

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ**

Klinik Şefi: Dr. Alpaslan MAYADAĞLI

**PELVİK BÖLGEYE RADYOTERAPİ UYGULANAN
SERVİKS KANSERLİ HASTALARDA OLUŞAN YAN ETKİLERLE
SERUM NİTRİK OKSİT SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. DİLEK İMAMOĞLU GÜL
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Uzm. Dr. Hazan ÖZYURT

İSTANBUL, 2006

ÖNSÖZ

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerinden, fikir ve tecrübelerinden yararlandığım başta Klinik Şefim ve Başhekim Dr. ALPASLAN MAYADAĞLI'ya ve Klinik Şef Yardımcım Dr. CENGİZ GEMİCİ'ye olmak üzere,

Tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımlarını esirgemeyen bana destek olup bilgi ve deneyimlerini paylaşan yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Dr. HAZAN ÖZYURT'a,

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm uzman hekimlere,

Laboratuar çalışmalarım sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Marmara Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. SERPİL BİLSEL ve Asistan Dr. ÖZLEM GÜMÜŞTEKİN BÜLBÜL ile Asistan Dr. HÜMEYRA TURAN'a

Tüm çalışma arkadaşlarıma,

Beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım radyasyon fizikçileri, tüm hemşire, ve radyasyon teknisyenlerine,

Bana her zaman destek verip yardımcı olan eşime ve biricik aileme,

Sonsuz teşekkürler ederim.

Dr.Dilek İmamoğlu Gül

ÖZET

PELVİK BÖLGEYE RADYOTERAPİ UYGULANAN SERVİKS KANSERLİ HASTALARDA OLUŞAN YAN ETKİLERLE SERUM NİTRİK OKSİT SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Giriş ve Amaç: Nitrik oksit (NO) vitro olarak hipoksik hücrelerde radyo duyarlaştırıcı etki yaptığı gösterilmiştir. Akciğer kanserli bir grup hastada eksprese edilen havadaki NO düzeyi ile radyasyon pnömonisi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada potent radyo duyarlaştırıcı olarak bilinen NO'nun serum düzeyinin serviks kanseri nedeniyle pelvik radyoterapi (PRT) uygulanan hastalarda tedavide değişiminin ve radyoterapinin (RT) akut yan etkileriyle olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Ve Metod: Çalışmaya PRT ve kemoterapi (KT) endikasyonu bulunan, opere edilemeyen lokal ileri evre (evre 2B-4A), postmenapoze 20 serviks kanserli hasta ile 10 tane sağlıklı postmenapoze kadın dahil edildi. PRT dört alan tekniği kullanılarak, günlük 1,8 Gy, toplam doz 50,4 Gy olacak şekilde 5-6 hafta olarak uygulandı. Hastalardan RT'nin 1.,6.,11.,16.,21. günleri kan örneği alındı. Tedavi sırasında oluşan akut yan etkiler haftalık RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) toksisite kriterleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların birinci hafta (RT öncesi) NO seviyeleri ile yaş olarak eşlenmiş kontrol grubunun NO seviyeleri karşılaştırıldığında hasta grubunda ortalama değer 53.22 ± 8 iken, çalışma grubunda $57,85 \pm 3,9$ olarak bulundu ($p=0,5526$). Çalışma ve kontrol gruplarında NO seviyeleri arasında bir fark saptanmadı. Hastaların haftalara göre serum NO değerleri sırası ile 53.22 ± 8 , $59,89 \pm 10,05$, $55,72 \pm 7,77$, $55,55 \pm 7,03$, $71,47 \pm 10,36$ olarak saptandı. NO seviyelerinin 4. haftadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı seviyede yükseldiği ve ilk hafta değerlerine göre 4. ve 5. hafta değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiği izlendi ($p < 0,0001$). Hastaların haftalara göre ortalama hemoglobin değerleri sırası ile $11,15 \pm 0,58$, $11,63 \pm 0,27$, $11,21 \pm 0,24$, $11,21 \pm 0,43$ ve $10,61 \pm 0,3$ olarak saptandı. Tüm gruplar karşılaştırıldığında 1. ve 5. haftalar arasında anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.005$). Hastaların haftalara göre ortalama hematokrit değerleri sırası ile $34,21 \pm 1,0$, $34,53 \pm 0,78$, $32,02 \pm 0,89$, $33,08 \pm 1,37$, $30,81 \pm 0,89$ olarak saptandı. Bu değerlerin değerlendirilmesinde 1. ve 5. haftalar arasındaki değerler ($p < 0.005$) ile 2. ve 5. haftalar arasındaki değerlerde anlamlılık

saptandı ($p<0.005$). Hastaların haftalara göre ortalama serum magnezyum seviyeleri sırası ile $1,25 \pm 0,28$, $1,23 \pm 0,27$, $1,11 \pm 0,25$, $0,97 \pm 0,22$, $1,28 \pm 0,29$ olarak saptandı. Bu değerlerin incelenmesinde 1. ve 4. haftalar arasında anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). Hastalarda RT'nin başlangıcı ile RT'nin 4. ve 5.haftalarında özellikle genitoüriner sistem (GÜS) grad 2 komplikasyonlarda artış saptandı.

Sonuç: Serum NO konsantrasyonu RT sırasında değişti ve özellikle GÜS olmak üzere oluşan yan etkiler ile korelasyon gösterdi. Serum NO seviyesinin ve GÜS komplikasyonlarının RT'nin 4.ve 5. haftasında artması NO ile GÜS yan etkileri arasında ilişki olabileceğini düşündürdü. NO, RT etkinliğini ve komplikasyon oluşma olasılığını takipte bir belirteç olarak kullanılabilir. Ancak kesin sonuçlar için prospektif daha yüksek hasta sayısına dayanan çalışma verilerine gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nitrik Oksit, radyasyon, serviks kanser, radyoterapi

ABSTRACT

THE ASSOCIATION BETWEEN COMPLICATIONS RELATED TO PELVIC RADIOTHERAPY AND SERUM LEVELS OF NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH CERVIX CANCER

Introduction and Objective: Nitric oxide (NO) has an effect on hypoxic cells that augments the activity of radiation according to the in-vitro studies. It was observed that there is an association between the level of NO in expired air and development of radiation pneumonia in patients receiving radiotherapy due to lung cancer. The objective of this study was to investigate the alterations in serum levels of NO, and to observe a possible association between NO levels and radiation side effects in cervix cancer patients receiving pelvic radiotherapy (PRT).

Material and Method: The study group consisted of 20 postmenopausal patients with locally advanced (stage 2B-4A) cervix cancer. They received chemoradiotherapy. Postmenopausal 10 healthy women constituted the control group. A total of 50,4 Gy was applied in 1,8 Gy daily fractions as the pelvic radiotherapy protocol. Peripheral venous blood samples were obtained at 1, 6, 11, 16, 21 days after the radiation. Acute complications of the radiation were assessed according to the RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) criteria.

Results: No difference was observed between study and control groups with regard the serum NO levels ($p=0,5526$). The mean NO values were $57,85 \pm 3,9$ and $53,22 \pm 8$ in study and control groups, respectively. However, NO levels significantly increased after 4 weeks of the radiation. The mean NO levels in the study group were $53,22 \pm 8$, $59,89 \pm 10,05$, $55,72 \pm 7,77$, $55,55 \pm 7,03$, $71,47 \pm 10,36$ at 1st, 2nd, 3rd, 4th, and 5th weeks, respectively. The alterations in NO levels were statistically significant at 4th and 5th weeks ($p= < 0,0001$). The mean haemoglobin levels were $11,15 \pm 0,58$, $11,63 \pm 0,27$, $11,21 \pm 0,24$, $11,21 \pm 0,43$, and $10,61 \pm 0,3$ in patients at 1st, 2nd, 3rd, 4th, and 5th weeks, respectively. The values between 1st and 5th weeks were found to be significant ($p<0.005$). Similarly, the alterations in hematocrit levels were remarkable at 5th week ($p<0.005$). Mean magnesium levels were measured as $1,25 \pm 0,28$, $1,23 \pm 0,27$, $1,11 \pm 0,25$, $0,97 \pm 0,22$, $1,28 \pm 0,29$ during the follow-up period. The difference was significant between 1st and 4th weeks. Besides, an apparent increase in genitourinary complications (grade 2) was observed at 4th and 5th week.

Conclusion: The current study suggests that NO levels demonstrated a remarkable alteration during the pelvic radiotherapy in cervix cancer patients. This change in NO levels recommends a correlation with the development of complications related to radiotherapy. Particularly, genitourinary system toxicity would be related with NO elevations at 4th and 5th weeks. Therefore, NO as a serum marker can be used to monitor the efficacy and toxicity of radiation. However, further prospective studies including adequate number of patients are necessary to reach definitive statements.

Key words: Nitric oxide, radiation, cervix cancer, radiotherapy

KISALTMALAR

NO: Nitrik Oksit

RT: Radyoterapi

PRT: Pelvik Radyoterapi

KT: Kemoterapi

GÜS: Genitoüriner Sistem

GİS: Gastrointestinal Sistem

iNOS: İndüklenebilen Nitrik Oksit Sentaz

COX-2: Siklooksijenaz 2

mtNOS: Mitokondrial Nitrik Oksit Sentaz

ONOO⁻: Peroksinitrit

NOS: Nitrik Oksit Sentaz

MnSO₄: Manganaz Süperoksit Dismutaz

VEGF: Vasküler Endotelial Growth Faktör

eNOS: Endotelyal NO Sentaz

EDRF: Endothelium-Derived Vascular Relaxant- Factor

nNOS: Nöronal veya Nöral NOS

TNF α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

IL-1 β : İnterlökin-1 beta

ATP: Adenozintrifosfat

ADP: Adenozindifosfat

GTP: Guanozintrifosfat

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

IL-10: İnterlökin-10

IL-4: İnterlökin-4

L-NMMA: N^G-monometil-L-arjinin

L-NAME: N^G-nitro-L –arjinin metil ester

ADMA: N^G-dimetil –L-arjinin

L-NİO: N-iminoetil-L-ornitin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Servikal kanser; dünyadaki kadınlar arasında ikinci sıklıkta ve Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki kadınlar arasında en sık rastlanan kanserdir (1). Erken evre kanserler, radikal cerrahi tedavi ile başarılı şekilde tedavi edilebilirler. Tanı anında büyük servikal lezyona sahip olan ya da pelvik nodlara ya da diğer pelvik dokulara yayılımı olan hastalar genellikle eksternal RT ve intrakaviter RT kombinasyonu ile tedavi edilirler (2,3). Lokal ileri invaziv serviks karsinomu tedavisinde yalnız RT ile tedavinin başarısızlık oranı yüksek seviyededir (4,5). Evre 2B hastalardaki RT ile başarısızlık oranı %20-50'dir. Bu oran evre 3 hastalar için %50-75 arasındadır (6,7). Lokal kontrol oranı RT tedavi dozundaki artış ile yükseltilebilir ama bu durumda toksisitede artış meydana gelir. Klinik evre, servikal kanserde ana prognostik faktördür. Bununla birlikte aynı evre ve klinik özelliğe sahip olan hastalarda RT sonrası sonuçlar farklı olabilir. Bu nedenle hastalarda farklı biyolojik markırların teşhisine, daha yoğun tedavi ve takip gerektiren alt gurup hastaların belirlenmesi için ihtiyaç vardır (8).

NO; birçok farklı biyolojik olaylara (vazodilatasyon, nörotransmisyon, immun savunma) ara buluculuk yapan güçlü bir biyolojik moleküldür (9). İleri sürülen çok sayıda kanıta göre; artmış NO üretimi hücrelerde kanser gelişiminde kritik bir rol oynar. Özellikle NO'nun bir izoformu olan indüklenebilen nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimi karsinogenez (10), tümör angiogenezi, kanser progresyonu (11) ve metastaz olaylarına karışır (12). Birçok çalışmada birçok jinekolojik kanser tipinde iNOS ekspresyonunda artış saptanmıştır (13). Diğer yandan serviks kanserinde pek çok çalışma COX-2'nin (siklooksijenaz 2) kanser oluşumundaki biyolojik ve klinik rolüne çevrilmiştir. COX-2'nin ekspresyonu invaziv servikal kanser ve servikal displazi gradını daha şiddetle artırır (14). Servikal kanserde lenf nodu ya da parametrial yayılımda yüksek COX-2 ekspresyonu ile birlikte (15). Üstelik bazı ufak serilerde yükselmiş COX-2 seviyesinin serviks kanserinde azalmış sürvi ve KT direncine neden olduğu gösterilmiştir (16,17). NO; COX-2 uyarılması ile tümör progresyonuna katkıda bulunabilir. NO ve prostaglandin konsantrasyonlarının birlikteliği; tümör progresyonu ile bir aradadır (18). RT'ye tümör cevabının etkisi NO ve COX-2 inhibitörlerinin kullanımı ile artar (19,20). İleri evre ve bulky tümörlerde iNOS ve COX-2'nin birlikte ekspresyonu servikal kanserde hastalısız sürvi için bağımsız birer prognostik faktördür (8). Mitokondrial nitrik oksit sentaz (mtNOS) radyasyonun neden olduğu hücre zararına da neden olabilir. Işınlanmış sıçan/fare mesanesinde mesanedeki üreterial şemsiye hücrelerinde mitokondrial NO üretimine

ait kanıtlar vardır. Bu olay mesanedeki bariyeri bozar ve radyasyon sistitinin gelişimine neden olur. Radyasyon; bu hücrelerde NO ve peroksinitrit (ONOO⁻) oluşumunu artırır ve bu oluşum manganaz süperoksit dismutaz (MnSO₄) ya da NOS (nitrik oksit sentaz) antagonistlerinin RT sırasında verilmesi ile önlenir (21). Patolojik olarak radyasyon sistiti üç farklı fazda oluşur. En erken faz mesane lümenindeki ürotelial hücrelerin hasarını içerir (22). Epitel altındaki mesane düz kası, kan damarları ve sinirlerin idrarın toksik etkilerinden korunması için üroteliumun büyük apikal ve şemsiye hücreleri oldukça büyük transepitelial direnç kurmuşlardır (23). Bu direncin sonucunda iyonlar ve diğer büyük moleküllerin bu bariyerden geçirgenliği oldukça azalmıştır. Bu yüksek dirençli bariyer fonksiyonu iki faktörden kaynaklanır. İlki üroplakin proteindir. Bu protein sadece şemsiye hücrelerinde oluşur ve hücreler arası geçişi sınırlandırır (24,25). İkinci olarak şemsiye hücrelerini birbirine bağlayan sıkı bağlantılar hücreler arası geçişi sınırlandırır. Böylece bu geçirgenlik bariyerinin bozulması idrar infiltrasyonuna ve sistite neden olabilir (21).

Bu çalışma NO serum düzeyinin servikal kanserli hastaların tedavisinde kullanılan PRT'ye bağlı yan etkiler ile ilişkisini saptamak amacı ile planlandı. NO'nun bu etkilerinin anlaşılması PRT'ye bağlı yan etkilerin tedavisinde NO antagonistlerinin kullanımını daha net olarak anlamamızı sağlayacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.SERVİKS KANSERİ

2.1.1. ANATOMİ

Uterus, mesanenin arkasında, rektumun önünde ve pelvis ortasında yerleşmiş olan bir organdır. Esas olarak iki bölüme ayrılır; 1) korpus 2) servix. Servix korpustan istmus ile ayrılmakta olup; endoservikal kanalı içeren halkanın üzerindeki supravaginal ve vagen tepesine doğru uzanan vaginal bölümlere ayrılır. Broud ve round ligamanlarla uterus, pelvis çevre dokularına bağlanır. Uterosakral ligamanlar uterustan sakruma ilerleyip rektoperineal alana uzanırlar. Uterus zengin bir lenfatik ağa sahiptir. Bu ağlar ilk olarak paraservikal lenf nodlarına, oradan eksternal iliaklara ve hipogastrik lenf nodlarına doğru direne olurlar. Pelvik lenf nodlarının direnaji ise kommon iliaklara ve paraaortik lenf nodlarıdır. Fundus lenfatikleri over lenfatiklerini takip edip paraaortik nodlara dökülürler (26).

2.1.2. ETYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Servix kanseri kadınlarda meme, akciğer, kolorektal, endometrium ve over kanserlerinden sonra altıncı sıklıkta görülen bir kanserdir (26). İlk cinsel ilişkisine erken yaşta giren, birçok sexüel partner hikayesine sahip ya da çok sayıda gebelik geçirmiş olan kadınlarda daha sık rastlanır (27,28,29). Hiç doğum yapmamış ve cinsel ilişkide bulunmamış kadınlarda ise nadir görülür (30,31). Genç kadınlarda prenatal dönemde dietilstilbestrol (DES) kullanımı serviksin clear cell adeno kanserinin gelişimine neden olur (32,33). Herpes Simplex 2 virüsünün (HSV-2) yüksek antikor titresine serviks kanserli hastalarda rastlanmış ancak bu virüsün kanserdeki direkt etkisi tam olarak kanıtlanamamıştır (34). Human papillomavirüs (HPV) infeksiyonunun human immunodeficiency virüs-1(HIV-1) ile infekte kadınlarda prekanseröz servikal yassı hücreli intraepitelial karsinomlarla ilişkisi yaygın olarak saptanmıştır (35). İlişki kurulan erkek partnerin çok sayıda sexüel eşinin olma hikayesi (36) veya partnerdeki penis kanser öyküsü (37) preinvaziv yada invaziv serviks kanserinin artan riski ile ilişkilidir. Sigara kullanımı ile de serviks kanser gelişimi arasında ilişki saptanmıştır (38).

2.1.3. HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ VE YAYILIM YOLLARI

Serviksin yassı epitel hücreli karsinomu genellikle serviksin transformasyon bölgesinden başlar. Dokuda kanser odakları; sıklıkla servikal displazi ve karsinoma insitu odakları ile birlikte bulunur. Bu lezyonlardan kanser gelişimi için geçmesi gereken ortalama süre 10-20 yıldır (39). Serviks kanserinde pelvik bölge nodlarına yayılma sıklığı invazyon derinliği ile ilişkilidir ve sıklığı ortalama %5-8 dir. Paraservikal bölgeye uzanım stromal invazyon derinliği, tümör çapı, lenfatik invazyon ve lenf nodlarına metastaz varlığı ile ilişkilidir. Venöz plexus ve paraservikal ven yolu ile meydana gelen yayılım daha az sıklıkla görülür. Ancak bu sıklık kanserde evre arttıkça artar (40).

2.1.4. KLİNİK

Serviks kanserinde en sık ve en erken gözlenen bulgu ilişki sonrası kanama, metroraji (adet dönemleri arasında kanama) ve menorajidir (menstruasyon dönemindeki kanama miktarında artış). Tümör nekrozuna bağlı olarak pelvis ya da hipogastrium bölgesinde paraaortik lenf nod tutulumu, lumbosakral bölge uzanımı ya da hidronefroz sonucu lumbosakral bölgede ağrı gözlenebilir. Tümörün rektum ya da mesaneye yayılımı sonucu hematüri ve rektal kanamaya rastlanabilir (26).

2.1.5. TARAMA VE TANISAL YAKLAŞIMLAR

İlk başvuran hastalarda supraklavikular bölgeye, batın ve karaciğere dikkat edilerek yapılan genel fizik muayene ve sonrasında bimanuel pelvik muayeneyi içeren genel pelvik muayene önemlidir. Endoservikal kanalın detaylı değerlendirilmesinde servikal kanalın ve endometriumun fraksiyone küretajı gereklidir. İnvaziv karsinomlarda hemogram, detaylı biokimyasal çalışmalar ve idrar tahlili tedavi öncesi mutlaka istenilmelidir. Sistoskopi veya rektosigmoidoskopi tüm evre 2B, 3 ve 4A hastalarda ve tüm üriner veya alt gastrointestinal sistem (GİS) rahatsızlığı olan erken evre olgularda istenilmelidir (26).

