

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
KOCAELİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ A.D.

**NEOADJUVAN PACLITAXEL KEMOTERAPİSİNİN NÖRAL
MİKROREKONSTRÜKSİYONA ETKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. TUNÇ TIRYAKI

KASIM - 1999

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bana yol gösteren sayın hocam Prof. DR. Adnan UZUNİSMAIL, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen sayın Prof. DR. Deniz ÇEK ve Yard. Doç. DR. Hakan AĞIR'a, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif cerrahi A.D.'nda geçirdiğim süre içinde, bana her türlü desteği veren sayın Prof. DR. Metin ERER, diğer tüm öğretim üyeleri, klinik asistanları ve personeline, kliniğimde bana yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarım ve klinik personeline, tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen sayın Prof. DR. Sıdıka KURUL'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

1. GİRİŞ VE AMAÇ	2-3
2. GENEL BİLGİLER	4-14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15-20
4. BULGULAR	21-37
5. TARTIŞMA	38-41
6. SONUÇ	42
7. ÖZET	43
8. SUMMARY	44
9. KAYNAKLAR	45-49

GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ve boyun bölgesi malign tümörlerinde cerrahi, uygulanan temel tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, erken dönemde cerrahi tedavi uygulanan hastalarda sağlanan yüksek sağkalımın aksine, ilerlemiş olgularda iyi bir prognoz elde edilememektedir (50). Hastaların büyük çoğunluğu kliniklere ilerlemiş bir hastalık tablosu ile başvurmaktadır. Bu ileri olgularda seçilen standart tedavi protokolü geniş cerrahi rezeksiyon ve sonrasında radyoterapi uygulamasıdır. İnoperabl olarak değerlendirilen olgularda ise radyoterapi, tek tedavi yöntemi olarak belirlenmiştir. Uygulanan optimal tedaviye rağmen bu ileri olguların % 50'sinden fazlasında lokal veya bölgesel nüks ortaya çıkmakta, % 30'unda ise hasta geç dönemde uzak metastazlar ile kliniklere başvurmaktadır. Cerrahi tedavi sonrası genel sağkalım % 40'ın altında kalmaktadır. Bu oran sadece radyoterapi görmüş ileri olgularda % 20 düzeylerine düşmektedir (25). Bu durum özellikle ilerlemiş olgularda tedavi morbiditesini azaltma ve sağkalımı artırma amacını taşıyan yeni tedavi protokollerinin araştırılmasını zorunlu kılmaktadır.

Antineoplastik kemoterapi, nüks veya metastatik baş boyun tümörlerinde paliasyon amacı ile çok uzun zamandır geleneksel olarak uygulanan bir yöntemdir ve cerrahi ile radyoterapinin aksine, tek başına uygulandığında tedavi edici bir yöntem değildir. Ancak diğer tedavi seçenekleri ile kombine edildiğinde, özellikle seçilmiş olgularda adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi uygulamaları iyi sonuçlar vermektedir (50). Cerrahi rezeksiyon sonrası uygulanan adjuvan kemoterapinin sağkalımı artırdığı bildirilmiştir (32). Cerrahi eksizyon öncesi neoadjuvan kemoterapi uygulaması ise, bir diğer ilgi çekici araştırma konusudur. Bu konuda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, neoadjuvan kemoterapi ile kan dolaşımı bozulmadan tümöre müdahale edilmiş olmakta, uzak mikrometastazlar kontrol altına alınabilmekte, tümörün kitlesel büyüklüğü azaltılmakta, bunların sonucu olarak ise hem rezeksiyon sınırları daralmakta hem de fonksiyon koruyucu cerrahi uygulamaları güvenle yapılabilmektedir (59, 17, 50).

Geniş rezeksiyon gerektiren durumlarda postoperatif erken veya geç rekonstrüksiyon uygulamaları, hastanın yaşam kalitesinde çok önemli yer tutmaktadır. Rekonstrüksiyonlarda, genellikle geniş rezeksiyon uygulaması sonrası, serbest doku transferleri tercih edilen bir yöntemdir. Özellikle son yıllarda baş boyun bölgesi, ve alt ekstremitenin malign lezyonlarının rezeksiyonu sonrası duyulu serbest flepler tercih edilmektedir (26). Gerek bu uygulamalar

esnasında, gerekse rezeksiyon sonrası fonksiyon restorasyonu amacı ile gerçekleştirilen sinir rekonstrüksiyonlarında, neoadjuvan kemoterapide kullanılan ajanların periferik sinir dokusu ve sinir rekonstrüksiyonunda iyileşme üzerine etkisi henüz tam anlamı ile aydınlığa kavuşmamıştır. Uygulanan kemoterapi sonrası sinir rekonstrüksiyonu için uygun zamanlama konusunda literatürde yeterli bilgi yoktur.

Baş boyun tümörlerinde, neoadjuvan kemoterapi kombinasyonları içinde, antimikrotübül sınıfından bir kemoterapötik ajan olan paclitaxel, son zamanlarda sık olarak kullanılmaya başlanmıştır (64). Genel nörotoksik etkileri daha önceden bildirilmiş olan paclitaxel'in periferik sinir rekonstrüksiyonu ve sinir iyileşmesi üzerine etkilerini gösteren deneysel ya da klinik bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Neoadjuvan kemoterapi sonrası elektif cerrahi girişim için beklenilmesi önerilen süre 2-3 haftadır (43, 44). Bu periferik kan tablosunun düzelmesi için gerekli görülen süredir. Fakat periferik nöropatiye yol açan bu ve benzeri ajanların kullanımı sonrası sinir rekonstrüksiyonu açısından uygun cerrahi girişim zamanlaması konusunda elimizde yeterli bilgi yoktur. Bu çalışma, paclitaxelin periferik sinir onarımına etkisi ve uygun cerrahi girişim zamanlamasını araştırmak amacı ile planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Baş boyun bölgesi tümörlerinde kemoterapi

Baş boyun bölgesi karsinomlarının, özellikle ileri olgularda radyoterapi ve cerrahi tedaviye dirençli olduğu bildirilmiştir. Gerek yetersiz rezeksiyon, gerek postoperatif dönemde adjuvan kemoterapi uygulanmaması, gerekse bu tümörlerin biyolojik davranış biçimlerindeki nükse yatkınlık nedeni ile lokal ve rejyonal nüks % 60'a , uzak metastaz % 15'e kadar çıkabilir (25). Özellikle lokal nüks, ya da uzak metastaz ile başvuran hastalarda prognoz son derece kötüdür; ortalama sağkalım 6 aya kadar düşer (1). Erken dönemde tedavi edilebilen lokalize tümürlü hastaların aksine, ilerlemiş olgularda radyoterapi ve cerrahi tedavi ile 5 yıllık sağkalım % 40 olarak bildirilmiştir (25). Bölgesel kontrolün sağlandığı olgularda dahi hastaların % 30'u uzak metastaz nedeni ile kaybedilmektedir. Gerek bölgesel nüksün engellenmesi, gerekse sağkalımı uzatmak amacı ile kemoterapinin tedavi protokollerine eklenmesi için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir (19).

Günümüz kanser tedavisinde dört temel kemoterapi uygulama yöntemi vardır (17).

- (1) İlerlemiş hastalıklarda indüksiyon tedavisi olarak
- (2) Diğer bir tedavi seçeneğine adjuvan olarak
- (3) Neoadjuvan tedavi yöntemi olarak
- (4) Vücudun lokal bir bölgesine rejyonal olarak

İndüksiyon kemoterapisi terimi çok ilerlemiş olgularda başka tedavi seçeneğinin olmadığı durumlarda primer tedavi yöntemi olarak uygulanan kemoterapi için kullanılır.

Adjuvan kemoterapi primer tümör alternatif bir tedavi yöntemi ile kontrol altına alındıktan sonra uygulanan ilaç tedavisidir. Özellikle bölgesel kontrol ve uzak metastaz riskini azaltmak amacı ile nüks riski yüksek olgularda uygulanır.

Neoadjuvan kemoterapi daha az efektif bir alternatif tedavi yöntemi bulunan (cerrahi ya da radyoterapi) lokal ileri tümürlü hastalarda tümör yükünü azaltmak, uzak mikrometastazları erkenden kontrol altına almak, ve mümkün olan optimal organ korunmasını sağlamak amacı ile kullanılan başlangıç kemoterapisidir.

Vücudun lokal bir bölgesine rejyonal olarak: İzole alt ekstremitte perfüzyonu gibi .

Baş boyun kanserleri tedavi protokollerinde standart kullanımda olan çeşitli ajanlar arasında methotrexate, cisplatin, bleomycin, carboplatinum ve 5 fluorouracil sayılabilir. Bu sayılan ajanların hiçbiri tek başlarına kullanıldıklarında sağkalımı etkilememiştir. Tablo 1'de nüks baş boyun epidermoid karsinomlarında kullanılan ajanlara ait klinik cevap oranları verilmiştir (63). Buna göre cevap oranları % 15 ile % 30 arasında değişmektedir.

Tablo 1: Nüks baş boyun epidermoid karsinomlarında kullanılan ajanlara ait klinik cevap oranları verilmiştir.

Ajan	Hasta sayısı	Cevap (%)
Methotrexate	988	31
Bleomycin	347	21
Cisplatin	288	28
Carboplatinum	115	26
5 Fluorouracil	118	15
Cyclophosphamide	86	36
Hydroxyurea	38	32

Elde edilen düşük cevap oranları sonucu tek ajan içeren tedavi protokollerinden kombine tedavi yöntemlerine dönülmüş, bu tedavi protokollerinde cevap oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (25, 28). Çeşitli çalışmalarda bu ajanlar tek tek ya da kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır. 1980-1992 yılları arasında yapılan tüm bu çalışmalar göz önüne alınarak yapılan bir havuz çalışmasının sonucunda, özellikle cisplatin içeren kombinasyon tedavilerinin tek ajan tedavilerine oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir (8). Bununla birlikte kombinasyon tedavilerinin yan etkilerinin daha yıpratıcı olduğu gösterildiğinden, bu tedavilerin ancak genel durumu çok iyi olan hastalar ile, daha önce nüks nedeni ile kemoterapi uygulanmamış olgulara sınırlandırılması önerilmektedir (8).

Ancak başka çalışmalarda, yukarıda adı geçen hiçbir kemoterapi uygulama yöntemi ve ilaç kombinasyonunun sağkalımı etkilemediği bildirilmiştir (1, 25, 30). Yine de preoperatif olarak uygulanan kemoterapinin sağladığı sitoredüksiyonun, iyi bir prognostik gösterge olduğu, tam yanıt alınan olgularda kür oranının % 60'lara vardığı, buna karşın kemoterapiye yanıt

vermeyen olgularda 5 yıllık sağkalımın her türlü tedaviye rağmen çok düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durum kemoterapiyi izleyecek tedavi şeklinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir (51).

Neoadjuvan kemoterapi, tümörün yaygınlığını azaltarak özellikle ablasyon gerektiren cerrahi girişimlerde daha az morbidite bırakan cerrahi yöntemlerle tümörün çıkarılabilmesini sağlamakta, bu şekilde organ koruyucu cerrahi ve fonksiyon restorasyonu açısından rekonstrüktif cerrahi işlemine büyük kolaylıklar sağlamaktadır (59).

Baş boyun tümörlerinde neoadjuvan terapi kombinasyonları içinde diğer ajanlarla birlikte son zamanlarda sık olarak kullanılmaya başlanan bir ajan olan paclitaxel'in klinik çalışmalarda çok iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (59, 64).

Paclitaxel:

Paclitaxel, taksanlar grubundan, yeni kullanıma girmiş bir antineoplastik ajandır. Taksan grubu ilaçlara ilgi, ilk olarak 1963 yılında *Taxus Brevifolia* isimli bitkinin ekstresinin antitümör aktivitesi olduğu ortaya çıktığında başlamıştır. 1971 yılında paclitaxel, adı geçen ekstrenin aktif maddesi olarak tanımlanmıştır. İlacın kullanımı, aktif madde olan paclitaxel'in, 10-deacetylbaaccatin III'ten semisentetik olarak üretimi sonrası yaygınlaşmıştır. İlacın, küçük ve büyük hücreli akciğer kanseri, baş boyun tümörleri, mesane kanseri, germ hücreli tümörler, lenfoma ve Kaposi Sarkomu gibi konvansiyonel tedavilere dirençli olgularda etkili olduğu yapılan faz II çalışmaları sonucu gösterilmiştir (43, 55).

Etki mekanizması:

Paclitaxel, vinka alkaloidleri gibi antimikrotübül grubu ajanlardan olmasına rağmen, hücre içi bir organel olan tübülün dimerlerine değil, öncelikle mikrotübüllerin B-tübülün subünitine bağlanır (42). Mikrotübül birleşmesini engelleyen vinka alkaloidlerinin tersine, paclitaxel submikromoler konsantrasyonlarda dahi, tübülün dimerleri ile mikrotübüller arasındaki dinamik dengeyi tübülün polimerizasyonu yönünde değiştirir. Tübülün polimerizasyonunun artması mikrotübüler stabilizasyonu artırır, mikrotübül ağının dinamik reorganizasyon sürecinin bozulması mitotik içciklerin oluşumunun engellenmesi ile sonuçlanır. İlaç bu şekilde hücre replikasyonunu, metafaz döneminde dondurarak inhibe eder (14, 31).

Mikrotübüller sadece hücre bölünmesinde değil, çok çeşitli hücresel fonksiyonlarda görev alırlar:

- a) Kemotaksi,
- b) Hücre zarı katlanması,
- c) Hücre içi transport,
- d) Salgı işlemleri,
- e) Reseptör sinyallerinin transmisyonu, gibi hücresel fonksiyonlarda mikrotübüllerin çok önemli rolü vardır (17).

Antimikrotübül ajanların etkileri yüksek proliferasyon oranı gösteren tümör hücrelerinde ön planda olmakla birlikte, yukarıda sayılan fonksiyonların hepsi etkilendiğinden, interfazdaki normal hücrelerde de yan etkileri görülür. Özellikle kemik iliği baskılanması ve periferik nörotoksisite bu gruptaki ilaçlarda çok sık karşılaşılan problemlerdir.

Farmakoloji:

Paclitaxel genellikle intravenöz infüzyon şeklinde, 75-250 mg/m² dozda 1-24 saatlik süreler içinde verilir. Taksan grubu diğer ilaçlardan olan Docetaxel gibi yüksek dağılım hacmine, santral sinir sistemi dışında dokular tarafından yüksek hızda emilme kapasitesine sahiptir. Paclitaxel öncelikle karaciğer tarafından metabolize edilir ve barsak yolu ile 6. gün % 98 oranında atılır (23, 29). Çeşitli kemoterapötik ajanlarla kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır. En sık birlikte kullanıldığı ajanlar cisplatin ve carboplatindir (1). Klinik kullanımda majör hipersensitivite reaksiyonlarını önlemek amacı ile steroidler, antihistaminikler ve antiasitler ile premedikasyon uygulanmaktadır (54).

Toksisite:

a) Nötropeni:

Ajanın en önemli ve doz kısıtlayıcı yan etkisidir. 8-10. günlerde başlar ve genellikle 15-20. günlerde tamamen düzelir. Genellikle nonkümülatif ve kısa sürelidir. Nötropenin düzeyi ajanın kanda yüksek düzeyde bulunduğu süre ile doğru orantılıdır. Bu durum uzun infüzyon

sürekli tedavi protokollerinde nötropenin daha ağır olmasını bu şekilde açıklamaktadır. Ağır trombositopeni ve anemi nadiren görülür. Paclitaxel kullanımı sonrası cerrahi girişimler için kan tablosunun düzelmesi açısından 2-3 hafta beklenilmesinin uygun olduğu bildirilmiştir (43, 44).

b) Hipersensitivite reaksiyonları :

Majör hipersensitivite reaksiyonlarının görülme oranı uygun profilaksi ile % 30 civarından % 3'e düşürülmüştür. Sıklıkla görülen reaksiyonlar bronkospazm, dispne, ürtiker ve hipotansiyondur. Bu reaksiyonları engellemek amacı ile infüzyon sürelerinin uzun tutulması nötropeni riskini artırırken, daha düşük doz seçimi ve profilaktik olarak H1, H2 antagonistleri ile steroidlerin kullanımı, majör hipersensitivite reaksiyonlarının gelişme riskini % 30lardan % 3lere indirmiştir (18, 43, 44).

c) Kardiak ritm bozuklukları:

En sık, geçici asemptomatik bradikardi görülür. Bir çalışmada bu oran % 29 olarak bildirilmiştir (39). Bu durumun klinik önemi bilinmemektedir.

d) Periferik sinir toksisitesi:

Paclitaxel insanda doza bağımlı bir periferik nöropati yapar. Klinik çalışmalarda oluşan nöropatinin ağırlıklı olarak sensoriyel tipte, ekstremitelerde eldiven çorap tarzında olduğu gösterilmiştir. Klinik sensoriyel muayenede, distal duyu ve derin tendon reflekslerinde kayıp saptanır (45). Nöropatinin derecesi cisplatin gibi diğer nörotoksik ajanlar ile kombine edildiğinde ve kullanılan doza bağımlı olarak artar (13). Nöropati gelişme riski ile otonom ve motor fonksiyon bozukluklarının ortaya çıkma riski önceden varolan diyabet, alkolizm gibi nöropatiye predispozan faktörlerin varlığı ile artar (9, 52).

