalı kadınlardan alınan endometrial örneklerde erken endometrial neoplaziyi saptamak için İHK yöntem ile PTEN ekspresyonunu araştırmışlardır. Çalışma gruplarında proliferatif faz endometriyum, endometrioid ve endometrioid olmayan adenokarsinomları değerlendirmişlerdir. Zayıf veya negatif PTEN ekspresyonunu endometrial neoplazi ile ilişkili bulmuşlardır. PTEN ekspresyon kaybının endometriyal kanser sürecinde yeni bir tanısıl metod olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada PTEN'in atipi içermeyen normal endometriyum ve endometriyal

hiperplazileri, atipi içeren endometriyal hiperplazi ve kanserden ayırmak için kullanılabilceğini belirtmişlerdir (23). Çırpın ve arkadaşları; endometriyal hiperplazi, proliferatif endometriyum ve endometriyal adenokarsinom olgularında İHK yöntem ile PTEN proteinini araştırmış ancak PTEN protein ekspresyonunun bu gruplar arasında farklılık göstermediği sonucuna ulaşmışlardır (24).

Kappes ve arkadaşları, Western Blot analiz yöntemi ile PTEN ekspresyonunu meme ve endometriyal kanserlerde incelemişler. PTEN protein ekspresyon azalmasını özellikle endometrioid histolojik alt grupta olmak üzere endometriyal kanserlerde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (25). Benzer bir çalışmada da PTEN ekspresyonunun kanser grubunda belirgin düşük olduğunu ve Evre III hastalarda düşük evrelere göre PTEN ekspresyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (26)

Lou ve arkadaşları İHK yöntemi ile saf endometrioid adenokarsinomlarda operasyon öncesi PTEN ekspresyonunun patolojik risk faktörlerini belirlemedeki etkinliğini incelemişler. PTEN ekspresyonu ile myometriyal invazyon, lenf nodu tutulumu, cerrahi evre arasında ilişki saptamamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda da PTEN'in endometrioid adenokarsinom vakalarında operasyon öncesi yüksek risk faktörlerini belirlemede etkinliğinin olmadığını bildirmişlerdir (27).

Çalışmamızda derece I tümörlerde % 56.7, derece II tümörlerde % 57.1 ve derece III tümörlerde %61.5 oranında PTEN ekspresyon kaybı saptadık. Normal PTEN ekspresyonu ise derece I'de %43.3, derece II'de %42.9 ve derece III'de %38.5 idi. Çalışmamızda derece ile PTEN ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak tümör histolojik derecesinin ilerlemesi ile PTEN ekspresyon kaybının arttığını ve PTEN protein ekspresyonunun (normal PTEN fonksiyonu) düşük dereceli tümörlerde yüksek dereceli tümörlere göre daha fazla olduğunu gözlemledik. Literatürde tümör derecesi ile PTEN ekspresyonu arasında korelasyon saptayan çalışmaya rastlamadık (17-28). Mutter ve arkadaşları çalışmalarında PTEN protein ekspresyonunun, yapısında nadir gland içeren histolojik olarak normal premenapozal endometriyumların %43'ünde mutasyon ve veya silinme sebebi ile kaybolduğunu ortaya koymuşlardır. PTEN tümör baskılayıcı genin endometrial kanser gelişim süreci için erken haberci olabileceğini

bildirmişlerdir (29).

Salvasen ve arkadaşları İHK yöntem ile PTEN ekspresyon kaybını endometriyal kanserlerde incelemişler. PTEN ekspresyon kaybını metastatik hastalık ile ilişkili, sağkalım ile ilişkisiz bulmuşlardır (30). Buna karşıt olarak Risinger ve arkadaşları PTEN mutasyonunun endometrial kanser için yüksek sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (31).

Çeşitli çalışmalarda PTEN ekspresyonu ile sağkalım ilişkisi, postoperatif radyoterapi ve kemoterapiye yanıt ile PTEN ekspresyonu arasındaki ilişki araştırılmış ve farklı sonuçlara ulaşılmıştır (19,20,21,22,30,31). Biz çalışmamızda yeralan hastalarda düzenli kontrole gelme oranının düşük olması, birçoğunun takipsiz kalması nedeni ile sağkalım ve postoperatif tedavi ile PTEN ekspresyon ilişkisini değerlendiremedik.

Literatürde PTEN'in prognostik önemine dair bilgiler ikna edici değildir. Endometrial karsinomlardaki PTEN mutasyonlarının önemi ile ilgili iki karşıt yorum vardır. Birinci yorum PTEN mutasyonlarının daha iyi prognoz ile (31,32), diğeri ise kötü prognoz ve tümör agresifliği ile ilişkili olduğudur (23,30). Bu sebeple endometrial karsinomda PTEN mutasyonlarının önemi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak tümör baskılayıcı bir gen olarak PTEN ekspresyonunun sağkalımı kolaylaştırması akla daha çok yatkındır.

İki nedenle PTEN'i endometrial karsinomlarda prognostik bir faktör olarak değerlendirmek zordur. Birinci neden endometrial karsinomlu hastaların % 75'inin iyi prognozu olan Evre I'de karşımıza çıkmasından dolayı (33) sağkalım oranlarının anlamlı şekilde analiz edilebilmesi için daha çok sayıda ileri evrede olguya ihtiyaç vardır. İkinci neden PTEN mutasyonlarının ağırlıklı olarak non endometrioid alt tiplerde (seröz veya berrak hücreli) değil de endometrioid karsinomlarda saptanmasıdır (8,33,34).

Bazı yazarlar PTEN'in etkisini incelemek için endometrioid adenokarsinom histolojik alt grubunun seçilmesi gerektiğini belirtmektedir (18,165). Ancak literatürde tüm endometriyal kanser histolojik alt gruplarını çalışmalarına dahil eden araştırmacılar arasında da farklı sonuçlar mevcuttur (18,20,21,24,25,27,28) Biz çalışmamızda tüm endometriyal adenokarsinom gruplarında PTEN ekspresyonunu araştırmayı amaçladık. Histolojik tip

ile PTEN ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamadık. Endometrioid adenokarsinomlar tüm endometriyal kanserler arasında en sık rastlanan histolojik tiptir (33). Bizim çalışmamızda endometrioid tip adenokarsinomun diğer gruplara olan sayıca üstünlüğü, grupların eşit dağılımda olmaması ve tüm histolojik tiplerin çalışmaya dahil edilmesi anlamlı ilişki saptanmamasına yol açmış olabilir.

Literatürde yeralan çalışmalarda PTEN ekspresyonunu araştırmak için çeşitli yöntemler kullanılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (16,22,23). Kullanılan yöntemlerin çeşitliliğinin yanı sıra aynı yöntemi kullanan çalışmalar arasında da farklı sonuçlar mevcuttur (18,24,25,27). Çalışmamızda İnaba ve arkadaşları,Kanamori ve arkadaşları'nın çalışmasına benzer şekilde PTEN ekspresyonu ile yaş, histolojik tip, histolojik derece, cerrahi evre ve myometriyal invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Endometriyal kanser gelişmesinde ve ilerlemesinde PTEN ekspresyon kaybından başka mekanizmaların da katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü PTEN ekspresyon kaybı endometrial kanserlerin yarısında gözlenmiştir.

Sonuç olarak, PTEN tümör baskılayıcı bir gen ürünü olmakla beraber endometriyal adenokarsinomlardaki önemi ve prognozu belirlemedeki yeri halen tartışmalıdır. Daha geniş vaka serilerinde PTEN ekspresyon ve mutasyonunun değerlendirilmesi, sağkalım ve postoperatif tedavi seçenekleri ile PTEN ekspresyon ilişkisinin belirlenmesi prognostik önemini ortaya koyabilir. PTEN ve Akt yolağı gibi sinyal iletiminde yer alan moleküllerin ve sinyal yollarının karsinogenezdeki rollerinin ortaya konması, bu yollara özgül inhibitör ajanların geliştirilmesi endometriyal kanser tedavisinde yeni ufukların açılmasını sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

- 1)Jemal A,Siegel R, Ward E at all.Cancer statics,2007 CA cancer J clin 2007; -53:43-66
- 2)Oehler MK,Brand A,Wain GV..Molecular genetics and cancer.J BR Menopause Soc. 2003;9:27-31
- 3)J.H Chung, M.E Ginn-Pease,C.Eng,Phosphatase and tensin homologue deleted all on chorosome 10 (PTEN) has nuclear localisation signal-like sequences for nuclear import mediated by major vault protein,Cancer Res. 2005;65:4108-4116

İncim Bezircioğlu,  
Burcu Çetinkaya,  
Levent Karcı,  
Şadiye Yılmaz,  
Ali Baloğlu.

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

## THE EVALUATION OF SUBDERMAL CONTRACEPTIVE IMPLANT IN OUR PRACTICE

Pratiğimizde Subdermal Kontraseptif Implant Kullanımının Değerlendirilmesi

### Anahtar Sözcükler:

Implanon®, subdermal kontraseptif implant.

### Key Words:

Implanon®, subdermal contraceptive implant.

### ÖZET

Çalışmanın amacı subdermal kontraseptif implant kullanımının etkileri, kullanıcılarının özellikleri ve bırakma hızlarını araştırmaktır.

Etonogestrel subdermal implant kullanan 148 kadının ileriye dönük, gözlemsel çalışması İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2002 ile Aralık 2005 tarihleri arasında yapıldı. Değerlendirmeler yaş, vücut kütle indeksi, kilo artışı, kullanım süresi, kanama paterni, pariteleri, sistemik yan etkileri, çıkarılma nedenleri ve kabul edilebilirliğini kapsadı.

Etonogestrel subdermal implant ile toplam yan etki %35 idi. Yan etkiler 35 yaş altındaki kadınlarda daha sıklı. İmplant çıkartılma nedenleri sık kanama (%17.6), amenore (%16.9), menometroraji (%15.5) olmak üzere esas olarak kanama bozuklukları (%50) idi. %30 kullanıcıda implant çıkartıldı ve en sık çıkartılma nedeni sözü edilen yan etkiler idi (%82).

Bu çalışmanın sonuçları subdermal kontraseptif implant kullanımının 35 yaş altındaki kadınlarda yan etkilerin daha sık olduğu ve erken bırakılmasının en önemli nedeninin kanama problemleri olduğunu göstermiştir.

### ABSTRACT

The objective of this study was to investigate characteristics of users, effects of subdermal contraceptive implant and discontinuation rates.

A prospective observational study of the etonogestrel subdermal contraceptive implant use in 148 women was carried out in İzmir Ataturk Training and Research Hospital between January 2002 and December 2005. Assessments included age, body mass index, weight gain, duration of use, bleeding pattern, systemic side effects, parity,

### Yazışma Adresi:

İncim Bezircioğlu  
Adres: 1.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir  
Tel: 0 532 2931410  
e-mail: drincimbezircioglu@yahoo.com

## ÖZET

**Ç**alışmanın amacı subdermal kontraseptif implant kullanımının etkileri, kullanıcılarının özellikleri ve bırakma hızlarını araştırmaktır.

Etonogestrel subdermal implant kullanan 148 kadının ileriye dönük, gözlemsel çalışması İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2002 ile Aralık 2005 tarihleri arasında yapıldı. Değerlendirmeler yaş, vücut kütle indeksi, kilo artışı, kullanım süresi, kanama paterni, pariteleri, sistemik yan etkileri, çıkartılma nedenleri ve kabul edilebilirliğini kapsadı.

Etonogestrel subdermal implant ile toplam yan etki %35 idi. Yan etkiler 35 yaş altındaki kadınlarda daha sıklıkla görüldü. İmplant çıkartılma nedenleri sık kanama (%17.6), amenore (%16.9), menometroraji (%15.5) olmak üzere esas olarak kanama bozuklukları (%50) idi. %30 kullanıcıda implant çıkartıldı ve en sık çıkartılma nedeni sözü edilen yan etkiler idi (%82).