2.1.6. EVRELEME

Serviks kanserinde ideal olan evreleme tedavi başlamadan önce genel anestezi altında bimanuel pelvik ve rektal muayene ile yapılan evrelemedir (26).

FİGO SINIFLAMASI

PRİMER TÜMÖR(T)

EVRE I: Uterusta sınırlı servikal karsinom

IA: Yalnızca mikroskopla tanınabilen prelinik invaziv kanser

IA₁: Stromaya invazyon vertikalde ≤ 3 mm, horizontalde ≤ 7 mm

IA₂: Stromada invazyon vertikalde > 3 mm ancak < 5 mm, horizontalde ≤ 7 mm

IB: Servikte sınırlı klinik lezyon/ IA dan büyük prelinik lezyon

IB₁: Klinik olarak görülebilen ≤ 4 cm lezyon

IB₂: Klinik olarak görülebilen >4 cm lezyon

EVRE II: Uterusa invaze ama pelvik duvara ya da vaginanın 1/3 alt kısmına ulaşmamış tümör

IIA: Vaginanın üst 2/3 tutulumu (parametrial tutulum yok)

IIB: Parametrium tutulum mevcut

EVRE III: Pelvik duvara ve/veya vaginanın alt 1/3 kısmına ulaşmış ve/veya hidronefroza veya nonfonksiyone böbreğe neden olan tümör

IIIA: Vaginanın alt 1/3 tutulumu olan ancak pelvik duvara yayılmamış tümör

IIIB: Pelvik duvar tutulumu / hidronefroz veya nonfonksiyone böbreğe neden olan tümör

EVRE IV

IVA: Çevre pelvik organların tutulumu

IVB: Uzak organlara yayılım

BÖLGESEL LENF NODLARI (N)

N_x: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi

N₀: Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok

N₁: Bölgesel lenf nodlarına metastaz mevcut

UZAK METASTAZ (M)

M_x: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M₀: Uzak metastaz yok

M₁: Uzak metastaz mevcut

2.1.7. PATOLOJİK SINIFLAMA

Serviks kanserlerinin yaklaşık %90'ı yassı epitel hücreli kanserdir. %7-10'u adenokanser, %1-2'si berrak hücreli, mezonefrik tip kanserlerdir (26).

2.1.8. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Son yıllarda yapılan birçok çalışma serviks karsinomunun kompleks bir hastalık olduğunu göstermiştir. Serviks karsinomunun yalnızca anatomik lokalizasyonunun ve evresinin belirlenmesi artık yeterli değildir. Hücre tipi, lezyonun büyüklüğü, derin invazyon varlığı, vasküler invazyon, serviks ve bölgesel lenf ganglionlarında lenfositik cevap ve lenf ganglion tutulumu prognostik önem taşıdığından tüm vakalarda değerlendirilmelidir. Evre ve tümör volümüne ek olarak lezyonun histolojik tipi ve vasküler ya da lenfatik invazyon varlığı önemli prognostik faktörlerdir (41). Derin stromal invazyon varlığı ile parametrial yayılım ve pelvik lenf nodu metastazı varlığı arasında çeşitli servikal kanser evrelerinde ilişki mevcuttur (42). Primer servikal kanserde endometrial uzanım varlığında uzak metastaz sıklığında artma ve sürvide azalmaya rastlanır (43). Anjiogenez serviks yüksek grad servikal displazisi ve invaziv yassı epitel hücreli karsinomu ile birlikte. Mikrovasküler damarlanma artışı servikal displazili ve tedavi sonrası nüksü olan hastalarda kontrol gruplarına göre daha fazladır (44). Servikal lezyonun büyüklüğünün pelvik ganglion tutulma sıklığı ve nüks oranı ile ilişkisi tanımlanmıştır. Pelvik ganglionlarda tümör infiltrasyonu saptanan olgularda ganglionları negatif olan olgulara kıyasla daha düşük sürviler elde edilmektedir (45). Büyük hücreli keratinize ve nonkeratinize yassı hücreli karsinomlarda RT ile elde edilen sonuçlarda farklılık görülmesine rağmen cerrahi sonrası prognoz ve tümör nüksü yönünden bir farklılık gözlenmemiştir (46).

2.1.9. GENEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Karsinoma İnsitu:

Bu gruptaki hastaların tedavisi genellikle vaginal cuffi koruyarak ya da çıkararak yapılan total abdominal histerektomidir (47). Overlerin tedavi sırasında çıkarılmasına dair karar hastanın yaşına ve overlerin durumuna bağlıdır. Bazı çocuk isteyen hastalarda konservatif yaklaşım olarak konizasyon, laser tedavisi ya da krioterapi uygulanabilir (48). Özellikle cerrahi açıdan kontrendikasyonları olan vakalarda ya da serviks ve vaginada çok sayıda karsinoma insitu odakları olan hastalarda intrakaviter RT uygulanabilir (47).

Mikroinvaziv Serviks Kanseri: (Evre 1A₁):

Bu evre hastalarda tedavi seçiminde prognostik faktörler ve fertilitte çok önemlidir. Fertilitte korunması planlanan, iyi prognostik faktörlere sahip hastalarda tek başına konizasyon

tedavisi yeterli olmakla birlikte kalan diğer hastalardaki standart tedavi basit histerektomidir (49).

Erken Evre Serviks Kanseri: (Evre 1A₂ - Evre 2A)

Bu evrede olan hastalarda küratif RT veya radikal cerrahi seçimi oldukça tartışmalıdır. Her iki tedavi ile de sağlanan tümör kontrol oranı ve sağkalım değerleri birbirine eşittir (50). Ancak bazı genç kadınlarda overlerin korunma arzusu ve tedavi sonrası vaginanın yumuşaklığının devamı amacı ile cerrahi tedavi tercih edilebilir (51). Bazı jinekologlara göre de radikal pelvik cerrahi tedavi cinsel fonksiyonları RT'den daha az derecede etkilemektedir (52). Bununla beraber over fonksiyonlarının korunması RT almayı yalnız cerrahi tedavi ile tedavi edilen hastalarda sadece %50-60 oranında sağlanabilmektedir (53). Cerrahi tedavinin diğer öne sürülen önemli bir avantajı pelvik ve abdominal değerlendirmeye fırsat sağlamasıdır. Çünkü cerrahi patolojik evreleme ile klinik evreleme arasında fark vardır (54).

Radikal cerrahi tedavi sonrası postoperatif RT endikasyonları;

- 1)İki ya da daha fazla sayıda pelvik lenf nodu tutulumunun saptanması
- 2)Lenf nodu tutulumu olmayıp pozitif ya da yakın cerrahi sınır (< 3mm) varlığı
- 3)Derin stromal invazyon varlığı
- 4)Lenfatik/vasküler tutulum varlığıdır (55).

Metastatik lenf nodu olan hastalara tüm pelvise dört alan tekniği ile toplam 50 Gy RT uygulanır. Pozitif kommon iliak veya paraaortik lenf nodu metastazı olan hastalarda ise paraaortik bölgeye de 50 Gy RT uygulanmalıdır (26).

İleri Evre Serviks Kanseri: (Evre 2B - 4A)

Evre 2B ve 3 kanserler yalnız RT ile tedavi edilebilirler. Evre 4A hastalığı olanlar (mesane ya da rektum invazyonlu hastalar) pelvik ekzantrasyon ya da tüm pelvise eksternal RT, intrakaviter RT ve parametriumlara ek tedavi ile kontrol edilebilirler (56).

RT ile sitotoksik ajanların (hidroksiüre, sisplatin, 5-fluorourasil ve mitomisin C) tedavide birlikte kullanımı serviksin yassı epitel hücreli kanserinde tek başına RT uygulanmasından daha iyi pelvik kontrol ve daha iyi hastalıksız sağkalım sağlamaktadır (57).

2.2. PELVİK RADYOTERAPİ YAN ETKİLERİ

Kanser hastalarının yaklaşık yarısı tedavileri boyunca radyasyon tedavisine maruz kalmaktadır (58). Radyasyon etkilerine en hassas organ kemik iliği olmakla birlikte

GİS ikinci sırada gelmektedir.

2.2.1. AKUT YAN ETKİLER

RT uygulanması sırasında ya da RT bitiminden hemen sonra ortaya çıkan etkilerdir. Bu etkilere özellikle hızlı bölünüp çoğalan hücrelerin bulunduğu doku ve organlarda (gastrointestinal sistem mukozası, kemik iliği, cilt, orofarengeal ve özefagus mukozası) rastlanır. Etkinin şiddeti hücrelerin radyoduyarlılığının yanında tedavi tekniği, toplam radyasyon dozu, fraksinasyon özellikleri ve tedavi sahası genişliği ile de ilişkilidir (59).

Akut Gastrointestinal Yan Etkiler:

Karın ve pelvis bölgelerine radyasyon tedavisi alan hastaların yaklaşık % 0.5-5.2'sinde GİS komplikasyonları gelişmektedir (60,61). Radyasyona bağlı gelişen barsak hasarının yaklaşık %80'nini jinekolojik malignite nedeni ile RT uygulanan hastalar oluşturmaktadır (62). Dozun miktarı arttıkça, enteropati sıklığı ve şiddeti de artmaktadır (63). Tüm karın bölgesine RT alan hastalarda insidans % 8'e, paraaortik bölgeye RT alanlarda ise %35'e çıkmaktadır (64,65). GİS içerisinde duodenum en hassas segment iken, rektum en rezistan segment özelliği göstermektedir (66).

RT sonrasında erken dönemde oluşan geçici mukozal atrofide, lamina propria, plazma hücreleri ve polimorfonükleer lökositler tarafından infiltre edilmektedir (67).

Mukozal hasarlanmaya bağlı olarak safra tuzları, vitamin B12, yağ ve laktoz malabsorbsiyonu gelişmekte, ayrıca gastrointestinal içeriğin geçiş süresi de kısalmaktadır (68).

Erken dönemde kolonda ödem, mukozada hiperemi, artmış mukus salgısı ve rektal spazm saptanmaktadır (69). En sık hasar serviks düzeyinde rektum ön duvarında görülmektedir (70).

Mukozadaki aşırı hiperemi, ödem ve kırılganlık en üst düzeye RT sonrasındaki 4.haftada ulaşmaktadır. Hastaların %75'inde bulantı, kusma ve ishal semptomları (koloreik enteropati) görülür (71,72). Yüksek doz uygulanan hastalarda rektal kanama ve tenesmus daha sıklıkla görülmektedir (71). Hastaların %40'a yakınında tedavi süresi boyunca kilo kaybı gözlenmektedir (73). RT altta yatan ülseratif kolit veya divertikülit gibi enflamatuvar hastalıkları da alevlendirmektedir (74). Erken evrede şiddetli reaksiyon gelişen hastalarda geç dönemde de şiddetli reaksiyonların görülme sıklığı artmaktadır (75,76). Radyasyona bağlı akut reaksiyonlar genellikle 6 hafta içinde düzelmektedirler (77). PRT'ye bağlı bu yan etkilerden en önemlileri; diare, karın ağrısı, rektal rahatsızlık ve bazen geçici enteroproktitten

dolayı oluşan rektal kanamadır. Daha önceden hemoroid rahatsızlığı olan hastalarda bu bulgular diğer hastalara göre daha erken dönemde oluşabilir ve acilen agresif semptomatik tedavi gerekebilir. Diare ve abdominal kramplar oral olarak alınan difenoksilat hidroklorid, atropin sülfat (lomotil), lopermid hidroklorür (imodium), opium preparatları ile ve pektin, kaolin gibi ilaçlar ile kontrol edilebilir. Elemental diyet (yağdan, süt proteininden ve laktozdan fakir diyet uygulaması) gastrik, pankreatik ve safra sekresyonunu azaltmak yolu ile RT sonrasındaki akut evredeki değişikliklere karşı koruyucu rol oynamaktadır (78,79). Başta diare olmak üzere akut semptomlar, antikolinergiklere ve opiatlara cevap vermektedir (80).

Kolestiramin, safra tuzlarının emilimini azaltarak akut dönem semptomları üzerinde etkili olur ancak bu madde bazı ilaçları bağlayabilmekte ve hastaların %75'inde yağ malabsorbsiyonuna neden olmaktadır. Bu nedenle dikkatli kullanımı önerilmektedir (81,82).

Proktit ve rektal rahatsızlıklarda hidrokorizonlu lavmanlarla (örneğin proctofoam, cortifoam) ve antiinflamatuvar içeren suppozituarlarla (örneğin bizmut subsalisilat, benzil benzoat, çinko oksit veya peruvian balzam) tedavi yapılabilir. Bazı suppozituarlar kortizonda içerebilir. Balık ve karaciğer yağı içeren bazı lavmanlar da tedavide etkilidir. Yağsız, baharatsız diyet ve dışkıda lif arttıran metamucil ve fibercon gibi preparatlar kullanılarak gastrointestinal semptomlar azaltılabilir. Akut etkiler görüldüğünde günlük fraksiyonun %10 oranında azaltılması semptomlarda büyük oranda gerilemeye neden olmaktadır (78-83). Özellikle yüzüstü pozisyonunda ve karın bölgesine dışarıdan kompresyon uygulandığında ve trendelenburg pozisyonunda, ince barsaklar RT alanına daha az girmektedir (84,85). RT sırasında mesanenin dolu olması da tedavide hastaya verilecek pozisyonun seçilmesinde çeşitlilik sağlamasına karşın hastalar için konforsuz olmaktadır (85,86).

Akut Genitoüriner Sistem Yan Etkileri:

Bu yan etkiler sistoüritrite sekonder olup en önemlileri dizüri, pollaküri ve noktüridir. İdrar genellikle temiz olup bazen mikroskopik yada gross hematüri saptanabilir. Metanamin mandelat (mandelamine), fenozopridin hidroklorid (pyridium) gibi antispazmotik, flavoksat hidroklorid (ürispas) gibi düz kas gevşeticisi veya hiyoksiamin sülfat (cystospaz) bu semptomları azaltabilir. Günlük sıvı alımı günde en az 2000-2500 ml olmalıdır. Tedavi sırasında üriner sistem infeksiyonu da gelişebilir. Bu durumda idrar kültürü ile sülfonamidlere ve antibiotiklere olan duyarlılık araştırılıp tedaviye biran önce başlanmalıdır.

Akut Cilt Yan Etkileri:

Eritem, kuru ya da yaş desquamasyon gözlenir. Ciltteki akut etkiler bazal epitel hücre sayısında azalma ve ödem, inflamasyon ve damar genişleme alanlarında mitotik aktivitede artma ile kendini belli eder. Bazı kemoteropatik ajanlar RT sırasında oluşan cilt eriteminde artışa neden olabilirler. Bu ajanlardan en önemlileri metotrexat, aktinomisin D ve doksorubisindir (87).

Uygun cilt hijyeni ve vazelin, akuaför veya lanolin gibi topikal uygulamalar semptomları rahatlatılabilir. U.S.P. çinko oksit kremi veya desitin ve yoğun cilt bakımına daha ciddi vakalarda ihtiyaç duyulabilir (26).

Akut radyasyon vaginitinin tedavisi; günlük ya da en azından haftada üç kez 1/5 hidrojen peroksit ve su karışımı kullanılarak vaginal duş yapmaktır. Duş mukozit gerileyene kadar haftalık olarak devam edilmelidir.

Vaginanın yüzeysel ülserasyonları; topikal (intravaginal) östrojen kremlerle tedavi edilir. Daha ciddi nekrozlarda haftalık debrütmana iyileşme olana kadar ihtiyaç duyulabilir.

2.2.2. GEÇ YAN ETKİLER

RT'ye bağlı olarak oluşan geç etkiler RT'nin tamamlanmasından aylar sonra ortaya çıkan etkilerdir. Genellikle yavaş proliferen olan hücrelerdeki (sinir sisteminde oligodendroglia, periferik sinir dokusunda schwann hücreleri, böbrekte tubul epiteli, kan damarlarında endotel, ciltte fibroblastlar, kemikte osteoblast ve kondroblastlar) kayıp sonucunda oluşurlar. Geç dönem etkilerin oluşumuna neden olan faktörler; uygulanan RT'nin fraksiyon başına düşen dozu ile toplam RT dozudur. Erken dönem etkilerinin aksine bu yan etkiler genellikle kalıcı etkilerdir (59). GİS yan etkilerine daha sıklıkla tedavi sonrası ikinci yılda rastlanırken üriner kanal komplikasyonları daha sık olarak üçüncü ve beşinci yıllar arası gözlenir. PRT sonrası geç dönemde oluşan fistülizasyon, stenoz, ciddi kanama ya da sekonder kanserlerin sıklığı tam olarak bilinmese de bu oranın ortalama değeri tedavi sonrasındaki 5-10 yıl içerisinde yaklaşık %4-8 dir (88,89). Bildirilen raporlara göre hastaların yaşam kaliteleri yaklaşık % 6-78 oranında olup bu oran yan etkilerden şiddetle etkilenmektedir (90,91).

Geç Radyasyon Proktiti:

Geç dönemde oluşan karakteristik değişiklikler; barsak duvarındaki küçük damarlarda meydana gelen obliteratif endarterit, submukozal fibrozis ve lenfatik dilatasyondur (92). Geç dönemde barsak serozasında hiyalinize fibrozis saptanmakla birlikte darlık ve nekroz oluşumundaki temel patolojiyi RT'ye bağlı vasküler hasar oluşturmaktadır (75,93). Proktit

barsaklarda en sık görülen (%10-12) radyasyon hasarıdır. Semptomlar kanama, ishal ve tenesmus olmakla birlikte, sıklıkla RT'den sonraki 3 ay içerisinde ortaya çıkmaktadır. Hastaların %20'sinde klinik bulgulara ağrı da eşlik etmektedir. Proktit genellikle kendini sınırlayıcı olmakta ve semptomatik tedaviye iyi yanıt vermektedir (69,94). Proktit dışında kolit ve pankolit de görülebilmektedir. Klinik olarak yerleştiğinde radyasyon enteriti progresif ve tedavi edilemeyen bir hal alır (95). Kramp tarzındaki ağrı ince barsak düzeyinde tutulum olduğunun göstergesidir (93). Ağrı episodik olmakla birlikte oral alımı takiben şiddetlenmektedir (65).

Uzun dönemde ince barsak hasarının en önemli göstergesi obstrüktif değişikliklerdir (96). Başlangıç tedavisi akut proktite benzer. Eğer semptomlar ve kanama devamlı ise rektal telenjektazilerin ve ülserlerin laserle tedavisi sıklıkla fayda sağlar. Roche ve arkadaşları PRT alan 6 hastada RT'nin neden olduğu hemorajik proktit tedavisi için %4 formaldehidli intrarektal uygulamayı kullanmışlar ve dört hastada ilk uygulamadan sonra kanamada kesilme saptamışlardır. Geri kalan iki hastada da kanama diğer intrarektal uygulamalar ile 3 hafta sonra tamamen kontrol altına alınmıştır (97). Bazı vakalarda ise bu durumda koruma amaçlı kolostomi açılması gerekebilir. Nadirde olsa bazı vakalarda anal inkontinansa rastlanabilir (26).