Periferik sinir rejenerasyonu

Periferik sinir rejenerasyonuna ilişkin ilk görüşler, MS 200 yıllarında Galen tarafından bildirilmiştir. Sinir onarımına ait ilk belgenin ise, MS 600 yılında Argina'lı Paul'e ait olduğu sanılmaktadır (53). Augustus Volney Waller, 1850 yılında kurbağalar üzerinde yaptığı çalışmalarda, kesilen periferik sinirin distal stumpunda oluşan sekonder dejeneratif değişiklikleri

göstermiştir. Waller, sağlam kalan proksimal sinirde, sinir hücresinin trofik merkez gibi hareket ettiğini ve periferik sinir liflerinin beslenmesi ve yaşamlarının devamından sorumlu olduğu fikrini ortaya atmıştır (38).

Periferik sinir sisteminin temel ünitesi nöron, ve onun sitoplazmik uzantıları olan akson ve dendritlerdir. Akson, endorgan ile iletişim kurmak, daha kısa olan dendrit ise komşu nöronlardan gelen mesajları almak üzere özelleşmiştir. Motor nöronlar, spinal kordon ön boynuzu içinde seyrederek ve nöromusküler bileşkeye kadar uzanan tek bir aksonu vardır. Duyu nöronları ise arka kök ganglionlarında bulunurlar (22). Akson silindiri; mikroflamanlar, nörotübüller, mikrotübüller, mitokondria, salgı vezikülleri ve düz endoplazmik retikulum içeren aksoplazma ile doludur. Myelinli ve myelinsiz lifler (aksonlar) tüm uzunlukları boyunca Schwann hücreleri ile kaplıdır. Myelinsiz lifler 8-15'li gruplar halinde Schwann hücre membranlarının longitudinal katlantıları içinde, akson boyunca kesintisiz olarak uzanır. Myelinsiz aksonları çevreleyen Schwann hücrelerine Remak hücreleri adı verilmektedir. Buna karşın Schwann hücreleri, myelinli liflerde küçük segmentler halinde devamlılığını kaybeder ki bu segmentlere Ranvier boğumu adı verilir (20, 34). Aksonu çevreleyen plazma membranı aksolemma olarak isimlendirilmiştir. Aksolemma ile onu çevreleyen Schwann hücresi arasında 10-20 nm lik bir aralık vardır. Buna Klebs'in periaksonal aralığı adı verilir. Myelin kılıf içinde Schwann hücresini, nükleusundan aksona doğru kateden spiral bir yapı bulunur, bu yapıya da Schmidt-Lanterman yarığı adı verilir (52).

Akson sitoplazması, aksoplazma üç temel filamentöz yapı içerir.

- a. Mikroflamanlar: Aksonal proteinin % 10'unu oluşturan, aktin zincirlerinden meydana gelmiş 5-7 nm çaplı yapılardır.
- b. Nörofilamanlar: Büyük aksonlardaki majör filamentöz yapılardandır. Ortalama çapları 8-10 nm kadardır.
- c. Mikrotübüller (Nörotübüller): Longitudinal yerleşimli 24 nm çapında içi boş silindirik yapılardır. 4-5 nm boyutlarında tübülün subünitlerinden oluşurlar. Akson iskeletinin oluşumunda önemli yerleri vardır. Bunun dışında aksonal akım ve transportta önemli rol oynarlar (16, 27).

Nöron fonksiyon gösterebilmek için "Aksoplazmik akım"dans yararlanılır. Bu akım ve transport iki yönde gerçekleşir.

1. Anterograd (hücre çekirdeğinden distale doğru)
2. Retrograd (distalden proksimale doğru)

Anterograd aksoplazmik akım hızlı ya da yavaş olabilir. Plazmada mevcut filamentöz yapılar hızlı aksoplazmik akımdan sorumludur. Nörotübüller, soğuk, kolşisin, vinka alkaloidleri gibi ajanlar tarafından depolimerize edilirler ve fonksiyon gösteremezler. Bu durumda hızlı aksoplazmik akım yavaşlar. Yavaş aksoplazmik akım, tübüler elementlerin distale doğru taşınmasında rol oynar (7).

Retrograd akımın hücre içi haberleşmede kullanıldığı varsayılmıştır. Bu akım bundan başka, tetanoz toksini ya da ağır metal zehirlenmelerinde bu toksinlerin kan beyin bariyerini aşır nöronlarda akümüle olmalarında önemli rol oynar. Toksik nöropatiler dışında aksonal transportun diabet gibi hastalıklarda da bozulduğu gösterilmiştir (41).

Her periferik sinir üç tip dokudan meydana gelir;

1. Nöral doku (Motor, duyu ve sempatik sinir lifleri),
2. Bağ dokusu,
3. Myelin.

Demetler şeklinde gruplanmış sinir liflerine (Akson-Schwann hücre kompleksi) fasikül denir. Sinirin üç ayrı destek bağ dokusu kılıfı vardır; endonörium, perinörium ve epinörium.

Endonörium, fasikülü dolduran destek bağ dokusudur. Aksonu uzama hasarından korur. Sıkı paketlenmiş kollajen liflerinden oluşan endonörial tüp içinde akson, Schwann hücreleri ve myelin kılıfı bulunur.

Perinörium, her fasikülü saran ince bir bağ dokusu kılıfıdır. Başlıca fonksiyonları ;

1. Fasikülü korumak ve iskelet desteği sağlamak,
2. Intrafasiküler basıncı koruyarak proksimalden distale olan aksoplazmik akımı kolaylaştırmak,
3. Endonörial sıvının dışarı akışını kısıtlamak, kan-sinir bariyeri görevi yaparak toksinler gibi bazı moleküllerin difüzyonuna engel olmak,
4. Enfeksiyonun yayılmasını engellemek,
5. Bariyerden çeşitli materyallerin (trofik mesajlar gibi) aktif transportunu sağlamak olarak sıralanabilir.

Epinörium fasikülü hem içeriden, hem de dışarıdan destekleyen bağ dokusu kılıfıdır. Travma ve çeşitli hastalıklara, kollajen proliferasyonu ile yanıt verir. Epinörium çevre yapılara ve sinire belli ölçülerde longitudinal hareket imkanı sağlayan mezonörium ile bağlıdır (15, 24, 37).

Seddon ve Sunderland sınıflaması:

Periferik sinir disfonksiyonunun nedenleri çok fazla ve farklıdır. Hasarın boyutlarını ve prognozu tahmin edebilmek için; etkilenen sinir hücresi, akson ve hedef organdaki hasarın, geri dönüş potansiyelinin ve hastanın durumuna uygun cerrahi seçeneklerin iyi bilinmesi gerekir. Geniş olgu serileri ve deneyimin sonucunda Seddon ve Sunderland sinir hasarlarını, zarar gören internal yapıya göre sınıflandırmışlardır (15, 24, 37, 38). Seddon sınıflamasına göre sinir hasarının en hafif formu *nöropraksis*dir. Nöropraksiste, sinir boyunca, lokalize ileti bloğu vardır. Aksonal bütünlük korunmuştur, sinirin proksimal ve distalinde ileti normaldir. Fonksiyon, birkaç hafta içinde tamamen geri döner. *Aksonotmezis*, aksonun devamlılığının bozulduğu daha ciddi bir hasarı tanımlar. Bu durumda komplet ileti bloğunun yanısıra, distal akson dejenerasyonu da görülür. Destek bağ dokusu, satellit hücre ve bazal membran yapıları korunduğu için prognoz bunlarda da iyidir. Seddon sınıflamasına göre en ciddi hasar *nörotmezis*dir. Periferik sinirin tüm yapıları birbirinden ayrılmıştır. Distal dejenerasyonun yanında bir miktar da proksimal dejenerasyon vardır. Sinir kesi uçları cerrahi olarak biraraya getirilmediği takdirde iyileşme beklenmez. Sunderland'in geliştirdiği sınıflama sistemi de Seddon'unkine büyük ölçüde benzemektedir. Bu sınıflamada sinirin fasiküler yapılarına önem verilmiş ve hasar beş sınıf içinde incelenmiştir. Buna göre, birinci derece hasar Seddon sınıflamasındaki nöropraksi ile eşdeğerdir. Lokal ileti bloğu olmasına karşın, destek yapılar ve akson sağlamdır. İkinci derece hasar da Seddon'un aksonotmezis tanımına uymaktadır. Akson hasar görmüştür, distal dejenerasyon mevcuttur fakat destek yapılar sağlamdır. Üçüncü derece hasarda, sinir lifleri endonörial kılıfları ile birlikte hasar görmüştür, fakat perinörium sağlam kalmıştır. Rejenerasyon olur, ancak büyüyen aksonlar intrafasiküler karışıklıklara neden oldukları için hedef organların innervasyonları gelişigüzeledir. Dördüncü derece hasarda endonörial yapıların ağır hasarlarına ilaveten perinöriumun da bütünlüğü bozulmuştur. Sinir trunkusunun devamlılığı sağlam kalan epinörium sayesinde olmakla beraber, skar oluşumu ilk üç derece hasara göre çok fazladır. Büyüyen aksonlar arasındaki interfasiküler karışmalar oldukça ileri düzeydedir. Beşinci derece hasarda sinir trunkusunun bütünlüğü tamamen bozulmuştur. Fonksiyonların spontan olarak dönmesi beklenmez. Daha sonra tanımlanan altıncı derece hasar ise aynı sinir trunkusu içinde ilk beş sınıftan herhangi birkaçının kombinasyonunu anlatmaktadır. Dört ve beşinci derece hasarlarda primer nörorafi veya sinir grefti uygulanması gerekir. İlk üç derece hasarda ise, nöroliz

yapılması gerekli olabilir. Ancak bu kararı almak için çok ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalı, bu doğrultuda cerrahi eksplorasyon uygulanmalıdır (37).

Travmaya yanıt:

Sinir hasarından sonra, proksimalde somatosensörel korteksten, distaldeki uç-organa kadar birçok değişiklikler olur. Somatosensörel korteksin boyutları başlangıçta azalır. Ancak distal uç organ tekrar innerve oldukça korteks de organize olmaya başlar, innervasyon tamamlandığında normal ölçülerine ulaşır. Sinir hasarından birkaç saat sonra hücre gövdesi boyutlarını birkaç kat arttırır. Nükleus perifere doğru yer değiştirirken, akson hücre iskeletinin onarımı için üretimde nörotransmitterlerden materyallere doğru bir kayma ve RNA' da bir artış görülür. Makrofajların ortamda artmaya ve büyümeye başlaması ile distal sinir segmentlerindeki Schwann hücreleride proliferer olurlar. Dejenere akson ve myelinin debride edildiği bir süreç başlar. Wallerian Dejenereasyon adı verilen bu sürecin amacı distal segmenti aksoplazm ve myelinden temizleyerek akson rejenerasyonu için bir yol hazırlamaktır. Sonuçta endonörial tüplerde kollaps olur ve kollabe olan bu tüplerin etrafında kollajen depozisyonu meydana gelir. Ancak bu kollajen yığınlarının varlığı aksonlar rejenere olarak tüpleri doldurmaya başladıklarında tüplerin genişleyebilme yeteneklerini kısıtlarlar. Sinirin proksimal segmentinde de hücre gövdesine doğru ilk Ranvier boğumuna kadar Wallerian dejenereasyon süreci izlenir. Bu bölümdeki dejenereasyon da hasarın ciddiyeti ile orantılıdır. Hasar meydana geldikten 24 saat gibi kısa bir süre sonra proksimal segmentten yeni aksonlar tomurcuklanmaya başlar. Buna büyüme konisi adı verilir. Her aksondan büyüme konisi içinde birçok myelinsiz sinir lifi tomurcuklanır. Her lifin de distal ortamı yoklayan ve eğer bir bazal lamina ile ilişki kuramazsa, retrakte olan çok sayıda filopodu vardır. Bu yapı mitokondrileri, nörotübülleri, nörofilamanları ve aktin filamanlarını içerir. Eğer Schwann hücrelerinin bazal laminasına yapışma olursa, büyüme konisi rejenere olan ünite distale doğru ilerletir. Bu dönemde sinir liflerinin sayıları önce artar, ancak zamanla azalarak sadece fonksiyonel uç-organ ile ilişkide olanlar matüre olur. Myelinizasyonun kontrolü uç-organ değil, ana nöron tarafından olur. Distal endonörial tüplerde kollajen depolanması olduğu için, rejenere olan aksonun çapı olması gerektiğinden azdır. Distal segmentin tüm birimlerinde Schwann hücreleri artmıştır. Bunun sonucunda internodal mesafeler ve ileti hızı azalır (35, 37, 40, 49).

Periferik nöropatiler

Periferik nöropatilerin her türünde temel tanı, elektrofizyolojik ve histopatolojik bulgulara dayanır. Elektrofizyolojik ölçümlerde kondüksiyon hızının orta derecede artması ya da latansın orta derecede uzaması büyük miyelinli lif hasarını gösterirken, ileri derecede patolojik sonuçlar segmental demiyelinizasyon olduğunu belirtir. Histopatolojik olarak ise sinir hücresinin reaksiyonları aksonal dejenerasyon , aksonal rejenerasyon, demiyelizasyon ve remiyelinizasyon bulguları ile sınırlı kalır.

Aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon:

Bu olgu için hala yukarıda anlatılmış olan Wallerian dejenerasyon terimi kullanılmaktadır. Sinir hasarından 24 saat sonra tüm aksonlarda dejeneratif değişiklikler görülmeye başlar. Patolojik bulgular Ranvier boğumlarından başlayarak sinire yayılır. Hasardan 48 saat sonra miyelin debris fark edilmeye başlar. İkinci haftanın sonuna doğru bu debris Schwann hücreleri ve makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. Her ne kadar Schwann hücre mitozu 24 saat sonra belirgin ise de 3 ila 15 gün sonunda en yüksek noktaya ulaşır, ve bu hücreler Büngner bandları adı verilen kolonlar oluştururlar (5, 36). Aksonal rejenerasyon bu bandlar boyunca ilerler. Eğer iyileşme olmazsa bu bandlar zaman içinde fibröz değişim gösterirler. Her ne kadar aksonlarda rejeneratif değişiklikler ilk birkaç saatte görülmeye başlanırsa da bu olgu 5-20 günlerde daha belirginleşir. Aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon diabet, amiloidoz, bası hasarları, travma, vasküler ve metabolik hastalıklar gibi her türlü periferik nöropatide görülen bir olgudur. Toksik nöropatilerde dejeneratif değişiklikler ağırlıklı olarak sensoriyel ve motor sinirlerin en uç bölgelerinde yoğunlaşır (12). Bu durumlarda toksik maddenin ortamdan hızlı uzaklaştırılması sonucu çok iyi bir rejenerasyon beklenebilir. Toksik nöropatilerde ön planda büyük miyelinli lifler hasar görür. Rejenerasyon bulgusu olarak kısa internodal mesafeler göze çarpar (5).

Segmental demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon:

Periferik sinirlerde demiyelinizasyon genellikle segmental olarak görülür. Bu olgu Ranvier boğumlarından başlayarak yayılır. Prolifere olan Schwann hücreleri demiyelinize aksonları remiyelinize eder. Ortalama olarak hasarın 2 haftasına doğru remiyelinizasyon hızla

ilerler. Fakat genel olarak, periferik nöropatilerde demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyona oranla daha nadir görülen bir olgudur (62).

Genel faktörler:

Sinir iyileşmesinin kalitatif ve kantitatif parametrelerini; mekanik faktörler, trofik etkiler, onarımın zamanı, hastanın yaşı, sinirin tipi, hasarın seviyesi, sinir hasarının etyolojisi, sinir hasarına eşlik eden diğer lokal veya sistemik patolojilerin varlığı da çok yakın olarak ilgilendirir. (60, 61).