Bu çalışmanın sonuçları subdermal kontraseptif implant kullanımının 35 yaş altındaki kadınlarda yan etkilerin daha sık olduğu ve erken bırakılmasının en önemli nedeninin kanama problemleri olduğunu göstermiştir.

## ABSTRACT

**T**he objective of this study was to investigate characteristics of users, effects of subdermal contraceptive implant and discontinuation rates.

A prospective observational study of the etonogestrel subdermal contraceptive implant use in 148 women was carried out in İzmir Atatürk Training and Research Hospital between January 2002 and December 2005. Assessments included age, body mass index, weight gain, duration of use, bleeding pattern, systemic side effects, parity, cause of removal and acceptability.

The total rate of side effects with the etonogestrel subdermal implant was 35%. The side effects were more frequent in women under 35 years old. The reasons for implant removal were mainly bleeding disturbances (50%) including infrequent bleeding (17.6%), amenorrhea (16.9%) and

menometrorrhagia (15.5 %). The implant was removed from 30% of all users and the most frequent reason for removal was the side-effects mentioned above (82%).

The results of this study showed us that the side effects were more frequent in women below 35 years old and early discontinuation of subdermal contraceptive implant use were mainly due to bleeding problems.

## INTRODUCTION

**H**ormonal contraceptive is still the most effective reversible method for family planning. Women have recently shown an increased interest to hormonal contraception that does not require daily intake (1). Implanon® (NV Organon, Oss, The Netherlands) is a single rod long active progestagenic contraceptive implant containing 68 mg etonogestrel in an ethylene vinyl acetate copolymer cover. Implant is inserted in the medial aspect of upper non dominant arm 60-70 µg of etonogestrel is released per day in the first weeks, after which the hormonal release decreases to approximately 35-45 µg/day in the first year, 30-40 µg/day in the second year and 25-30 µg/day by the end of the third year (2). It's get out at the end of the third year. We undertook this study to investigate the users' characteristics, side effects during implant use and the rates of premature removal of implant in our clinic.

## MATERIALS AND METHODS

**T**his prospective observational study involved 148 women who intended to use the etonogestrel subdermal contraceptive implant between January 2002 and December 2005 in Atatürk Training and Research Hospital. The study was approved by the Hospital's Ethical Committee and all participants gave informed consent.

The women participated in the study were aged between 18-45 years and sexually active. Data were collected both before and after insertion of the implant. Assessments included age, body mass index (BMI), weight loss or gain, duration of use, bleeding pattern, side effects, parity, removal reasons and compliance. Subjects' details were recorded on a standardized case record form.

All of the women in this study were taken medical and

gynecological history and underwent a gynecological examination and ultrasonographic evaluation. All of the women received counseling prior to the day of the fitting. The rod is inserted just under the skin on the inside of the upper non dominant arm. All implants were inserted by the single managing clinician experienced in the technique and there were no complications, malpositions, translocations or expulsions, local infection during the study period. The women were controlled third, sixth month, first, second and third years. The women who didn't come back to control after insertion were excluded the study.

Statistical analyses were carried out by SPSS (Statistical package for Social Science version 11.0 Chicago, IL, USA). Descriptive statistical methods were used for the analysis of sociodemographic details, removal rates and side effects. Categorical data were evaluated with the Fisher exact test. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

The study group was consisted of 148 women. The women included in the study were aged between 18-45 years (mean age  $28.53 \pm 5.59$ ). 129 women were under age 35 (87.2 %), 19 women were upper age 35 (12,8%).

The mean parity of patients was  $1.49 \pm 1.10$  (range 0-9). 17 women (11,5%) were nulliparous, 67 women (45.3%) were primiparous, 64 women (43.2%) were multiparous. There was no statistically significant relationship between nulliparity and side effects ( $p:0.579$ ). The early discontinuation of implant was more frequent in nullipar women and it was statistically significant ( $p:0.032$ ).

The frequency of side effects with the etonogestrel subdermal implant was 64.9 %. Distribution of the side effects was showed on Table 1.

The mean body mass index (BMI) of the patients was  $23.69 \pm 3.99$  kg/m<sup>2</sup> (range 16-41 kg/m<sup>2</sup>). There was no significant correlation between side effects and BMI, parity, bleeding abnormalities. But there was a significant correlation between BMI and age ( $r:0.388$ ,  $p < 0.01$ ). Body mass index was more excessive in women who are under 35 years old ( $p:0.003$ ). We found 4 women (2.7%) with weight loss of  $\geq 5$ kg, 27 women (18.3%) with weight loss of  $< 5$ kg, 11 women (7.4%) with weight gain of  $\geq 5$ kg, 28 women (18.9%)

with weight gain of  $< 5$ kg in our study. The side effects were more frequent in women below 35 years old and it was statistically significant ( $p:0.032$ ).

Bleeding patterns associated by the use of implant was summarized on Table 2.

The etonogestrel subdermal implant was prematurely removed from 30.4% of users (45/148). Average duration of the implant was 11 months (ranged 1-29 months). The indications for implant removal were bleeding anomalies in 31 (68.9%), depression in 3 (6.7%), weight gain in 2 (4.4%), loss of libido in one (2.2%) and desiring fertility in five (11.1%). Reasons for removal of implant were listed in Table 3. No problems were encountered during the placement and removal of implants. No pregnancies occurred during the follow-up period.

## DISCUSSION

In this study, we investigate the relationship between the contraceptive implant usage and age, parity, reason for discontinuation, bleeding abnormalities, side effects, BMI. We didn't find any relationship between parity, BMI, bleeding abnormalities.

All of the Implanon studies were in reproductive period. The mean age was 25 in Rai and Meirik's studies, while it was 33 in ours (3,4). The side effects were more frequent in women under 35 years old and this was statistically significant. In our study the mean age of the women was higher than the women in Rai and Meirik's studies, and this allowed us to notice the differences between the age and side-effects.

The rate of nulliparous women was in our, Rai's, and Swiss Study Groups studies were 11%, 36%, and 50%, respectively (3,5). Nulliparous women were excluded in Gezginc's study (6). We established that early discontinuation was more frequent in nulliparous women than parous women.

In our study, the frequency of side effects with the etonogestrel subdermal implant was 64.9%. In the literature, it was 44-61% (7,8). The most common side effect during use of implant were bleeding abnormalities (50%) as reported in most of the literature (ranged from 21% to 60%) (3,5,7,9).

Non-menstruel side effects ranged from 15% to 25%.

The most frequent non-menstrual, drug related adverse events were headache, acne, and weight gain (6,8,10). We established non-menstrual side effects in 33 of 148 patients (22.2%).

Weight gain with the etanogestrel implant occurred in 7.4% of users in our study. Weight gain has been noted in 7% and 21% of users in Urbancsek and Edward's studies respectively (8,2). The rate of weight gain as a reason for implant removal was 9% in Rai's, 3,3% in Funk's and 4% in Meirik's studies respectively (3,11,4). In a review of Le, the etanogestrel subdermal implant users gained weight about 1.5-2% per year (12).

In our study, the rate of normal menstrual cycle was 49%, the rate of amenorrhea was 17%, and the rate of menstrual irregularity was 34%. Swiss Study Group found 11% normal bleeding pattern, 33% amenorrhea and 31% frequent and prolonged bleeding at the end of one year in their study with 1183 cases (5). 26% amenorrhea, 40% bleeding irregularity was reported in the study of Sergent et al (13).

In our study, the implant was removed from 30.4% of users. The most common reasons for discontinuation were bleeding abnormalities (68.9 %), return to fertility (11.1 %), depression (6.7 %), and weight gain (4.4 %). The mean duration between insertion and removal for discontinuers was 11 months. This period was 9.2 months in Swiss Study (5).

The rates of early discontinuation were reported as 16%, 19%, 21%, 24%, and 25% in Rai, Croxatto,

Otero, Bitzer, and Funk's studies respectively (3,14,7,5,11). Bleeding irregularity was one of the main reasons for discontinuing the implant and it was reported 41% in Sergent's, 45% in Bitzer's, and 60% in Rai's studies (13,5,3). This shows that the reason for removal of the implant in our study is similar to other studies and the most frequent reason for removal was bleeding abnormalities.

The etanogestrel subdermal implant can be a good choice for women who are properly informed and counseled and seek long term contraception. The best properties of the etanogestrel subdermal implant appear to be its freedom from user initiative, its reliability and long duration of action. Not surprisingly, its most disliked features are bleeding abnormalities and side effects, including weight gain (14). A precise case history should be taken and the woman's motivation should be discussed, especially regarding expectations of the method. The possible side effects should be discussed in detail beforehand with the potential users. This should include a discussion of the possibilities and limitations of an occasional reduction in side effects.

This wasn't a multicenter study but we studied with a sufficient number of cases. As the side effects were fewer among the women above 35 years old, subdermal implant could be advised for this group of women as a contraceptive method.

#### REFERENCES

1. Den Tonkelaar D and Oddens BJ. Factors influencing women's satisfaction with birth control methods. *Eur J Concept Reprod Health Care* 2001;6:153-158.
2. Edward J, Moore A. Implanon: a review of clinical studies. *J Fam Planning* 1999;24:3-16.
3. Rai K, Gupta S, Cotter S. Experience with Implanon in a northeast London family planning clinic. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;9:39-46.
4. Meirik O, Fraser IS, d'Arcangues C, WHO consultation on implantable contraception for women. Implantable contraceptives for women. *Hum Reprod Update* 2003;9:49-59.
5. Bitzer J, Tschudin S, Alder J; Swiss Implanon Study Group. Acceptability and side-effects of Implanon in Switzerland: a retrospective study by the Implanon Swiss Study Group. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;9:278-284.
6. Gezginc K, Balci O, Karatayli R, Colakoglu MC. Contraceptive efficacy and side effects of Implanon®. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007;12: 362-365.

Table 1: The side effects of subdermal implant.

<i>Side effects</i>	<i>Frequency (n)</i>	<i>% (n:148)</i>
Bleeding abnormalities	74	50
Weight gain	11	7,4
Depression	5	3,4
Headache	5	3,4
Loss of weight	4	2,7
Loss of libido	3	2,0
Tiredness	3	2,0
Pain in arm	3	2,0
Skin changing	2	1,4
Ovarian cyst	2	1,4
Endometrial changing	1	0,6
Others	1	0,6
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>64,9</b>

Table 2: The rate of bleeding pattern observed with subdermal implant.

<i>Bleeding pattern</i>	<i>Frequency (n)</i>	<i>Percent (%)</i>
Normal	74	50,0
Spotting	26	17,6
Prolonged bleeding	23	15,5
Oligo/amenorrhea	25	16,9
<b>Total</b>	<b>148</b>	<b>100,0</b>

Table 3: Reasons for implant removal.

<i>Reasons</i>	<i>Frequency of removal (n)</i>	<i>Percent of total users (%)</i>	<i>Percent of removal (%)</i>
Depression	3	2,0	6,7
Bleeding abnormalities	31	20,9	68,9
Weight gain	2	1,4	4,4
Loss of libido	1	0,7	2,2
Return to fertility	5	3,4	11,1
Others	3	2,0	6,7
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>30,4</b>	<b>100</b>

Araz Aliyev  
Serdar Akyıldız  
Ülkem Yararbaş Duygun  
Sercan Göde  
Ümit Uluöz  
Atilla Yavuzer

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
KBB Hastalıkları Anabilim Dalı  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

### ERKEN EVRE ORAL KAVİTE KANSERLERİNDE SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ: 13 BOYUN DİSEKSİYONUNUN SONUÇLARI

Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Oral Cavity Cancers: Results of Thirteen Neck Dissections

#### Anahtar Sözcükler:

Oral kavite kanserleri,  
sentinel lenf nodu,  
servikal metastaz.

#### Key words:

Oral cavity, sentinel lymph node,  
neck metastasis.