Fekal İnkontinans:

PRT sonrası geç dönemde oluşan fekal inkontinans oranı %3-53 arasındadır. Bu oran prostat kanseri için tedavi alan hastalarda jinekolojik, mesane ve rektal kanserlerden dolayı tedavi alan hastalara göre daha düşük seviyede olabilir (96). Tedavi alan hastanın yaşının 71 yaş üzerinde olması genç hastalara göre RT'ye bağlı inkontinans riskinde artışa neden olmaktadır (98). Tedavi öncesi hastada anal bölge semptomlarının varlığı geç dönem GİS yan etkilerde artmaya neden olmaktadır (99).

Tedavide; İntestinal akım inhibitörleri [opiat antagonistleri, antikolinerjikler (trisiklik antidepressanları içeren)], düşük lifli diet, 5HT3 antagonistleri, antisekretuar ajanlar, düşük yağlı diet, oktreotit, sfinkter uyarıcılar (fenilefrin, sodyum valproate), östrojen yerine koyma tedavisi, cerrahi seçenekler (sfinkteroplasti, Gracilis/gluteus transpozisyonu, yapay sfinkter, sakral sinir uyarısı, kolostomi), diğer yöntemler (hiperbarik oksijen tedavisi ve rektal lavaj) kullanılmaktadır. Destek tedavisinde ıslak bebek mendillerinin, çinko ya da parafin bazlı barier kremlerinin kullanılması cildin korunmasına yardımcı olabilir (53).

Geç Dönem Üriner Sistem Komplikasyonları:

PRT alan hastalarda üriner sistem infeksiyonları sıktır. Prasad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PRT alan 26 hastadan toplanan 216 idrar örneğinde 12 hastanın örneklerinde tedavi başlangıcı ve devamında üriner sistem infeksiyonuna rastlanmıştır. İdrar örneklerinden en sık olarak izole edilen mikroorganizmalar Esherichia Coli ve Enterococcus türleridir (100).

Üriner sistem enfeksiyonundan şüphelenilen hastalarda uygun bakterial çalışma ve kültürler yapılmalı antibiyotik tedavisine başlanılmalıdır (26). Parkin ve arkadaşları da yalnız PRT ile tedavi edilen serviks kanserli hastalarda ciddi üriner sistem komplikasyon (inkontinans, sık idrara çıkma ve ani idrar hissi) sıklığını %26 olarak saptamışlardır (101). Üreteroarterial fistül nadir olarak meydana gelir ve sıklıkla yüksek ölüm oranı ile birlikte (26).

Geç Dönem Cilt Reaksiyonları:

Bu reaksiyonlar telenjektazi, yoğun cilt fibrozisi, kıl foliküllerinin kaybı, deride bulunan melanin pigmenti miktarında değişim ve cilt ülserasyonunu içerir. RT sırasında fraksiyon başına 2,5 Gy ve üzeri tedavi uygulanması geç toksisiteyi artırır. Telenjektazi ve nekroz riski artan tedavi volümü ve tedavi dozu ile artar. Geç dönemde cilde ait oluşan yan etkilerin tedavisinde amaç semptomları azaltıp enfeksiyon oluşumunu önlemektir (87). Bazı kaynaklarda tokoferol (E vitamini) ile pentoksifilin (Trental) kombinasyonunun radyasyona bağlı cilt fibrozisinde faydalı olduğu bildirilmektedir (102). Hiperbarik oksijen, ülserasyonun iyileşmesini destekleyen bir tedavi alternatifini olarak kullanılabilir. Daha ileri vakalarda RT almış bölgeye greft kullanılarak yapılan cerrahi girişimlere en son çare olarak başvurulabilir (87).

Vaginal Stenoz:

Servikal kanser nedeni ile RT alan hastalarda gelişen vaginal stenozun sıklığı %1,2 - %88 dir. Bu geniş aralık sadece kanser hücrelerinin histolojik tipi ve verilen radyasyon dozu ile değil aynı zamanda cerrahi herhangi bir tedavinin uygulanıp uygulanmamasına da bağlıdır. En kötü durumdaki vakalar vagenin tamamen oblitere olduğu, muayene ve cinsel birleşmenin mümkün olmadığı vakalardır (103). 188 serviks kanserli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 27 hastada vagende grad 1 toksisite (parsiyel stenoz ya da kısa bir alanda tam olmayan stenoz) ve %11 hastada grad 2 (komple stenoz) saptanmıştır. Stenozların ortalama görülme zamanı tedavinin tamamlanmasından sonra ortalama 7,5 aydır. Vaginal stenozu

arttıran tek prognostik faktör hasta yaşının 50 yaş üzerinde olması olarak tespit edilmiştir (104). Tedavide günde birkaç kez uygulanan vaginal dilatatörler etkilidir (26).

2.3. NİTRİK OKSİT (ENDOTEL KAYNAKLI GEVŞETİCİ FAKTÖR)

İlk olarak 1980’de Furchgott ve Zawadzki tarafından asetilkolin etkisi altında tavşan aortası endotel hücrelerinden salıverildiği gösterilen çok labil bir vazodilatatör otokoiddir. Daha sonra insan dahil çeşitli memeli türlerinde çeşitli kimyasal ve fiziksel etkenlerin endotelden Endothelium-Derived Vascular Relaxant Factor (EDRF) salıverdikleri bulunmuştur. EDRF’nin kimyasal yapısının NO veya ona çok benzeyen bir madde olduğunu gösteren birçok deneysel kanıt ortaya konulmuştur. Bu nedenle EDRF’ye EDRF-nitrik oksit veya endotel kaynaklı nitrik oksit (*endothelium-derived nitric oxide*) adı da verilmiştir.

NO; endotel hücrelerinde L-argininin guanidino nitrojeninin kalsiyuma bağımlı bir enzim olan yapısal endotelial NO sentaz (eNOS) enzimi aracılığı ile oksitlenmesi sonucu sentez edilir. Bu tür NOS enzimi glukokortikoid ilaçlar tarafından inhibe edilmez. Bir yarı-esansiyel aminoasit olan L-argininin terminal guanidino azot atomundan NO oluşumu için gerekli olan oksijenin kaynağı bilinmemektedir. NO oluşumundan sorumlu enzim NOS, sitozolik bir flavoproteindir. NADPH ve O₂’ye bağımlı oksijenasyonu katalize eder. Bu enzimin kofaktörler NADPH, FAD, FMN, tetrahidrobiopterin, hem ve kalmodülindir. NOS’un çeşitli izoformları vardır; bunlar ilk buldukları yere göre adlandırmışlardır. Her biri ayrı genler tarafından eksprese edilir. Endotelde olan eNOS ve beyinde bulunan nöronal veya nöral NOS (nNOS) kalsiyum ve kalmodüline bağımlı yapısal (indüklenmeyen) izoformlardır. Makrofajlarda oluşan, sitokinler ve endotoksin tarafından sentezi arttırılan iNOS ile hepatositlerde endotoksin ile indüklenen İNOS kalsiyum ve kalmodüline bağımlı değildir. Tüm NOS izoenzimleri aşağıda adı geçen L-arginin analogları ile inhibe olur. Endoteldeki yapısal NOS ile oluşturulan NO, pmol düzeyindedir ve çabuk salıverilir. Oysaki iNOS tarafından sentez edilen NO çok daha yüksek miktarda (nmol) düzeyinde ve yavaş salıverilir. iNOS, endotoksin (lipopolisakkarid), tümör nekroz faktör alfa (TNF α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interferon gamma tarafından aktive edilir; glukokortikoidler, TGF- β , interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-10 (IL-10) tarafından inhibe olur. NO salıverilmesine neden olan kimyasal etkenler arasında aşağıdaki vazo aktif endojen maddeler ve ilaçlar bulunur: asetilkolin, histamin, serotonin, vazopresin, bradikinin, prostasiklin, vazo aktif intestinal peptid, P maddesi, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, insülin, klonidin ve katekolaminler (son

ikisi α_2 adrenerjik reseptörler aracılığı ile) bulunur. Trombosit agregasyonu sırasında aktive olan trombositlerin salıverdiği adenzintrifosfat (ATP) ve adenzindifosfat (ADP) maddeleri ile pıhtılaşma sırasında oluşan trombin de NO salgılanmasına neden olur. NO, endotelde kalsiyuma bağımlı bir şekilde sentez edilip salıverildiğinden kalsiyum iyonoforu olan kalsimisin NO salıverir. Bu etkenlerden çoğu endoteli sağlam damarlarda gevşeme yaptıkları halde, endoteli tahrip edilen damarlarda damar düz kası üzerindeki direkt etkileri ile kasılma yaparlar. Damar içinden geçen kan akımının hızlanması (sürtünme stresi) gibi fiziksel faktörler de NO salıverilmesini uyararak damarda gevşeme yapar; bu etki, stres eNOS geninin düzenleyici bölgesindeki kendine özgü bir körükleyici (promoter) alanı uyarmasına bağlıdır. NO hem vasküler düz kas hücrelerinin hem de mezangial hücrelerin proliferasyonunu engeller. Bunlara ek olarak aşağıda açıklanan, vazodilatatör ve antitrombojenik etkileri nedeni ile sitoprotektif etkinlik gösterir. NO, sadece damar endotel hücrelerinde değil, fakat aynı zamanda serebellum ve ön beyindeki nöronlarda, nötrofil lökositlerde, böbrek tubulus epitel hücrelerinde, adrenal medulla hücrelerinde, mast hücrelerinde ve bazı otonom sinirlerin (non-adrenerjik non-kolinerjik sinirler gibi) uçlarında da sentez edilip salıverilir. İlaç olarak kullanılan nitrogliserin, sodyum salıvermek suretiyle kendilerine özgü vazodilatatör ve antiagregant etki oluştururlar. Makrofajların ve karaciğer Kupffer hücrelerinin sitotoksik miktarda NO salıvererek, onun aracılığı ile enfeksiyon etkenlerini ve diğer hücreleri öldürdükleri saptanmıştır. Enfeksiyonların NO'dan türeyen nitratın idrarla itrahını birkaç yüz kez arttırdığı bulunmuştur. Yukarıda belirtilen yerlerde L- arjininden NO oluşumu, N^G-monometil-L-arjinin (L-NMMA), N^G-nitro-L -arjinin metil ester (L-NAME) ve N^G-dimetil – L-arjinin (ADMA) tarafından selektif olarak inhibe edilir. Aminoguanidin ve bazı aminoalkilizotioüre türevleri iNOS'u, N-iminoetil-L-ornitin (L-NIO) ve 7-nitroindazol nNOS'u oldukça selektif bir şekilde inhibe eder. İnhibisyon, ortamda L-arjinin konsantrasyonunu arttırarak ortadan kaldırılabilir.

Dokuda ve oksijenlenmiş fizyolojik sıvılarda NO çabuk yıkılır. Dokuda eliminasyon yarı ömrü, yerine ve türe göre değişmek üzere 6 ile 50 saniye arasında bulunmuştur. Süperoksit dismutaz enziminin ortama katılması ise NO'nun inaktivasyonunu hızlandıran serbest oksijen radikallerini (superoksit gibi) nötralize ederek NO yıkımını yavaşlatır ve NO etkisini potansiyelizer eder. NO, superoksit anyonu ile etkileşerek ONOO⁻ oluşumuna neden olur. Bu dönüşüm özellikle makrofajlar, polimorfonükleer lökositler, mezanjial hücreler ve endotel hücrelerinde oluşur. ONOO⁻ direkt ve indirekt olarak lipid peroksit aktivasyonunu aktive eder; dolayısıyla hem vücut hücrelerinde ve hem de enfeksiyon etkeni hücrelerde sitotoksik etki oluşturur. Venlerin arterlere göre genellikle düşük miktarda NO salıverdikleri

bulunmuştur. Bu nedenle izole arter segmentlerinde gevşeme yapan endojen maddelerin çoğu venlerde aynı konsantrasyonda uygulandıklarında kasılma yapar. Arterlerin NO salıverme kapasitesi türler arasında ve aynı türde bölgeler arasında farklılık gösterir. Genellikle viserin arterleri, ekstremitelerdekine göre ve büyük arter dalları mikrovaskülarite göre daha fazla NO salıverirler. Fizyolojik etkileri ve patofizyolojik önemi; Endotel hücrelerinden NO, lipofilik bir madde olduğundan intima altındaki düz kas tabakasına sokulur ve düz kası gevşetir. NO, damar düz kas hücreleri üzerindeki gevşetici etkisini ve trombositler üzerinde aşağıda belirtilen etkilerini bu hücrelerde solübl guanilat siklaz enzimini aktive edip guanozin trifosfattan (GTP) ikinci ulak olarak siklik guanozin monofosfat (sGMP) oluşmasını arttırmak suretiyle yapar. Bu enzimi inhibe eden metilen mavisi ve hidrokinon, NO'nun etkilerini ortadan kaldıracaktır. NO trombositlerin hem agregasyonunu hem de damar çeperine yapışmasını (adezyonu) inhibe eder. NO ve prostasiklin eşik-altı konsantrasyonlarda verildiklerinde birbirlerinin antiagregat etkilerini potansiyelize ederler. Damarın basınca ve akımın yaptığı sürtünmeye maruz kalması (sürtünme stresi, “shear stress”) endotelden hem prostasiklin ve hem de NO salgılanmasını artırır. Bu iki madde sinerjistik bir etkileşme ile trombus oluşumunu engeller. NO VCAM -1 adlı adezyon molekülünün sentezini azaltır ve lökositlerin endotele adezyonunu önler. İnsanlarda NO'nun bazal durumda damar endotelinden sürekli olarak salıverildiği ve vazodilatör tonus oluşturup damar rezistansının fizyolojik düzenlenmesine katkıda bulunduğu sanılmaktadır. L-NMMA verilmesi ile NO sentezinin inhibe edilmesinin sıçan kobay ve tavşanlarda kan basıncını yükselttiği bulunmuştur; bu olay L-arginin verilerek tersine çevrilebilir. İnsan deneklerde ön kolda intraarteriyel L-NMMA enjeksiyonu 45-60 dakika süren belirgin bir vazokostrüksiyon yapar ve bu, L-arginin enjekte edildiğinde ortadan kalkar. Ayrıca insanda (fakat deney hayvanlarında değil) intravenöz L-arginin infüzyonunun hipotansiyon yaptığı bulunmuştur. NO eksikliğinin deney hayvanlarında hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet gibi hastalıkların patogeneze katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar vardır. NO'nun fibroblastların ve kültür yapılmış düz kas hücrelerinin mitosu inhibe ettiği bulunmuştur. Bu antiproliferatif etki, NO tarafından ateroskleroz gelişiminin önlenmesinde rol oynayabilir. Beyinde belirli nöronlarda NO sentezinin yapıldığı ve bu maddenin nörotransmitter işlevi yapabileceği gösterilmiştir. NO sentaz (NADPH diaforaz) enziminin dağılımını histokimyasal yöntemlerle incelemek suretiyle “nitreerjik” nöronların beyindeki dağılımını belirlemek mümkün olmuştur. Hipokampusta glutamerjik sinir uçlarından salıverilen glutamatın postsinaptik nöronlarda sinaps ötesine yayılarak retrograt şekilde glutamat salıverilmesini arttırması, LTP (term potentiltion) olayına ve nöronal plastisiteye katkıda bulunabilir. Otonom sinir sistemi ile

ilişkili periferik bir “nitroerjik” sistemin varlığını ortaya koyan kanıtlarda elde edilmiştir. Diabetli erkeklerde ereksiyon olmamasında (impotens gelişmesinde), penis korpus kavernosumdaki damar şebekesinin endotelinde NO yapımının ve sinir uçlarından salıverilmesinin azalması rol oynayabilir. İlginç olarak nitrovazodilatör ilaçlar peniste intrakavernozal enjeksiyonu ereksiyona yol açarlar. Subaraknoid hemorajiye eşlik eden meninks damarlarındaki şiddetli vazokonstrüksiyonun, damarlardan salıverilen NO'nun hemoraji alanındaki hemoglobin tarafından süratle yıkılması vazodilatör etkinliğin kaybolmasına bağlı olabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Daha önce belirtildiği gibi; NO'nun intihap dokusunda toplanan makrofajlar tarafından fazla miktarda sentez edilip salgılandığı bulunmuş ve onların enfeksiyon etkeni mikroorganizma veya parazitler üzerindeki öldürücü etkilerine aracılık ettiği ileri sürülmüştür. Beyinde iskemi sırasında aşırı miktarda salgılanan glutamatin, hedef nöronlarda NMDA reseptörlerini aktive etmesi sonucu nöronlara kalsiyum girişini arttırdığı ve böylece aşırı NO sentez ve salıverilmesine neden olup nöron ölümüne yol açtığı ileri sürülmüştür. NO'nun trombin ve aktive edilmiş trombositlerden salıverilen maddeler tarafından endotelden salgılanmasına ve diğer kanıtlara dayanılarak, damar çeperinde trombus oluşmasını engellediği, trombus oluşumunda damar çapını arttırarak tıkanmayı önlediği ve endotele bağımlı vazodilatasyonun genelde dolaşımın lokal homeostazına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Aterosklerotik damarların çeperinde NO yapımının azaldığı ya da kaybolduğu bulunmuştur. Koroner bypass ameliyatlarında yerleştirilen internal mammaria internal greftlerinin, safen venden yapılanlara göre daha uzun bir süre tıkanmadan kalması, arter endotelinin NO sentez ve salıverme kapasitesinin daha yüksek olması ile açıklanılmıştır. Hipertrofik pilor stenozunda pilorda ve akalazya olgularında özafagusta NO'nun kaybolduğu saptanmıştır. Ayrıca NOS geni “knock out” farelerde bu bozuklukların oluştuğu görülmüştür (105).

2.4. NİTRİK OKSİT, KANSER VE RADYOTERAPİ

NO; pekçok biyolojik olaya proinflatuar ve bronkodilatör aracı olarak katılan bir moleküldür. Proinflatuar olarak NO; hava yollarında epitelial doku zararına neden olabilir. RT'nin akciğerde yaptığı hasarın esas nedenlerinden biri NO'nun aracılık ettiği solunum yolu damar sisteminde artmış damar geçirgenliğidir. NO ayrıca hava yolu gevşemesinde, bronkovasküler akımın önlenmesinde aktif rol oynayabilir. Akciğer kanserli hastalarda tümörle ilişkili inflamasyon ve tümörün kendisi, sitokinlerin pekçok çeşidi (IL-1 β ,IL-6 ,IF

gama, TNF- α , TNF- β) fazla miktarda NO üretimine neden olur. Radyasyon NO üretiminin artmasında olası bir rol oynar (106,107). Bu nedenle Koizumi ve arkadaşları KT ile birlikte ya da tek başına RT alan akciğer kanserli hastalarda ekspire edilen havadaki NO seviyesine RT öncesinde, RT sırasında ve RT sonrasında kemiluminescence analizer ile bakmışlardır. Radyasyon pnömonisinin prognozu için ekspire edilen havadaki NO'nun seviyesinin geçerliliğini bu sayede değerlendirmişlerdir. NO seviyelerini; kontrol grubuna göre daha fazla bulmuşlar ve NO miktarında 40 Gy RT'den sonra düşme saptamışlardır. NO seviyesinde düşme olmayan 5 hastanın 3 tanesinde (toplam 29 hastada) radyasyon pnömonisine rastlamışlardır. Sonuç olarak; ekspire edilen havada bakılan NO miktarının radyasyon pnömonisinin prediktörü olabileceği sonucuna varmışlardır (108).