GEREÇ VE YÖNTEM

Deneyisel çalışma, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü (DETAM) deney ameliyathanesinde gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 280-320 gr arasında değişen toplam 60 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Denekler Helsinki Nihai Sözleşmesi ilkelerine uygun olarak sakrifiye edildi. Preparatların histopatolojik değerlendirilmesi İstanbul Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nöropatoloji Bilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. Çalışmanın elektrofizyolojik değerlendirmesi İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi (İ.Ü.İ.T.F.) Elektronörofizyoloji Araştırma ve Uygulama Laboratuvarında gerçekleştirildi. Sonuçlar aşağıdaki parametreler ile değerlendirildi.

Histopatolojik parametreler:

- a) Aksonal dejenerasyon,
- b) Demiyelinizasyon,
- c) Schwann hücre artışı,
- d) Remiyelinizasyon.

Ultrastrüktürel düzeyde gruplar arası değerlendirme parametreleri,

- a) Miyelin dejenerasyonu,
- b) Nörotübül yapılarının çapı,
- c) Retiküler lif organizasyonu ve sıklığı,
- d) Mast hücresi varlığı,
- e) Schwann hücresi organellerinin sayı ve nitelikleri olarak belirlendi.

Elektrofizyolojik parametreler:

- a) Erken genlik (Bir sinirden iletilen elektriksel uyarının erken bileşeninin milivolt olarak değeri).
- b) Geç genlik (Bir sinirden iletilen elektriksel uyarının geç bileşeninin milivolt olarak değeri).
- c) Erken latans (Birim uzunlukta sinirden geçen elektriksel uyarının erken bileşeninin milisaniye olarak ileti süresi).

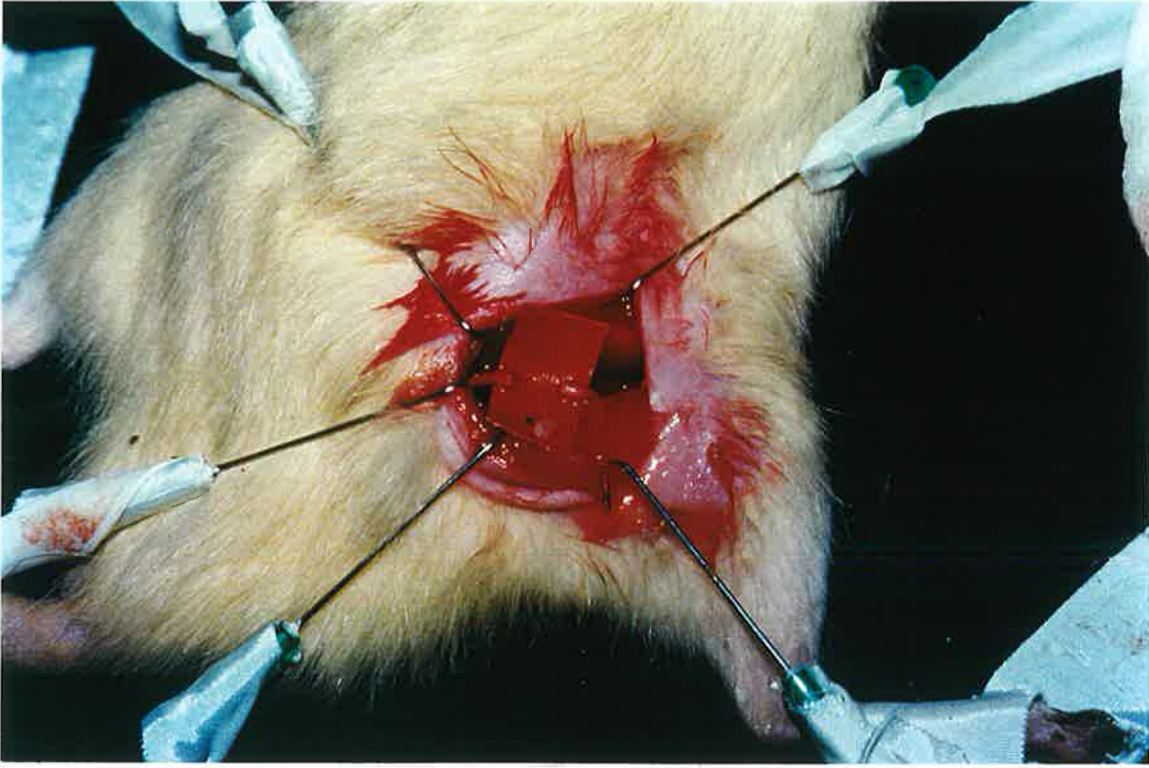
d) Geç latans (Birim uzunlukta sinirden geçen elektriksel uyarının tamamının milisaniye olarak ileti süresi).

Pilot alışma: Toplam 6 adet Wistar Albino erkek sıçan, rastgele olarak eşit 3 gruba ayrıldı. 1.grubu oluşturan sıçanlara penis veninden 16.5mg/kg paclitaxel 4cc serum fizyolojik ile dilüe edilerek bir defada verildi. 2. grup sıçanlara aynı doz paclitaxel 2 güne bölünerek verildi. 3. grup sıçana toplam 8.5mg/kg paclitaxel 2 güne bölünerek verildi. Birinci gruptaki iki sıçan hemen ilacın verilmesini takiben, anafilaktik reaksiyon ve solunum yetmezliği nedeni kaybedildi. 2. ve 3. grupta ölüm gözlenmedi. Onuncu gün, sakrifiye edilen sıçanların siyatik sinirleri, ışık ve elektron mikroskopu ile histopatolojik incelemeye alındı. İkinci grubu oluşturan her iki sıçanda da ışık mikroskopu ile patolojik değişiklikler saptanmasına rağmen 3. grupta bu değişiklikler minimal olarak değerlendirildi.

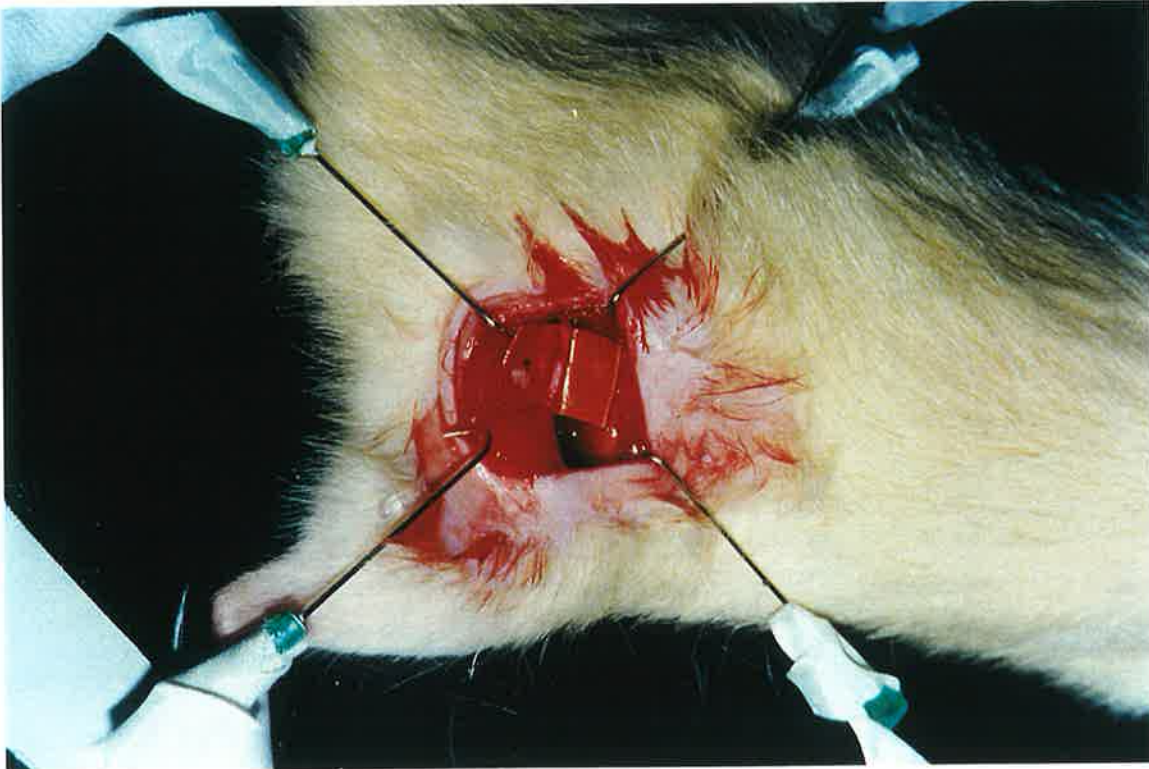
Yapılan pilot çalışma sonrasında letal olmayan, fakat nöropatolojik bulgu veren optimal doz 16.5mg/kg olarak kabul edildi. Pilot çalışmanın sonucuna göre 54 adet aynı cins sıçan randomize olarak 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: Birinci grubu oluşturan 18 deneğin penis veninden 2 ardışık günde toplam 16.5 mg/kg paclitaxel toplam 4 cc serum fizyolojik ile dilüe edilerek verildi. İntravenöz paclitaxel uygulaması sonrası 1 haftalık bekleme sürecini takiben sıçanlar ameliyata alındı.

Anestezi için 100 mg/ kg intramüsküler Ketamin kullanıldı. Yüzüstü pozisyonda traş ve temizliği yapılan sıçanların sağ kalça posteriorundan yapılan insizyon sonrasında gluteal kas lifleri aralanarak siyatik sinir ortaya kondu (Resim 1). Sinir, trifikasyonun yaklaşık 1 cm proksimalinden kesildi, evre dokulardan serbestleştirildi. Daha sonra 0, 60, 120, 180, 240, 300 derecelerde 10/0 nylon sütün kullanılarak sütün edildi (Resim 2). Ameliyatlarda 16-25 büyütme Zeiss marka ameliyat mikroskopu kullanıldı. Cilt 4/0 ipek sütün ile kapatıldı. Kontrol günleri olarak belirlenen postoperatif 10., 40., 90. günlerde altışar sıçan, karbondioksit asfiksisi yolu ile sakrifiye edildi, ve siyatik sinirleri belirlenen parametrelerle değerlendirildi.



Resim 1 Eksplore edilmiş ve total olarak kesilmiş siyatik sinir.



Resim 2: Nörorafı sonrası görünüm.

Grup 2: Ajan sıçanların penis veninden, aynı doz ve şekilde verildi. İntravenöz paclitaxel uygulaması sonrası 3 haftalık bekleme süresini takiben 18 sıçan aynı işlemlere tabii tutuldu. Kontrol günleri olarak belirlenen postoperatif 10., 40., 90. günlerde altışar sıçan sırayla, aynı parametrelerle değerlendirildi.

Grup 3: Kontrol grubu olarak belirlenen 18 sıçan aynı şartlarda opere edildi ve kontrol günleri olarak belirlenen postoperatif 10., 40., 90. günlerde altışar sıçan sırayla, aynı parametrelerle değerlendirildi.

KONTROL PARAMETRELERİ

a) İnspeksiyon

Sıçanlar 10., 40. ve 90. günlerde genel durum, kıllarda dökülme, self mutilasyon, dekübitüs ülserleri, ağızda yara, ve mortalite açısından değerlendirildi.

b) Elektrofizyoloji

Her gruptan altışar sıçanın ameliyat edilen siyatik sinirleri belirlenen kontrol günlerinde anestezi altında tekrar eksplere edildi. Tüm gruplarda sütür hattı 1 cm proksimalinden verilen uyarılar, anastomoz hattı 1 cm distalinden kaydedilerek "Bileşik alan potansiyelleri" (Compound field potentials) ölçümleri yapıldı. Uyarı için Bioscience 10550 marka kimograf stimülatörü kullanıldı. Sinir, proksimalinde uyarıcı elektrodlar ile askıya alınarak stimule edildi. Uyarı süresi 0.14 msn, uyarı genliği 2 V, uyarılar arası süre 2 sn. tutularak, toplam 40 sn. uyarı verildi. Uyarı süresince voltaj ve uyarılar arasındaki süre sabit tutuldu. Sinir, distalinde de iki kaydedici elektrod ile askıya alınarak bifazik bileşik alan potansiyeli oluşturuldu. Bu amaçla, Nikon Kohden RM 6000 serisi poligrafın bioelektrik yükselticisi kullanıldı. Oluşturulan uyarılara alınan yanıtlar, 1-1000 Hz. bant geçirgen analog filtre ile süzülerek, 100 kat yükseltildi. Yükseltelen sinyaller, bir analog dönüştürücü kullanılarak 2000 örnek/saniye'lik bir hızla sayısallaştırılarak toplandı. Her sıçandan en az on kayıt alındıktan sonra, bu yanıtların ortalamaları hesaplandı. Alınan yanıtlarda uyarı artefaktından sonra ortaya çıkan bifazik bileşik alan potansiyellerinin erken ve daha sonra ortaya çıkan geç bileşenin latans ve genlik değeri oluşturuldu. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

c) Histopatoloji

Tüm gruplarda siyatik sinirler, sütür hattının beş milimetre proksimal ve distalinden rezeke edilerek, histolojik incelemeye alındı. Alınan biyopsilerden ışık mikroskopisinde incelenecek olanlar tamponlu % 10'luk formalin ile fikse edildi. Her preparatın proksimal, sütür bölgesi ve distalinden 3 mikronmetre kalınlığında parafin kesitler alınarak, Hematoksilen Eosin

ile boyandı. Preparatlar Zeiss marka mikroskop altında değişik büyütmelerle incelendi ve fotoğraflandırıldı. Aynı şekilde elektron mikroskopik inceleme için, her gruptan alınan birer örnek % 2 tamponlu glutaraldehit ile +40 C'de, 4 saat süre ile ön fiksasyon işlemine tabi tutuldu. Daha sonra % 1' lik Osmium tetroksit ile bir saat süreyle fiksasyona bırakıldı. Yine her grubun proksimal ve distalinden alınan doku örnekleri EPON içine gömüldü. Bir mikronmetre kalınlığında alınan kesitler Toluidin Mavisini ile boyandı. Işık mikroskopunda değişik büyütmelerle incelendi, birim alanda dejener ve rejenere olan aksonlar, Schwann hücreleri sayılarak 0 ile 3 arasında değişen sayısal skala ile değerlendirildi. Sonuçlar patoloji tarafından çifte kör olarak değerlendirmeye alındı. Kalın kesitlerin alındığı bloklar tekrar incelendi ve ultramikrotom ile ince kesitler alındı. Gridler üzerine yerleştiren ince kesitler, kontrast boyama işleminden sonra jeol 100 J elektron mikroskobu ile incelendi ve fotoğrafları alındı. Akson sayıları ve dejenerasyon varlığı, myelin varlığı ve kalınlıkları, rejenere olan segmentlerde kan damarı yoğunluğu ve remiyelinizasyon, iltihabi hücre varlığı, ve Schwann hücreleri karşılaştırılarak değerlendirildi.

BULGULAR

a) İnceleme

Onuncu günde her üç grupta tüm sıçanların genel durumları iyi olarak değerlendirildi. Birinci grupta üç sıçanda kıllarda dökülme saptandı. Her üç grupta birer sıçanda ayak parmaklarında selfmutilasyona bağlı eksilme ve birer sıçanda dekübitüs ülseri saptandı. Hiçbir grupta sıçan kaybı olmadı.

Kırkıncı günde her üç grupta tüm sıçanların genel durumları iyi olarak değerlendirildi. Her üç grupta birer sıçanda dekübitüs ülseri saptandı. Hiçbir grupta kıllarda dökülme ve sıçan kaybına rastlanmadı.

Doksanıncı günde her üç grupta tüm sıçanların genel durumları iyi olarak değerlendirildi. Birinci grupta iki sıçanda dekübitüs ülseri saptandı.

Hiçbir grupta kıllarda dökülme ve sıçan kaybına rastlanmadı.

b) Elektrofizyoloji

Her gruptan altışar deneğin opere edilen siyatik sinirleri 10., 40. ve 90. günlerde anestezi altında tekrar eksplore edildi. her sinir proksimalinde uyarıcı elektrodlar ile askıya alınarak stimule edildi. Elde edilen sonuçlar Mann-Whitney-U testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. (Tablo 2, şekil 1-6)

10. gün: Birinci grupta erken dalga latansı ortalaması 10.6 msn, geç latans ortalaması 23.00 msn, 2. grupta erken latans ortalaması 10.6 msn, geç latans ortalaması 18.6 msn, 3. grupta erken latans ortalaması 11.3 msn, geç latans ortalaması 21.33 msn olarak saptandı.

Onuncu günde 1. grupta erken dalga genliği ortalaması 22.4 mV, geç dalga genliği ortalaması 6.9 mV, 2. grupta erken genlik ortalaması 21.6 mV, geç genlik ortalaması 8.06 mV, 3. grupta erken genlik ortalaması 21.8 mV, geç genlik ortalaması 7.7 mV olarak saptandı.