#### ÖZET

**K**linik N<sub>0</sub> oral kavite kanserlerinde boyuna yaklaşım tartışmalı bir konudur. Daha etkili yaklaşım oluşturulması amacıyla farklı protokoller ileri sürülmüştür. Bunların içerisinde son zamanlarda artan şekilde yer bulan yöntemlerden biri de sentinel lenf nodu biyopsisi yöntemidir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi KBB Anabilim Dalında Kasım 2007-Haziran 2008 tarihleri arasında T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> oral kavite kanseri tanısıyla elektif boyun diseksiyonu endikasyonu konan 12 hastaya 13 boyun diseksiyonu, metastatik lenf nodlarının tesbiti için sentinel lenf nodu biyopsisi yöntemiyle uygulanmıştır. Saptanan lenf nodları frozen kesit yöntemi ile incelenmiş, sonuca göre boyun diseksiyonu selektif ya da kapsamlı olacak şekilde genişletilerek tamamlanmıştır. Çalışma sonucunda yöntemin negatif prediktif değeri %100, pozitif prediktif değeri %100, frozen kesit doğruluk oranı %100 ve sentinel lenf nodu tesbit oranı %100 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak sentinel lenf nodu örnekleme yönteminin erken evre oral kavite kanserlerinde klinik N<sub>0</sub> boyuna yaklaşımda patolojik evreleme için kullanılabilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.

#### SUMMARY

**M**anagement of the N<sub>0</sub> neck in oral cavity cancers still remains as a controversial issue. Different methods were proposed for determining metastatic lymph nodes. Among these methods, sentinel lymph node biopsy has found its place in an increasing manner in recent years. In our Department of Otolaryngology, Ege University Hospital of Medical Faculty between November 2007 and June 2008, 13 neck dissection materials of 12 patients with T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> oral cavity cancer who were clinically N<sub>0</sub> but elected for neck dissection were included in the study for detection of possible metastatic lymph nodes. Sentinel lymph nodes were sent for frozen section examination and either a selective or a comprehensive neck dissection was performed for each neck according to the results.

#### Yazışma adresi:

Dr. Serdar Akyıldız  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı  
Bornova, İzmir  
e-mail: [serdar@akyildiz.net](mailto:serdar@akyildiz.net)  
Tel: 0232 3902600  
Fax: 0232 3902670  
GSM: 0532 2879946



After final histopathologic examination of the specimens, the negative predictive value, the positive predictive value, the accuracy of the sentinel lymph node biopsy and frozen section accuracy were 100%. As a conclusion, sentinel lymph node biopsy was found to be an efficient method in pathological staging and management of N<sub>0</sub> neck in early T-stage oral cavity cancers.

## GİRİŞ

Oral kavite kanserleri tüm vücut kanserlerinin erkeklerde %3 bayanlarda %2'sini oluşturmaktadır. Okült metastaz riskinin yüksek olması nedeni ile genellikle oral kavite kanserleri elektif boyun tedavisi gerektirmektedirler (1). Klasik yaklaşım olarak bilinen yaklaşımda okült metastaz riskinin %20-30 veya daha fazla olduğu olgulara elektif boyun tedavisi önerilmektedir (2). Bekle ve gör yöntemi dönem dönem uygulanan bir yöntem olmasına karşın yaygın biçimde kabul görmemiştir. Bu yöntemin kullanılması için en büyük dayanak, çoğu elektif boyun tedavilerinin gereksiz yere uygulanıyor olmalarıdır. Fakat okült metastazı olan olguların bekle-gör yöntemi ile takip edilmesi halinde klinik metastazları ortaya çıktığında tedavi edilmeleri, prognozu belirli derecede kötüleştirmiştir (3). Genellikle klinik olarak metastaz N<sub>2</sub> evrede yakalanmaktadır. Bu durumda hem daha agresif tedavi yöntemlerinin seçilmesi gerekmekte hem de seçilmiş tedavi yöntemi ne olursa olsun bölgesel tümör kontrolü zorlaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu durumda bölgesel kontrol şansı %30-%50 olarak bulunmuştur (4-5).

Okült metastaz riski %20'nin üzerinde olan olgulara boyun diseksiyonu uygulandığında, kaçınılmaz olarak belli bir oranda hastaya gereksiz boyun diseksiyonu yapılmaktadır. Bu nedenle okült metastaz tarama yöntemleri denenmiştir. Bu yöntemler içerisinde radyolojik tarama yöntemleri önemli yer tutmaktadır. Bu yöntemlerin sensitivite ve spesifisite değerlerinin yetersizliği nedeni ile doğru boyun evrelemesi istenilen düzeyde mümkün olamamaktadır (6-7). Son yıllarda meme ve malign melanom olgularında rutin kullanılan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yöntemi baş boyun kanserlerinde de çalışılmaya başlanmıştır.

Yöntemin prensibi kanser dokusundan lenf akımının belli bir yönde gerçekleşerek drenajın belli bir lenf nodu veya lenf nodu grubuna olmasıdır. Bu lenf nodu

veya nodları lenfatik metastazın oluşacağı ilk (gözcü) lenf nodlarıdır. Bu lenf nodlarının bulunup metastaz açısından incelenmesi boyunun durumu hakkında doğru bir bilgiye sahip olmamızı sağlayacaktır. Bu gözcü lenf nodunun bulunup incelenmesi işlemi SLNB olarak isimlendirilmektedir (8).

T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> evre oral kavite kanserlerinde başvuru sırasında genellikle boyun metastazı tesbit edildiğinden veya okült metastaz riski çok yüksek olduğundan boyun diseksiyonu yapılmaktadır. Bu çalışma ile T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> erken evre oral kavite kanserlerinde SLNB'nin N<sub>0</sub> boyunlarda metastazı belirlemedeki etkinliğinin ortaya konması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında Kasım 2007 ile Haziran 2008 arasında oral kavite kanserlerinde sentinel lenf nodu kavramının rutin uygulama haline getirmek amacı ile protokol ve öğrenim eğrisi oluşturmak için yapılmış olan 12 primer oral kavite skuamöz hücreli karsinomu olgusunun 13 SLNB prosedürü sonucu retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Her bir hastaya işlemden önce uygulanacak SLNB prosedürü hakkında bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş onamı alınmıştır. Hasta hakkında bilgiler ve intraoperatif sentinel lenf nodu tesbiti, lokalizasyonu, sayısı, frozen kesit sonucu, postoperatif sentinel lenf nodu kalıcı kesit sonucu, boyunun kesin patoloji raporu, uygulanan boyun diseksiyonu tipi, primer kitleye yaklaşım tipi vb. gibi detaylı bilgiler hastanın dosyasından alınmıştır.

SLNB uygulanacak hastaların seçilmesinde kullanılan kriterler şunlardır:

1. Histolojik olarak kanıtlanmış oral kavite kanserinin tespit edilmiş olması
2. Olgunun klinik olarak N<sub>0</sub> olması
3. Olguya tek veya çift taraflı elektif boyun diseksiyonu uygulanması endikasyonunun olması

Radyonüklid enjeksiyonuna herhangi bir kontraendikasyon bulunan veya SLNB uygulanmasına onay vermeyen hastalara SLNB uygulanmamıştır. Tüm hastalar klinik muayene

sırasında palpabl lenf nodu saptanmaması kriteri göz önünde bulundurularak klinik N<sub>0</sub> olarak değerlendirilen olgulardır. Olgulara ileri radyolojik boyun incelenmesi özel kuşku durumlar dışında boyun diseksiyonu tipine ve endikasyonuna ek bir katkı sağlamadığından dolayı uygulanmamıştır.

Boyun diseksiyonu tipinin seçilmesinde primer lezyonun lokalizasyonu ve evresi göz önünde bulundurularak Anabilim Dalımızda rutin uygulanan erken evre oral kavite kanserlerinde N<sub>0</sub> boyuna yaklaşım protokolü kullanılmıştır. Bu protokole göre erken evre N<sub>0</sub> alt dudak ve ağız tabanı kanserinde: tümör lateralize ise unilateral, orta hatta ise aynı seansta bilateral I-II-III seviye selektif boyun diseksiyonu, dil kanserlerinde I-II-III-IV seviye selektif boyun diseksiyonu yapılmaktadır. Eğer frozen sonucu malign bildirilmişse bu hastalarda boyun diseksiyonu fonksiyonel boyun diseksiyonuna tamamlanmaktadır. Ayrıca frozen sonucu malign olguların 2-4 hafta sonra karşı boyun diseksiyonları yapılmıştır.

Oral kavite lezyonlarına radyonüklid enjeksiyonu için, operasyondan 24 saat önce lokal anestezi ile Tc99m nanokolloid (Nanocoll, Nycomed Amersham Sorin®, partikül çapı %95< 80 nm) enjeksiyonu yapılmıştır. Radyonüklid tümör çevresi lezyonu anatomik lokalizasyonuna bağlı lenfatik drenaj paterni göz önünde bulundurularak, tümör çevresine 4 enjeksiyon olmak üzere uygulanmıştır. Her bir noktaya 0.4 mCurie (0.2 ml) Nanocoll insülin enjektörü kullanılarak yapılmıştır. Enjeksiyon submuköz uygulanmıştır ve enjeksiyon sırasında ajanın mikrosirkülasyona kaçmaması için önlem olarak enjektör önce geriye çekilerek damar içinde olup olmadığı kontrol edilmiştir. Ayrıca submukozal basıncın fazla olmamasına ve bu oluşan basınç yüksekliğinin kapiller içine ajanın kaçmasına neden olmamasına dikkat edilerek uygulama gerçekleştirilmiştir. Submukozal basınç artışının belirtisi olarak enjeksiyon sırasında ağrının artması en önemli bulgu olarak kabul edilmiştir. Enjeksiyon sonrasında enjekte edilen ajan enjektör çıkarıldığında kısmı olarak kanama ile geri çıktığı için yutulmasını engellemek için hastaya 10 dakika soğuk su ile gargara yaptırılmıştır. Submukozal interstisyal basınç arttırmamak için Tc99m nanokolloid enjekte edilecek alana her hangi bir lokal anestetik enjeksiyonu uygulanmamıştır. Standardizasyon amacı ile tüm enjeksiyonlar aynı araştırmacı tarafından icra edilmiştir.

İşlemler radyasyon güvenliği kurallarına uygun yapılmıştır. Radyotraser enjeksiyonu radyoaktif madde kullanımı için uygun koşulların olduğu Nükleer Tıp Anabilim Dalında yapılmıştır.

Enjeksiyon işlemi tamamlandıktan 30 dakika sonra hastaya preoperatif lenfosintigrafi uygulanmıştır. İşlem Nükleer Tıp Anabilim Dalında sintigrafi Toshiba GCA602A cihazı kullanılarak ön-arka projeksiyonda alınmıştır. Preoperatif statik lenfosintigrafi görüntüleri elde edilmiştir. Ameliyat günü statik lenfosintigrafi sonucu ve gamma prob (Crystal Photonics GmbH, Almanya) kullanılarak sentinel lenf nodları lokalize edilerek eksize edilmiştir. SLNB işlemi yapılmadan önce primer lezyonun eksizyonu uygulanmıştır. Bu manevranın amacı primer lezyonun oluşturduğu gölgeleyici etkiyi ortadan kaldırmaktır. Böylece sentinel lenf nodunun gamma prob ile taranmasının kolaylaşması amaçlanmıştır. Tarama Tc99m penceresinde yapılmıştır. Sintigrafi filmindekiyle aynı lokalizasyonda olan ve gamma prob kullanarak 400 ateşleme ve üzerinde parlayan, çıkarıldığında lojda eski parlaklığın %10 kadarı kaldığı tespit edilen lenf nodları sentinel lenf nodu olarak kabul edilmiştir.

Saptanan sentinel lenf nodları frozen kesit incelemesi için gönderilmiştir. Malign olarak bildirilen frozen sonuçlarında boyun diseksiyonu tipi N pozitif olgu olarak değerlendirilip boyun diseksiyonu gerektiği şekilde genişletilmiştir.