COX-2 ve iNOS inflamatuvar olaylara aracılık eden önemli enzimlerdir. COX-2 izoenzimi; araşidonik asidin prostaglandinlere çevrilmesinde anahtar rolü oynar. iNOS ise NO sentezini katalize eden izoenzimdir (109,110). iNOS'un aşırı ekspresyonu meme kanseri (111), kolorektal kanser (112) ve mide kanserinde (113) gösterilmiştir. Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gastric mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lenfomalı hastalarda iNOS ekspresyonu, COX-2 ekspresyonu ile birlikte normal dokulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada COX-2 ve iNOS ekspresyonuyla hücre proliferasyonları arasında korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak iNOS ve COX-2'nin Malt lenfoma patogeneğinde sinerjistik rolleri olduğu belirlenmiştir (114).

RT; serbest radikallerin neden olduğu apoptoz yolu ile hücreleri öldürür (115). NO'nun apoptotik sinyali başlattığına dair kanıtlar mevcuttur (116). Diğer yandan ailesel bcl-2 geni apoptotik yolun birçok kritik basamağında düzenleyici olarak rol alır (117). Jayasurya ve arkadaşları farklılaşmamış nazofarenks kanseri olgularında INOS ve bcl-2 protein ekspresyonuna bakarak bu ekspresyonun RT uygulanan hastalardaki prognostik önemini araştırmışlardır. Bu çalışmaya göre RT sonrası düşük iNOS ekspresyonu azalmış apoptoz olasılığı nedeni ile artmış lokal tümör nüks ve uzak metastaz insidansı ile birlikte. Çünkü yüksek iNOS ekspresyonu artmış apoptozla birlikte. Düşük iNOS ekspresyonlu tümör hücreleri RT'ye daha rezistans olabilir. RT sonrası yüksek bcl-2 ekspresyonu azalmış apoptozis ve artmış tümör nüksü ile birlikte. Sonuç olarak; iNOS ve bcl-2 ekspresyonunun RT alan hastalarda cevabı belirlemede bir biomarkır olabileceği bildirilmiştir. Bu markırlar ek bir yarar sağlayabilir ancak TNM evrelemesi veya AJCC evreleme sisteminin prognozu belirlemedeki yerini alması mümkün değildir. Yalnız iNOS ekspresyonu gelecekteki uygulamalarda bcl-2 ekspresyonundan daha değerli ve yeterlidir. Çünkü bu biomarker metastazda olduğu kadar lokal tümör nüksünü de önceden tespit edebilir (118).

Angiogenez; solid tümörlerin büyümesi ve metastaz için gerekli olan yeni kan damarlarının oluşumudur (119). NO üretimi tümör gelişimindeki angiogenezde anahtar rolü oynar (120). İnsan meme kanseri ve metastazlarının iNOS ile pozitif ilişkisi olduğu bildirilmiştir (121). NO üretiminin seviyesinin artması angiogenezi artırır ve meme kanserinde metastaz oluşumuna katkıda bulunur (121,122). Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ise endotelial büyüme ve angiogenezi NO aktivitesini stimüle ederek arttıran çok fonksiyonlu bir sitokindir (123,124). Coşkun ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, serum VEGF ve nitrit-nitrat seviyelerini meme kanserli hastalarda incelemiştir. Sonuç olarak serum VEGF seviyesini metastatik hastalıklı kişilerde nonmetastazlılar ve kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptamışlardır. Visseral ve lokal metastazı bulunan hastalarda serum VEGF ve nitrit-nitrat düzeyini kemik metastazı olan hastalardan daha fazla bulmuşlardır. Metastatik hasta grubunda nitrit-nitrat düzeyi ile VEGF arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır. Buradan yola çıkarak NO'nun VEGF tarafından stimüle edilen angiogenezde rol alabileceğini belirtmişlerdir (125).

Tümör mikro çevresindeki oksijen seviyesi tümör gradını ve tedaviye cevabı belirlemede önemli rol oynar (126,127,128). NO üretimi için de oksijen bir kofaktör olarak gereklidir ve düşük oksijen seviyesine maruz kalma NO üretimini inhibe eder (129,130). Tümör hücrelerindeki hipoksi malign progresyon, metastatik yayılım, KT ve RT'ye dirence neden olur (131). Matthews ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; insan meme kanseri hücreleri (MDA-MB-231) ile fare melanom hücreleri (B16F10) üzerinde hipoksinin neden olduğu KT direnci ile NO seviyesinin azalması (hiponitroxi) arasında bağlantı tespit edilmişlerdir. Hücrel NO üretimi NOS inhibitörü olan N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) verilerek inhibe edilmiş ve L-NMMA olmayan bir ortamda %20'lik oksijen ile intübe edilen kontrol hücreleri ile tek doz L-NMMA (0,5 n M) ve %20 ile intübe edilen hücreler karşılaştırıldığında 5 kat artmış sürvi tespit etmişlerdir (p<0,001). Ayrıca L-NMMA ile intübe edilen hücreler ile %1 oksijenlik L-NMMA olmayan ortamda intübe edilen hücrelerde benzer sürvi dereceleri göstermişler ve ilaç direnç gelişimini etkili şekilde azaltmışlardır. Ayrıca NO benzeri birer prodrug olan glyceryl trinitrat veya diethylametriamine NO'yu hipoksi maruziyetinin başında vererek hipoksiye bağlı direnci azaltmışlardır. Sonuç olarak; MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinde endojen NO üretimini inhibe eden ajanların kullanılmasının Doksorubicin ve 5 Fluorourasil'e olan duyarlılığın azalmasına neden olduğunu göstermişlerdir (131).

Serviks kanserinde COX-2'nin ekspresyonu servikal displazi ve invaziv servikal kanser gradını şiddetle artırır (132). Servikal kanserde lenf nodu ya da parametrial yayılım da

yüksek COX-2 ekspresyonu ile birlikte (133). Yükselmiş COX-2 seviyesinin serviks kanserli hastalarda azalmış sürvi ve KT direncine neden olduğu gösterilmiştir. NO da COX-2'nin uyarılması yolu ile tümör progresyonuna katkıda bulunur (134,135). RT'ye tümör cevabının etkisi NO ve COX-2 inhibitörlerinin kullanımı ile artar (136,137).

Helen ve arkadaşları radikal RT ile tedavi edilen servikal kanserli hastalarda iNOS ile COX-2 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmada daha önceden tedavi almamış, radikal RT (external RT ya da yüksek doz hızlı brakiterapi) ile tedavi edilen 167 Figo evre 1B-4A yassı epitel hücreli servikal kanserli hasta değerlendirmişlerdir. RT'de genellikle external radyoterapi (EBRT) ile yüksek doz hızında (HDR) brakiterapi kombinasyonu kullanmışlardır. İmmunohistokimyasal çalışmada formalin ile fikse edilmiş parafin doku blokları kullanmışlardır. iNOS için pozitif immün boyanmayı hastaların %58,7'sinde ve COX-2 ile boyanmayı hastaların %64,1'inde saptanmışlardır. iNOS ve COX-2 ekspresyonu arasında anlamlı derecede pozitif ilişki saptanmışlardır ($p<0,01$). Ne iNOS ne de COX-2 ekspresyonunun FİGO evresi ($p=0,17$ ve $0,74$), tümör çapı ($p=0,26$ ve $0,40$), brakiterapi şeması ($p=0,34$ ve $0,68$) ya da tedavi modelleri ($p=0,16$ ve $0,46$) ile anlamlı bir birliktelikleri olduğunu bulamamışlardır. Her ikisinin ekspresyonu ile birbirinden bağımsız olarak uzak metastazların önceden tahminini sağlamışlardır. iNOS ve COX-2 eksprese eden hastalar anlamlı derecede kısa hastaliksız sürviye (her ikisi içinde $p<0,01$) ve sebebe spesifik overall sürviye sahip olarak bulmuşlardır (sırası ile $p=0,01$ ve $p<0,01$). iNOS ve COX-2 pozitif tümörlere sahip kişileri en kötü prognozlu kişiler olarak bildirilmişlerdir. Bulky tümör ve ileri evre hastalıklı kişiler için hastaliksız survi tespitinde iNOS ve COX-2'nin birlikteliğini bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmışlardır. Neticede iNOS ya da COX-2'nin ya da her ikisinin birden aşırı ekspresyonu RT ile tedavi edilen servikal kanserli hastalarda azalmış sürvi ve büyük metastaz eğilimi ile birlikte sonucuna ulaşılmışlardır. iNOS ve COX-2'nin birlikte ekspresyonu radikal RT alan hastalarda yararlı bir biolojik markır olarak kullanılabilir demişlerdir (138).

Tümörlerde oksijen eksikliği cerrahi dışı tedavilerin örneğin konvansiyonel RT ve KT'nin etkinliğini azaltır (139,140). Jordan ve arkadaşları tümör doz değerlerinin ve tümör kan akımının elektrik stimülasyonu ile arttığını ve NOS inhibitörleri ile tümör oksijenasyon etkilerinin azaldığı saptanmışlardır. Tümör oksijenizasyonu ile tümör büyümesini 1,65 oranında inhibe etmişlerdir.

NO'nun DNA'yı hasarlayarak kanser başlangıcı ile ilişkili olduğu ve ayrıca immün hücrelerin tümörisidal aktivitesi için NO'nun gerekli olduğu kesindir (141,142). VEGF'nin

invitro ve invivo olarak endotelial hücrelerden NO üretimini stimüle ettiği de daha önceden gösterilmiştir (142). NO ise sonradan vasküler permeabilite ve anjiogenezisi artırır (143). Prostat kanserli hastalarda Seçkin ve arkadaşları benign prostat hiperplazili hastalara oranla artmış VEGF seviyeleri ile ilişkili olan anlamlı derecede yüksek seviyede plazma NO düzeyleri tespit etmişlerdir (144). Yakın zamanda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, NO en az iki mekanizma ile tümör gelişimi ile ilgili olabilir. Bunlardan ilki, anjiogenezisin stimülasyonu, diğeri ise DNA üzerinden serbest radikallerin direk aktivasyonu ile artmış mutagenezisidir (145).

Tümörde meydana gelen hipoksi malign progresyon, metastatik yayılım ve RT ve KT'ye artmış dirençle beraberdir. Moleküler oksijen NO'nun NOS ile hücresel düzeydeki sentezinde gereklidir ve NO hipoksiye hücre uyumunu sağlayan bileşenleri bloke edebilir. NO üretiminin süpresyonu (hiponitroksi) kanser hücrelerinde hipoksinin neden olduğu ilaç direncinin önemli bir parçasını oluşturur (146).

Vasküler endotel tonusun ayarlanmasında kasıcı ve gevşetici faktörler (NO, prostasiklin, endotel kaynaklı hiperpolarize faktör) önemli bir rol oynarlar (147). RT sonrasında Law ve arkadaşları gelişigüzel ve progresif kan damar hasarı oluştuğunu bildirmişlerdir. Bu hasarın RT sonrası endotelial hücre disfonksiyonunun bir sonucu olduğunu söylemişlerdir (148). Tsuneki ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmaya göre de ışınlanan insan servikal arterlerinde NO ve prostasiklin aracılı endotel bağımlı, ancak endotelden salınan hiperpolarize edici faktörden bağımsız gevşeme, endotelde anlamlı morfolojik zarar olmadan bozulmuştur. Bozulmuş olan NO aracılı gevşeme endotelial NOS ekspresyonu ile birlikte. Bu sonuç ışınlanan servikal arterlerdeki vasküler darlığın veya ışınlanan dokudaki zayıf yara iyileşmesinin endotel fonksiyon bozukluğunun bir parçası olarak oluştuğu şeklinde açıklanmıştır (149).

Pelvik maligniteler nedeni ile RT alan hastaların mesanelerindeki akut hasarlar üretelial şişkinlik, ülserasyon ve vasküler endotelial hücre hasarını içerir. Subakut fazda; 4-6 gün içinde ortama inflamasyon hücrelerinin infiltrasyonu meydana gelir (150). Kronik faz ise mesane genişlemesinde azalmaya neden olan kollagen depolanması ve fibrozisle karakterizedir. Radyasyona maruz kalma sonrası erken fazda en göze çarpan özellik ürotelial hücrelerdeki hasardır (151). İyonize radyasyon süperoksit serbest radikallerin oluşumunu artırır. Bu da sırası ile DNA zincirinde kırılmaya, membran lipitlerinin okside olmasına ya da NO ile reaksiyona girerek proteinlerin nitrasyonuna neden olabilecek ONOO⁻ oluşmasına neden olur. Bu olayların her biri yada hepsi apoptozise yol açar (152,153,154). Antony ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre mitokondrial nitrik oksit sentaz (mt NOS) radyasyonun

neden olduğu hücre zararına neden olur. Böylece bu geçirgenlik bariyerinin bozulması idrar infiltrasyonuna ve sistite neden olur. Sonuç olarak MnSOD gen tedavisi koruyucu bir tedavidir. Bu tedavi radyasyon sistitinin yatıştırılmasında ve mesane disfonksiyonunun önlenmesinde yardımcıdır (155).

NO'nun inflamasyon ve konak savunmasında rolü vardır. Daha yüksek konsantrasyonlarda NO, direkt mikroorganizmalara, tümör hücrelerine ve konakçı hücrelere etki ile sitotoksik etki gösterir. İnfeksiyöz sistitli, interstisyel sistitli, radyasyon sistitli ve basillus Calmette-Guerinli antitümör tedavinin neden olduğu sistitli mesanede Lundberg ve arkadaşları direkt olarak NO ölçülmüşlerdir. NO serbest gazını mesanede sistoskopi sırasında ortaya koymuşlardır. NO seviyesini kontrol grupları ile karşılaştırdıklarında tüm sistit çeşitlerinde NO seviyesini 30-50 kat daha yüksek bulmuşlardır. NO mesanede bakterial enfeksiyon ve antitümör tedavi sırasında oluşan konak savunma mekanizmasına katkıda bulunabilir. Mesanede NO'nun direkt olarak ölçümü mukozal inflamasyonun saptanmasında önemli bir tanı metodu olarak görülmektedir (156).

3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışmamız, Mart 2006 - Mayıs 2006 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne serviks kanseri tanısıyla başvuran ve tedavi amacı ile eksternal radyoterapi uygulanan toplam 20 hasta ile 10 tane sağlıklı gönüllü bayan hastanın prospektif değerlendirmesini kapsamaktadır.

Çalışmamıza 18 yaşından büyük olan, PRT endikasyonu bulunan, eksternal radyoterapiyi kabul etmiş, kanlarında serum NO düzeyinin bakılması için onay vermiş olan, postmenopoz, kardiyovasküler düzenleme için ilaç kullanmayan, performans durumları RT'yi tolere edebilecek ECOG 0 - 1 düzeyinde olan hastalar dahil edilmiştir. (Şekil 1)

ECOG PERFORMANS STATUSU

Grade	ECOG
0	Sınırlama olmadan, tüm hastalık öncesi aktivitelerini devam ettirebilme
1	Fiziksel olarak çaba gerektiren aktiviteleri sınırlandırılması ancak yürüme ve basit, az çaba gerektiren işlerin yapılabilmesi
2	Yürüme ve kendine ait özel işleri yapabileceği ancak çaba gerektiren işleri yapamama, uyanık haldeki saatlerin yaklaşık %50'sini ayakta geçirme
3	Kendine ait özel işlerin çok az bir kısmını yerine getirebilme, uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasını yatağa ya da sandalyeye bağımlı geçirme
4	Kendine ait hiçbir işi yapamama, tamamen sandalyeye ya da yatağa bağımlı olma
5	Ölü

Şekil 1: ECOG Performans Durumu

Hastalarda PRT sahası olarak dört alan tekniği kullanılmıştır. Hastalar Lineer Akseleratör cihazında 15 MV foton ile tedaviye alınmıştır. Total günlük doz 1,8 Gy/fr olacak şekilde toplam 50,4 Gy olarak uygulanmıştır. Her hastanın tedavi öncesi sistemik muayenesi yapılmış, hastaların yaşı, performans durumları, vücut kitle indeksleri belirlenmiştir. Hastaların patolojik tanısı, klinik evresi ve radyolojik bulguları kaydedilmiştir. Hastalar tedaviye aç olarak çağrılmıştır. RT'nin birinci günü RT'den 15 dakika (dk) önce her hastadan alınan kan örneklerinde hemogram, karaciğer enzim düzeyleri, elektrolitler, üre, kreatinin ve NO düzeyleri incelenmiştir. RT'nin devam eden 6., 11., 16., 21., günlerinde RT sonrası ilk 15 dk içinde NO düzeyi için tekrar kan alınmıştır. Kanlar alındıktan sonra ilk 2 saat içinde

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürülmüş; 5000 devir/dk, 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Elde edilen serumlar deproteinize edilmiştir. Bunun için her bir serum örneğinden 0,5 ml alınıp örnek 1ml etanol ile seyreltilmiştir. Vortex ile iyice karıştırılıp buz banyosunda yarım saat bekletilmiştir. Bekleme sonrası 14000 devirde 0 derecede 5 dakika santrifüj edilmiştir. Üstte kalan sıvı ayrı ependorflara toplanılmıştır. Bu toplanan numuneler, NO ANALİZÖR aletinde her bir örnek için 5 mikro litre kullanılarak ölçülmüştür. Çıkan sonuçlar üçle (etanol ile seyreltme faktörü) çarpılarak serumlardaki gerçek NO miktarları bulunmuştur. RT sırasında hastaların haftalık fizik muayeneleri yapılmış, yan etkiler RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) toksisite kriterlerine göre değerlendirilmiştir (şekil 2).

Toksisite	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
GÜS		Pollaküri/noktüri, dizüri, Medikasyon gerektirmeyen urgency	Seyrek miksiyon, noktüri, lokal anestezi gerektiren dizüri,urgency, mesane spazmı	Saate bir kez veya daha sık miksiyon/noktüri; Düzenli-sık narkotik kullanımı gerektiren dizüri,pelvik ağrı,mesane spazmı;hematüri	Transfüzyon gerektiren hematüri; koagulum pasajına bağlı olmayan akut mesane obstrüksiyonu; ülserasyon;nekroz
Alt GİS		Bağırsak alışkanlıklarında medikasyon gerektirmeyen değişiklikler; analjezik gerektirmeyen rektal rahatsızlık hissi	Parasempatolitik gerektiren diare; pet kullanımı gerektirmeyen müköz akıntı;analjezik kullanımı gerektirmeyen rektal abdominal ağrı	Parenteral destek gerektiren diare, pet kullanımı gerektiren ciddi müköz kanlı akıntı, abdominal distansiyon	Akut/subakut obstrüksiyon; fistül/perforasyon; transfüzyon gerektiren gis kanama; tüple dekompresyon/ barsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı/tenezm
Üst GİS		Anoreksi;kilo kaybı<%5; antiemetik gerektirmeyen bulantı;analjezik gerektirmeyen abdominal rahatsızlık	Anoreksi;kilo kaybı<%15; antiemetik gerektiren bulantı;analjezik gerektiren abdominal ağrı	Anoreksi;kilo kaybı %15; kusma/kilo kaybı nedeni ile NGS ile beslenme gerekliliği; medikasyona rağmen abdominal ağrı;hematemez/ melena; abdominal distansiyon	İleus;subakut/akut obstrüksiyon; transfüzyon gerektiren GİS kanama;tüple dekompresyon/ barsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı

Şekil 2: RTOG toksisite kriterleri

Hastalarda RT'ye bağlı oluşan komplikasyonların şiddetine göre (genellikle grad 2 - 3 toksisiteler için) tedaviye ara verilmiştir. Hasta komplikasyonlar geçinceye kadar haftada 2 kez kontrol edilmiş, tedaviye devam edilecekse komplikasyonların geçmesi beklenmiştir.