Onuncu gün *erken ve geç genlik* ile *erken latans* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak *geç genlik* değerleri incelendiğinde 2. grubun hem 1 hem 3. gruba göre, 3. grubun ise 1. gruba göre anlamlı derecede kısa olduğu izlendi.

Tablo 2: Elektrofizyolojik parametreler, ve gruplararası p değerleri.

	Gün	Gruplar			Karşılaştırmalar		
		1.hafta oP	3.hafta oP	Kontrol	1.haf-3.haf	1 haf-Kont	3 haf-Kont
Erken Latans	10	10.6±2.0	10.6±2.0	11.3±2.7	P=1.00	P=0.48	P=0.48
	40	9.3±1.0	10.0±1.7	9.3±2.0	P=0.48	P=0.72	P=0.48
	90	8.6±1.0	4.6±1.0	6.0±1.7	P=0.002	P=0.01	P=0.16
Geç Latans	10	23.0±0.8	18.6±1.0	21.3±1.0	P=0.003	P=0.01	P=0.006
	40	21.3±2.7	18.0±1.7	17.3±1.0	P=0.04	P=0.01	P=0.48
	90	16.6±1.0	12.0±1.7	11.3±1.0	P=0.003	P=0.002	P=0.48
Erken Genlik	10	22.4±0.4	21.6±2.7	21.8±1.4	P=0.74	P=0.33	P=0.74
	40	31.1±11.4	65.1±17.1	47.7±10.5	P=0.003	P=0.02	P=0.02
	90	68.0±5.1	49.3±16.9	68.2±5.0	P=0.10	P=0.73	P=0.04
Geç Genlik	10	6.9±0.9	8.0±1.7	7.7±3.1	P=0.18	P=0.74	P=0.33
	40	53.4±16.9	77.6±8.2	63.8±5.2	P=0.003	P=0.33	P=0.003
	90	52.0±9.0	70.7±9.2	75.4±10.5	P=0.008	P=0.003	P=0.10

(Genlik değerleri, milivolt ; latans değerleri, milisaniye olarak verilmiştir.)

40. gün: Birinci grupta erken dalga latansı ortalaması 9.3 msn, geç latans ortalaması 21.3 msn, 2. grupta erken latans ortalaması 10.0 msn, geç latans ortalaması 18.0 msn, 3. grupta erken latans ortalaması 9.3 msn, geç latans ortalaması 17.3 msn olarak saptandı.

Birinci grupta erken dalga genliği ortalaması 31.1 mV, geç dalga genliği ortalaması 53.4 mV, 2. grupta erken genlik ortalaması 65.1 mV, geç genlik ortalaması 77.6 mV, 3. grupta erken genlik ortalaması 47.7 mV, geç genlik ortalaması 63.8 mV olarak saptandı.

Erken genlik değerleri incelendiğinde 1. grup hem 2 hem 3. gruplara göre anlamlı derecede geri bulundu. 2. grup hem 1 hem 3. gruplara göre ileri bulundu.

Geç genlik değerleri: 1. grup hem 2 hem 3. gruplara göre anlamlı derecede geri bulundu. 2. grup hem 1 hem 3. gruplara göre ileri bulundu.

Erken latans değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Geç latans değerleri: 1. grup ile hem 2 hem 3. gruplar arasında anlamlı fark bulundu.

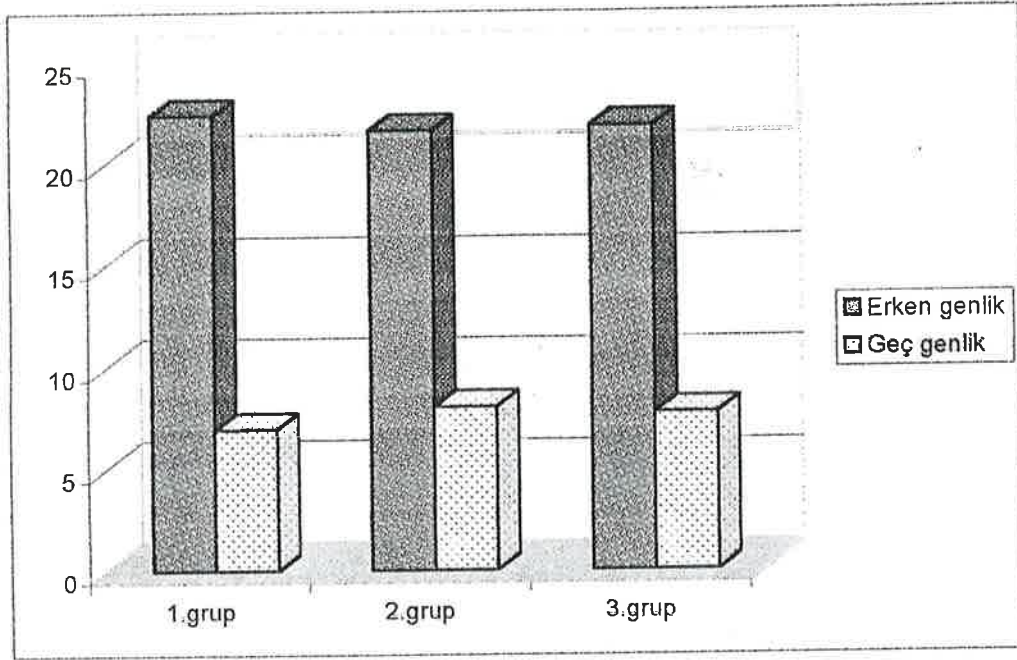
90. gün: Birinci grupta erken dalga latansı ortalaması 8.6 msn, geç latans ortalaması 16.6 msn, 2. grupta erken latans ortalaması 4.6 msn, geç latans ortalaması 12.0 msn, 3. grupta erken latans ortalaması 6.0 msn, geç latans ortalaması 11.3 msn olarak saptandı.

90. günde 1. grupta erken dalga genliği ortalaması 68.0 mV, geç dalga genliği ortalaması 52.0 mV, 2. grupta erken genlik ortalaması 49.3 mV, geç genlik ortalaması 70.7 mV, 3. grupta erken genlik ortalaması 68.2 mV, geç genlik ortalaması 75.4 mV olarak saptandı.

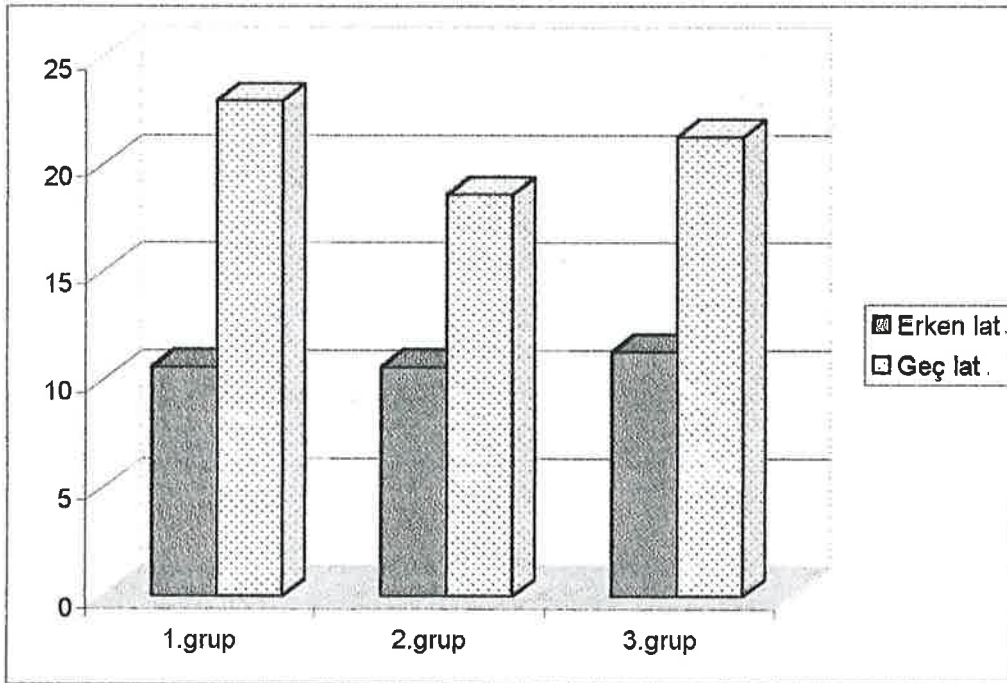
erken genlik değerleri: 2. ve 3. gruplar arasında anlamlı fark saptandı.

geç genlik değerleri: 1. grup hem 2 hem 3. gruplara göre anlamlı derecede geri bulundu.

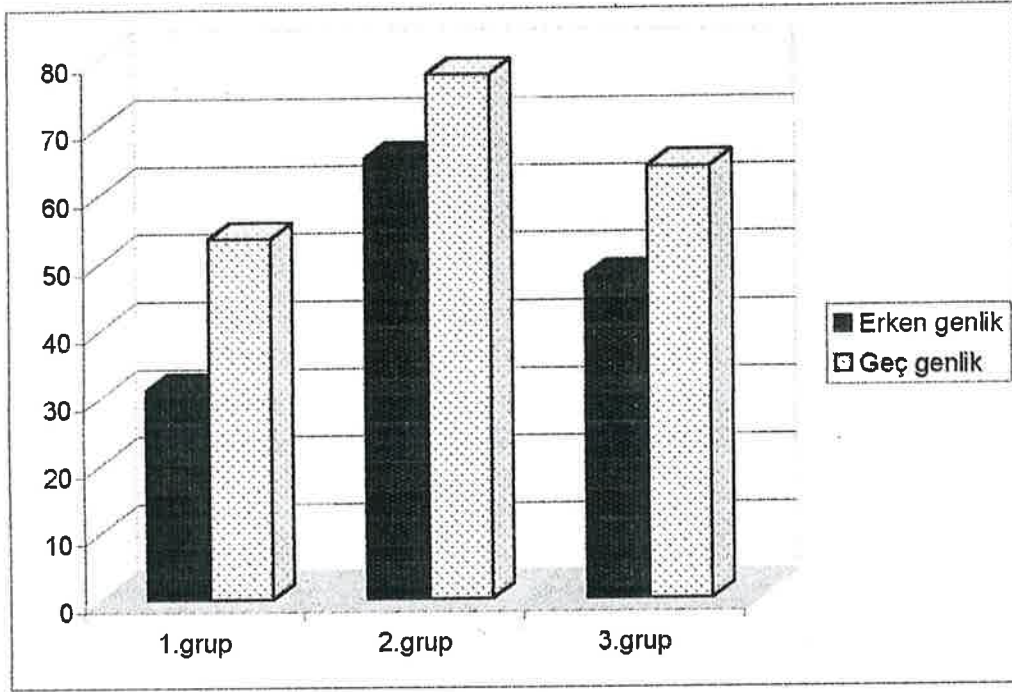
Erken ve geç latans değerleri, 1. grupta 2 ve 3. gruplardan anlamlı derecede uzun bulundu. 2. ve 3. gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.



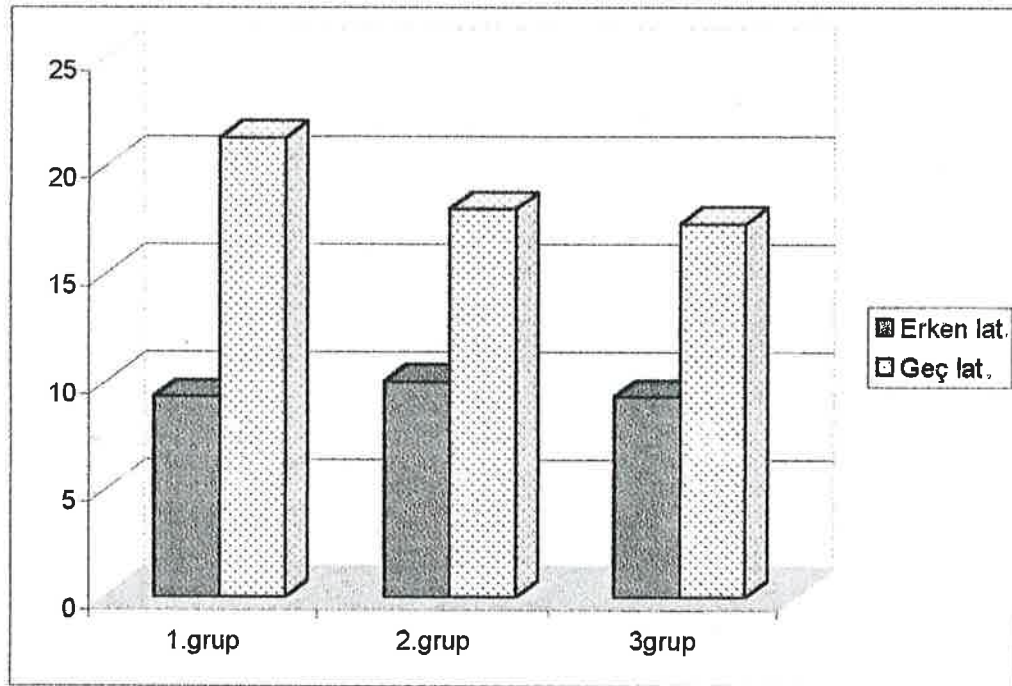
Şekil 1: 10. gün erken ve geç genlik sonuçlarının gruplararası değerlendirmeleri (milivolt).



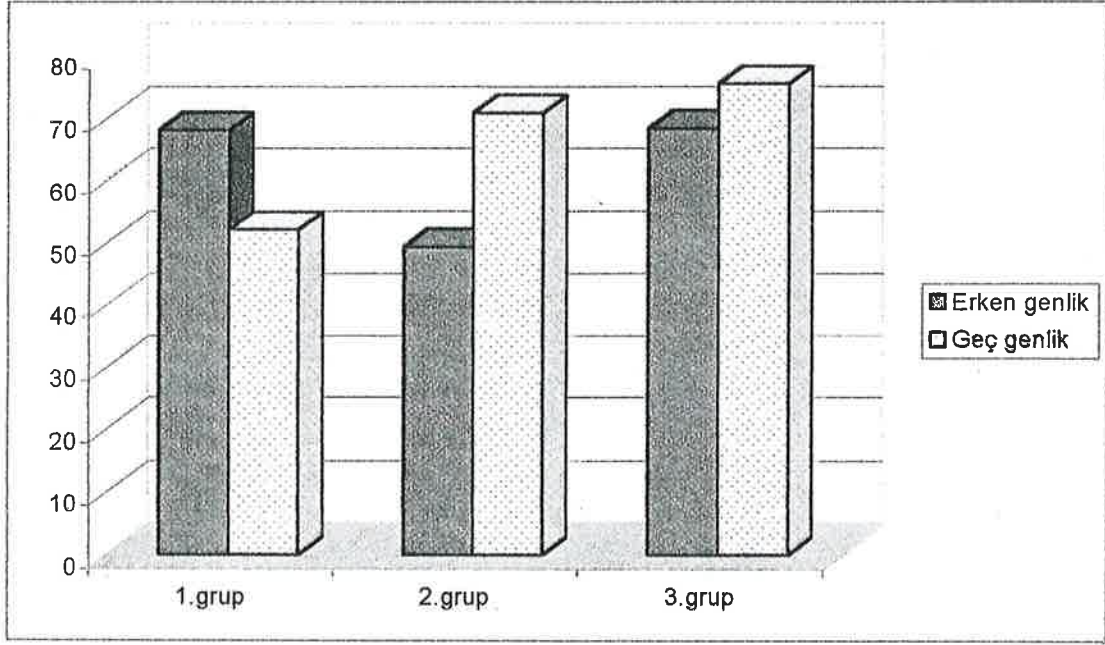
Şekil 2: 10. gün erken ve geç latans sonuçlarının gruplararası değerlendirmeleri (milisaniye).