*Histopatolojik inceleme:* Her sentinel lenf nodundan frozen sırasında 2 kesit hemotoksilen eozin ile boyanarak ve kalıcı parafin sırasında ise 0.10 mm'lik kesit alınarak hemotoksilen eozin ve immunohistokimya (sitokeratin peroksidaz) yapılarak inceleme yapılmıştır.

Yöntemin etkinliğini saptamak için frozen olarak çalışılan sentinel lenf nodlarının frozen sonucu ve bu sentinel lenf nodlarının parafin sonucu ile boyun diseksiyonunun kesin patoloji sonucu gibi parametreler değerlendirilmiştir. Bu kriterler göz önünde bulunarak yöntemin sentinel lenf nodu bulma oranı, negatif prediktif değeri, pozitif prediktif değeri, sentinel lenf nodlarının frozen sonucu ile kesin parafin sonuçları arasındaki uyum gibi değerler hesaplanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 12 hasta dahil edildi, fakat bu 12 hastanın birine aynı seansta bilateral boyun diseksiyonu uygulandığı için toplam 13 boyun diseksiyonu uygulanmış oldu. Her boyun diseksiyonu tarafına ayrıca sentinel lenf nodu biyopsisi uygulandığından karmaşaya neden olmamak için tahliller boyun diseksiyonu sayısı üzerinden yapılmıştır. Bu nedenle bilateral boyun diseksiyonu uygulanan 1 hastanın iki taraf boynu ayrıca bir olgu olarak değerlendirilerek toplamda 13 olgu olduğu varsayılmıştır.

Hastaların 5'i erkek, 8'i kadın ve yaş ortalaması 54 (28-76) idi.

13 hastadan altısı alt dudak kanseri, dördü dil kanseri, üçü ağız tabanı kanseri idi. Altı alt dudak kanserinin hepsi T<sub>2</sub> lezyonlar idi. Dört dil kanserinden ikisi T<sub>1</sub> diğer ikisi T<sub>2</sub> lezyon idi, üç ağız tabanı kanseri T<sub>2</sub> lezyona sahipti. 12 olguya 13 boyun diseksiyonu uygulandı. Bir ağız tabanı kanserinde orta hat lokalizasyonu nedeni ile aynı seansta bilateral selektif I-II-III seviyeleri boyun diseksiyonu uygulandı. 6 alt dudak kanseri olgusuna tek taraflı selektif I-II-III boyun diseksiyonu yapılmıştır. Dört dil kanserinden ikisine selektif I-II-III-IV ve frozen sonucu malign bildirilen iki hastaya da fonksiyonel boyun diseksiyonu ve 2 ağız tabanı kanseri olgusundan birine tek taraflı diğerine bilateral selektif I-II-III boyun diseksiyonu uygulanmıştır. Boyun diseksiyonu tipi N<sub>0</sub> boyuna yaklaşımda uyguladığımız klinik protokolüne uygun seçilmiştir. Olguların topluca bilgileri Tablo 1'de izlenmektedir.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda peroperatif sentinel lenf nodu saptandı. 11 olgu patolojik olarak N<sub>0</sub>, 2 dil kanseri olgusu ise patolojik olarak N pozitif olarak değerlendirildi.

Tüm boyun diseksiyonlarında (sentinel lenf nodları hesaba alınmazsa) minimum 2, maksimum 26, toplam 188, ortalama 14.46 lenf nodu ayıklanarak patolojik inceleme yapılmıştır. Bunlardan 6'sı malign olarak değerlendirilmiştir.

12 boyundan toplam 45 sentinel lenf nodu tespit edilerek eksiz edilmiştir. Her olguda minimum 2, maksimum 5 sentinel lenf nodu saptanmıştır, ortalama her vakada 3.46 sentinel lenf nodu saptanmıştır. Bu lenf nodlarından 22'si (%49) I. boyun seviyesinde, 15'i

(%33) II. boyun seviyesinde, 7'si (%16) III. boyun seviyesinde, biri (%2) IV. boyun seviyesinde saptanmıştır. Bu sentinel lenf nodlarından 4'ü malign olarak değerlendirilmiştir. Malign lenf nodlarından ikisi I. bölgede ikisi de II. boyun bölgesinde saptanmıştır. Serimizde okült metastaz oranı %15 olarak saptanmıştır ve sadece sentinel lenf nodu ve frozen kesit yöntemi kullanılarak tüm olgularda doğru evrelemeye ulaşmak mümkün olmuştur.

Olgu no	Cinsiyet	Yaş	Lokalizasyon	T evresi	Cerrahi Yaklaşım	BD seviyeleri	Frozen malign/ SLN sayısı	Parafin malign/ BD sonucu	Malign/ toplam LAP
1	E	33	Alt dudak	2	Wedge	I-II-III	0/3	0/12	0/15
2	E	64	Alt dudak	2	Abbe	I-II-III	0/5	0/2	0/7
3	B	76	Dil	1	Transoral	I-II-III-IV	0/3	0/26	0/29
4	B	28	Dil	1	Transoral	I-II-III-IV	0/3	0/14	0/17
5	B	76	Ağız tabanı	2	Pull-through	I-II-III	0/5	0/19	0/24
6	B	46	Ağız tabanı	2	Pull-through	I-II-III	0/3	0/5	0/8
7	B	46	Ağız tabanı	2	Pull-through	I-II-III	0/3	0/4	0/7
8	E	59	Dil	2	Pull-through	I-II-III-IV-V	3/5	2/23	5/28
9	B	50	Dil	2	Pull-through	I-II-III-IV-V	1/4	0/13	1/17
10	B	63	Alt dudak	2	Abbe	I-II-III	0/4	0/20	0/24
11	E	68	Alt dudak	2	Abbe	I-II-III	0/3	0/15	0/18
12	E	47	Alt dudak	2	Abbe	I-II-III	0/2	0/9	0/11
13	E	55	Alt dudak	2	Abbe	I-II-III	0/2	0/12	0/14

Tablo 1: Olguların dökümü

Hiçbir hastada yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç saptanmamıştır. Bir dil kanseri olgusunda sadece sentinel lenf nodlarında metastaz vardı, diğer olguda ise hem sentinel lenf nodunda hem de boyun piyesinde metastaz saptanmıştır. Bizim çalışmamızda negatif prediktif değer %100, pozitif prediktif değer %100, frozen sonucunun doğruluk oranı %100 olarak saptanmıştır (Tablo 2).

		SLN + frozen sonucu	
		Negatif	Pozitif
Boyunun histopatoloji sonucu	Pozitif	0	2
	Negatif	11	0

Tablo 2: SLNB yönteminin sonuçları

## TARTIŞMA

Baş boyun skuamöz hücreli karsinomlarının çoğunda olduğu gibi oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarında N<sub>0</sub> boyuna yaklaşım

halen tartışılmalı bir konudur. Bu tartışmanın nedeni bir taraftan tedavisiz bırakılan N<sub>0</sub> olgularda sık bölgesel nükslerin gelişmesi ve nüks durumunda kurtarma cerrahisinin yetersizliği, diğer taraftan rutin olarak tedavi edilen klinik N<sub>0</sub> olgularda gereksiz tedavi sonrası ek morbidite ve maliyet artışının olmasıdır (3). Bu durumda genel bir çözüm klinik N<sub>0</sub> olgular arasından patolojik N<sub>0</sub> olguların doğru bir şekilde seçilmesine olanak sağlayan muayene yöntemlerinin geliştirilmesidir (9). Şu ana kadar bu tür yöntem radyolojik tetkikler içerisinde aranmıştır. Fakat geliştirilen hiçbir radyolojik tetkik okült metastaz taramada yeterli sensitivite ve spesifite sağlamadığı için rutin tarama protokolleri içerisine girememiştir (6-7). Baş boyun kanserlerinde ideal okült metastaz tarama tetkikinden beklenen özelliklerinden en önemlisi negatif prediktif değerin yüksek olmasıdır. Bu değer tarama yöntemi ile negatif olarak değerlendirilen boyunda yanılma payını göstermektedir. Literatür verilerine göre bu değer tüm baş boyun kanserleri SLNB sonuçları beraber değerlendirildiğinde, ortalama %96 olarak bulunmuştur (10-11).

Bizim çalışmamızda olgu sayımız az olmakla birlikte, sentinel lenf nodu bulma oranı %100 saptanmıştır ki bu da kullandığımız sentinel lenf nodu tarama tekniğinin doğruluğunu desteklemektedir. Oral kavite ve orofarinks lezyonları için uygulanan SLNB prosedürlerinde literatür verilerine göre ortalama %97 sentinel lenf nodu saptama oranı tespit edilmiştir (12-16).

SLNB uyguladığımız 13 boyundan 2'sinde malign lenf nodu saptanmıştır. Yanlış negatif sonucu olan olgu olmadığı için negatif prediktif değer %100 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda bu değer %95'lerde saptanmıştır ki bizim sonuçlar da literatür verileri ile uyumludur (11).

Çalışmamızda yanlış pozitif sonucun olmaması pozitif prediktif değerin %100 olduğunu göstermektedir. Bu durum yanlış evrelendirme sonucu gereksiz tedaviden %100 olarak kaçınıldığını göstermektedir ve böylece ek morbiditeden ve masraf harcından hem hastayı, hem de sağlık sistemini kurtarmaktadır.

Baş boyun SLNB konusunda iki uluslararası konferans düzenlenmiştir. Birinci uluslararası konferansta (Glasgow, Mayıs 2002) 22 merkez 360 hastadaki SLNB deneyimini paylaşmıştır. Bu

hastaların 301'de (%95) sentinel lenf nodu bulunmuştur. Bu 301 olgudan 76'sı N pozitif, 225 ise N negatif saptanmıştır. SLNB yönteminin sensitivitesi %90 olarak belirtilmiştir. 10 vakadan az deneyimi olan merkezlerde SLNB prosedürünün sensitivite %57, 10 vakadan çok deneyimi olan merkezlerde sensitivite %94 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak SLNB'nin boyun evrelemede en az boyun diseksiyonu kadar etkili olduğu kabul edilmiştir (11).

İkinci Uluslararası Baş Boyun Mukozal Kanserlerinde SLNB Konferansı, Eylül 2003'te Zürih'te yapılmıştır. Bu konferansta 20 merkez 379 klinik N<sub>0</sub> boyunlu hasta üzerindeki deneyimi ile katılmıştır. Sentinel lenf nodu 366 (%97) hastada bulunabilmiştir. 366 hastadan 103 (%29) N pozitif olarak, 263 (%71) N negatif olarak tespit edilmiştir. 263 N negatif hastanın 11'inde (%4 yanlış negatif sonuç) kesin sonuç N pozitif olarak saptanmıştır. SLNB'nin negatif prediktif değeri %96 olarak bulunmuştur (11).

SLNB + frozen sonucu bizim çalışmamızda multiple metastazların tümünü yakalayamamıştır. Bu nedenle sentinel lenf nodu pozitif olan olgularda boyun diseksiyonunu genişletmek gereklidir. Biz T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> olgularda yüksek oranda metastaz ihtimali olduğu için onkolojik güvenliği açısından mutlak boyun diseksiyonu yapılmasını gerekli görmekteyiz. Bu nedenle SLNB yönteminin ancak T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> N<sub>0</sub> olgularında çalışmasını uygun gördüğümüzden, çalışmamıza sadece bu hasta grubunu dâhil ettik.

Sonuç olarak; oral kavite kanserlerinde SLNB boyun evrelemesi amacı ile kullanılabilir bir yöntemdir. Bu hali ile bu yöntemin oral kavite kanserlerinde boyun evrelemede kullanılabilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz, fakat rutin uygulanabilmesi için daha fazla hasta sayısı ile daha kapsamlı serilere gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

- Engin K, Erişen L. Baş Boyun Kanserleri. 2003 Güven Kitabevi 34, 235-271, 437-503.
- Nieuwenhuis EJC, Castelijns JA, Pijpers R, van den Brekel RH, Brakenhoff RH, van der Waal I, et al. Wait-and-see policy for the N<sub>0</sub> neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? Head Neck 2002; 24: 282-289.
- Pitman KT, Ferlito A, Devaney KO, Shaha AR, Rinaldo A. Sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer. Oral Oncol

2003; 39: 343-349.