Çalışma bitiminde her hasta için tedavi öncesi, sonrası ve tedavi süresince NO düzeyinde değişim olup olmadığı belirlenmiştir. Eğer NO düzeyinde değişim varsa bu değişimle sistemik ve lokal komplikasyonlar arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz:

Çalışma ve kontrol grupları yaş açısından Student-t Testi ile karşılaştırıldı. Hastaların RT sırasındaki beş haftalık takiplerinde hematolojik parametrelerden hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması için One-Way Analiz Testi ve Bonferroni's Multiple Comparison Post Testi; hematokrit değerlerinin karşılaştırılmasında ise One-Way Analiz Testi ile Tukey Multiple Comparison Post Testi uygulandı.

Diğer tüm parametreler aynı şekilde One-Way Analiz Testi (Tek Yönlü Varyans Analizi, One Way Analysis of Variance, ANOVA) kullanılarak değerlendirildi. Buna göre istatistiksel anlamlılık gösteren magnezyum sonuçlarının karşılaştırılmasında da Tukey Multiple Comparison Post Testi kullanıldı.

Kontrol ve çalışma grupları NO seviyeleri Mann-Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırıldı.

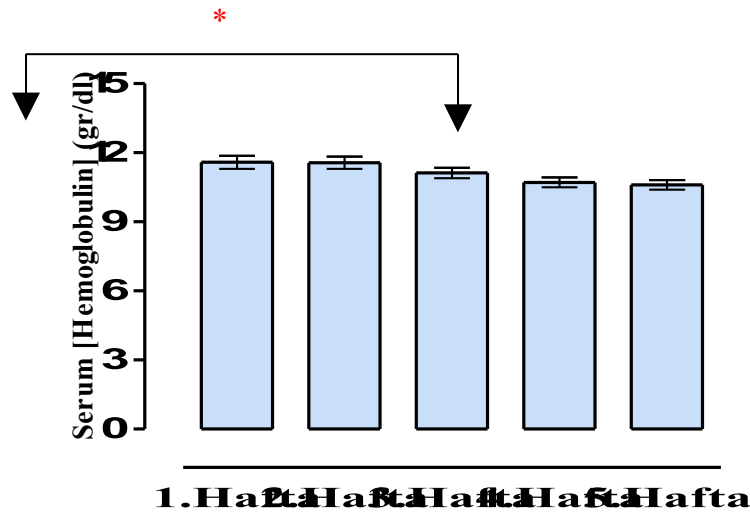
4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 20 serviks kanseri hastası ile 10 tane sağlıklı gönüllü bayan hasta alındı. Vakaların hepsi lokal ileri serviks kanseri olarak saptanan ve yapılan klinik evrelendirme sonucunda inoperabl serviks kanserli hasta idi. Serviks kanserli hastaların yaş ortalaması 58 ± 3 , gönüllü hastaların yaş ortalaması 57 ± 3 'tü. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından farklılık yoktu ($p>0,05$).

Hematolojik Parametreler

Hastaların birinci haftadaki ortalama hemoglobin seviyeleri $11,15 \pm 0,58$, ikinci haftadaki değerleri $11,63 \pm 0,27$, üçüncü haftadaki değerleri $11,21 \pm 0,24$, dördüncü hafta değerleri $11,21 \pm 0,43$ ve beşinci hafta değerleri $10,61 \pm 0,3$ olarak saptandı. Bu değerlerin One-Way Analiz Testi ile değerlendirilmesinde $p=0,0083$ olup bu değerlerin Bonferroni's Multiple Comparison post testi ile değerlendirilmesinde 1. ve 5. haftalar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,005$). (Şekil 1)

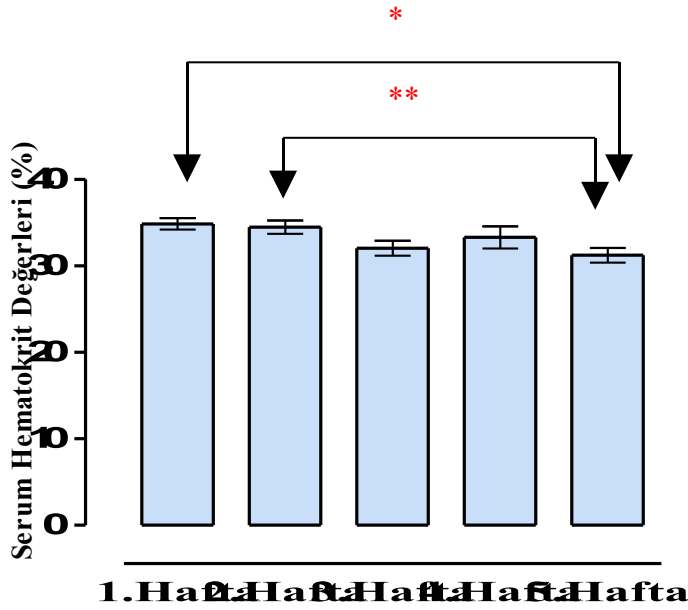
Hastaların 1. hafta ortalama hematokrit değerleri $34,21 \pm 1,0$, ikinci hafta değerleri $34,53 \pm 0,78$, üçüncü hafta değerleri $32,02 \pm 0,89$, dördüncü hafta değerleri $33,08 \pm 1,37$, beşinci hafta değerleri $30,81 \pm 0,89$ olarak saptandı. Bu değerlerin One-Way Analiz Testi ile değerlendirilmesinde $p=0,003$ olarak bulunup yapılan Tukey Multiple Comparison Post Testine göre de 1. ve 5. haftalar arasındaki değerler ($p<0,005$) ile 2. ve 5. haftalar arasındaki değerlerde ($p<0,005$) anlamlılık saptanmıştır (Şekil 2).



Şekil 1: Serum Hemoglobin Düzeyleri.

Tek yönlü varyans analizi testine göre (*One way analysis of variance, ANOVA*); $p=0.0083$

* *Bonferroni's Post Testine Göre*; ($p<0.005$).



Şekil 2: Serum Hematokrit Düzeyleri.

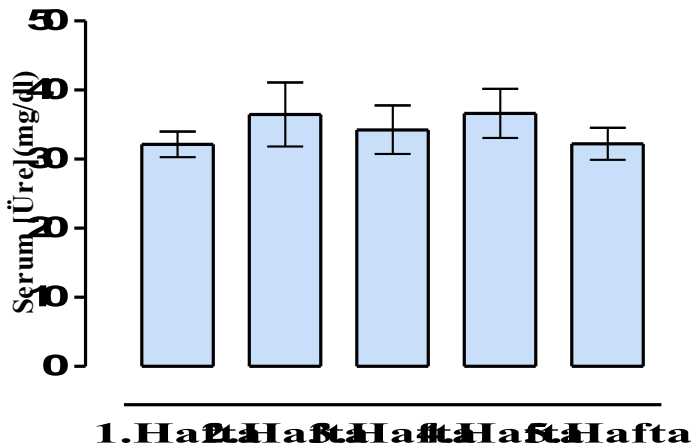
Tek yönlü varyans analizi testi (*One Way Analysis of Variance, ANOVA*); $p=0,003$

*: *Tukey multiple comparison post testine göre*; ($p<0.005$)

**:*Tukey multiple comparison post testine göre*; ($p<0.005$)

Böbrek Fonksiyonları

Hastaların serum üre ortalama değerleri birinci haftada $32,15 \pm 1,86$, ikinci haftada $37,11 \pm 5,13$, üçüncü haftada $34,78 \pm 3,88$ dördüncü haftada $38,47 \pm 3,99$, beşinci haftada $32,50 \pm 3,04$ olarak bulunmuştur. Bu değerlerin one-way analiz testi ile değerlendirilmesinde haftalar arasında her hangi bir anlamlı fark saptanamamıştır (Şekil 3).



Karaciğer Fonksiyonları

Serum AST/GOT ortalama değerleri birinci haftada $19,05 \pm 1,97$, ikinci haftada $21,11 \pm 2,01$ üçüncü haftada $19,50 \pm 1,90$, dördüncü haftada $22,75 \pm 2,62$, beşinci haftada $25,93 \pm 3,76$ olarak saptandı. Bu değerlerin one-way analiz testi ile değerlendirilmesinde $p < 0,0001$ olarak bulunmakla birlikte yapılan Tukey multiple comparison testine göre tedavi haftaları arasında fark saptanamamıştır (Şekil 4).

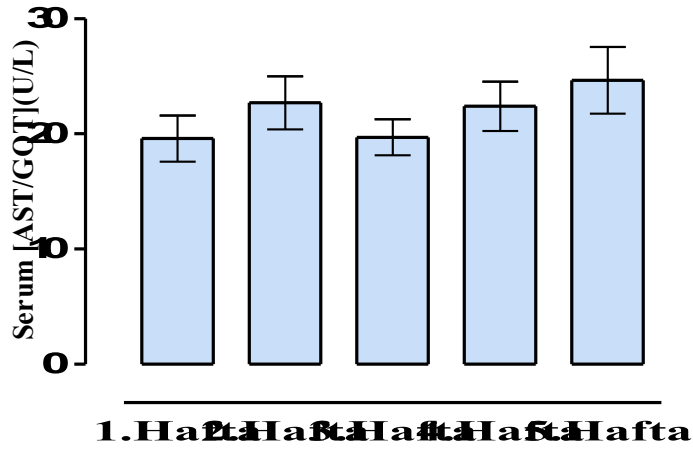
Serum ortalama ALT/GPT birinci hafta değerleri $13,65 \pm 1,65$, ikinci hafta değerleri $17,39 \pm 2,80$, üçüncü hafta değerleri $15,35 \pm 2,0$, dördüncü hafta değerleri $17,13 \pm 3,0$, beşinci hafta değerleri $17,33 \pm 2,85$ olarak saptandı. Bu değerlerin one-way analiz testi ile değerlendirilmesinde değerler arasında bir fark saptanmadı (Şekil 5)

Serum Laktat Dehidrojenaz (LDH) seviyeleri birinci haftada $340,82 \pm 28,08$, ikinci hafta değerleri $443,92 \pm 41,07$, üçüncü hafta değerleri $365,58 \pm 27,52$, dördüncü hafta değerleri $365,53 \pm 26,60$, beşinci hafta değerleri $422,30 \pm 38,96$ olarak saptandı. Bu değerlerin one-way analiz testi ile değerlendirilmesinde değerler arasında bir fark saptanmadı (Şekil 6).

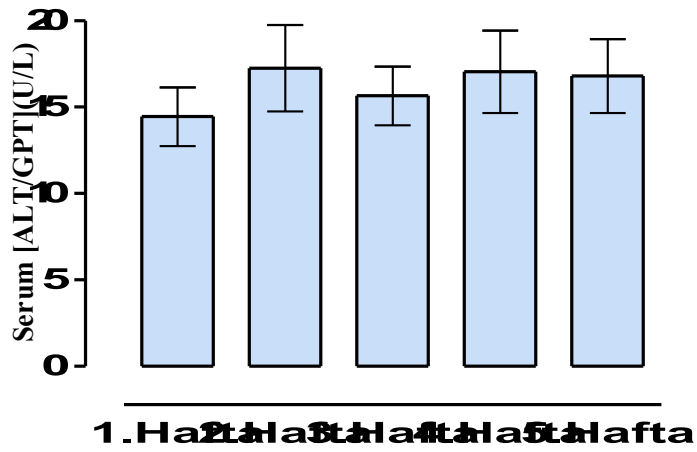
Serum Gamaglutamiltransferaz (GGT) ortalama seviyeleri birinci haftada $24,61 \pm 6,28$, ikinci haftada $23,94 \pm 5,52$, üçüncü haftada $21,21 \pm 5,0$, dördüncü haftada $21,44 \pm 4,33$, beşinci haftada $23,77 \pm 8,24$ olarak saptandı. Bu değerlerin one-way analiz testi ile değerlendirilmesinde değerler arasında bir fark saptanmadı (Şekil 7).

Serum ortalama Alkalen Fosfataz (ALP) seviyeleri birinci haftada $230,22 \pm 19,29$, ikinci haftada $216,19 \pm 23,06$, üçüncü haftada $202,31 \pm 19,56$, dördüncü haftada $223,50 \pm 16,17$, beşinci haftada $214,42 \pm 37,66$ olarak saptandı. Bu değerlerin one-way analiz testi ile değerlendirilmesinde değerler arasında bir fark saptanmadı (Şekil 8).

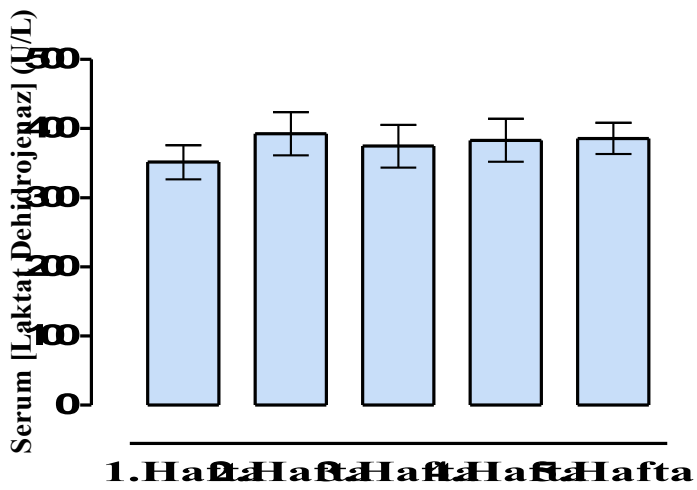
Serum ortalama total bilirubin seviyeleri birinci haftada $0,61 \pm 0,06$, ikinci haftada $0,67 \pm 0,06$, üçüncü haftada $0,52 \pm 0,08$, dördüncü haftada $0,60 \pm 0,07$, beşinci haftada $0,52 \pm 0,04$ olarak saptandı. Bu değerlerin one-way analiz testi ile değerlendirilmesinde değerler arasında bir fark saptanmadı (Şekil 9).



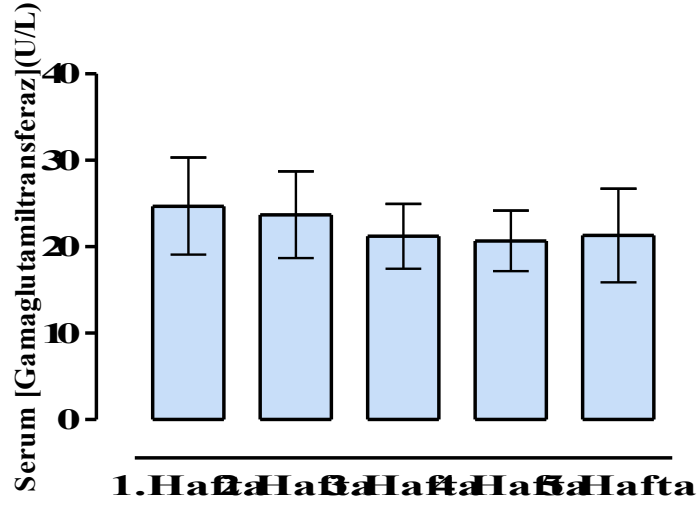
Şekil 4: Serum AST/GOT Düzeyleri



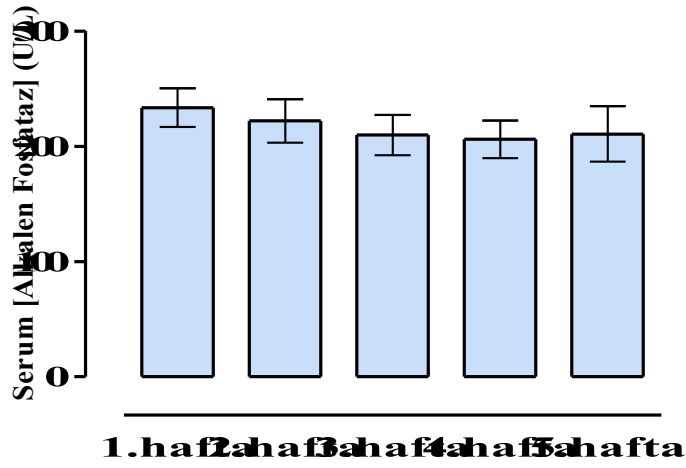
Şekil 5: Serum ALT/GPT Düzeyleri



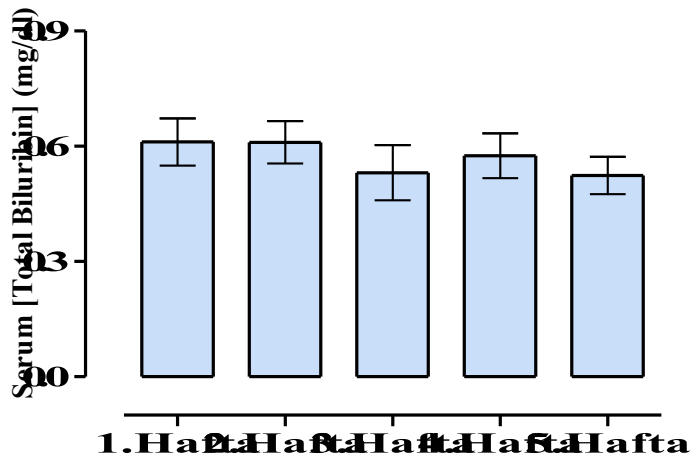
Şekil 6: Serum Laktat Dehidrojenaz Düzeyleri



Şekil 7: Serum Gamaglutamiltransferaz Düzeyleri



Şekil 8: Serum Alkalen Fosfataz Düzeyleri



Şekil 9: Serum Total Bilirubin Düzeyleri

Elektrolitler

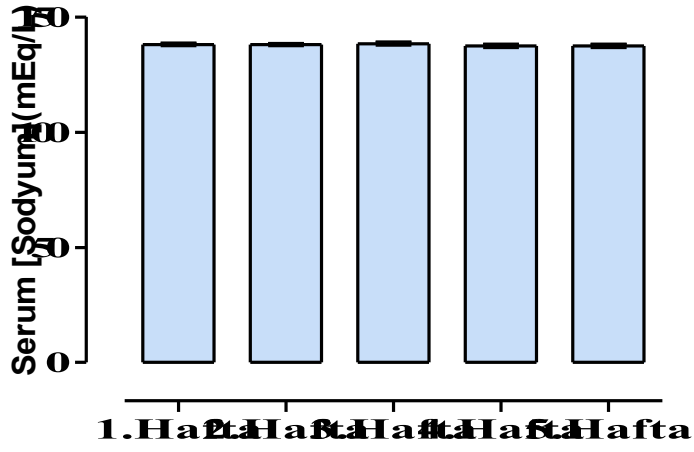
Serum ortalama sodyum seviyeleri birinci haftada $137,99 \pm 0,76$, ikinci haftada $137,82 \pm 0,73$, üçüncü haftada $138,47 \pm 0,94$, dördüncü haftada $137,07 \pm 1,14$, beşinci haftada $138,21 \pm 1,03$ olarak saptandı. Bu değerlerin one-way analiz testi ile değerlendirilmesinde değerler arasında bir fark saptanmadı (Şekil 10).

Serum klor seviyeleri birinci haftada $103,8 \pm 1,23$, ikinci haftada $104,32 \pm 1,22$, üçüncü haftada $103,50 \pm 1,25$, dördüncü haftada $101,28 \pm 1,67$, beşinci haftada $102,63 \pm 1,44$ olarak saptandı. Bu değerlerin one-way analiz testi ile değerlendirilmesinde değerler arasında bir fark saptanmadı (Şekil 11).