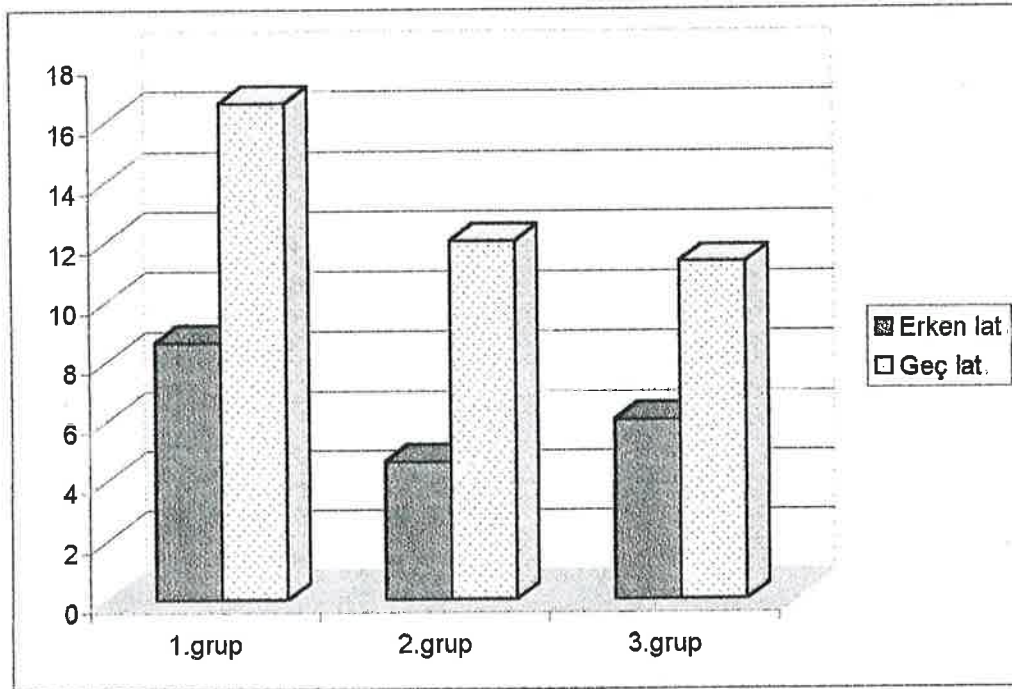
Şekil 3: 40. gün erken ve geç genlik sonuçlarının gruplararası değerlendirmeleri (milivolt).



Şekil 4: 40. gün erken ve geç latans sonuçlarının gruplararası değerlendirmeleri (milisaniye).



Şekil 5: 90. gün erken ve geç genlik sonuçlarının gruplararası değerlendirmeleri (milivolt).



Şekil 6: 90. gün erken ve geç latans sonuçlarının gruplararası değerlendirmeleri. (milisaniye).

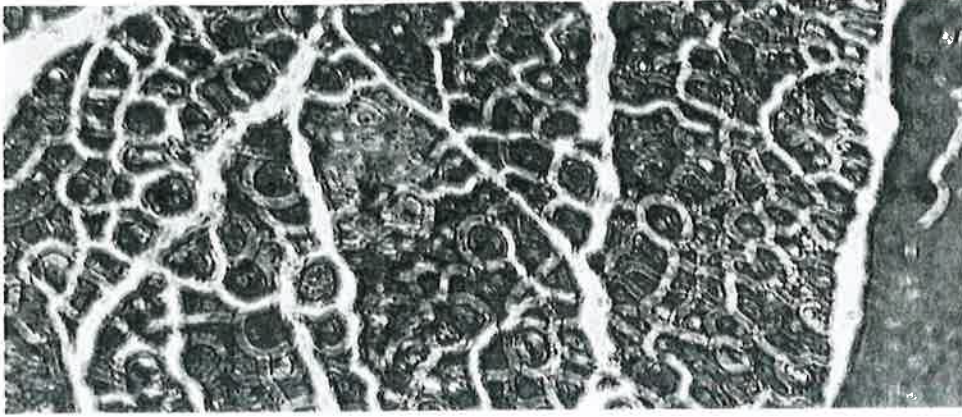
c) Histopatoloji

A) Işık mikroskopi incelemelerinde gruplar arasında birim alanda, sayısal olarak değerlendirilen Schwann hücre artışı, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı. Ancak remiyelinizasyon değerlendirilmesinde, seçilen birim alandaki miyelinize aksonlar sayıldığında 10. günde gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken 40. günde sadece 3. grupta remiyelinizasyonun başladığı, 90 günde ise 1. ve 2. grupta remiyelinizasyonun başlamış olduğu ancak 2. grubun 1. gruba göre anlamlı derecede ileri olduğu ve 3. grupta remiyelinizasyonun bitmiş olduğu gözlemlendi. (Tablo 3, şekil 7-12, resim 3-11).

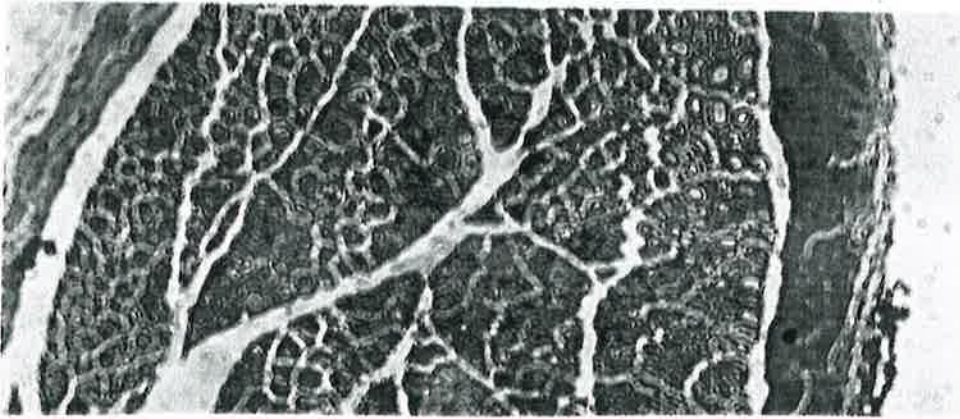
Tablo 3: Işık mikroskopisi histopatoloji parametreleri ve gruplararası p değerleri.

	Gün	GRUPLAR			Karşılaştırmalar		
		1.hafta oP	3.hafta oP	Kontrol	1.haf-3.haf	1 haf-Kont	3 haf-Kont
Aksonal Dej.	10	3.00±0.00	3.00±0.00	3.00±0.00	P=1.00	P=1.00	P=1.00
	40	2.00±0.89	3.00±0.00	2.33±0.51	P=0.02	P=0.48	P=0.01
	90	2.33±1.03	2.00±0.00	1.66±0.51	P=0.29	P=0.17	P=0.13
Myelin Kaybı	10	3.00±0.00	3.00±0.00	2.66±0.51	P=1.00	P=0.13	P=0.13
	40	2.00±0.89	2.66±0.51	2.33±0.51	P=0.16	P=0.48	P=0.26
	90	1.66±0.51	1.66±0.51	1.33±0.51	P=1.00	P=0.26	P=0.26
Schwann H. Art.	10	2.33±0.51	2.66±0.51	2.66±0.51	P=0.26	P=0.26	P=1.00
	40	2.00±0.89	2.33±0.51	2.33±0.51	P=0.48	P=0.48	P=1.00
	90	2.66±0.51	2.66±0.51	3.00±0.00	P=1.00	P=0.13	P=0.13
Remyelinizasyon	10	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	P=1.00	P=1.00	P=1.00
	40	0.00±0.00	0.00±0.00	1.00±0.00	P=1.00	P=0.000	P=0.000
	90	1.33±0.51	2.33±0.51	3.00±0.00	P=0.01	P=0.001	P=0.01

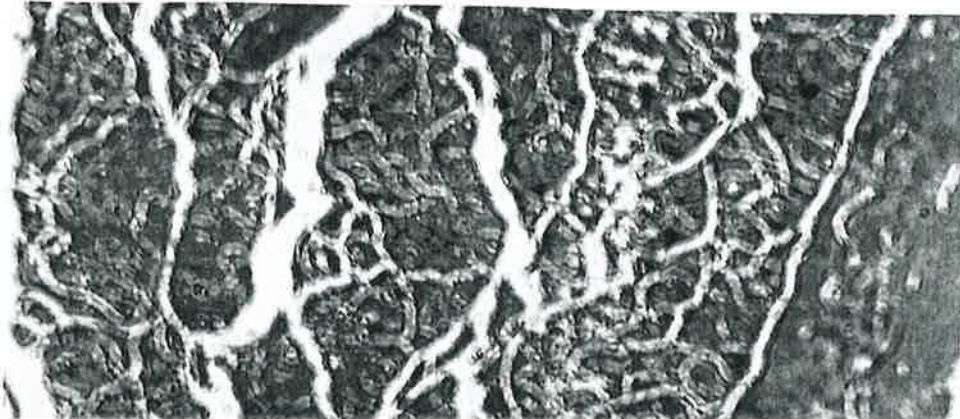
(Birim alanda dejener ve rejener olan aksonlar, Schwann hücreleri sayılarak 0 ile 3 arasında değişen sayısal skala ile değerlendirildi.)



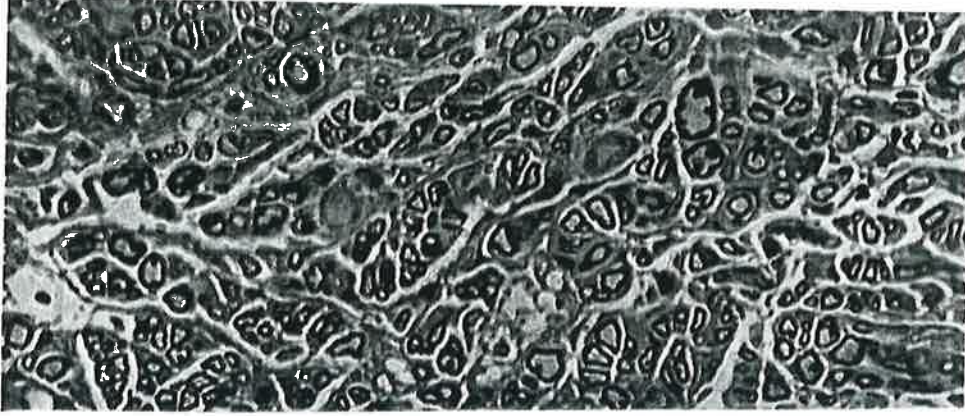
Resim 3: 10. gün, 1. grup ışık mikroskopi görüntüsü (X100, toluidin mavisi).



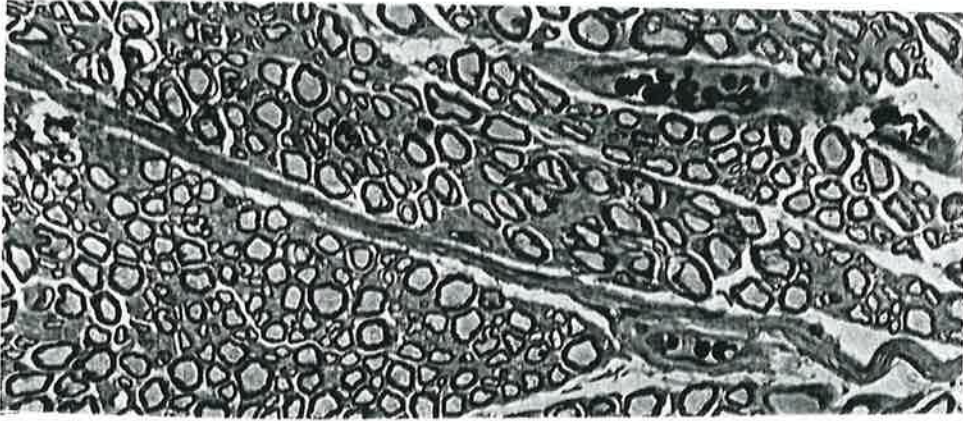
Resim 4: 10. gün, 2. grup ışık mikroskopi görüntüsü (X100, toluidin mavisi).



Resim 5: 10. gün, 3. grup ışık mikroskopi görüntüsü (X100, toluidin mavisi).



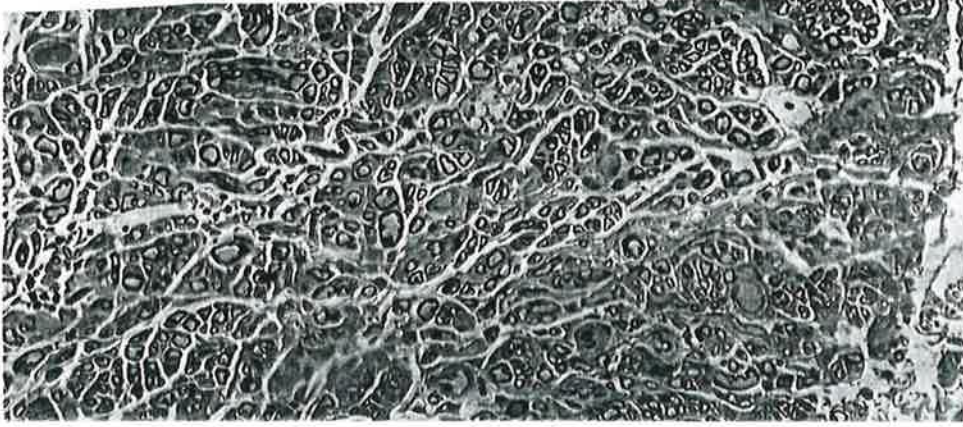
Resim 6: 40. gün, 1. grup ışık mikroskopi görüntüsü (X100, toluidin mavisi).



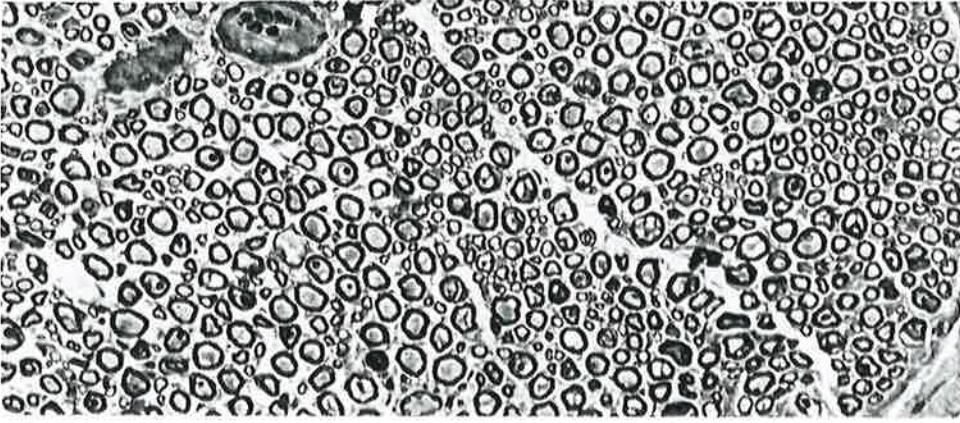
Resim 7: 40. gün, 2. grup ışık mikroskopi görüntüsü (X100, toluidin mavisi).



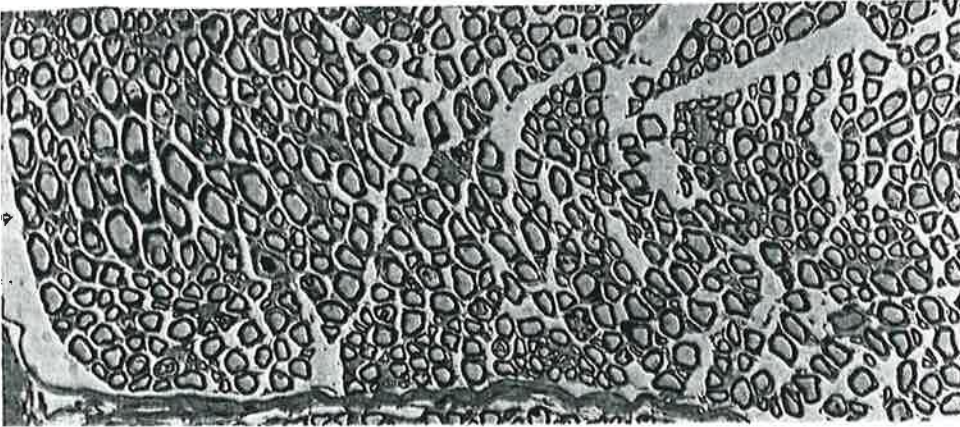
Resim 8: 40. gün, 3. grup ışık mikroskopi görüntüsü (X100, toluidin mavisi).