4. Yuen AP, Wei WL, Wong SH. Critical appraisal of watchful waiting policy in the management of N<sub>2</sub> neck of advanced laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 742-745.

5. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau SK, Lam LK. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. *Head Neck* 1992; 14: 359-363.

6. Vogl T, Bisdas S. Lymph node staging. *Top Magn Reson Imaging*. 2007; 18: 303-316.

7. Altma MX, Henriquez AM, Zulueta L et al. Palpation and CT to evaluate the cervical adenopathies in the head and neck tumors. *Acta Otorinolaringol. Esp.* 2004; 55: 182-189

8. Matsuzuka T, Kano M, Ogawa H, Miura T, Tada Y, Matsui T, Yokoyama S, Suzuki Y et al. Sentinel node mapping for node positive oral cancer: potential to predict multiple metastasis. 2008; 118: 646-649.

9. William IW, Alfio F, Alessandra R et al. Management of the N<sub>2</sub> neck- reference or preference. *Oral oncology* 2006; 42: 115-122.

10. Chone CT, Magalhes RS, Etchehebere E, Camargo E, Altemani A, Crespo AN. Predictive value of sentinel node biopsy in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol.* 2008; 128: 920-924.

11. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, Steinert HC, MacDonald DG, Wittekind C. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:

919-924.

12. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ, Balch CM, Ross MI. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 6: 2253-2260.

13. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Gusterson B, Neville AM. Role of immunohistochemical detection of lymph node metastases in the management of breast cancer. *International Breast Cancer Study Group. Lancet* 1999; 354: 896-900.

14. Woolgar JA, Beirne JC, Vaughan ED, Lewis-Jones HG, Scott J, Brown JS. Correlation of histopathologic findings with clinical and radiologic assessments of cervical lymph-node metastases in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995; 24: 30-37.

15. Werner JA, Dunne AA, Brandt D, Ramaswamy A, Kulkens C, Lippert BM, et al. Studies on significance of sentinel lymphadenectomy in pharyngeal and laryngeal carcinoma. *Laryngorhinootologie* 1999; 78: 663-703.

16. Francisco JC, Frederick LK, William JG. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions; Contrast between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 2006; 116: 1-15.

17. Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camilleri IG, Bessent RG. The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 406-410.z

Abuzer Dirican  
Bülent Ünal  
Fatih Sümer  
Paşa Doğan  
Cemalettin Aydın  
Veysel Ersan  
Cüneyt Kayaalp

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi AD.  
Malatya Beydağı Devlet Hastanesi  
Genel Cerrahi Kliniği

## FİTOBEZOARA BAĞLI İNCE BARSAK OBSTRUKSİYONUNUN LAPAROSKOPIK TEDAVİSİ

Laparoscopic Treatment of Small Bowel Obstruction  
due to Phytobezoar

### ÖZET

**İ**nce barsak obstruksiyonunun tanı ve tedavisinde laparoskopinin kullanımı gittikçe artmaktadır. Fitobezoar ince barsak obstruksiyonunun nadir sebeplerinden biridir. Fitobezoara bağlı ince barsak obstruksiyonu olan hastaların laparoskopik tedavisinde fitobezoar fragmanite edilerek ileoçekal valden sağılır veya enterotomi yapılarak fitobezoar çıkarılır. Bu yazıda laparoskopik yöntemle tedavi edilen iki fitobezoara bağlı ince barsak obstruksiyon olgusu sunulmaktadır. İlk olguda laparoskopi esnasında jejunumda tespit edilen fitobezoar endoklinç ile ezilerek lümen içine bırakıldı. Literatürde ince barsaktaki fitobezoarın laparoskopik tedavisinde fragmantasyon sonrası çekuma sağma ve enterotomi dışında sadece fragmantasyonla tedavi edilen olguya rastlanmadı. İkinci olguda ise distal ileumdaki sert fitobezoar endoklinç ile fragmente edilemeyince 10 mm. lik trokar yeri genişletilerek bu barsak ansı dışarı alındı ve fitobezoar fragmente edilerek çekuma sağıldı. Laparoskopik tedavi seçilmiş fitobezoara bağlı ince barsak obstruksiyonlarının tedavisinde güvenle kullanılabilir.

### ABSTRACT

**L**aparoscopy is gaining increasing acceptance for diagnosis and treatment of selected cases of small bowel obstruction. Phytobezoars are one of the rare cause of small bowel obstruction. Phytobezoars are broken down and milked through the ileocecal valve or taken out with enterotomy in laparoscopic treatment of small bowel phytobezoar obstruction. We report two cases with small bowel obstruction due to phytobezoar who treated with laparoscopy. A jejunum located phytobezoar was determined during laparoscopy in first case and treated with only fragmentation of phytobezoar but not milking through the ileocecal valve. We did not meet any case of phytobezoar which treated with only fragmentation but not milking through the ileocecal valve in literature review. In second case; distal ileum located phytobezoar could not fragmented with endoclich and that ileum segment was taken out through enlarged

### Anahtar Sözcükler:

İntestinal obstruksiyon, Fitobezoar,  
Laparoskopi

### Key Words:

Intestinal obstruction,  
Phytobezoar, Laparoscopy.

### Yazışma Adresi:

Abuzer Dirican, M.D  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Turgut Özal Tıp Merkezi  
Genel Cerrahi Kliniği,  
Malatya, Turkey, 44315  
Tel: +90 422 3410660/3712  
Fax: +90 422 3410728  
E-mail: adirican@inonu.edu.tr

10 mm trocar insicion than phytobezoar fragmented and milked to cecum manually. Laparoscopy can be used confidently in treatment of selected small bowel obstruction due to phytobezoar.

## GİRİŞ

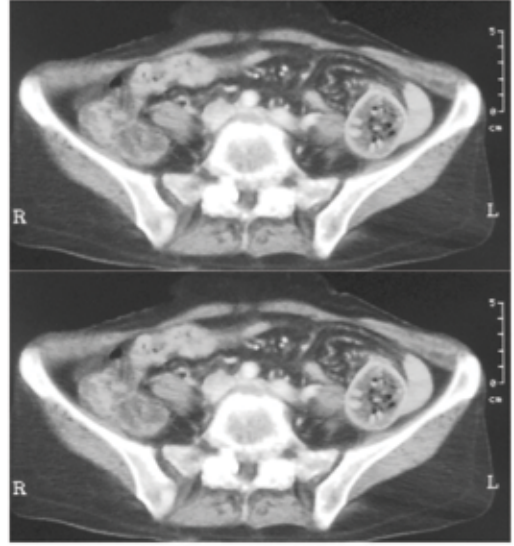
**B**ezoar gastrointestinal kanalda sebze ve meyve artıkları, saç ve diğer maddelerden oluşmuş yumru anlamına gelir. Bezoarlar içeriklerine göre fitobezoar, trikobezoar, laktobezoar şeklinde sınıflandırılır (1). En yaygın bezoar sebze ve meyve artıklarından oluşan fitobezoardır (2). Fitobezoar genelde midede oluşur, fazla lifli gıda alımı durumunda primer olarak ince barsakta da oluşabilir (3). Postgastrektomi sendromları içerisinde geç dönemde en sık karşılaşılan problemlerden biri fitobezoardır. Fitobezoar mekanik barsak obstruksiyonlarının yaygın olmayan bir sebebidir ve esas olarak daha önce mide operasyonu geçirmiş hastalarda görülür. İnce barsaktaki fitobezoarlar genellikle intestinal obstruksiyon bulguları verir ve cerrahi tedavisi mümkün olduğunca barsak lümenini açmadan fitobezoarın ezilerek lümen içinden atılmasının sağlanması veya enterotomi ile çıkarılması ile sağlanır. İlerleyen minimal invaziv cerrahi teknikleri ile ince barsak obstruksiyonlarının tanı ve tedavisinde laparoskopik giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Burada laparoskopik yöntemle tedavi edilen iki fitobezoara bağlı ince barsak obstruksiyon olgusu literatür verileri ışığında sunuldu.

### Olgu 1:

On sekiz yıl önce ülser nedeniyle subtotal gastrektomi yapılmış olan 61 yaşında erkek hasta bir haftadır karınağrısı ve üç gündür bulantı, kusma ve gaz-gaita çıkaramama şikâyetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde karın orta hat insizyon skarı ve karında hassasiyet dışında önemli bulgu yoktu. Çekilen direkt karın grafisinde proksimal ince barsak seviyesinde obstrüksiyon düşündürülen hava sıvı seviyeleri vardı. Abdominal ultrasonografi (USG) barsaklardaki gaz sebebiyle yeterince bulgu vermedi. Abdominal kontrastlı bilgisayarlı tomografide (BT) proksimal ince barsaklar seviyede bezoar tespit edildi (Resim 1).

Hastaya bezoara bağlı ince barsak obstrüksiyonu ön tanısıyla laparoskopik yaklaşım planlandı. Toplam üç trokar (10 mm, 5 mm ve 5 mm'lik) kullanıldı. Önce 10 mm'lik trokar açık teknik ile umblikus altından batına yerleştirildi. Batın içi 14 mmHg kadar CO<sup>2</sup> ile enfüle edilerek diagnostik laparoskopi yapıldı.

Bezoarın bulunduğu ince barsağın proksimali dilate, distali ise kollabe idi. Diğer iki 5 mm'lik trokarlar



Resim 1: Bezoarın bilgisayarlı tomografi görüntüleri: İnce barsakta bezoar görünümü.



Resim 2: Trokar yerleştirme yerleri. İlk trokar (umblikal) açık teknikle yerleştirildi

sağdan ve soldan umblikus hizasında rektus kasının lateralinden direkt gözlem altında batına girildi (Resim 2). Trietzden 30 cm distaldeki fitobezoar endoklinç ile ezilerek lümen içine bırakıldı. Bezoar kolona kadar lümen içinde takip edilmedi. Postoperatif ikinci gün gaz çıkışı, üçüncü gün gaita çıkışı oldu ve altıncı günde taburcu edildi. Hastanın 4 yıllık takibinde nüks görülmedi.

### Olgu 2

Yirmi yıl önce ülser nedeniyle mide operasyonu geçirmiş 65 yaşında erkek hasta dört günden beri devam eden karın ağrısı, bulantı, kusma ve gaz-gaita çıkaramama şikâyetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde karın orta hatta daha önceki ameliyatına ait göbüküstü insizyon skarı vardı. Palpasyonla karında hassasiyet dışında önemli bulgu yoktu. Çekilen direkt karın grafisinde proksimal ince barsak seviyesinde obstrüksiyon düşündürülen hava sıvı

seviyeleri vardı. USG'de barsaklar dilate idi ve barsaklar arasında hafif serbest sıvı vardı. Abdominal BT de ince barsaklarda bezoarla uyumlu görüntü tespit edildi.

Hastaya bezoara bağlı ince barsak obstrüksiyonu ön tanısıyla laparoskopik yaklaşım planlandı ilk hastada olduğu gibi üç trokar batına yerleştirildi ve batın içi 14 mmHg kadar CO<sup>2</sup> ile enuffle edilerek diagnostik laparoskopi yapıldı. İleoçekal valvin 25 cm proksimalinde fitobezoar vardı. Fitobezoar endoklinç ile fragmente edilemedi. 10 mm'lik trokarın girişi genişletildi, fitobezoar içeren ileum ansı batın dışına alındı. Bezoar elle fragmente edilerek çekuma sağıldı. Ardından batın ve trokar girişleri kapatıldı (Resim 3).

Postoperatif ikinci gün gaz ve gaita çıkışı ve üçüncü günde taburcu edildi. Hastanın takibinde nüks görülmedi.