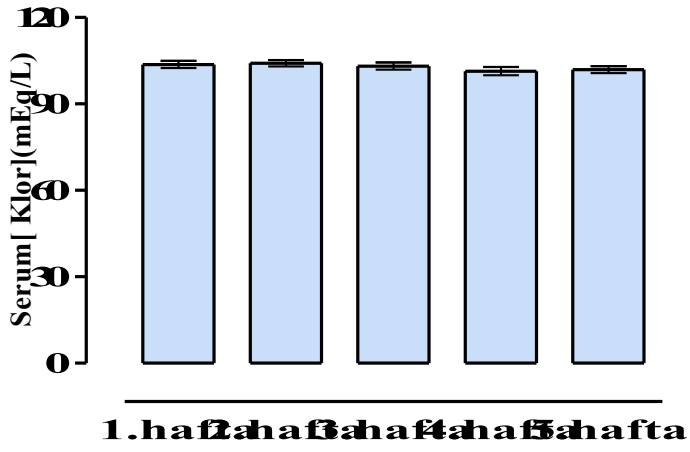
Serum kalsiyum seviyeleri birinci haftada $9,08 \pm 0,29$, ikinci haftada $9,31 \pm 0,14$, üçüncü haftada $9,29 \pm 0,11$ dördüncü haftada $8,81 \pm 0,31$ beşinci haftada $9,19 \pm 0,32$ olarak saptandı. Bu değerlerin one-way analiz testi ile değerlendirilmesinde değerler arasında bir fark saptanmadı (Şekil 12).

Serum potasyum seviyeleri birinci haftada $4,20 \pm 0,11$, ikinci haftada $4,21 \pm 0,11$, üçüncü haftada $4,17 \pm 0,12$, dördüncü haftada $4,95 \pm 0,89$, beşinci haftada $4,35 \pm 0,36$ olarak saptandı. Bu değerlerin one-way analiz testi ile değerlendirilmesinde değerler arasında bir fark saptanmadı. (Şekil 13).

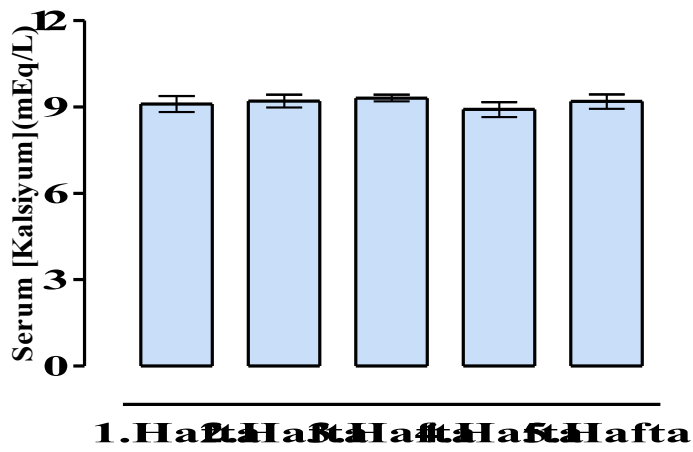
Serum magnezyum seviyeleri birinci haftada $1,25 \pm 0,28$, ikinci haftada $1,23 \pm 0,27$, üçüncü haftada $1,11 \pm 0,25$, dördüncü haftada $0,97 \pm 0,22$, beşinci haftada $1,28 \pm 0,29$ olarak saptandı. Bu değerlerin one-way analiz testi ile değerlendirilmesinde $p=0.0327$ olup bu değerlerin Tukey multiple comparison post testine göre değerlendirilmesinde 1. ve 4. haftalar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 14).



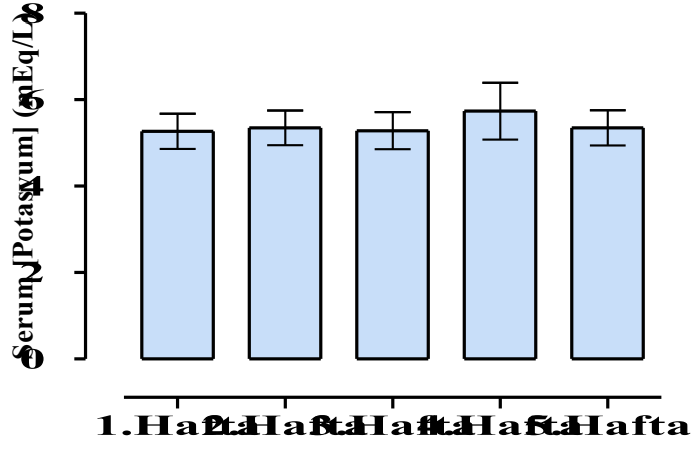
Şekil 10: Serum Sodyum Düzeyleri



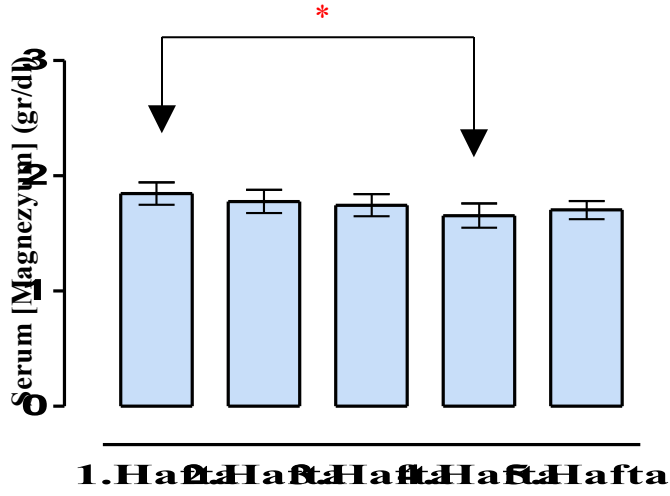
Şekil 11: Serum Klor Düzeyleri



Şekil 12: Serum Kalsiyum Düzeyleri



Şekil 13: Serum Potasyum Düzeyleri



Şekil 14: Serum Magnezyum Düzeyleri

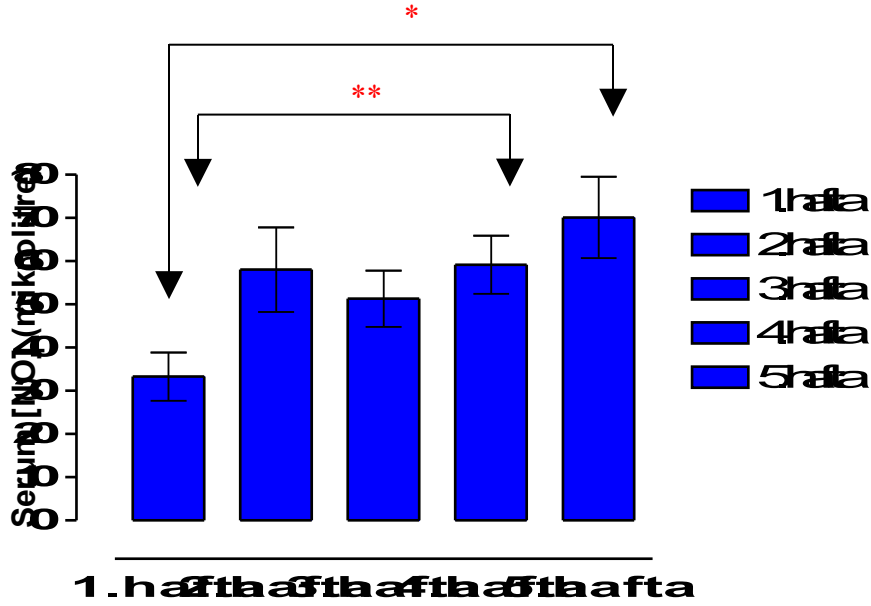
Tek yönlü varyans analizi testine göre (*One way analysis of variance, ANOVA*); $p=0.0327$

*: *Tukey multiple comparison post testine göre* ($p<0.05$)

NO Düzeyleri

Hastaların serum NO değerlerine bakıldığında birinci hafta NO seviyeleri 53.22 ± 8 , ikinci haftada 59.89 ± 10.05 , üçüncü haftada 55.72 ± 7.77 , dördüncü haftada 55.55 ± 7.03 , beşinci haftada 71.47 ± 10.36 olarak saptandı. Bu değerlerin one-way analiz testi ile değerlendirilmesinde $p = < 0,0001$ olarak bulunup yapılan Tukey multiple comparison post testine göre de 1. ve 4. haftalar arasındaki değerler ($p<0.01$) ile 1.ve 5. haftalar arasındaki değerlerde ($p<0.001$) anlamlılık saptanmıştır (Şekil 15).

Hastaların birinci hafta (radyoterapi öncesi) NO seviyeleri ile yaş olarak eşlenmiş kontrol grubunun NO seviyeleri karşılaştırıldığında hasta grubunda ortalama değer 53.22 ± 8 iken, çalışma grubunda $57,85 \pm 3.9$ olarak bulundu ($p=0,5526$).



Şekil 15: Serum NO Düzeyleri.

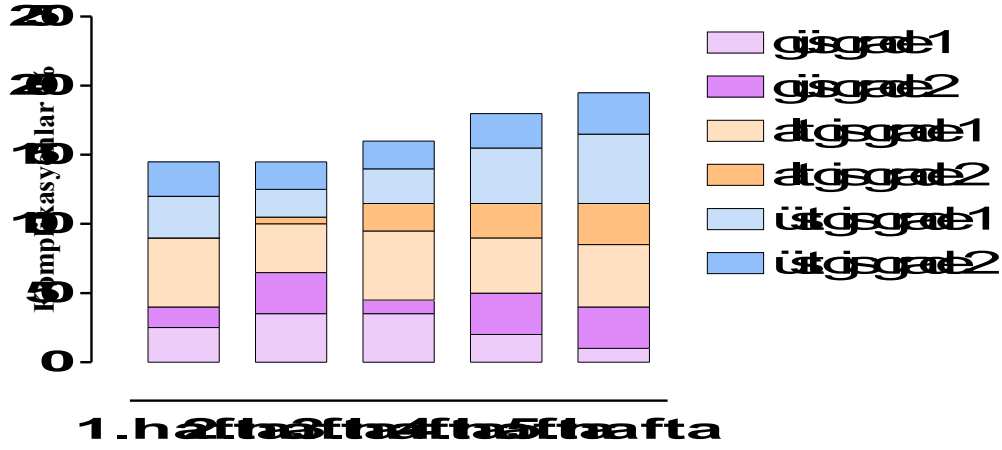
Tek yönlü varyans analizi testine göre (*One way analysis of variance, ANOVA*) ; $p = < 0,0001$

*: Tukey multiple comparison post testine göre ($p<0.001$)

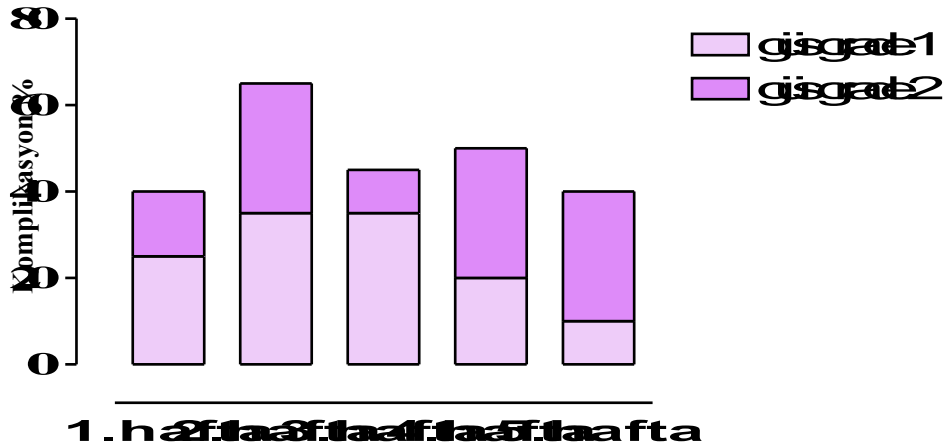
** : Tukey multiple comparison post testine göre ($p<0.01$)

Gastrointestinal ve Genitoüriner Sistem Toksikitesi

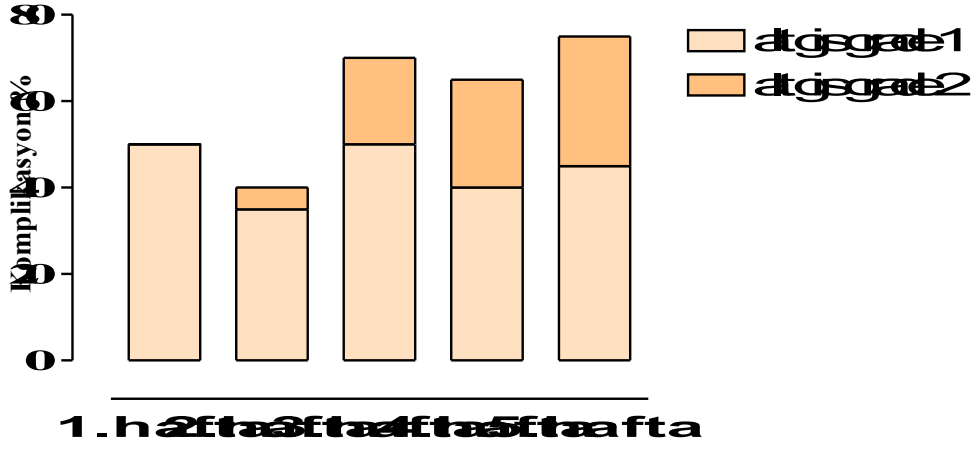
Hastalarda haftalara göre tüm GÜS, ALT GİS ve ÜST GİS yan etkilerin dağılımı şekil 16'da, GÜS komplikasyonlarının dağılımı şekil 17'de, ALT GİS yan etkilerin dağılımı şekil 18'de, ÜST GİS yan etkilerin dağılımı şekil 19'da görüldüğü gibi bulunmuştur.



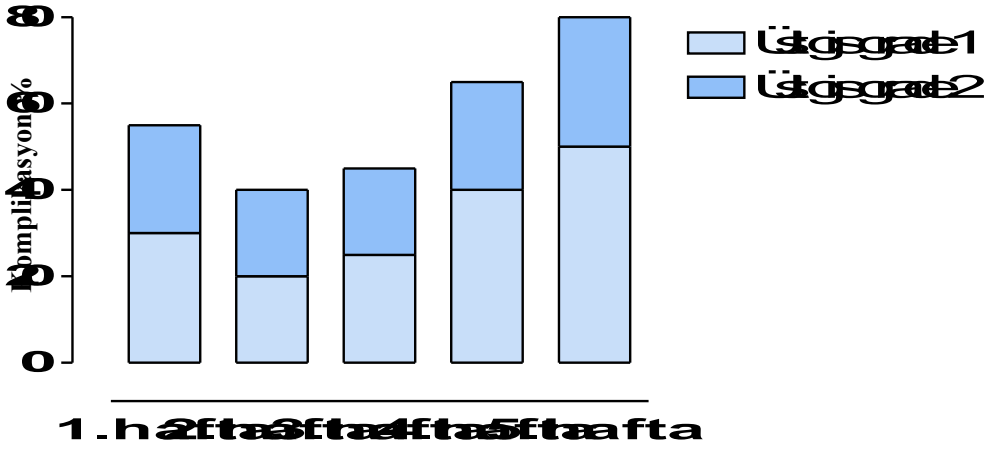
Şekil 16: GÜS, ALT GİS ve ÜST GİS komplikasyonlarının haftalara göre dağılımı



Şekil 17: GÜS komplikasyonların haftalara göre dağılımı



Şekil 18: ALT GİS komplikasyonların haftalara göre dağılımı



Şekil 19: ÜST GİS komplikasyonların haftalara göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Servikal kanser; kadınlar arasındaki en yaygın kanserdir. Buna paralel olarak kadınlarda meme kanseri ile birlikte rutin taramanın önerildiği durumlardandır. Erken evrelerde cerrahi tedaviler ön planda iken ileri evrelerde en etkili tedavi yöntemi RT'dir. Ülkemiz şartlarında tüm populasyona etkin tarama yapılamamasına paralel olarak serviks kanserinde RT uygulamaları radyasyon onkoloji pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır.

RT uygulamalarının doğal bir sonucu da komşu sağlam dokuların etkilenmesine bağlı komplikasyonların oluşmasıdır. Abdominal ve pelvik malignitelerin RT ile tedavisi sırasında, GİS ve GÜS yan etkilere sıklıkla rastlanılabilmektedir. RT'nin neden olduğu diareye safra tuzlarının ve laktozun malabsorbsiyonu, lokal bakterial floradaki bozukluklar ya da intestinal motilitenin bozulması neden olabilir (157). Abdominal malignitelerin RT'si sırasında ayrıca bulantı ve kusma da siktir ve hastaların yaklaşık % 50'sinde meydana gelir (158). RT'ye bağlı bulantı ve kusma RT total dozuna, fraksiyon dozuna, ışınlanan volüme ve RT tekniklerinin yanı sıra hastanın yaşına, RT ile birlikte kemoterapi kullanılıp kullanılmamasına, psikolojik duruma ve tümör evresine bağlıdır (159). RT'nin ortama salınmasına neden olduğu serotonin nörotransmitteri, 5-HT₃ reseptörünü uyarıp kusmaya neden olur (160). RT'ye bağlı akut sıvı ve elektrolit kayıpları giderilmezse hasta yaşamını tehdit edebilir (161). Öte yandan servikal kanser tedavisi sırasında anemiye de oldukça sık rastlanır. Aneminin en sık nedenleri kanama, demir yetersizliği, inflamatuvar reaksiyonlar ve enfeksiyonlardır. Anemi hastaların sürvileri ile ilişkilidir ve klinik evre ve tümör çapından sonra en önemli prognostik faktördür (162). Bu geniş ve bazı durumlarda yaşamı tehdit eden veya RT uygulamasını en azından geciktiren veya mümkün kılmayan yan etkilerin gözlenmesi ve değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda hem RT'nin etkinliğinin değerlendirilmesini hem de toksisite açısından eşik değerlerin oluşturulmasını sağlayacak, kullanılması ve yorumlanması kolay olan, tercihen serumda bakılabilen parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. İdeal bir parametre tedavinin şeklini, süresini, dozunu ve toksisite derece ve olasılığını yüksek bir güvenilirlikte belirleyebilmelidir. Klinik uygulamada bir RT belirtecinin kullanılması tedavi planlarında önemli değişiklikleri olası kılacaktır.