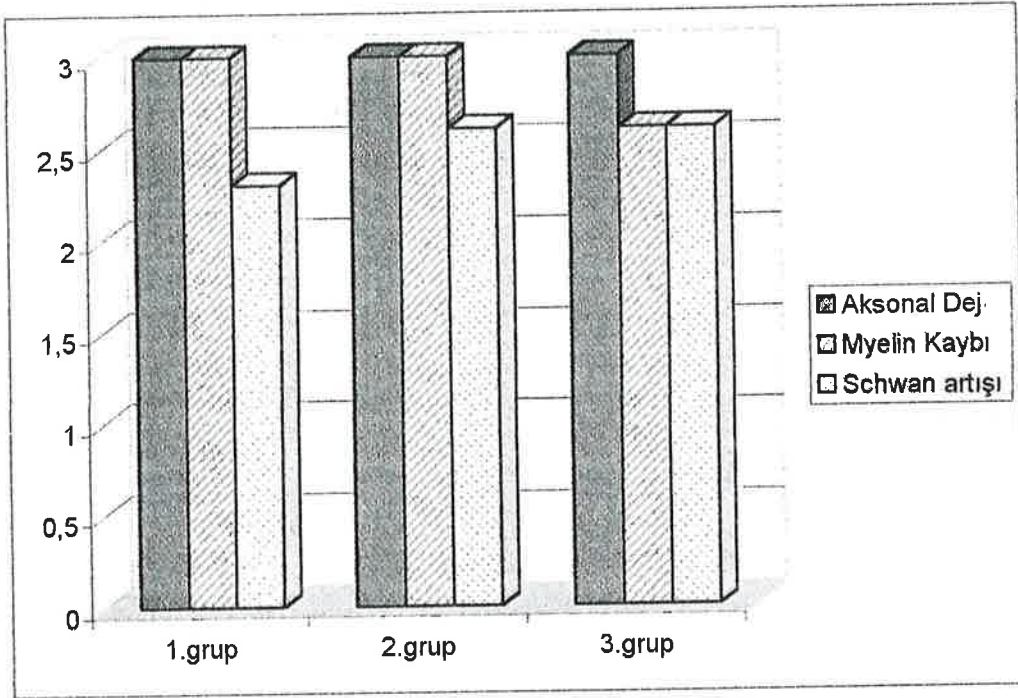
Resim 9: 90. gün, 1. grup ışık mikroskopi görüntüsü (X100, toluidin mavisi).



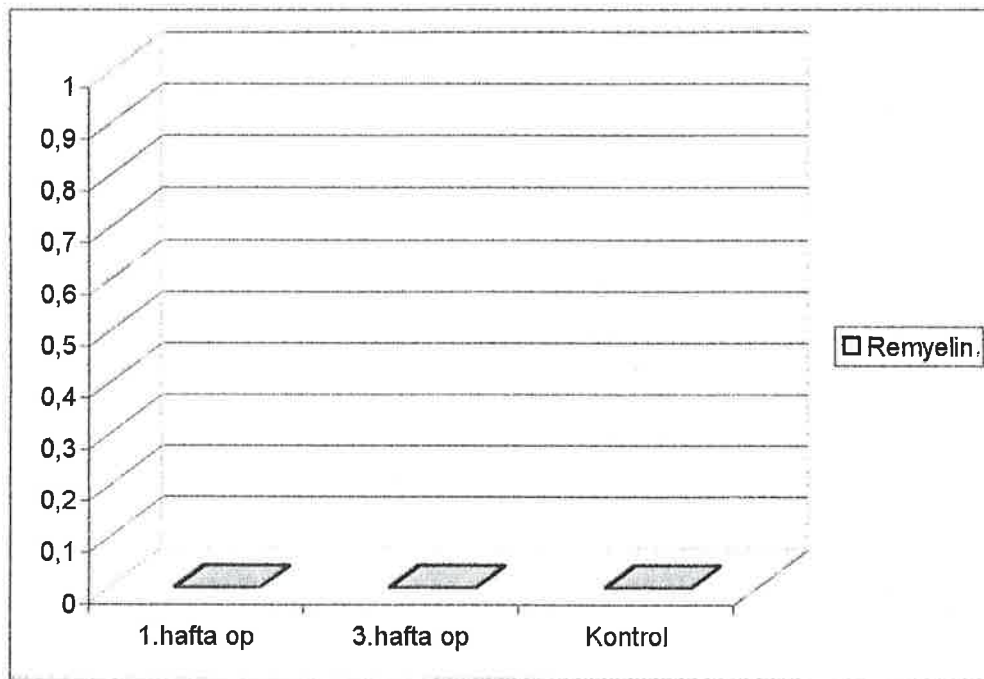
Resim 10: 90. gün, 2. grup ışık mikroskopi görüntüsü (X100, toluidin mavisi).



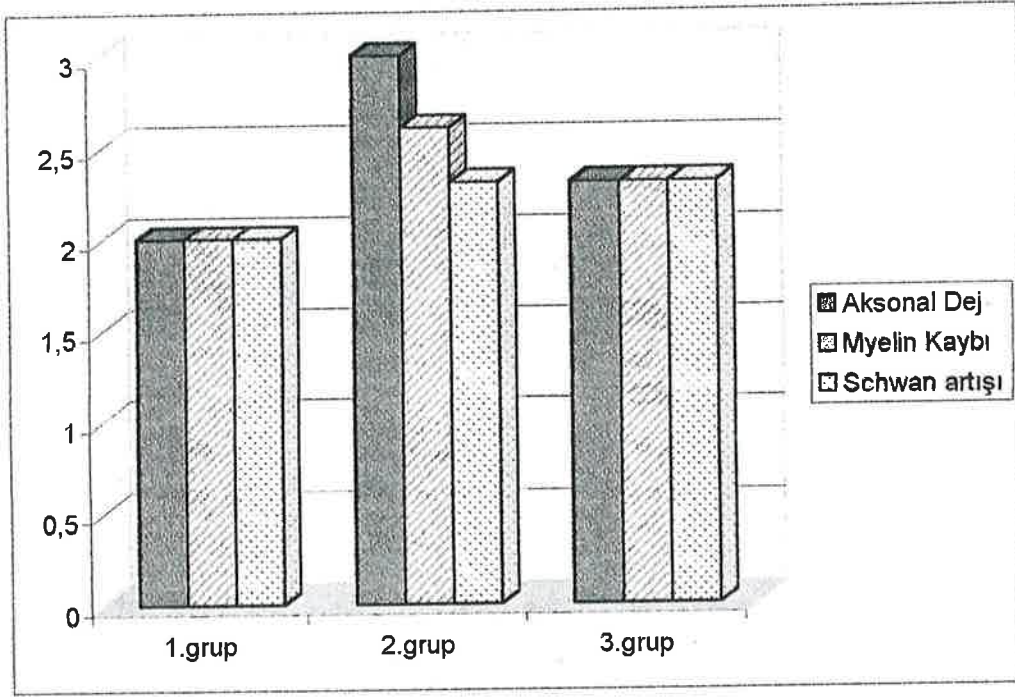
Resim 11: 90. gün, 3. grup ışık mikroskopi görüntüsü (X100, toluidin mavisi).



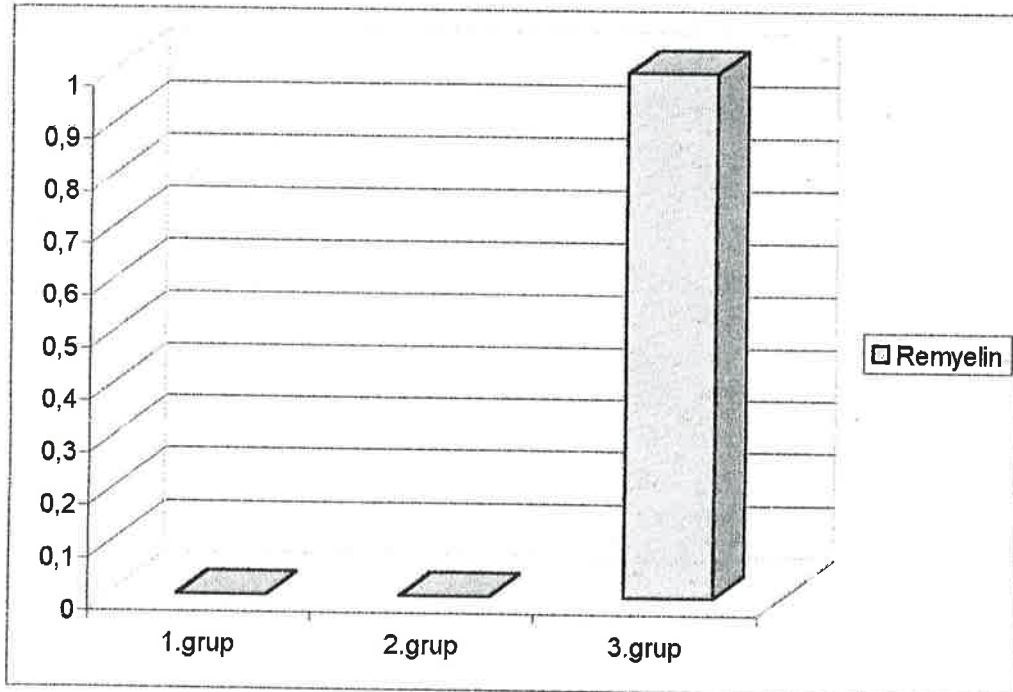
Şekil 7a-b: 10. gün ışık mikroskopisi histopatolojik bulgularının gruplararası değerlendirmeleri.



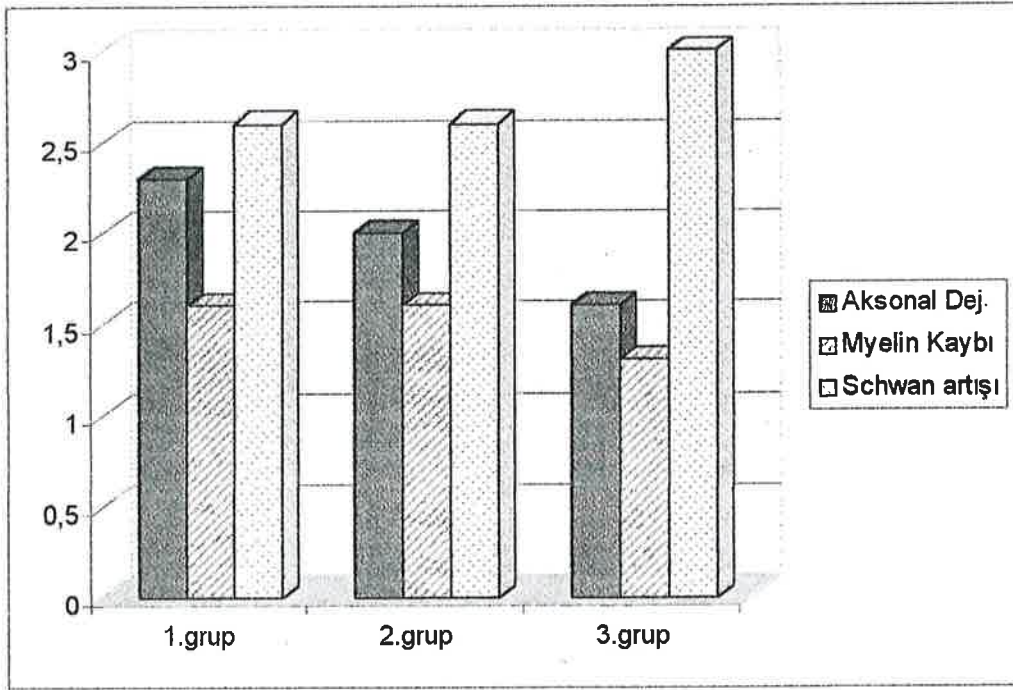
Şekil 7b:



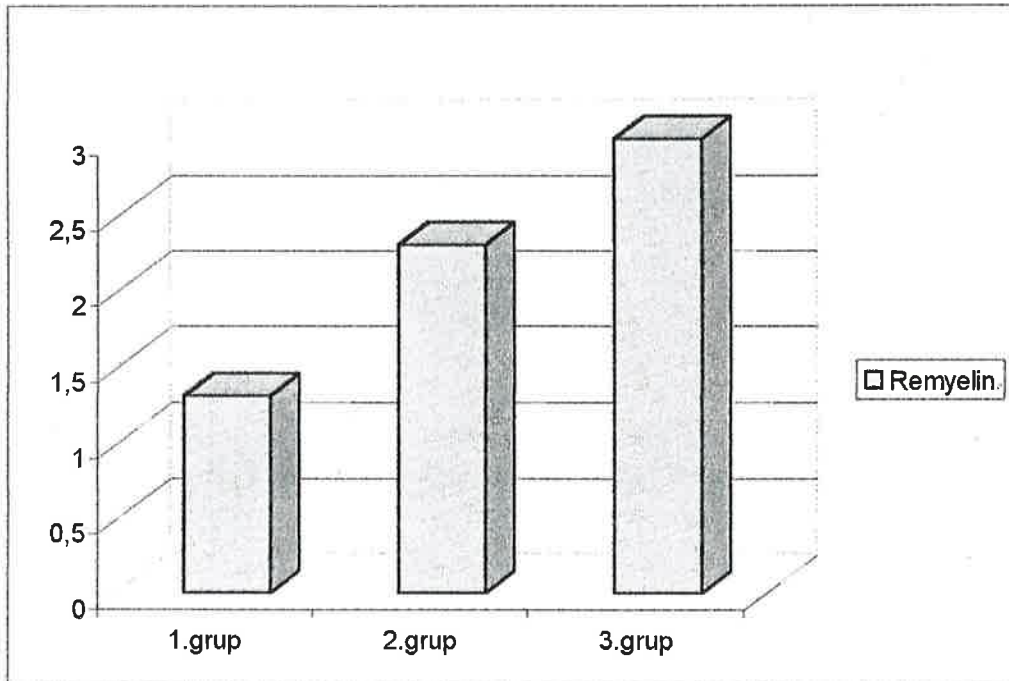
Şekil 8a-b: 40. gün ışık mikroskopisi histopatolojik bulgularının gruplararası değerlendirmeleri.



Şekil 8b:



Şekil 9a-b: 90. gün ışık mikroskopisi histopatolojik bulgularının gruplararası değerlendirmeleri.



Şekil 9b:

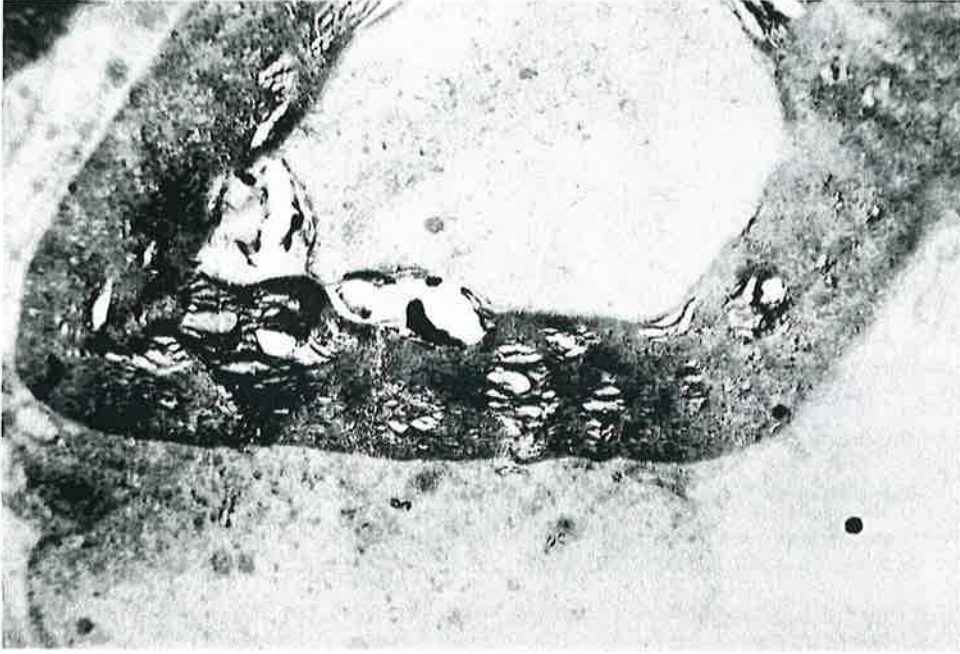
B) Elektron mikroskopi bulguları: Preparatlar,

1. Miyelin dejenerasyonu
2. Nörotübül yapılarının çapı
3. Retiküler lif organizasyonu ve sıklığı
4. Mast hücresi varlığı
5. Schwann hücresi organellerinin sayı ve nitelikleri açısından incelendi.