### TARTIŞMA

**F**itobezoar ince barsak obstrüksiyonunun nadir sebeplerinden biridir ve ameliyat öncesi tanı koymak zordur. Fitobezoarlar en sık daha önce mide operasyonu geçirmiş ve mide boşalım problemi yaşayan insanlarda oluşur (4). Mide cerrahisi sonrası bezoar oluşum insidansı %5 ile %12 arasında bildirilmiştir (5). Diyabete bağlı nöropati, miyotonik distrofi, hipotiroidi gibi gastrik staza yolaçan hastalıklarda da midede bezoar görülür. Bezoar oluşumuna katkıda bulunan diğer az çiğneme, hızlı yeme ve azalmış pilor fonksiyonudur (6). Preoperatif tanıda şüphecilik çok önemlidir.



Resim 3: Batın ve trokar giriş yerlerinin kapatıldıktan sonraki görünümü.

Tıkanıklığın kısmi veya tam olmasına göre belirtiler ortaya çıkar. Başlıca bulantı, kusma, karın ağrısı, konstipasyon, karında şişlik gibi semptomlar ortaya çıkar (7). Bizim olgularımızda olduğu gibi düz karın grafisi fitobezoar tanısında yetersiz olabilir. Genellikle ileus hali de olan bu hastalarda USG ile optimal değerlendirme yapılamadığı için, BT intraluminal bezoar tanısı için tercih edilecek yöntem olmaktadır (8). Bizim olgularımızda da bezoar tanısı BT ile konulmuştu.

İntestinal fitobezoarların tedavisinde amaç; fitobezoarın cerrahi veya cerrahi dışı yöntemlerle ortadan kaldırılması ve tekrarın önlenmesidir. Literatürde seçilmiş ve tam obstrüksiyon yapmamış olgularda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (9). Ancak ileus ve bezoar varlığında konservatif tedavinin başarı şansı azdır ve strangülasyonu önlemek için erken cerrahi önerilir. Cerrahi tedavi seçenekleri; enterotomi yapılarak fitobezoarın çıkarılması, sertleşmemiş fitobezoar varlığında barsağı açmadan ileoçekal valve kadar fitobezoarın fragmente edilerek sağılması ve barsak duvarı beslenmesinin bozulduğu olgularda fitobezoar içeren kısmi barsak rezeksiyonu ve uç-uç anastamozdur (10).

Son yıllarda bezoara bağlı ince barsak tıkanıklığının laparoskopik yaklaşımla veya laparoskopi yardımıyla tedavisine yönelik yayınlar vardır (11,12). Kwok ve arkadaşlarının bir yazısında tecrübeli ellerde bezoara bağlı ince barsak tıkanıklıklarında laparoskopik yaklaşımın postoperatif sonuçlar açısından açık cerrahiye göre daha iyi olduğu belirtilmiştir. Bu yaklaşımda bezoarın fragmente edilerek ileoçekal valve kadar sağılması önerilmektedir. Bazen fitobezoar fragmente edilemeyecek kadar sert olabilir. Bu durumda laparoskopik olarak enterotomi yaparak bezoarı çıkarmak da mümkündür (13). Biz ilk hastamızda proksimal jejunumdaki fitobezoarı laparoskopik olarak endoklinç ile fragmente ettikten sonra ileoçekal valve kadar sağlamadık. Çünkü barsak ansları arasında yapışıklıklar vardı ve uzun bir ans boyunca sağlamak gerekiyordu. Bu hem zaman alıcı hem de barsak yaralanmasına sebep olabilir diye düşündük. Postoperatif gaz çıkışını takiben oral beslemeye başladık ve postoperatif dördüncü günde hasta gaita çıkardı. Literatür incelememizde bu tür bir tedavi yaklaşımı tespit etmedik.

Ganpathi ve arkadaşları mekanik barsak obstrüksiyonu tanısıyla yatırdıkları hastada diagnostik laparoskopi yaparak terminal ileumda



saptadıkları bezoarı mini laparotomi yaparak çıkarmışlardır (14). Biz ikinci hastamızda terminal ileumdaki bezoarın çok sert olması ve endoklinç ile parçalanamaması sebebiyle mini laparotomi yaptık. Elle fregmantasyonu takiben ileoçekal velve çok uzak olmadığından çekuma sağma işlemi yapıldı. Bazen mini laparotomi ile dışarı alınan barsak ansındaki fitobezoar elle fragmente edilemeyecek kadar sert olabilir. Bu durumda bezoarı enterotomi ile çıkarmak gerekebilir.

Sonuç olarak; laparoskopik tedavi, seçilmiş fitobezoara bağlı ince barsak obstruksiyonlarının tedavisinde güvenle kullanılabilir.

### KAYNAKLAR

1. Andrus CH, Ponsky JL. Bezoars: Clasification, patophysiology, and treatment. *Am J Gastroenterol* 1988;83:476-478.
2. Bryne WJ. Foreign bodies bezoars, and caustic ingestion. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1994; 4: 99-119
3. Verstanding AG, Klin B, Bloom RA, Hadas I, Libson E. Small Bowel phytobezoars: detection with radiology. 1989;172:705-7.
4. Ever MB. Small Intestine. In: Townsend CM, Bauehamp RD, Evers MB, Mattox KL, eds. *Sabiston Textbook of Surgery*. 18th ed. Philadelphia:Saunders Elsevier, 2008. p1276-1332.
5. Cifuentes J, Robles L, Parrilla P. Gastric surgery and bezoars. *Dig Dis Sci* 1992;37: 1694-1696.
6. Goldstein SS, Levis JH, Rothstein R. Intestinal obstruction due to bezoars. *Am J Gastroenterol.* 1984; 79: 313-8.
7. Ho TW, Koh DC. Small bowel obstruction secondary to bezoar impaction: a diagnostic dilemma. *World J Surg* 2007; 31: 1072-1078
8. Ripolles T, Garcia-Aguayo J, Martinez MJ, Gil P. Gastrointestinal bezoars: Sonographic and CT charecteristics. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 177: 65-9
9. Walker-Renard P. Update on the medicinal management of phytobezoars. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1663-6
10. Escamilla C, Robles-Campos R, Parilla-Paricia et al. Intestinal obstruction and bezoars. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 285-288
11. Yau KK, Siu WT, Law BK, et al. Laparoscopic approach compared with conventional open approach for bezoar-induced small bowel obstruction. *Arch Surg* 2005; 140: 972-75
12. Kan JY, Huang TJ, Heish TS. Laparoscopic assisted management of jejeunal bezoar obstruction. *Surg Laparosc Endosc Percutan Teach.* 2005; 15: 297-8.
13. Ettinger J de M, Reis JS, Souza E, et al. Laparoscopic management of intestinal obstruction due to phytobezoar. *JSLs.* 2007; 11: 167-171
14. Ganpathi IS, Cheah WK. Laparoscopic assisted management of small bowel obstruction due to phytobezoar. *Surg Laparosc Endosc Teach* 2005; 15: 30-32

Ferit Soylu,  
Şadiye Yılmaz,  
Fatih Gündoğdu,  
Didem Öztürk,  
S.B. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

## MALİNG SQUAMÖZ DİFERANSİYASYON GÖSTEREN OVERİN MATÜR KİSTİK TERATOMU

Malign squamous differentiation with ovarian  
mature cystic teratoma

### Anahtar Sözcükler:

Teratom, Malign,  
transformasyon,  
Squamöz diferansiyasyon

### Key Words:

Teratoma, Malignant,  
transformation,  
Squamous differentiation.

### ÖZET

**M**atür kistik teratom, over teratomlarının en sık olanıdır ve aynı zamanda germ hücrelerinden en sık köken alan tümördür. Malign değişim matür kistik teratomların alışılmadık bir komplikasyonudur ve olguların %1-2'sinde görülür. Matür kistik teratomda bulunan dokular herhangi bir malign değişim gösterebilir. Biz malign squamöz diferansiyasyonu gösteren overin matür kistik teratomu olgusunu sunuyoruz. 50 yaşında postmenopozal dönemde olan hasta fizik ve radyolojik inceleme sonrası matür kistik teratom tanısı aldı. Laparotomi sırasında çıkarılan kistin frozen incelemesi malign olarak geldi. Bunun üzerine hastaya TAH+BSO+OMENTEKTOMİ+ APPEKDEKTOMİ + BATIN ASPİRASYONU uygulandı. Patoloji sonucu malign squamöz diferansiyasyon gösteren matür kistik teratom olarak geldi.

### ABSTRACT

**M**ature cystic teratoma is the most prevalent form of ovarian teratomas and the most common germ cell tumor. Malign transformation is an unusual complication of mature cystic teratomas and accounts for 1-2 %. All tissues forming the mature cystic teratoma may show malignant transformation. We present a patient with a MCTO (Mature cystic teratoma of the ovary) where malignant transformation is differentiated squamous carcinoma. A 50 year old , postmenopausal patient was diagnosed to have mature cystic teratoma after physically and radiological examination .The frozen section of the cystic material excised during laparotomy was diagnosed to be malignant. After this, intra abdominal aspiration sampling was made for cytologic assesment , Total abdominal hysterectomy and bilateral salpyngoferectomy, omentectomy and appendectomy was applied.

The pathology result was mature cystic teratoma showing malignant squamous differentiation.

Yazışma Adresi:  
Şadiye Yılmaz  
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği  
Tel:0533 4124484

## GİRİŞ

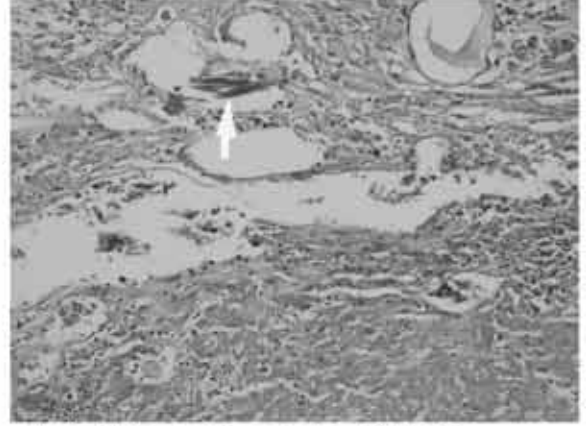
Over teratomları en sık gözlenen germ hücreli tümörlerdir. Overin tüm germ hücreli tümörlerinin %15-20'si teratomlardır. Teratomlar her üç germ hücre tabakasından köken almakta ve matür yada immatür hücre içerip içermemelerine göre bir çok alt tipleri bulunmaktadır. Bunlar başlıca matür teratom (MT), immatür teratom (İT) ve monodermal teratomlardır. Bunlardan dermoid kist olarak da adlandırılan ve klinik ve radyolojik bulguları iyi bilinen "matür kistik teratom" en sık karşılaşılan teratomdur (1-2).

Matür (benign) teratomlar (dermoid kist) %10-15 bilateraldir. Prepubertal en sık görülen over tümörüdür. 20-40 yaş arasında sıktır. Gebelikte en sık rastlanan over tümörüdür. Teratom yalnız ektodermal doku içeriyorsa dermoid kist denir. Malign formu genellikle epidermoid karsinomdur. Nadiren adeno ca, sarkom, tiroid ca, karsinom, malign melanom olabilir. Dermoid kist primordiyal germ hücre kökenlidir. Dermoid kistin bir köşesinde her üç germ yaprağını içeren bir çekirdek bulunur. Buna Rokitansky nodülü, meme veya insüler çıkıntı denir. Yeterince tiroid dokusu içeren dermoid kist, hipertiroidiye yol açabilir. Buna struma ovarii denir (%5), genellikle maligndir. Kist içeriği hiperallerjen olduğundan kist duvarında yabancı cisim tipi dev hücre bulunur. Sıvı batına açılırsa kimyasal peritonite yol açar. Dermoid kistte nadiren karsinoid tümöre bağlı karsinoid sendrom oluşabilir (serotonin



Resim 1. Tümör dokusu

salgısı). Teratomlar %15 torsiyone olur. Bu tümörler epidermisle sınırlı kist ve adneks dokusu içeren kistik ve küçük hücrelerden oluşur. Kistler saç, sebace

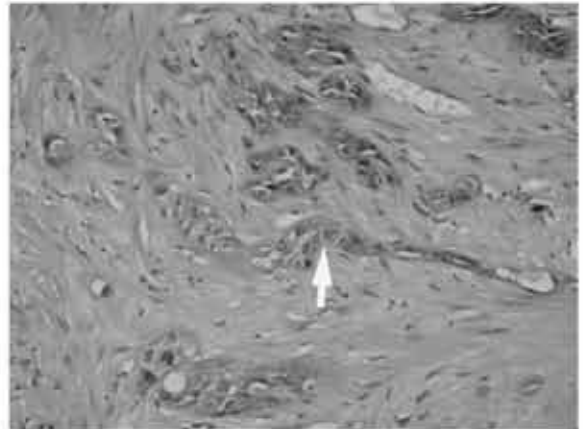


Resim 2. Teratom içerisinde kıl follikülü

materyal ve diş içerebilir. Kist duvarı diferansiye kemik, kırık, kas, tiroid follikülü ve diğer dokulardan oluşabilir.