Bu bağlamda NO RT uygulamalarında son yıllarda üzerinde en çok durulan parametrelerden birisidir. Birçok tip jinekolojik kanserde iNOS'un artmış ekspresyonu gösterilmiş fakat servikal kanserdeki prognostik rolü karanlıkta kalmıştır (13). Helen ve

arkadaşları radikal RT ile tedavi edilen servikal kanserli hastalarda iNOS ile COX-2 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. iNOS ve COX-2 pozitif tümörlere sahip kişileri en kötü prognozlu kişiler olarak bildirilmişlerdir. Bulky tümörlü ve ileri evre hastalıklı kişiler için hastalısız sürvi tespitinde, iNOS ve COX-2 birlikteliğini bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmışlardır. Neticede iNOS ya da COX-2'nin ya da her ikisinin birden aşırı ekspresyonunun RT ile tedavi edilen servikal kanserli hastalarda azalmış sürvi ve büyük metastaz eğilimi ile birlikte olduğu sonucuna ulaşmışlardır. iNOS ve COX-2'nin birlikte ekspresyonu radikal RT alan hastalarda yararlı bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilir demişlerdir (8). Diğer bir perspektiften radyasyonun NO üretiminin artmasında olası bir rol oynadığı bilinmektedir (8,13). Deneysel bir çalışmada da iyonize radyasyona maruz bırakılmış fare ince ve kalın barsağında iNOS aktivitesi araştırılmıştır. RT'den 2-6 saat sonra iNOS aktivitesi ileumda anlamlı derecede yüksek iken bu yüksekliğe kolonda rastlanılmamıştır. İnce barsakta artmış iNOS aktivitesi tedavi öncesi uygulanan bir iNOS inhibitörü olan Aminoguanidin ile anlamlı derecede azalmıştır. iNOS'tan türeyen NO, tüm vücut ışınlamasının neden olduğu ileal fonksiyon bozukluklarındaki inflamatuvar cevap gelişimine neden olabilir diye iddia edilmiştir (163). Dolayısıyla NO'daki yükselişler radyasyon toksisitesini öngörmede de değerli olabilir. Örneğin akciğer kanserinin RT'sinde ekspire edilen havada bakılan NO miktarının radyasyon pnömonisinin prediktörü olabileceği belirtilmiştir (108). Sonuç olarak NO serviks kanserinde hem tedavi hem de yan etki profilini değerlendirmede kullanılabilir. Bu çalışmada hasta ve kontrol gruplarında NO seviyeleri arasında bir farklılık izlenmedi. Buna karşılık çalışma grubunda hastaların RT öncesi ortalama NO değerleri 53.22 ± 8 iken takipte, dördüncü haftada $55,55 \pm 7,03$ ve beşinci haftada $71,47 \pm 10,36$ olarak yükseldiği saptandı. İstatistiksel olarak tedavi öncesi değerler ile 4. ve 5. haftadaki değerler arasında anlamlı farklılığın olduğu gözlemlendi.

Bu NO farklılığının RT komplikasyonları ile ilişkisi incelendiğinde çalışmada ilgi çekici hususlar dikkati çekmektedir:

Mevcut çalışmada hastalarımızın hiçbirinde tedaviye ara vermemize ya da tedaviyi bırakmamıza neden olacak (grad 3 - 4) gastrointestinal toksisiteye rastlanmadı. RT haftaları arasında serum klor, sodyum ve potasyum değerleri bakımından anlamlı bir farklılık izlenmedi. Hastalara yakın takip ve yeterli tedavi desteği sağlandığından dehidratasyonun sonucu olabilecek hiperürisemi ile de hiçbir hastada karşılaşılmadı. Ancak serum NO artışının belirgin olduğu 5.haftada tüm komplikasyonlarla birlikte özellikle alt ve üst GİS komplikasyonlarda artma gözlenmiştir. Hastalarda grad 3-4 toksisite saptanmadığından 5.haftadaki bu komplikasyon artışı ile birlikte serum elektrolit düzeylerinde değişimin

olmaması doğal olarak yorumlanmalıdır. Öte yandan çalışmanın sonucunda elektrolitler arasında anlamlı değişim gösteren serum magnezyum seviyeleri olmuştur. Serum magnezyum seviyeleri Allegra ve arkadaşları tarafından pelvik ve alt abdominal bölgeye RT alan 11 hastada değerlendirilmiştir. Hastalarda serum magnezyum konsantrasyonunda RT sırasında anlamlı bir değişme saptanmamıştır. Fakat hastalarda dışkılama sıklığında anlamlı bir artış saptanmıştır. Bunun neticesinde RT'nin neden olduğu ishale azalmış magnezyum konsantrasyonunun neden olmadığı açıklanmıştır (164). Bizim çalışmamızda ise serum magnezyum seviyelerinin birinci ve beşinci haftalar arasında anlamlı bir farka sahip olduğunu gözlemlendi. Bu farklılığa aynı haftalar arasındaki NO değişimi eşlik etmekte idi. Hastalarımızda RT'nin birinci haftasında diğer haftalara göre alt gastrointestinal grad 1 toksisiteler fazla görülmekteydi. Magnezyum seviyelerinin RT'nin birinci haftasında diğer haftalara göre daha yüksek oranda bulunması hastalarda dışkılama alışkanlığında artma ile tanımlanan grad 1 toksisite artışı olması literatürle uyumlu olarak açıklamaktadır. Ancak magnezyum seviyelerindeki bu değişikliğin hastalara uygulanmış olan sisplatin tedavisi ile de ilişkili olabileceği olasılığı akılda bulundurulmalıdır. Zira hipomagnezemi sisplatin içeren kemoterapi alan hastalarında rastlanan, en iyi bilinen yan etkilerdendir. Mekanizma olarak sisplatin henlenin çıkan kolunda ve distal tubulde magnezyum rezorpsiyonuna direkt olarak zarar verebilmektedir (165). Öte yandan sisplatin ile ilgili diğer hususlar sisplatin tedavisinin böbrekte tubulointestinal zarara neden olabilmesidir. Esas klinik bulgular, akut renal yetmezlik ile magnezyum azlığını içerir. Tedavi sırasında sıvı desteğinin uygulanması akut renal yetmezliği anlamlı derecede azaltır. Deneysel ve klinik bulgulara göre sülfidril metabolizması ve oksidatif stres sisplatine bağlı böbrek yaralanmasının temelini oluşturur (166). Sisplatinin neden olduğu gecikmiş kusma da söz konusu olabilir. Bir çalışmada 110 sisplatin tedavisi alan hasta değerlendirilmiş ve hastaların %36,4'ünde gecikmiş kusmaya (3 ve 7 günde oluşan) rastlanmıştır. Gecikmiş kusma yükselmiş platinium konsantrasyonu ve düşük magnezyum konsantrasyonu ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Magnezyum konsantrasyonu gecikmiş kusmanın önceden saptanmasında anlamlı bir prediktör faktör olarak rapor edilmiştir. Cinsiyet, sisplatin siklus sayısı, primer tümör lokalizasyonu ve yaş gecikmiş kusmanın gelişiminde bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (167). Mevcut çalışmada hastaların yakın takip ve iyi hidrasyon sağlanması ilkeleri dikkate alındığından gerek KT'ye gerekse de RT'ye sekonder olabilecek ciddi yan etki ile karşılaşılmadı.

Hematolojik parametreler açısından da bizim çalışmamızda hastalarımızda tedavi başlangıcında ve devamında hemoglobinin seviyesinde azalmaya neden olup tedaviye ara verilmesini gerektirecek bir kanama olmamıştır. Bu nedenle tedavi haftalarına bakıldığında

serum hemoglobin seviyelerinde bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak serum NO seviyesindeki 1. ve 5. haftalardaki anlamlı farklılığa paralel olarak bu haftalar arasındaki hemoglobin seviyelerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir.

Mesane; iç yüzü apikal, transizyonel ve bazal hücreleri içeren çok sıralı bir epitelle kaplı bir organdır. Bu hücreler idrar içindeki iyon ve diğer moleküllere karşı bir geçirgenlik bariyeri oluştururlar (21). Bu direncin RT ile bozulması sonucunda iyonlar ve diğer büyük moleküllerin bu bariyerden geçirgenliği oldukça artmaktadır. Antony ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre ışınlanmış sıçan/fare mesanesinde; mesanedeki üreterial şemsiye hücrelerinde mitokondrial NO üretiminde artış olmaktadır. Bu olay mesanedeki bariyeri bozup radyasyon sistitinin gelişimine neden olmaktadır. Radyasyon; bu hücrelerde NO ve ONOO⁻ oluşumunu artırır ve bu oluşum MnSO₄ ya da NOS antagonistlerinin RT sırasında verilmesi ile önlenir (21). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 1. ve 4. haftalar ile 1. ve 5. haftalardaki serum NO değişimine aynı haftalardaki GÜS grad 2 komplikasyon artışı eşlik etmektedir. NO seviyelerindeki artış literatürde belirtildiği gibi grad 2 idrar şikayetlerindeki artışla paralellik göstermiştir.

Bu çalışmamızda RT haftalarına bakıldığında dördüncü ve beşinci haftalarda birinci haftaya göre serum NO seviyesinde anlamlı bir artış gözlemlenmektedir. Bu artışın tedaviye bağlı tüm yan etkilerdeki artış ile uyumlu olduğu da dikkati çekmektedir. Sadece GÜS grade 1 yan etki dağılımında aynı paralellik görülmemiştir. Dolayısıyla eşik olarak saptanabilecek bir NO değeri kriter alınarak olası komplikasyonların oluşma zamanı ve şiddetinin değerlendirilmesi gündeme gelebilir. Tedavide NO antagonistlerinin olası rolü de gündeme gelebilir. Örneğin bu çalışma sonuçlarına göre 4. veya 5. haftadaki NO seviyeleri bir kriter olarak kullanılabilir. Aynı parametrenin tedaviye yanıtı ve prognozu öngörmedeki rolünün saptanması için hastaların sağkalım verilerinin uzun önem takiplere dayanması gerekmektedir. Bu şekilde elde edilecek veriler klinik uygulamalar açısından son derece önemli olabilir. Zira günümüz pratiğinde serviks kanserinde hastaların yaklaşık üçte birinin yan etkiler nedeniyle planlanan tedaviyi alamamaları söz konusu olabilmektedir (168).

Sonuç olarak serviks kanserinde RT uygulamasında serum NO seviyelerinde istatistiksel anlamlı bir yükselme söz konusu olabilmektedir. Bu çalışmada NO yükselmesi yan etki görülme veya artışlarıyla uyum göstermektedir. Dolayısıyla serumda bakılabilen NO değeri RT yan etkilerini gözlemlenmede kullanılabilir. Kesin hükümlere varmak ve olası eşik NO değerleri sunmak için çok daha geniş serilere dayanan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların haftalara göre hemoglobin seviyeleri karşılaştırıldığında 1. ve 5. haftalar arasında anlamlı bir fark saptandı.
2. Hastaların haftalara göre hematokrit değerleri karşılaştırıldığında RT'nin 1. ve 5. haftaları arasındaki değerler ile 2. ve 5. haftalar arasındaki değerlerde anlamlı farklılık saptandı.
3. Hastaların RT aldığı haftalarda bakılan serum üre, AST/GOT, ALT/GPT, LDH, GGT, ALP ve total bilirubin değerlerinde haftalar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.
4. Hastaların RT aldığı haftalarda bakılan serum sodyum, klor, kalsiyum ve potasyum değerlerinde haftalar arasında bir farklılık gözlenmezken serum magnezyum değerlerinde RT'nin 1. ve 4. haftaları arasında anlamlı bir fark saptandı.
5. Hastaların serum NO değerlerine bakıldığında RT'nin 1. ve 4. haftaları arasındaki değerler ile 1.ve 5. haftalar arasındaki değerlerde anlamlı bir fark tespit edildi.
6. Hastaların birinci hafta (radyoterapi öncesi) NO seviyeleri ile yaş olarak eşlenmiş kontrol grubunun NO seviyeleri karşılaştırıldığında iki kol arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
7. Serum NO artışının belirgin olduğu RT'nin 5. haftasında tüm komplikasyonlarla birlikte özellikle alt ve üst gastrointestinal komplikasyonlarda artma gözlemlendi.
8. Hastalarımızda RT'nin birinci haftasında diğer haftalara göre alt GİS grad 1 toksisitede artış saptandı.
9. Çalışmamızda RT'nin 1. ve 4. haftaları ile 1. ve 5. haftaları arasındaki GÜS grad 2 komplikasyon karşılaştırılmasında 4. ve 5. haftalarda ilk haftaya göre bu komplikasyon grubunda artış tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

- 1) Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54:594-606.
- 2) Eifel PJ, Morris M, Wharton JT et al. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:9-16.
- 3) Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, et al. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991;67:2776-85.
- 4) Perez CA, Breaux S, Bedwinek JM, et al: Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the cervix. I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983. Apr 15;51(8):1393-1402,
- 5) Stehman F, Bundy BN, DiSaia PJ, et al: Carcinoma of the cervix treated with irradiation therapy I: A multivariate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 67:2776-2785,1991.
- 6) Coia L, Won M, Lanciano R, et al: The Patterns of Care Outcome Study for cancer of the uterine cancer: Results of the Second National Practice Survey. *Cancer* 66:2451-2456, 1990.
- 7) Perez CA. Radiation therapy in the management of cancer of the cervix: *Oncology* 1993. Mar;7(3):61-9
- 8) Kim YB, Kim GE, Cho NH, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is associated with a poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated with radiation and concurrent chemotherapy. *Cancer*. 2002 Aug 1;95(3):531-9.
- 9) Moncada S, Higgs EA. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995;9:1319–1330.
- 10) Lala PK. Significance of nitric oxide in carcinogenesis, tumor progression and cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev* 1998;17:1–6.
- 11) Ambs S, Merriam WG, Ogunfusika MO, et al. p53 and vascular endothelial growth factor regulate tumor growth of NOS 2-expressing human carcinoma cells. *Nat Med* 1998;4:1371–1376.
- 12) Shi Q, Huang S, Jiang W, et al. Direct correlation between nitric oxide synthase II inducibility and metastatic ability of UV-2237 murine fibrosarcoma cells carrying mutant p53. *Cancer Res* 1999;59:2072–2075.
- 13) Thomsen LL, Lawton FG, Knowles RG, et al. Nitric oxide synthase activity in human gynecological cancer. *Cancer Res* 1994;54:1352–1354.

- 14) Kulkarni S, Rader JS, Zhang F, et al. Cyclooxygenase-2 is overexpressed in human cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:429–434.
- 15) Ryu HS, Chang KH, Yang HW, et al. High cyclooxygenase-2 expression in stage IB cervical cancer with lymph node metastasis or parametrial invasion. *Gynecol Oncol* 2000;76:320–325.
- 16) Gaffney DK, Holden J, Davis M, et al. Elevated cyclooxygenase-2 expression correlates with diminished survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1213–1217.
- 17) Ferrandina G, Lauriola L, Zannoni GF, et al. Increased cyclooxygenase-2 (COX-2) expression is associated with chemotherapy resistance and outcome in ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13:1205–1211.
- 18) Lala PK, Chakraborty C. Role of nitric oxide in carcinogenesis and tumour progression. *Lancet Oncol* 2001;2:149–156.
- 19) Griffin RJ, Makepeace CM, Hur WJ, et al. Radiosensitization of hypoxic tumor cells in vitro by nitric oxide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:377–383.
- 20) Kishi K, Petersen S, Petersen C, et al. Preferential enhancement of tumor radioresponse by a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2000;60:1326–1331.
- 21) Anthony Kanai, Michael Epperly, Linda Pearce, et al. Differing roles of mitochondrial nitric oxide synthase in cardiomyocytes and urothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286:13-21, 2004. doi:10.1152/ajpheart.00737.2003
- 22) Stewart FA, Lundbeck F, Oussoren Y, and Luts A. Acute and late radiation damage in mouse bladder: a comparison of urination frequency and cystometry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 1211–1219, 1991.
- 23) Lewis SA. Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol* 278: F867–F874, 2000.
- 24) Wu XR, Lin JH, Walz T, et al. A group of highly conserved urothelial differentiation-related membrane proteins. *J Biol Chem* 269: 13716–13724, 1994.
- 25) Yu J, Manabe M, Wu XR, Xu C, Surya B, and Sun TT. Uroplakin I: a 27-kD protein associated with the asymmetric unit membrane of mammalian urothelium. *J Cell Biol* 111: 1207–1216, 1990.
- 26) Carlos A.Perez, Brian D. Kavanagh. *Uterine Servix*. Ed: Carlos A.Perez, Luther W.Brady, Edward C.Halperin, Rupert K.Schmidt-Ullrich. *Principles and practice of radiation Oncology*. 4th Edition, pp. 1801-1916, USA 2004.
- 27) Christopherson WM, Parker JE. Relation of cervical cancer to early marriage and childbearing. *N Engl Med* 1965;273:235-239.

- 28) Keighley E. Carcinoma of the servix among prostitutes in a women's prison. *Br Vener Dis* 1968;44:254-255.
- 29) Rotkin ID. Adolescent coitus and cervical cancer associations of related events with increased risk. *Cancer Res* 1967;27:603-617.
- 30) Rotkin ID. Sexual characteristics of a cervical cancer population. *Am J Public Health* 1967;57:815-829.
- 31) Taylor RS, Carroll BE, Lloyd JW. Mortality among women in three Catholic religious orders with special references to cancer. *Cancer* 1959;12:1207-1225.
- 32) Hamberger AD, Fletcher GH, Wharton JT. Results of treatment of early stage 1 carcinoma of uterine cervix with intracavitary radium alone. *Cancer* 1978;41:980-985.
- 33) Herbst AL. Clear cell adenocarcinoma and the current status of DES-exposed females. *Cancer*. 1981 Jul 15;48(2 Suppl):484-8.
- 34) Stehman FR, Perez CA, Kurman RJ, et al. Uterine cervix. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles and practice of gynecologic oncology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:841-918.
- 35) Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1(HIV)-positive and high risk HIV -negative women. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:226-236.
- 36) Agarwal SS, Sehgal A, Sardana S, et al. Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner. *Cancer* 1993;72:1666-1669.
- 37) Iversen T, Tretli S, Johansen A, et al. Squamous cell carcinoma of the penis and of the cervix, vulva and vagina in spouses: is there any relationship? An epidemiological study from Norway, 1960-1992. *Br J Cancer* 1997;76:658-660.
- 38) Gram IT, Austin H, Stalsberg H. Cigarette smoking and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia, grade 3 and cancer of the cervix uteri. *Am J Epidemiol* 1992;135:341.
- 39) Reagan JW, Wentz WB. Genesis of carcinoma of the uterine cervix. *Clin Obstet Gynecol* 1967;10:883-921.
- 40) Ruch RM, Pitcock JA, Ruch WAJ. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:87-92.
- 41) Beyer FD Jr, Murphy A. Patterns of spread of invasive cancer of the human cervix. *Cancer* 1965;18:34-40.
- 42) Gauthier P, Gore I, Shingleton HM, et al. Identification of histopathologic risk groups in stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1985;66:569-574.
- 43) Mitani Y, Yukinari S, Jimi S, et al. Carcinomatous infiltration into the uterine body in carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 89: 984-989.

- 44) Wiggins DL, Granai CO, Steinhoff MM, et al. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 56 :353- 356.
- 45) Figge D.C, Tamimi H.K. Patterns of recurrences of carcinoma following radical hysterectomy. *Am.J, Obstet.Gynecol.*140:213,1981.
- 46) Wentz,W.B.:Histologic Grade and Survival in Cervical Cancer,*Obstet Gynecol.*18:412,1961.
- 47) Creasman RN. Carcinoma of the cervical stump. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 75: 565-574.
- 48) Bjerre B, Eliasson G, Linell F ,et al. Conization as only treatment of carcinoma in situ of uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:143-152.
- 49) Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage 1A1 and 411 patients with stage 1A2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol Oncol* 1989;33:265-272.
- 50) Landoni F, Manco A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage 1B-2A cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-540.
- 51) Webb GA. The role of ovarian conservation in the treatment of carcinoma of the cervix with radical surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:476-484.
- 52) Siebel M, Freeman MG, Graves WL. Carcinoma of the cervix and sexual function.*Obstet Gynecol* 1979;55:484-487.
- 53) Anderson B, La Polla J, Turner D, et al. Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993;49 :206-214.
- 54) Wharton JT, Jones HW 3rd, Day TG Jr, et al. Preirradiation celiotomy and extended field irradiation for invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1977 Mar ;49:333-338.
- 55) Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, et al. A prospective surgical pathological study of stage 1 squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989 ;35 :314-320.
- 56) Barber HRK, Graber EA. Treatment of advanced cancer of the cervix by pelvic exenteration. *Bull NY Acad Med* 1973;49:870-886.
- 57) Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-1613.
- 58) Bloomer WD, Hellman S. Normal tissue responses to radiation therapy. *N Engl J Med* 1975; 293:80-3.