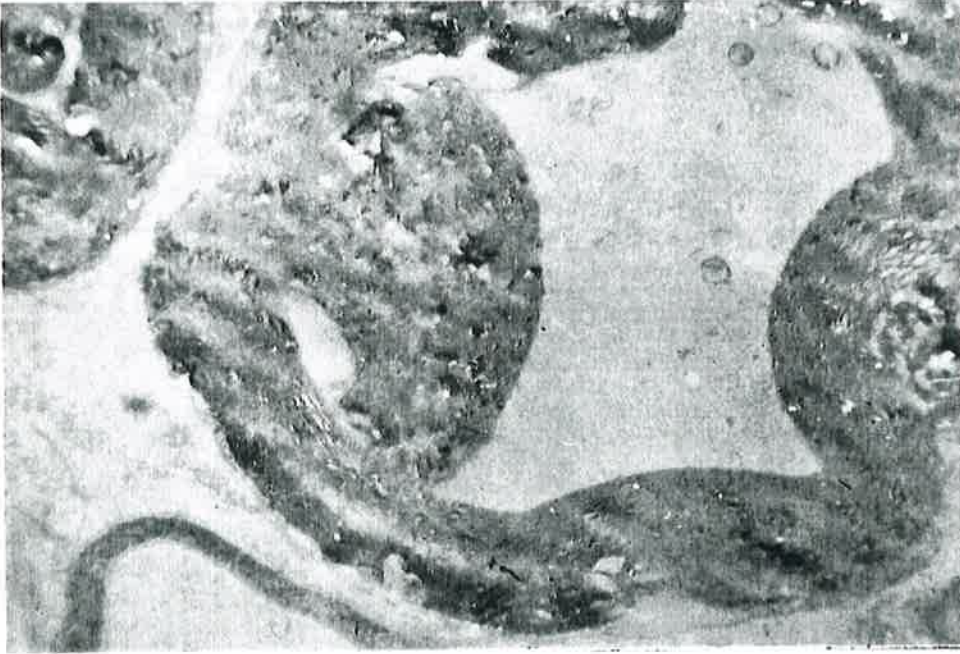
10. gün: Her üç grupta endonörium komponentini oluşturan retiküler liflerin organizasyonunun bozuk ve liflerin dağılık olduğu gözlemlendi. Miyelin kılıfı oluşturan periyodik lamellerde ayrışma her üç grupta da izlendi, ancak 1 ve 2. grupta miyelin kılıfın aksone bakan yüzeyinden akson gövdesine doğru kıvrımlanma şeklinde gözlenen belirgin deformasyon saptandı. Paclitaxel verilen grupların nörotübüllerinde dilatasyon dikkati çekti. Her üç grupta da Schwann hücrelerinin granüler endoplazma retikulumunda artış, endoplazma retikulumlarında dilatasyon, mitokondri matrikslerinde vakuoller ve kristallerinde yer yer silinmeler izlendi. Ayrıca sinir liflerinin perinöriumunda mast hücrelerinin varlığı dikkat çekici bir bulgu olarak değerlendirildi (Resim12-13).

40. gün: İki ve 3. grupta Schwann hücrelerinin sayıca artmış olduğu, ancak miyelin kılıfın düzensiz ve ileri derecede dejenerasyon sergilediği izlendi. Sinir lifleri arasında fokal dejenerasyon alanları, Schwann hücrelerinin sitoplazmik organellerinde genişleme ve dejeneratif değişiklikler gözlemlendi. 3. grupta perinörial bağ dokusu artışı mevcut olup, damarlanma daha çok perinöryumda belirgin olarak izlendi. Schwann hücreleri morfolojik olarak aktif olarak değerlendirildi. Vaskülarizasyonun remiyelinizasyon lehine belirgin olduğu, miyelinli sinir liflerinin düzenli dağılık gösterdiği izlendi (Resim 14-15).

90. gün: Birinci ve 2. grupta vaskülarizasyon remiyelinizasyon lehine belirgin, miyelinli sinir liflerinin dağılık düzenli olarak değerlendirildi. Schwann hücreleri morfolojik olarak aktif görünümdeydi. 3. grupta aktif Schwann hücrelerine rastlanmadı, remiyelinizasyonun tamamlanmış olduğu gözlemlendi (Resim 16-17).



Resim 12: 10. gün, 1. grup elektron mikroskopi görünümünde, miyelin kılıfın aksonal boşluğa doğru kıvrımlanması (X10000).



Resim 13: 10. gün, 3. grup elektron mikroskopi görünümünde, sinir kesisine bağlı Wallerian dejenerasyon bulguları (X10000).



Resim 14: 40. gün, 2. grup elektron mikroskopi görünümü (X10000).



Resim 15: 40. gün, 3. grup elektron mikroskopi görünümünde aktif remiyelinizasyon bulguları (X10000).



Resim 16: 90. gün, 1. grup elektron mikroskopi görünümü (X10000).



Resim 17: 90. gün, 3. grup elektron mikroskopi görünümü (X10000).

TARTIŞMA

Cerrahi ve radyoterapinin aksine kemoterapi, baş boyun tümörlerinde tek başına uygulandığında tedavi edici bir yöntem değildir, ancak adı geçen diğer tedavi seçenekleri ile kombine edildiğinde, özellikle seçilmiş olgularda adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi uygulamaları iyi sonuçlar vermektedir. Cerrahi eksizyon öncesi uygulanan neoadjuvan kemoterapi, hem rezeksiyon sınırlarını daraltmakta, hem de fonksiyon koruyucu cerrahi uygulamalarında büyük kolaylık sağlanmaktadır (17, 50, 59).

Son yıllarda baş boyun bölgesi ve alt ekstremitenin malign lezyonlarının rezeksiyonu sonrası duyulu serbest flepler tercih edilmekte, ve gerek bu uygulamalar esnasında, gerekse rezeksiyon sonrası fonksiyon restorasyonu amacı ile yapılan rekonstrüksiyonlarda sinir onarımları önemli yer tutmaktadır (6). Örnek olarak, total parotidektomi sonrası fasial sinir rekonstrüksiyonları, ya da radikal boyun diseksiyonu sonrası spinal aksesuar sinir greftlemesi verilebilir. Ancak sinir onarımlarını da içeren rekonstrüksiyonlardan önce uygulanan neoadjuvan kemoterapinin, sinir iyileşmesine etkileri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Baş boyun tümörlerinde neoadjuvan kemoterapi kombinasyonları içinde, Paclitaxel son zamanlarda sık olarak kullanılmaya başlanmış bir kemoterapötik ajandır (59, 64). Paclitaxel, taksanlar grubundan, küçük ve büyük hücreli akciğer kanseri, baş boyun tümörleri, mesane kanseri, germ hücreli tümörler, lenfoma ve Kaposi sarkomu gibi konvansiyonel terapilere dirençli olgularda etkili olduğu bilinen bir antineoplastiktir (35, 44). Yan etkileri arasında periferik nöropati önemli bir yer tutar. Paclitaxel ile neoadjuvan kemoterapi sonrası periferik kan tablosunun düzelmesi için, elektif cerrahi girişimden önce 2-3 hafta beklenilmesi önerilmektedir (44, 55). Fakat periferik nöropatiye yol açan bu ve benzeri ajanların kullanımı sonrası sinir rekonstrüksiyonu açısından uygun cerrahi girişim zamanlaması konusunda elimizde yeterli bilgi yoktur.

Paclitaxel'e bağlı periferik nöropatiyi oluşturan mekanizma henüz ortaya konamamıştır. Bu konuda insanlarda yapılmış patoloji çalışmaları sınırlıdır ve çoğunlukla sural sinir biopsilerine dayanmaktadır. Bir çalışmada 17 kürde, kümülatif doz olarak 6603 mg/m² Paclitaxel uygulaması sonrası, son kürden hemen sonra alınan sural sinir biopsisinde sinir lif kaybı, aksonal atrofi, sekonder demiyelinizasyon bulguları saptanmıştır (48). Bu konuda yapılan nörofizyolojik bir başka çalışmada toplam 13 hastanın 12'sinde nörolojik semptomların geliştiği gözlenmiştir.

Peroneal sinirden alınan ileti hızları incelendiğinde, sinir amplitüdünde düşme, ileti hızında yavaşlama ve latanslarda uzama saptanmıştır (4). Paclitaxel'in sinir dokusuna nasıl zarar verdiği konusundaki yetersiz bilgilerin bir diğer nedeni ise bu konuda yeterli, ve güvenilir deneysel çalışma yapılmamış olmasıdır. Konuyla ilgili ilk yapılan laboratuvar çalışmalarında, sıçan siyatik sinirinde, lokal olarak intranöral uygulanan paclitaxel'in, enjeksiyon sonrası 21. günde aksonlarda ve Schwann hücrelerinde, özellikle mitokondriler çevresinde ciddi mikrotübül akümüasyonu, ve fokal demiyelinizasyon yaptığı gösterilmiştir (46, 47, 56, 57). Bu çalışma ile paclitaxel'in ciddi sinir hasarı yapabileceği gösterilmekle birlikte kan-beyin bariyerinin dikkate alınmamış olması çalışmanın klinik geçerliliğini sınırlamaktadır (22, 34). Intraperitoneal yol ile sistemik paclitaxel uygulaması Apfel tarafından farelerde, ve Cavaletti tarafından sıçanlarda uygulanmıştır (2, 11). Apfel ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, fareye paclitaxel uygulaması sonucunda dorsal kök ganglionlarında peptid nörotransmitter ve substans P düzeylerinde azalma, ısıya duyarlılık eşiğinde yükselme ve aksiyon potansiyellerinde amplitüd kaybı saptanmıştır (2, 11). Tüm bu çalışmalarda klinik uygulamanın çok üzerinde paclitaxel dozları kullanılmıştır. Bunun dışında intraperitoneal uygulamada karşılaşılan asit birikimi gibi lokal reaksiyonlar ajanın absorpsiyonunu etkilemektedir (11). Tüm bu çalışmalarda paclitaxel toksisitesinin incelenmesi, hemen ajanın uygulamasını takip eden kısa zaman dilimi ile sınırlı olmuş, ortaya konan nöropatinin zaman içindeki prognozu konusunda, klinik uygulamalarda çok önemli olmasına karşın tam olarak bilgi edinilememiştir.

Sıçanlarda, klinik kullanıma uygun olarak intravenöz paclitaxel uygulaması ilk olarak Cavaletti tarafından yapılmıştır (11). Bu çalışmada sıçanlara juguler ven kateteri yolu ile 10 günlük bir periyotta, toplam 25 mg/kg paclitaxel 5 doza bölünerek uygulanmış, uygulama sonrası 11 ve 25 günler nöropati değerlendirilmiştir (10). Onbirinci günde ışık mikroskopunda, siyatik sinirde minimal aksonal hasar ve Schwann hücre aktivasyonu tespit edilmiş, elektron mikroskopunda intraaksonal mikrotübüller akümüasyonu gözlenmiştir. Klinikte, paclitaxel uygulama dozlarında ve uygulama sürelerinde farklılıklar olmasına rağmen, yukarıda tanımlanan yöntem, gerek uygulama yolu değerlendirildiğinde, gerek çok kısa sürede çok fazla sayıda doz uygulaması göz önüne alındığında klinik çalışmalara ışık tutmak konusunda uygun değildir. Çalışmamızda ajanın penis veni yolu ile verilebilmesi uygulama kolaylığı açısından büyük avantaj sağlamıştır.

Otuzyedi hastada yapılan bir çalışmada, nörolojik muayane ile değerlendirilen klinik periferik nöropati hastaların % 84' ünde birinci ya da ikinci uygulama dozlarından sonra ortaya çıkmıştır (20). Bu çalışmanın ışığında, üç doz paclitaxel yerine tek doz uygulamasının periferik nöropatinin ortaya çıkması ve incelenmesi açısından yeterli olduğu görüşüne varılmıştır.

İnsanda paclitaxel uygulama dozları 75 mg/m² ile 250 mg/m² arasında değişmektedir (17). Sıçanlarda uygun dozu bulmak için kullanılan "doz çeviri faktörü" 250-300 gr sıçanlar için k=7.0 olarak kabul edilmiştir. Pilot çalışma sonucunda saptadığımız 16.5 mg/kg doz ortalama bir insan tedavi dozu olan 135.5 mg/m² doza karşılık gelmektedir (21).

Sıçanlarda periferik sinir çalışmalarında önerilen modeller, siyatik ve posterior tibial sinir modelleridir (3). Ancak paclitaxel'in ön planda sensöriyel tipte nöropati yaptığı bildirildiğinden, deneyimizde saf bir motor sinir olan posterior tibial sinir değil, miks tipte olan siyatik sinir modeli seçilmiştir (33).

Paclitaxel, mikrotübüllerin B-tübülün subünitine bağlanır. Ajan tübülün dimerleri ile mikrotübüller arasındaki dinamik dengeyi tübülün polimerizasyonu yönünde değiştirir. Tübülün polimerizasyonunun artması mikrotübüller stabilizasyonu artırır, ve mitotik içciklerin oluşumu engellenir. Bu etki sonucu ajan, hücre replikasyonunu metafaz döneminde dondurarak inhibe eder (17).

Bununla birlikte mikrotübüller sadece hücre bölünmesinde değil, çok çeşitli hücre fonksiyonlarda görev alırlar. Nöron fonksiyon gösterebilmek için anterograd (hücre çekirdeğinden distale doğru) ve retrograd (distalden proksimale doğru) aksoplazmik akımdan yararlanır. Plazmada mevcut filamentöz yapılar, ve özellikle mikrotübüller hızlı aksoplazmik akımdan sorumludur. Nörotübüller, paclitaxel gibi taksan grubu ajanların dışında soğuk, colchicine, ve vinka alkaloidleri tarafından dejenere edilirler ve fonksiyon gösteremezler. Bu durumda hızlı aksoplazmik akım yavaşlar. Toksik nöropatiler dışında aksonal transportun diabet gibi hastalıklarda da bozulduğu gösterilmiştir (41). Bu durum klinikte önceden benzer hastalıkları olan olgularda periferik nöropatinin daha ağır ve sık seyretmesini açıklayabilir. Çalışmamızın elektron mikroskopi bulgularında, kemoterapi uygulanmış deney sıçanlarında gerek aksoplazma, gerek Schwann hücrelerinin içinde, nörotübül dilatasyonu dikkat çekici bulunmuştur. Bu bulgu paclitaxel'in nörotoksik etkilerinde aksoplazmik akımın etkilenmesinin de önemli rolü olabileceğini düşündürülebilir.

Brandt özellikle ekstremitte sarkom cerrahisinde, adjuvan kemoterapi amacı ile sık kullanılan cisplatin ve vincristine'in sinir iyileşmesine etkisini incelemişlerdir (6). Bu çalışmada, deneklerin posterior tibial sinirlerine interpozisyonel sinir grefti uygulamasını takiben 3 gün sonra kemoterapi başlanmış, toplam 6 doz cisplatin ve vincristine (75 mg/m²; 1 mg/m²), 4 hafta ara ile uygulanmıştır. İki, 4., ve 6. dozlardan 30 gün sonra yapılan değerlendirmelerde, adjuvan kemoterapinin periferik sinir rejenerasyonunu bozmadığı sonucuna varılmıştır. Cisplatin ve vincristine, nörotoksik yan etkileri olduğu bilinen ajanlar olup, vincristine, özellikle paclitaxel'e benzer şekilde nörotübül fonksiyonlarını bozarak etki gösteren bir kemoterapötiktir. Adjuvan uygulanan kemoterapi ile, neoadjuvan kemoterapinin sinir iyileşmesine etkilerinin bu çalışmaya göre farklı olması, ileride daha geniş araştırılması gereken bir konu olarak değerlendirilmiştir.

Elektrofizyoloji parametreleri incelendiğinde, 40. gün değerlendirmelerinde, erken opere edilen 1. grubun geç latans değerlerinin, 2. ve 3. gruplara göre anlamlı derecede uzaması, 90. gün, hem geç genlik hemde latans değerlerinin aynı şekilde 1 grupta diğer iki gruba göre anlamlı derecede geri kalması, buna karşın 2. ve 3. gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olması dikkat çekici bulunmuştur. Bu durum kemoterapi sonrasında geç opere edilen deneklerde sinir iyileşmesinin normale yakın olduğunu düşündürmektedir.