İmmatür (malign) teratomlar nadir tümörlerdir. Sıklıkla adölesan ve genç kadınlarda görülür. Bu tümörün tipleri çoğu maligndir, hızlı büyür, geniş metastaz yapar. Sıklıkla nekroz ve hemoraji alanları içeren büyük solid tümörlerdir. Mikroskopik olarak üç germ yaprağından embriyonik hücreler içerir. İmmatür elemanlar kemik, kırık, epitel, kas, sinir ve diğer dokulara diferansiye olabilir. Bu tümörler nöroepitel varlığına, değişik doku elemanlarının immatüritesine bağlı olarak grade I-III olarak sınıflandırılırlar.

Monodermal Teratomları oluşturan hücreler tek germ yaprağından köken alır. Örnekleri matür tiroid dokusu içeren struma ovarii ve over karsinoididir.



Resim 3. Tümörün büyük büyütmede görünümü

**Olgu:**

Olgumuz 50 yaşında G3P3. 7 aydır adet görmeyen hastanın yaklaşık 1 aydır olan kasık ağrısı mevcuttu. Hastanın 28/12/07 tarihinde yapılan ultrasonografisinde suprapubik bölgede mesane komşuluğunda 107X80 mm kistik özellikte konturları düzgün kitle saptanmış. Hastanın çekilen batın tomografisinde sağ ovarian lojda mesaneye sağ ve önden bası yapan semisolid kitle (9X6 cm) saptanmıştı. Hastanın CA 125 değeri 33,5 IU/ml CA19-9 değeri 766 IU/ml CA 15-3 değeri 88,1 IU/ml CEA değeri 5,51 IU/ml AFP değeri 1,1 IU/ml olarak saptandı. Hastaya 18/01/2008 tarihinde laparotomi uygulandı. Operasyon sırasında çıkarılan adneksial kitle frozena gönderildi. Frozen sonucunun malign gelmesi üzerine hastaya : T A H + B S O + O M E N T E K T O M İ + APPENDEKTOMİ + BATIN ASPİRASYONU uygulandı. Hastanın patoloji sonucu; batın sitolojisi benign, sol over malign transformasyon gösteren matür kistik teratom, olağan sınırlarda sol tuba, özellik göstermeyen sağ adneks, kronik servisit, postküratif endometrium, özellik göstermeyen omental doku, lenfoid doku hiperplazisi içeren appendiks olarak rapor edildi. Hasta 06/02/2008'de Onkoloji konseyinde değerlendirildi ve Medikal onkoloji tarafından kemoterapi açısından değerlendirilmesi kararlaştırıldı.

**TARTIŞMA**

**T**eratoma, overin germ hücreli tümörleri arasında en sık görülen gruptur. Malign transformasyon oranı çok düşüktür (%1-2). Malign transformasyon genelde, postmenopozal kadınlarda, diğer gruplara göre daha sık görülür (4). Dermoid kistlerin devamlı büyümeleri ve rüptür, torsiyon, infeksiyon ve malign veya malign olmayan dejenerasyonları cerrahi tedavideki en önemli sebeplerdir (4,5,6). Günümüzde teratomlar kolaylıkla erken evrelerde saptanabilmektedir. Özellikle transvaginal sonografi bu konuda en önemli tanısal araçtır. Yine BT veya MRI'da önemli katkılar sağlamaktadır. Ancak sadece sonografi ile malign transformasyon saptanamamaktadır. Transvaginal ultrasonografi, ovarian neoplazmların identifikasyonunda yüksek bir sensitiviteye sahiptir. Transvaginal ultrasonografi ile dermoid kist tanı ve tedavide önemli ilerlemeler sağlanmıştır (3). Dermoid kistin ultrasonografik görüntüsü içerdiği yağ partiküllerine bağlı olarak patognomiktir. Non-homojen kitle ile birlikte hipokoik ve hiperekoik

alanlar veya homojen hiperekoik düzgün kapsüllü kitle şeklinde karşımıza çıkar (4). Dermoid kistin ayırıcı tanısında; epidermoid kist, enterik kist, rektal duplikasyon kisti, kistik sakrokoksigeal teratom, anterior sakral meningesel, nekrotik rektal leiomyosarkom, ekstraperitoneal adenomüsinözis, pyojenik abseler, nörojenik kist ve nekrotik sakral kordoma düşünülebilir. Bu tarz tümörlerin düşük olasılıkla da olsa malign transformasyon gösterebilecekleri pre-operatif olarak düşünülmeli ve uygun hazırlık sonrası hasta operasyona alınmalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Koulos JP, Hoffman JS, Steinhoff MM. Immature teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 34:46-49, 1989.
2. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR, Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10- year review. *Obstet Gynecol* 74:921-926, 1989
3. Dahan H, Arrive L, Wendum D, et al. Retrorectal developmental cysts in adults: clinical and radiologic-histopathologic review, differential diagnosis and treatment. *Radiographics* 2001; 21: 575-584.
4. Mortange, G., Ditto, A. La Marca A., Trotta, V., De Leo V.: Surgical treatment of Quarian der-moid, cysts. *Eur. J. Obstet. Gynecol Reprod. Biol:* Oct 81 (1), 47-50, 1988.ü
5. Mecke, H., Savvas, V. : Laparoscopic surgery of dermoid cyst-intraoperative spillage and compli-cations. *Eur. J. Obstet. Gynecol Reprod. Biol.* May 96 (1), 80-4, 2001
6. Ferrari, M.M., Mezzopane, R., Bulfoni, A., Grijuela, B., Carminiti, R., Ferrazzi, E., Pardi, G.: Surgical treatment of ovarian dermoid cysts : A comparison between laparoscopic and vaginal removal *Eur. J. Obstet. Gynecol. reprod. Biol.* Jul (1), 109 (1), 88-91, 2003.

Meltem ÇAKMAK  
Yücel KARAMAN  
Ergin ALAYGUT

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Kliniği

## SPİNAL ANESTEZİ SIRASINDA ASİSTOLİ: VAZOVAGAL SENKOPLA İLİŞKİSİ

Asystole During Spinal Anaesthesia: Relationship With  
Vasovagal Syncope

### Anahtar Sözcükler:

Spinal anestezi, asistoli,  
vazovagal senkop.

### Key Words:

Spinal anaesthesia,  
asystole, vasovagal syncope.

### ÖZET

**A**nestezi sırasında anksiyete, ağrı ve korkuyla tetiklenen vazovagal refleksi, ciddi kardiyovasküler depresyona, nadir durumlarda da kardiyak arreste neden olabilir. Bu olgu sunumunda, spinal anestezi girişimi sırasında gelişen, intravenöz atropin ve supin pozisyonla tedavi edilen bradikardi ve asistolik kardiyak arrest olgusu tartışılmıştır. 36 yaşında, bacakta varis nedeniyle operasyon planlanan erkek hastanın herhangi bir sistemik hastalık öyküsü yoktu. Preoperatif laboratuvar değerleri ve elektrokardiyografisi (EKG) normal sınırlarda idi. Hastada oturur pozisyonda yapılan spinal anestezi girişimi sırasında bradikardi, ardından senkop ve asistoli gelişti. 15 sn süren asistoli, supin pozisyon ve atropin uygulanmasıyla normal sinüs ritmine döndü. Asistoliye bağlı herhangi bir sekel görülmeyen hasta 1 gün sonra taburcu edildi.

### SUMMARY

**V**asovagal reflexes can be triggered by anxiety, fear or pain during spinal anaesthesia may cause severe vascular depression or cardiac arrest in rare occasions. In this case report we aimed to discuss a patient presenting with bradycardia and asystolic cardiac arrest during spinal anaesthesia procedure managed by administration of intravenous atropine and turning back to supine position. A 36 years old man was taken to operation of varicose veins on his leg. The patient had no history of any systemic disease and his preoperative blood test and electrocardiography (ECG) were assessed in normal ranges. During the spinal anaesthesia procedure which was attempted in sitting position, bradycardia occurred followed by syncope and asystole. The patient was turned back to supine position and treated with atropine and asystole took 15 seconds replaced by sinus rhythm. The patient was discharged from hospital day after without any sequelae.

### Yazışma Adresi:

Meltem Çakmak  
meltemdenn@yahoo.com  
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği  
0232 4696969-3662

**ÖZET**

**A**nestezi sırasında anksiyete, ağrı ve korkuyla tetiklenen vazovagal refleksler, ciddi kardiyovasküler depresyona, nadir durumlarda da kardiyak arreste neden olabilir. Bu olgu sunumunda, spinal anestezi girişimi sırasında gelişen, intravenöz atropin ve supin pozisyonla tedavi edilen bradikardi ve asistolik kardiyak arrest olgusu tartışılmıştır. 36 yaşında, bacakta varis nedeniyle operasyon planlanan erkek hastanın herhangi bir sistemik hastalık öyküsü yoktu. Preoperatif laboratuvar değerleri ve elektrokardiyografisi (EKG) normal sınırlarda idi. Hastada oturur pozisyonda yapılan spinal anestezi girişimi sırasında bradikardi, ardından senkop ve asistoli gelişti. 15 sn süren asistoli, supin pozisyon ve atropin uygulanmasıyla normal sinüs ritmine döndü. Asistoliye bağlı herhangi bir sekel görülmeden hasta 1 gün sonra taburcu edildi.

**SUMMARY**

**V**asovagal reflexes can be triggered by anxiety, fear or pain during spinal anaesthesia may cause severe vascular depression or cardiac arrest in rare occasions. In this case report we aimed to discuss a patient presenting with bradycardia and asystolic cardiac arrest during spinal anaesthesia procedure managed by administration of intravenous atropine and turning back to supine position. A 36 years old man was taken to operation of varicose veins on his leg. The patient had no history of any systemic disease and his preoperative blood test and electrocardiography (ECG) were assessed in normal ranges. During the spinal anaesthesia procedure which was attempted in sitting position, bradycardia occurred followed by syncope and asystole. The patient was turned back to supine position and treated with atropine and asystole took 15 seconds replaced by sinus rhythm. The patient was discharged from hospital day after without any sequelae.

**GİRİŞ**

**V**azovagal senkop, primer kardiyak disfonksiyondan çok, nöral mekanizmaların rol aldığı, arteriyel basıncın düşmesine bağlı beyin kan akımının bozulmasıyla ortaya çıkan geçici

bilinç kaybıdır. Anksiyete, ağrı, korku veya venöz dönüşün azaldığı ortostatik durumlarla tetiklenebilir. Günlük yaşamda en sık kişi ayakta dururken görülse de, anestezi bu durum ile anestezi uygulaması sırasında karşılaşma olasılığı daha fazla gibi görünmektedir (1). Vagal refleksler sıklıkla bradikardi şeklinde semptom verir, buna bağlı kardiyak arrest ise nadir görülen bir durumdur. Aşağıda, spinal anestezi girişimi sırasında meydana gelen ve vazovagal refleksle ilgili olduğu düşünülen bir kardiyak arrest olgusu tartışılmıştır.