- 59) William H. McBride, H. Rodney Withers. *Cancer Biology*. Ed: Carlos A.Perez, Luther W.Brady, Edward C.Halperin, Rupert K.Schmidt-Ullrich. Principles and practice of radiation Oncology. 4th Edition, pp. 96-136, USA 2004.
- 60) Poddar PK, Bauer J, Gelerent I, et al. Radiation injury to the small intestine. *Mt Sinai J Med* 1982; 49: 144-9.
- 61) Fischer L, Kimose HH, Spjeldnaes N, et al. Late radiation injuries of the small intestine management and outcome. *Acta Chir Scand* 1989; 155: 47-51.
- 62) Anseline PF, Lavery IC, Fazio VW, et al. Radiation injury of the rectum:evaluation of surgical treatment. *Ann Surg* 1981;194: 716-24.
- 63) Galland RB, Spencer J. Natural history and surgical management of radiation enteritis. *Br J Surg* 1987; 74: 742-7.
- 64) Potish RA, Jones TK Jr, Levitt SH. Factors predisposing to radiation-related small bowel damage. *Radiology* 1979; 132: 479-82.
- 65) Tewfik HH, Buchsbaum HJ, Latourette HB, et al. Para-aortic lymph node irradiation in carcinoma of the cervix after exploratory laparotomy and biopsy-proven positive aortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:13-8.
- 66) Loludice T, Baxter D, Balint J. Effects of abdominal surgery on the development of radiation enteropathy. *Gastroenterology* 1977;73: 1093-7.
- 67) Trier JS, Browning TH. Morphological response of the mucosa of the human small intestine to x-ray exposure. *J. Clin Invest* 1966;45:194-204.
- 68) Yeoh E, Horowitz M, Russo A, et al. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: A prospective longitudinal study. *Am J Med* 1993;95: 397-406.
- 69) Jao SW, Beart RW Jr, Gunderson LL. Surgical treatment of radiation injuries of the colon and rectum. *Am J Surg* 1986; 151: 272-7.
- 70) Shamblin JR, Symmonds RE, Sauer WA, et al. Bowel obstruction after pelvic and abdominal radiation: factitial enteritis or recurrent malignancy. *Ann Surg* 1964; 160: 81-9.
- 71) Sher ME, Bauer J. Radiation-induced enteropathy. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 121-8.
- 72) Hatcher PA, Thompson HJ, Ludgate SN, et al. Surgical aspects of intestinal injury due to pelvic radiotherapy. *Ann Surg* 1985; 201:470-5.
- 73) Kawarada Y, Brady L, Matsumoto T. Radiation injury to the large and small intestines. *Am J Proctol* 1974;25: 49-53.
- 74) Schofield PF, Holden D, Carr ND. Bowel disease after radiotherapy. *J R Soc Med* 1983; 76: 463-6.

- 75) Morgenstern L, Hart M, Lugo D, et al. Changing aspects of radiation enteropathy. *Arch Surg* 1985;120:1225-8.
- 76) Russell JC, Welch JP. Operative management of radiation injuries of the intestinal tract. *Am J Surg* 1979; 137: 433-42.
- 77) Newman A, Katsaris J, Blendis LM, et al. Small intestinal injury in women who have had pelvic radiotherapy. *Lancet* 1973;2:1471-3.
- 78) McArdle AH, Reid EC, Laplante MP, et al. Prophylaxis against radiation injury: the use of elemental diet prior and during radiotherapy for invasive bladder cancer and early postoperative feeding following radical cystectomy and ileal conduit. *Arch Surg* 1986; 121: 879-85.
- 79) McArdle AH, Wittnich C, Freeman CR, et al. Elemental diet as a prophylaxis against radiation injury. *Arch Surg* 1985; 120: 1026-32.
- 80) Yeoh EK, Horowitz M. Radiation enteritis. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165: 373-9.
- 81) Heusinkveld RS, Manning MR, Aristizabal SA. Control of radiation-induced diarrhea with cholestyramine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4: 687-90.
- 82) Zentler-Munro PL, Bessell EM. Medical management of radiation enteritis-an algorithmic guide. *Clin Radiol* 1987; 38: 291-4.
- 83) Bloomer WD, Hellman S. Normal tissue responses to radiation therapy. *N Engl J Med* 1975; 293:80-3.
- 84) Green N, Iba G, Smith WR. Measures to minimize small intestine injury in the irradiated pelvis. *Cancer* 1975; 35: 1633-40.
- 85) Caspars RJL, Hop WCJ. Irradiation of true pelvis for bladder and prostatic carcinoma in supine, prone or Trendelenburg position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 589-93.
- 86) Gunderson LL, Russell AH, Liewellyn HJ, et al. Treatment planning for colorectal cancer: radiation and surgical techniques and value of small-bowel films. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1379-93.
- 87) Louis S. Constone, Jacqueline P. Williams, Monica Morris, Philip Rubin, Paul Okunieff. *Late Effects of Cancer Treatment on Normal Tissues*. Ed: Carlos A. Perez, Luther W. Brady, Edward C. Halperin, Rupert K. Schmidt-Ullrich. *Principles and practice of radiation Oncology*. 4th Edition, pp. 357-390, USA 2004.
- 88) Denton A, Bond S, Matthews S, et al. National audit of the management and outcome of carcinoma of the cervix treated with radiotherapy in 1993. *Clin Oncol* 2000;12:347-353.
- 89) Nostrant T. Radiation injury. In: Yamada T, Alpers D, Owyang C, Powell D, Silverstein F, eds. *Textbook of gastroenterology*. 3rd edn. JB Lippencott, Philadelphia, 2000. p. 2605-2616.

- 90) Kollmorgen C, Meagher A, Wolff B, et al. The long-term effect of adjuvant post-operative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994;220:676–682.
- 91) Kozelsky T, Meyers G, Sloan J, et al. Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:1669–1674.
- 92) Wellwood JM, Jackson BT. The intestinal complications of radiotherapy. *Br J Surg* 1973; 60: 814-8.
- 93) DeCosse JJ, Rhodes RS, Wentz WB, et al. The natural history and management of radiation induced injury of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1969; 170:369-84.
- 94) Nance FC, Persson AV, Piker JF. Radiation injuries to the lower gastrointestinal tract. *Am Surg* 1968;34: 21-5.
- 95) Harling H, Balslev I. Long-term prognosis of patients with sever radiation enteritis. *Am J Surg*1988; 155: 517-9.
- 96) S. Putta, H. J. N. Andreyev. Faecal Incontinence: A Late Side-effect of Pelvic Radiotherapy. *Clinical Oncology* (2005) 17: 469–477.
- 97) Roche B, Chautems R, Marti MC. Application of formaldehyde for treatment of hemorrhagic radiation-induced proctitis. *World J Surg* 1996;20:1092-1094.
- 98) Al-Abany M, Helgason A, Cronqvist A, et al. Long-term symptoms after external beam radiation therapy for prostate cancer with three or four fields. *Acta Oncol* 2002;41:532–542.
- 99) Borghede G, Hedelin H. Radiotherapy of localised prostate cancer. Analysis of late treatment complications. A prospective study. *Radiother Oncol* 1997;43:139–146.
- 100) Prasad KN, Pradhan S, Datta NR. Urinary tract infection in patients of gynecological malignancies undergoing external pelvic radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1995;57:380-382.
- 101) Parkin DE, Davis JA, Saymonds RP. Urodynamic findings following radiotherapy for servical carcinoma. *Br J Urol* 1998;61:213-217.
- 102) Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoifylline and tocopherol. *J Clin Oncol* 1999;17:3283-3290.
- 103) Abitbol MM, Davenport JH. Sexual dysfunction after therapy for cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:181–9.
- 104) A.H. Brand, C.A. Bully & B.Cakır. Vaginal stenosis in patients treated with radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2006, 16, 288–293.
- 105) Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, sayfa 1522-1524, 2.cilt, 8. Basım, Hacettepe Taş Kitapçılık, Sıhhiye, Ankara.

- 106) Hart CM. Nitric oxide in adult lung disease. *Chest* 1999;115:1407-17.
- 107) Alving K, Weitzberg, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368-70.
- 108) Koizumi M, Yamazaki H, Toyokawa K, et al. Influence of thoracic radiotherapy on exhaled nitric oxide levels in patients with lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*.2001 Apr;31(4):142-6.
- 109) Denkert C, Winzer KJ, Muller BM, et al. Elevated expression of cyclooxygenase-2 is a negative prognostic factor for disease free survival and overall survival in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2978-2987.
- 110) Liu JW, Li KZ, Dou KF. Expression of cyclooxygenase-2 in pancreatic cancer and its correlation with p53. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003; 11: 229-232.
- 111) Bing RJ, Miyataka M, Rich KA, et al. Nitric oxide, prostanoids, cyclooxygenase, and angiogenesis in colon and breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3385-3392.
- 112) Xu MH, Deng CS, Zhu YQ, et al. Role of inducible nitric oxide synthase expression in aberrant crypt foci-adenoma-carcinoma sequence. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1246-1250.
- 113) Song ZJ, Gong P, Wu YE. Relationship between the expression of iNOS, VEGF, tumor angiogenesis and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 591-595.
- 114) Li HL, Sun BZ, Ma FC. Expression of COX-2, iNOS, p53 and Ki-67 in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol*.2004 Jul 1;10(13):1862-6.
- 115) Meyn RE, Stephens LC, Milad L. Programmed cell death and radioresistance. *Cancer Metastasis Rev* 1996;15:119–131.
- 116) Tozer GM, Everett SA. Nitric oxide in tumor biology and cancer therapy. *Clin Oncol* 1997;9:357–364.
- 117) Vaux D, Cory S, Adams J. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 1988;335:440–44.
- 118) Jayasurya A, Dheen ST, Yap WM, et al. Inducible nitric oxide synthase and bcl-2 expression in nasopharyngeal cancer: correlation with outcome of patients after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2003 Jul 1;56(3):837-45.
- 119) Lewis J S, Landers R J, Underwood E, et al. Expression of vascular endothelial growth factor by macrophages is up-regulated in poorly vascularized areas of breast carcinoma. *J Pathol* 2000; 192: 150–158.
- 120) Ohshima H, Baithch H. Chronic infections and inflammatory process as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat Res* 1994; 305: 253–264.

- 121) Martin J H J, Alalami O, Van den Berg H W. Reduced expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in a human breast cancer cell line which has acquired estrogen independence. *Cancer Lett* 1999; 144: 65–74.
- 122) MacRitchie A N, Jun S S, Chen Z, et al. Estrogen up regulates endothelial nitric oxide synthase gene expression in fetal pulmonary artery endothelium. *Circ Res* 1997; 81: 355–362.
- 123) Plate K H, Breier G, Millauer B, et al Up-regulated of vascular endothelial growth factor and its cognate receptors in a rat glioma model of tumor angiogenesis. *Cancer Res* 1993; 53: 5822–5827.
- 124) Ku D D, Zaleski J K, Liu S, et al Vascular endothelial growth factors induced EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am J Physiol* 1993; 265: 586–592.
- 125) Coşkun U, Gunel N, Sancak B, ve ark. Significance of serum vaskuler endothelial growth factor, insulin- like growth factor-1 levels and nitric oxide activity in breast cancer patients. *Breast*. 2003 Apr; 12(2): 104-10.
- 126) Sutherland RM. Cell and environment interactions in tumor microregions: the multicell spheroid model. *Science* 1988;240:177–84.
- 127) Moulder JE, Rockwell S. Tumor hypoxia: its impact on cancer therapy. *Cancer Metastasis. Rev.* 1987;5(4):313–41.
- 128) Brown JM, Giaccia AJ. The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy. *Cancer Res* 1998;58:1408–16.
- 129) Whorton AR, Simonds DB, Piantadosi CA. Regulation of nitric oxide synthesis by oxygen in vascular endothelial cells. *Am J Physiol* 1997;272:L1161–6.
- 130) McCormick CC, Li WP, Calero M. Oxygen tension limits nitric oxide synthesis by activated macrophages. *Biochem J* 2000;350(Pt 3):709–16.
- 131) Matthews NE, Adams MA, Maxell LR, et al. Nitric oxide-mediated regulation of chemosensitivity in cancer cells. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Dec 19;93(24):1879-85.
- 132) Kulkarni S, Rader JS, Zhang F, et al. Cyclooxygenase-2 is overexpressed in human cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:429–434.
- 133) Ryu HS, Chang KH, Yang HW, et al. High cyclooxygenase-2 expression in stage IB cervical cancer with lymph node metastasis or parametrial invasion. *Gynecol Oncol* 2000;76:320–325.
- 134) Gaffney DK, Holden J, Davis M, et al. Elevated cyclooxygenase-2 expression correlates with diminished survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1213–1217.
- 135) Ferrandina G, Lauriola L, Zannoni GF, et al. Increased cyclooxygenase-2 (COX-2) expression is associated with chemotherapy resistance and outcome in ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13:1205–1211.

- 136) Griffin RJ, Makepeace CM, Hur WJ, et al. Radiosensitization of hypoxic tumor cells in vitro by nitric oxide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:377–383.
- 137) Kishi K, Petersen S, Petersen C, et al. Preferential enhancement of tumor radioresponse by a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2000;60:1326–1331.
- 138) Helen H, W.Chen, Wu-Chou Su, et al. Increased expression of nitric oxide synthase and cyclooxygenase- 2 is associated with poor survival in cervical cancer treated with radiotherapy. *Int J.Radiation Oncology Biol Phys.Vol.63, No, pp. 1093-1100, 2005.*
- 139) Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: A review. *Cancer Res* 1989;49:6449–6465.
- 140) Kimura H, Braun RD, Ong ET, et al. Fluctuations in red cell flux in tumor microvessels can lead to transient hypoxia and reoxygenation in tumor parenchyma. *Cancer Res* 1996;56: 5522–5528.
- 141) Wink DA, Vodovotz Y, Laval J, et al. The multifaceted roles of nitric oxide in cancer. *Carcinogenesis* 1998; 19: 711-721.
- 142) Das UN. A radical approach to cancer. *Med Sci Monit* 2002; 8: 79-92.
- 143) Tozer GM, Everett SA. Nitric oxide in tumor biology and cancer therapy. *Clin Oncol* 1997;9:357–364.
- 144) Dilara Seçkin, Rahmi Onur, Nevin İlhan, ve ark. Prostat Kanser ve Benign Prostat Hiperplazi Hastalarda Plazma Vasküler Endotel Büyüme Faktörü, Oksidatif Stres Ve Nitrik Oksit İlişkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bil. Dergisi* 2005, 19(4), 277-281.
- 145) Wamvakas S, Schmidt HHHW. Just say NO to cancer?. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 406-407.
- 146) Nicola E, Michael A.Adams, Lori R. Maxwell, et al. Nitric Oxide-Mediated Regulation of Chemosensitivity in Cancer Cells. *Journal of the National Cancer Institute, Vol. 93, No. 24, December 19, 2001.*
- 147) Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function: state of the art lecture. *Hypertension. 1989;13:658–667.*
- 148) Law M. Radiation-induced vascular injury and its relation to late effects in normal tissue. *Adv Radiat Biol. 1981;9:37–73.*
- 149) Tsuneki Sugihara, Yuichi Hattori, Yuhei Yamamoto, et al. Preferential Impairment of Nitric Oxide–Mediated Endothelium-Dependent Relaxation in Human Cervical Arteries After Irradiation. *Circulation* 1999;100:635-641.
- 150) Stewart FA, Lundbeck F, Oussoren Y, et al. Acute and late radiation damage in mouse bladder: a comparison of urination frequency and cystometry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 1211–1219, 1991.

- 151) Anthony Kanai, Michael Epperly, Linda Pearce, et al. Differing roles of mitochondrial nitric oxide synthase in cardiomyocytes and urothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004. 286:13-21.
- 152) Epperly MW, Bray JA, Escobar P, et al. Bigbee WL. Overexpression of the human Mn-SOD transgene subclones of murine hematopoietic progenitor cell line 32D cl 3 decreases irradiation-induced apoptosis but does not alter G2/M or G1/S phase arrest. *Radiat Oncol Investig* 7: 331–342, 1999.
- 153) Epperly MW, Gretton JA, DeFilippi SJ, et al. Modulation of radiation-induced cytokine elevation associated with esophagitis and esophageal strictures by manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome (SOD-PL) gene therapy. *Radiat Res* 155: 2–14, 2001.
- 154) Epperly MW, Sikora CA, DeFilippi SJ, et al. Gretton JA, Zhan Q, Kufe DW, and Greenberger JS. Manganese superoxide dismutase (SOD2) inhibits irradiation-induced apoptosis by stabilization of the mitochondrial membrane. *Radiat Res* 167: 71–73, 2002.
- 155) Anthony Kanai, Michael Epperly, Linda Pearce, et al. Differing roles of mitochondrial nitric oxide synthase in cardiomyocytes and urothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 286:13-21, 2004.
- 156) Lundberg JO, Ehren I, Jansson O, et al. Elevated nitric oxide in the urinary bladder in infectious and noninfectious cystitis. *Urology*. 1996 Nov;48(5):700-2.
- 157) Classen J, Belka C, Paulsen F, et al. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. *Strahlenther Oncol*. 1998 Nov;174 Suppl 3:82-4.
- 158) Henriksson R, Lomberg H, Israelsson G, et al. The effect of ondansetron on radiation-induced emesis and diarrhoea. *Acta Oncol*. 1992;31(7):767-9.
- 159) Feyer PCh, Maranzano E, Molassiotis A, et al. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines. *Support Care Cancer*. 2005 Feb;13(2):122-8.
- 160) Jean Klastersky, Stephen C Schimpff, Hans-Jörg Senn. Management of Nausea and Vomiting. In *Handbook of Supportive Care in Cancer*. Chapter:4, Page:99-123.
- 161) Slesinger MH, Fordtran JS. *Gastrointestinal Diseases*, 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1989.
- 162) Marchal C, Rangeard L, Brunaud C. Anemia impact on treatments of cervical carcinomas. *Cancer Radiother*. 2005 Mar;9(2):87-95.
- 163) MacNaughton WK, Aurora AR, Bhamra J, et al. Expression, activity and cellular localization of inducible nitric oxide synthase in rat ileum and colon post-irradiation. *Int J Radiat Biol*. 1998 Aug;74(2):255-64.
- 164) Allegra JC, Stryker JA, Abt A, Mortel R. Serum magnesium and irradiation. *Radiology*. 1977 Jul;124(1):217-20.

165) Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev.* 1999 Feb;25(1):47-58.

166) Meyer KB, Madias NE. Cisplatin nephrotoxicity. *Miner Electrolyte Metab.* 1994;20(4):201-13.

167) Pivot X, Marghali N, Etienne MC, et al. A multivariate analysis for predicting cisplatin-induced delayed emesis. *Oncol Rep.* 2000 May-Jun;7(3):515-9.

168) [Abu-Rustum NR](#), [Lee S](#), [Correa A](#), et al. Compliance with and acute hematologic toxic effects of chemoradiation in indigent women with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2001 Apr;81(1):88-91.