Paclitaxel verilen gruplarda elektron mikroskopisinde 10. günden itibaren artmış sayıda Schwann hücrelerinin granüler endoplazma retikulumunda artış, endoplazma retikulumlarında dilatasyon, mitokondri matrikslerinde vakuoller ve kristalarında yer yer silinmeler izlenmiştir. Kırkıncı gün Schwann hücrelerinin sayıca daha artmış olduğu, ancak sitoplazmik organellerinde genişleme ve dejeneratif değişikliklerin ısrar ettiği belirlenmiştir. Bu durum, kemoterapiye bağlı olarak sistemik enflamatuvar cevabın değişmediğini, rejenerasyondaki gecikmenin Schwann hücre sayısının artmamasına değil fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğunu düşündürebilir. Kırkıncı, ve özellikle birinci grupta 90. günlerde dejeneratif değişikliklerin, Vuorinen'in de göstermiş olduğu gibi ısrar etmesi, literatürde Cavaletti tarafından yayınlanan ve 25. günde dejeneratif değişikliklerin geriye dönmeye başladığı yolundaki gözlemleri ile uyumlu bulunmamıştır (10, 57, 58). Onuncu günden itibaren, sadece paclitaxel almış deneklerde elektron mikroskopisinde rastlanan miyelin kılıfı oluşturan periyodik lamellerde ayrışma, ve özellikle miyelin kılıfın aksona bakan yüzeyinden akson gövdesine doğru kıvrımlanma şeklinde gözlenen belirgin deformasyon daha önce literatürde rastlanmamış bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇ

Bütün bu bulguların ışığında paclitaxel ile uygulanan neoadjuvan kemoterapinin sinir rejenerasyonunu geciktirici etkisi olduğu gözlenmiştir. Bu etkinin ilaç verildikten sonraki erken dönemde en fazla olduğu, bu nedenle bir hafta gibi erken bir dönemde sinir onarımı yapılmasının dezavantajlı olacağı, ancak neoadjuvan kemoterapi sonrası, kan tablosunun düzelmesi için zaten beklenmesi önerilen üç haftalık süre sonrasında yapılacak sinir onarımlarının, kontrol grubu ile yakın sonuçlar verdiği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Baş boyun tümörlerinde standard tedavi yöntemi cerrahi olmakla birlikte, ilerlemiş olgularda cerrahi rezeksiyon öncesinde uygulanan neoadjuvan kemoterapi, diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilmektedir. Neoadjuvan kemoterapide kullanılan nörotoksik ajanların, baş boyun tümörlerinin rezeksiyonu sonrası uygulanan duyu serbest fleplerin kullanımı ve fonksiyon restorasyonu amacı ile yapılan sinir rekonstrüksiyonları üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu ajanların kullanıldığı hastalarda sinir onarımı için uygun cerrahi girişim zamanı konusunda literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışma, periferik nöropatiye yol açtıkları bilinen bu antineoplastik ajanlardan biri olan *paclitaxel* ile sistemik kemoterapi uygulanmış olgularda, sinir onarımı zamanlamasına ışık tutmak amacı ile planlanmıştır. Ağırlıkları 280-320 gr arasında değişen toplam 6 erkek Wistar Albino türü sıçanda yapılan pilot çalışma ile, bu ajanın letal olmayan optimal nörotoksik dozu saptanmıştır. Daha sonra her birinde 18 aynı tür, aynı ağırlıklarda sıçan bulunan 3 grup, toplam 54 deney sıçanında esas çalışma düzenlenmiştir. Birinci grup 16.5 mg/kg intravenöz *paclitaxel* uygulandıktan 1 hafta sonra, ikinci grup aynı işlemde 3 hafta sonra ameliyata alınmış, sağ siyatik sinirde, trifikasyonun 1 cm proksimalinden tam kesi oluşturulduktan sonra, nörorafi uygulanmıştır. Kontrol grubunda aynı işlem kemoterapi verilmeden yapılmıştır. Postoperatif 10, 40, ve 90. günlerde her 3 gruptan 6'şar sıçan sakrifiye edilmiş, sağ siyatik sinirlerindeki anastomoz hattının 1 cm proksimali, 1 cm distali, ve tam anastomoz hattından alınan örnekler, ışık ve elektron mikroskopu ile histopatolojik, ve elektrofizyolojik incelemeye alınmıştır.

Kemoterapi uygulamasından 3 hafta sonra nörorafi uygulanan grupta (grup 2), 1 hafta sonra opere edilen gruba (grup 1) göre belirgin derecede iyi sinir iyileşmesi gözlenmiş, her iki grupta ise yara iyileşmesi parametreleri, kontrol grubuna (grup 3) göre belirgin derecede geri kalmıştır. Sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.05$).

Bu bulgulara göre, genel nörotoksik yan etkileri olan *paclitaxel*'in sinir rejenerasyonu üzerine negatif etkisi olduğu, bu ilacın uygulandığı olgularda, eğer yapılacaksa, sinir rekonstrüksiyonunun en az 3 haftalık bekleme süresi sonrasında planlanmasının uygun olacağı kanaatine varılmıştır.

SUMMARY

The effects of neoadjuvant paclitaxel chemotherapy in neural microreconstruction

Surgery is the principal therapy in head and neck cancer. In locally advanced disease however neoadjuvant chemotherapy before surgical extirpations is used in combination with other treatment modalities.

The effects of neurotoxic chemotherapeutic agents, on sensorineural free flaps and nerve reconstruction in spite of function restoration, are not well known. The optimal timing for surgical nerve reconstruction after the use of these drugs, is still a question to debate.

This study is designed to determine the optimal timing for nerve reconstruction after paclitaxel application, which is a new antineoplastic agent with known neurotoxic adverse effects.

A pilot study with 6 Wistar albino male rats is planned to estimate the optimal nonlethal neurotoxic dose of paclitaxel. Thereafter 2 groups, each containing 18 rats were treated with intravenous 16.5 mg/kg paclitaxel, and 18 rats were used as controls. In the first group, the animals were operated 1 week, in the second group 3 weeks after the chemotherapy, and their right sciatic nerves were cut totally 1 cm proximally to the trifurcation, and a neuroraphy was performed. The 3. group was spared as control, and these rats were operated likewise but without any paclitaxel treatment. In the postoperative 10., 40. and 90. days, 6 animals from each group were sacrificed and specimens harvested from the anastomotic segment, 1cm proximal and 1cm distal to the anastomosis of their right sciatic nerves. The specimens were evaluated with electrophysiologic, and neuropathologic parameters.

In group 1, the nerve regeneration parameters were found to be significantly deleyed compared to group 2. Both group 1 and 2 showed significantly deleyed regeneration compared to control.

It is concluded that paclitaxel impaires nerve regeneration and it is advisable to postpone any elective nerve reconstruction at least 3 weeks after neoadjuvant chemotherapy.

KAYNAKLAR

1. Amrein P, Current chemotherapy of head and neck cancer. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 49: 864-870,1991.
2. Apfel SC, Lipton RB, Arezzo JC, Kessler JA, Nerve growth factor prevents toxic neuropathy in mice. *Ann Neurol*; 29(1):87-90, Jan. 1991.
3. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA, Functional evaluation of complete sciatic, peroneal and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast. Reconstr. Surg.* 83: 129. 1989.
4. Berger T, Malayeri R, Doppelbauer A, Krajnik G, Huber H, Auff E, Pirker R, Neurological monitoring of neurotoxicity induced by Paclitaxel/Cisplatin Chemotherapy , *Eur. J. Can.*, 9(33): 1393-1399, 1997.
5. Blackmore WK, Myelination, demyelination and remyelination . In: Thomas Smith W, Cavanagh JB, Eds. *Recent Advances in Neuropathology*, vol 2. Edinburgh; Churchill Livingstone; 53-82, 1982.
6. Brandt K, Evans GRD, Johnson M, Gürlek A, Lohman R, The effects of Cisplatinum and Vincristine on Peripheral Nerve Regeneration, *Plast. Reconstr. Surg.*, 104\ 2, 464-469, 1999.
7. Brimijoin S, Capek P, Dyck PJ. Axonal transport of dopamine B-hydroxylase in human sural nerves in vitro. *Science*, 180:1295, 1973.
8. Browman GP, Cronin I, Standard chemotherapy in squamous head and neck cancer: what we have learned from randomised trials. *Semin. Oncol.* 21:311, 1994.
9. Capri G, Munzone E, Tarenzi E, Fulgaro F, Gianni L. Optic nerve disturbances: a new form of paclitaxelneurotoxicity. *J Natl Cancer Inst*, 86:1099, 1994.
10. Cavaletti G, Cavaletti E, Montaguti P, Oggioni N, De Negri O, Tredici G, Effect on the peripheral nervous system of the short term intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Neurotox.* 18(1): 137-146, 1997.
11. Cavaletti G, Tredici G, Braga M, Tazzari S, Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of taxol. *Exp Neurol* 133(1): 64-72, May 1995.
12. Cavanagh JB, Toxic and deficiency disorders. In: Weller RO, ed. *Systemic Pathology*. 3rd ed., vol 4, Nervous system, Muscle and Eyes, Edinburgh, Churchill Livingstone, 244-308, 1990.
13. Chaudry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR. Peripheral neuropathy from Taxol and cisplatin combination chemotherapy; clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol*, 35:490, 1994.

14. Choy H, Rodrieguez F, Wilcox, Koester SK, Degen D. Radiation sensitizing effects of Taxotere (RP 56976). (Abstract) Proc Am Assoc Cancer Res, 33:500, 1992.
15. Daniel RK, Terzis JK: Reconstructive Microsurgery , Little Brown Company, 295-477, 1977.
16. Day-Allen R. The microtubule as an intracellular engine. Sci Am, 256:26-33 , 1987.
17. De Vita, VT Jr. : Cancer, Principles and Practice of Oncology, Lippincott- Raven Pub., 5th edition, 1997.
18. Eisenhower E, Ten Bokkel Huinink W, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of Taxol in relapsed ovarian cancer: high versus low dose and long versus short infusion. J Clin Oncol , 12:2654, 1994.
19. Forastiere AA, Urba SG, Single Agent Paclitaxel plus Ifosfamide in the Treatment of Head and Neck Cancer. Semin. Oncol. 22\6, 24-27, 1995.
20. Forsyth PA, Balmaceda C, Peterson K, Seidman AD, Prospective study of paclitaxel induced peripheral neuropathy with quantitative sensory testing, J. Neurooncol. 47-53, 35(1) Oct. 1997.
21. Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE, Quantitave comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man. Cancer Chemother. Rep. 50: 219, 1966.
22. Gamble HJ, Spinal and cranial nerve roots. In: Landon DN, The Peripheral Nerve. London; Champman and Hall, 330- 354, 1976.
23. Gaver RC, Deeb G, Willey T, et al. The disposition of paclitaxel (Taxol) in the rat. (Abstract) Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 34:390, 1993.
24. Green DP: Operative Hand Surgery, Churchill Livingston , 1325- 1341, 1993.
25. Heyne K, Ki Hong W, Principles of Chemotherapy for Oropharyngeal Cancer. Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery, Ed: Cohen M, Little Brown Company, 1th edition, 1994.
26. Hidalgo DA, Carrasquillo IM, The treatment of lower extremity sarcomas with wide excision, radiotherapy and free-flap reconstruction. Plast. Reconstr. Surg. 89: 96, 1992.
27. Hsieh S-t, Crawford TO, Griffith JW, Neurofilament distribution and organization in the myelinated axons of peripheral nervous system. Brain Res. , 642: 316-326, 1994.
28. Hughes RS, Frenkel EP, The role of chemotherapy in head and neck cancer. Am. J. Clin. Oncol. 20(5): 449, Oct. 1997.
29. Huizing MT, Keung ACF, Rosing H, et al. Pharmacokinetics of paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinium-pretreated ovarian cancer patients. J. Clin. Oncol., 11:2127, 1993.
30. Imanishi Y, Fujii M, Tokumaru Y, Kanke M, Tomita T, Kanzaki J, Ohno Y, Inuyama Y, Statistical analysis of oropharyngeal squamous cell carcinoma- multivariate analysis of

- prognostic factors and evaluation of therapeutic modalities. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 101(5):602-14, May 1998.
31. Johnson IS. Historical background of Vinca alkaloid research and areas of future interest. *Cancer Chemother.*, 52:455, 1968.
 32. Laramore G, Scott C, Al-Sarraf M, Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on intergroup study 0034. *Int. J. Radiat. Oncol.* 23:705, 1992.
 33. Lipton RB, Apfel SC, Dutcher JP, Rosenberg R, Kaplan J, Berger A, Einzig AI, Taxol produces a predominantly sensory neuropathy, *Neurology* 39(3): 368-73 Mar. 1989.
 34. Low FN. The perineurium and connective tissue of peripheral nerve. In: Landon DN, ed. *The Peripheral Nerve.* London; Chapman and Hall, 159-187, 1976.
 35. Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen NP, Hansson HZ, Larsson K: Reorganisation and orientation of regenerating nerve fibres, perineurium, and epineurium in preformed mesothelial tubes-An experimental study on the sciatic nerve of rats. *Journal of Neuroscience Research*, 6, 265-281, 1981.
 36. Lundborg G. Nerve regeneration and repair. A review. *Acta. Orthop. Scand.* 58: 145-169, 1987.
 37. Mackinnon SE, Hudson AR, Bain JR, Falk RE, Hunter DA. The peripheral nerve allograft: An assessment of regeneration in the immunosuppressed host. *Plast. Reconstr. Surg.*, 79, 436-446, 1987.
 38. Mc Carthy J, *Plastic Surgery*, Vol 1, 630- 698, 1990.
 39. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenhein NB, et al. Taxol; a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann. Intern. Med.*, 111:273, 1989.
 40. Medinaceli LD, Peripheral nerve reconnection: Inhibition of early degenerative processes through the use of a novel fluid medium. *Exp. Neurology*, 84, 396- 408, 1984.
 41. Price DL, Griffin JW, Hoffman PN. Axonal transport disorders. In: Adelman G, ed. *Encyclopedia of Neuroscience*, vol 1. Boston; Birkhauser, 102, 1987.
 42. Rao S, Krauss NE, Heerding JM, et al., 3'-(p-Azidobenzamido) taxol photolabels the N-terminal of 31 aminoacids of B-tubulin. *J. Biol. Chem.*, 269:3132, 1994.
 43. Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC, Taxol: a novel investigational antineoplastic agent. *J. Nat. Cancer Inst.*, 82:1247, 1990.
 44. Rowinsky EK, Donehower RC. Drug therapy, paclitaxel (Taxol). *N. Engl. J. Med.*, 332:1004, 1996.

45. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SA, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with Taxol. *Semin Oncol.*, 20 (Supp. 3):1, 1993.
46. Roytta M, Peltonen J, Vuorinen V, Schwann cells and collagen synthesis in taxol-treated nerve crush. An electron microscopic study. *Coll. Relat. Res.*; 8(2 123-31, Mar 1988.
47. Roytta M, Taxol-induced neuropathy: short-term effects of local injection. *J. Neurocytol.*, 13(5): 685-701. Oct. 1984.
48. Sahenk Z, Barohn R, New P, Mendell JR, Taxol neuropathy. Electrodiagnostic and sural nerve biopsy findings. *Arch. Neurol.* 51(7):726-9, Jul. 1994.
49. Schröder JM, Seiffert KE, Die Feinstruktur der neuromatösen Neurotisation von Nervenstransplantaten. *Virchows. Arch. Abt. Zellpath* , 5 , 219-235, 1970.
50. Sloan D, McGrath P, Kenady DE, Current Considerations in Multimodality Therapy of Head and Neck Cancer. *Clinics in Plastic Surgery*, Ed: Luce EA, vol: 22\1, Jan. 1995.
51. Stathopoulos GP, Rigatos S, Papakostas P, Fountzilas G, Effectiveness of paclitaxel and carboplatin combination in heavily pretreated patients with head and neck cancers. *Eur. J. cancer*, 33(11):1780-3, Oct 1997.
52. Sternberg SS, *Histology for Pathologists*, Lippincott-Raven Pub, 2th edition, 1997.
53. Terris DJ, Fee WE: New developments in nerve repair. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*, 119, 725-731, 1993.
54. Thomas M, One-hour infusion of Taxol (Paclitaxel); Administration Guide, Bristol Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey 08543 , 1997.
55. Verweij J, Clavel M, Chevalier B. Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. *Ann. Oncol.*, 5: 495, 1994.
56. Vuorinen V, Roytta M, Taxol-induced neuropathy after nerve crush: long-term effects on regenerating axons. *Acta. Neuropathol. (Berl)* , 79(6): 663-71, 1990.
57. Vuorinen V, Roytta M, Raine CS, The long-term cellular response to taxol in peripheral nerve: Schwann cell and endoneurial cell changes. *J. Neurocytol.* 18(6): 785-94, Dec. 1989.
58. Vuorinen V, Roytta M, Raine CS, The long-term effects of a single injection of taxol upon peripheral nerve axons. *J. Neurocytol.*, 18(6): 775-83, Dec. 1989.
59. Wanebo HJ, Chougule P, Akerley WL, Koness RJ, McRae R, Nigri P, Leone L, Preoperative chemoradiation coupled with aggressive resection as needed ensures near total control in advanced head and neck cancer. *Am. J. Surg.* 174\5, 518-522, Nov 1997.
60. Weller RO, Bruckner FE, Chamberlain MA. Rheumatoid neuropathy; a histological and electrophysiological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 33: 592-604, 1970.

61. Weller RO, Cervos-Navarro J. The Pathology of Peripheral Nerves. London; Butterworths, 1977.
62. Weller RO, Nester B. Early changes at the node of Ranvier in segmental demyelination: histochemical and electron microscopic observations. *Brain*, 95: 665-674, 1972.
63. Wolfe G, Head and Neck Cancer. In J.F. Holland, E. Frei, R. C. Bast Jr. (Eds) *Cancer Medicine*, (3rd ed.) Philadelphia : Lea&Febiger. Pp: 1211-1217, 1992.
64. Zanetta G, Lissoni A, Pellegrino A, Sessa C, Colombo N, Mangioni C, Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous cell cervical cancer. *Ann. Oncol.* 9: 977-80, 1998.