**OLGU SUNUMU**

**S**ağ bacağındaki variköz venler nedeniyle operasyon planlanan ve herhangi bir sistemik hastalık öyküsü olmayan 36 yaşında erkek hastanın, operasyon öncesi rutin laboratuvar değerleri normal sınırlarda olup EKG tetkiki (elektrokardiyografi) normal sinüs ritmine, normal QT ve QT aralıklarına sahip ve herhangi bir aritmi ya da iskemi bulgusu içermemekteydi. İki yönlü akciğer grafisinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Hasta operasyon salonuna alındıktan sonra monitörize edildi. EKG normal sinüs ritminde gözlemlendi, kalp atım hızı (KAH) 82/dk, noninvaziv kan basıncı (NİKB) değeri 117/70 mmHg, oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) % 99 olarak ölçüldü. 18 G branül ile sol el sırtından damaryolu açılarak 500 cc kristaloid solüsyonu verildi, daha sonra spinal anestezi uygulanmak üzere monitörize halde hasta oturur pozisyona alındı. 25 G spinal iğne ile cilt ve cilt altı dokuları geçildiği sırada hasta kendisini kötü hissettiğini belirtti, aynı anda EKG de bradikardi görüldü (KAH=30/dk). Hemen işlem sonlandırıldı, 1 mg atropin intravenöz verilirken hastada bilinç kaybı gelişti ve EKG de sinüs arresti görüldü. Aynı anda SpO<sub>2</sub> dalgaları da bozulan hasta supin pozisyona alındı ve 100 % oksijen 4 L/ dk. maske ile solutuldu ve kardiyak kompresyona başlanmadan (10-15 sn içinde) hastanın kalp ritmi tekrar sinüs ritmine döndü (KAH=96/dk, NİKB=92/46 mmHg, spO<sub>2</sub> %99), karotis nabızı palpe edildi ve spontan solunumu başlayan hastanın yaklaşık 1 dk içinde bilinci açıldı. Hastayla kooperasyon kuruldu. Hasta göğüs ağrısı, dispne, bulantı, tinnitus veya parestezi gibi herhangi bir yakınma tariflemeydi. Operasyon cerrahi ekip tarafından ileri bir tarihe ertelendi. Hasta 24 saat yoğun bakımda izlendikten sonra klinik ve laboratuvar bulgularında bir patoloji olmaksızın taburcu edildi.

## TARTIŞMA

**A**nestezi indüksiyonu sırasında vazovagal senkop (VVS) anestezi için beklenmeyen bir durum değildir (2,3). VVS sıklıkla emosyonel stres ve anksiyete ile tetiklenen parasempatik tonus artışı ile ortaya çıkar. Artmış parasempatik aktivite venöz dilatasyona, kardiyak debi ve kontraktilitenin azalmasına, sonuç olarak da bradikardi ve hipotansiyona neden olur. Bu da beyin kan akımını azaltarak senkopla sonuçlanır. Bununla birlikte senkopu izleyen kardiyak arrest nadir görülür. Literatürlerde dental girişimler, minör cerrahi işlemler için yapılan nöroaksiyel anestezi uygulamaları, lokal anestezi altında yapılan bazı girişimlerde ve damaryolu açılması sırasında vazovagal reflekse bağlı olabileceği düşünülen kardiyak arrest olguları vardır (2,4,5). Bu olguların çoğu önceden bilinen kardiyak hastalık öyküsü olmayan sağlıklı yetişkinlerdir. Bu hastada önceden bilinen bir kardiyak hastalık öyküsü olmaması, emosyonel stres ve spinal anestezinin oturur pozisyonda yapılması VVS ve buna bağlı kardiyak arrest olasılığını güçlendirmektedir. VVS'un altta yatan kardiyak bir patolojiden çok nöronal mekanizmalarla oluştuğu bilinmektedir (6). VVS'un tedavisi intravenöz sıvıların yüklenmesi, vagolitikler ve/veya efedrin ve trendelenburg pozisyonun hızla uygulanmasını kapsar (7,8). Bizim hastamız da atropin ve supin pozisyona getirme ile tedavi edilmiştir. Bu durumda trendelenburg pozisyonu daha doğru olabilirdi, ancak hasta ilk etapta olası bir kardiyak resusitasyon için supin pozisyonda

tutulmuştur. Hastaya oksijen desteği sağlandıktan sonra kardiyak kompresyona başlamak için geçen süre içinde normal kardiyak ritim dönmüş ve ardından hastanın bilinci açılmıştır.

Hastada rejyonal anestezinin oturur pozisyonda yapılmasının, vazovagal etkilerin ortaya çıkmasında önemli bir rolü olabilir. Oturur pozisyonda spinal anestezi uygulaması sırasında senkop ve kardiyak arrest tanımlanmıştır (9). Ancak buna alternatif olabilecek lateral dekubit pozisyonu ve VVS'u önleyebilirliği ileri bir araştırma konusu olabilir.

Operasyon odasında anksiyetenin VVS'un ortaya çıkışında major bir faktör olduğu düşünülmektedir (10). Hastada anksiyolitikle premedikasyonun yapılmamış olması da bu duruma katkıda bulunmuş olabilir.

Bu olgu ayrıca anestezi odasında EKG monitörizasyonunun önemini de vurgulamaktadır. Genel durumu, yaşı ve American Society of Anesthesiologists (ASA) sınıflandırmasına bakılmaksızın hastaya herhangi bir girişimde bulunmadan önce EKG monitörizasyonunun yapılması, benzer durumlarda bradikardi ve kardiyak arrestin erken tanınıp müdahale edilmesini sağlayabilir.

VVS'un önleminde uygun bir sistemik yaklaşım gereklidir. Daha önceden VVS düşündüren senkop öyküsü olan hastalar özel dikkat gerektirir. Bu tip hastalara preoperatif dönemde oral sedatif uygulanması, operasyon salonunda öncelikle monitörizasyon sağlandıktan sonra girişimde bulunulması, damar yolu açılması gibi ağırlı işlemlerden önce lokal anestetik kremlerle yüzey

## YAZARLARIN DİKKATİNE

1. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel Araştırmaları Tesvik Derneği'nin süreli yayın organıdır. Dergide: Temel ya da uygulamalı tıp dallarında, deneysel ve klinik araştırma, olgu sunumu, editöre mektuplar ve konu hakkında deneyim sahibi yazarlarca hazırlanmış derlemeler yayınlanır.
2. Metin uzunluğu kaynaklar dahil, deneysel ve klinik araştırmalar için 10, olgu sunumları için 8, derlemeler için 12, editöre mektup için 1 sayfayı geçmemelidir.
3. Metin, A4 kağıda kenarlarından 2.5 cm boşluk bırakılarak Microsoft Word ile 12 punto ve 1.5 satır aralıklı olarak yazılmalı, şema, fotoğraf, tablo ve şekiller dahil olmak üzere 2 nüsha ve yazının bulunduğu cd ile birlikte gönderilmelidir. Cd'nin üzerinde makalenin, yazarın, dosyanın adı bulunmalıdır.
4. Makalenin ilk sayfası kapak sayfası şeklinde düzenlenmeli, bu sayfaya en üstte büyük harflerle makalenin başlığı, onun altına parantez içinde küçük harflerle makalenin İngilizce adı, daha aşağıya çalışmayı yapanların ad ve soyadları ile halen görevli oldukları ve çalışmayı hazırladıkları yer yazılmalıdır. Yazar sayısı altıyı geçmemelidir. Makalenin başlığı metindeki bilginin özelliklerini tanıtıcı nitelikte ve kısa olmalıdır. Çalışmayı yapanların ad ve soyadları, doktor ünvanı ile yazılmalı ve aşağıdaki açıklamalarda akademik ünvan ve görevleri belirtilmelidir. Sayfanın en altında dergiyle yazar arasındaki haberleşmede kullanılacak adres (varsa cep tel. ve e-mail) yer almalıdır. Makale: Yukarıda özellikleri belirtilen kapak sayfası yazıldıktan sonra, ikinci sayfadan başlanarak kesintisiz olarak özet, İngilizce özet, giriş ve amaç, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve kaynaklar olmak üzere yedi bölüm halinde yazılmalıdır.
5. **Özet:** Biri Türkçe, diğeri İngilizce olmak üzere 150 kelimeyi geçmeyecek şekilde yazılmalıdır. Çalışmanın amacı, kullanılan gereç ve yöntemler, önemli bulgular ile sonuç belirtilmelidir. Türkçe özetin sonuna Türkçe, İngilizce özetin sonuna İngilizce olmak üzere en çok beş adet anahtar kelime yazılır.
6. **Giriş ve Amaç:** Bu bölümde çalışmanın amacı literatür bilgisine ve gözlemlere dayanarak açıklanır. Elde edilecek sonuçların ne derece yararlı olacağı anlatılır.
7. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya konu olan gereç ve yöntemler detaylı olarak açıklanır. İstatistiksel değerlendirmelerin hangi testlerle yapıldığı belirtilir.
8. **Bulgular:** Çalışmanın orijinal bulguları ön planda olmak üzere istatistiksel önemleri belirtilerek yazılır.
9. **Olgu sunumları:** Olgu sunumlarında gereç ve yöntem ile bulgular bölümlerinin yerini olgu özeti almaktadır. Bu tür yazılarda yazı planı: başlık sayfasının arkasından Türkçe özet, İngilizce özet, giriş ve amaç, olgu özeti, tartışma ve kaynaklar şeklinde olmalıdır.
10. **Tartışma ve sonuç:** Bulgular başka araştırmacıların bulguları ile karşılaştırılmalı, farklar mümkünse nedenleri ile belirtilmeli ve tümü gerek teorik, gerekse pratik yönden tartışılmalıdır.

**11.Şekil, resim ve grafikler:** Resimlerin arkalarına yumuşak kurşun kalem ile sıraları ve yazının başlığı yazılarak gönderilmelidir. Resim alt yazıları ayrı bir

sayfaya yazılarak metne eklenmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği açık şekilde belirtilmelidir. Klişesi yapılacak grafik, şema ve kimyasal formül gibi şekillerin çini mürekkebi ile aydinger veya beyaz resim kağıdına çizilmiş, fotoğrafların parlak kağıda kontrastlı olarak basılmış olmaları gerekir. Renkli resim ve şekiller masrafı yazar tarafından ödenmek şartı ile basılabilir.

**12.Kaynaklar:** Metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve her cümlelerin sonunda parantez içerisinde belirtilmelidir. Metinde numarası geçmeyen kaynak yazılmamalıdır. Yazar sayısı beşten fazla olan makalelerde, ilk beş yazarın adından sonra İngilizce yayınlar için "et al.", Türkçe yayınlar için "ve ark." ibaresi konulur.

### Örnekler

#### Makale için örnek

1. Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. Radiology 1983; 148: 799-802.

#### Kitap için örnek

1. Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman VA. Eds. Pathologic physiology: Mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-471.

**13. Ayrı Baskı:** Her makale için 50 adet ayrı baskı ücreti karşılığında sağlanabilir.

**14.Haberleşme:** Dergi ile yazarlar arasında gerekli haberleşme aksi belirtilmedikçe ilk isim ile yapılacaktır. Yazıların dergiye sunuluşu sırasında haberleşmeden sorumlu yazar; ayrı baskı talebini yazının sadece dergimize gönderilmiş olduğunu ve tüm yazarların yazıya ilişkin onayının bulunduğunu belirten kısa bir yazıyı da göndermelidir.

#### 15. Yazıların gönderileceği adres:

Dr. Atilla ÇÖKMEZ

Tıp Dergisi Editörlüğü

İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Tesvik Derneği

Basın Sitesi 35360, İZMİR

Tel: 0 232 244 56 24

e-Mail: idhdergi@yahoo.com