

## İnvazif mesane tümörlerinde ilk ve son TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen süreler ve TUR-T sayısının lenf nodu pozitifliği ile ilişkisi

The relationship of the lymph node positivity to the durations between the initial and last TUR-T and radical cystectomy, and the number of TUR-T in invasive bladder tumors

Özgür Uğurlu, Öztuğ Adsan, Ömer Gökhan Doluoğlu, Tefik Murat Koşan,  
Alp Özgür Akdemir, Mesut Çetinkaya

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızın amacı invazif mesane tümörlerinde ilk ve son transüretal tümör rezeksiyonu (TUR-T) ile radikal sistektomi arasında geçen süreler ve TUR-T sayısının lenf nodu pozitifliği ile ilişkisini araştırmak idi.

**Gereç ve yöntem:** Kliniğimizde 1994-2005 yılları arasında invaziv mesane tümörü (Evre  $\geq$ T2) nedeniyle radikal sistektomi uygulanan 126 hastanın verileri retrospektif olarak gözden geçirildi. Lenf nodu negatif 100 hasta (Grup 1) ve lenf nodu pozitif 26 hasta (Grup 2), ilk TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen süre, toplam TUR-T sayısı ve son TUR-T ile radikal sistektomi arasından geçen süre açısından evrelere göre birbirleriyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** İlk TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen ortalama süre Grup 1 için 5.3 ay, grup 2 için 8.0 ay ( $p=0.103$ ), ortalama TUR-T sayısı Grup 1 için 1.5, Grup 2 için 1.72 ( $p=0.440$ ), son TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen süre Grup 1 için 1.67 ay, Grup 2 için 2.08 ay ( $p=0.129$ ) idi. Gruplarda yer alan aynı evredeki hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. T2 evresindeki hastaların %13.3'ünde, T3 evresindeki hastaların %18'inde, T4 evresindeki hastaların %45'inde lenf nodu pozitifliği vardı. Evre arttıkça lenf nodu pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttı ( $p=0.012$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak mesane tümörü tanısının konduğu TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen süre ve TUR-T sayısı lenf nodu pozitifliğini etkilememektedir. Yüzeysel mesane kanserlilerde invazif hastalığa progresyon oluncaya dek rekürrensler TUR-T'ler ile tedavi edilebilir.

**Anahtar sözcükler:** Lenf nodu; mesane kanseri; zaman faktörü.

### Abstract

**Objective:** The aim of our study was to investigate the relation of lymph node positivity to the durations elapsed between the initial and last transurethral resection bladder tumor (TUR-T) and radical cystectomy and the number of TUR-T in invasive bladder tumors.

**Materials and methods:** Data of 126 patients who had radical cystectomy for invasive bladder tumors (Stage  $\geq$ pT2) in our clinic between 1994 and 2005 were evaluated retrospectively. One hundred patients with negative lymph nodes (Group 1) and 26 patients with positive lymph nodes (Group 2) were compared with each other according to stages in terms of the duration between initial TUR-T and radical cystectomy, the total number of TUR-T, and the duration between last TUR-T and radical cystectomy.

**Results:** The mean duration between the initial TUR-T and radical cystectomy was 5.3 month for Group 1, and 8.0 month for Group 2 ( $p=0.103$ ), mean number of TUR-T was 1.5 for Group 1 and 1.72 for Group 2 ( $p=0.440$ ), and mean duration between the last TUR-T and radical cystectomy was 1.67 month for Group 1 and 2.08 month for Group 2 ( $p=0.129$ ). When the patients within the groups with the same stages were compared with each other, no statistically significant differences were found. Lymph nodes were positive in 13.3% of the patients in T2 stage, in 18% in T3 stage, and 45% in T4 stage. Lymph node positivity significantly increased with the increasing stage ( $p=0.012$ ).

**Conclusion:** As a conclusion, the duration between TUR-T that bladder tumor has been diagnosed with and radical cystectomy, and total number of TUR-T do not affect lymph node positivity. Recurrences can be treated with TUR-T till progression to invasive disease in those with superficial bladder tumors.

**Key words:** Bladder cancer; lymph node; time factor.

İlk tanı anında mesane tümörlerinin %80'i iyi diferansiye ve kas invazif olmayan mesane kanseri (KİOMK) şeklindedir. Transüretal tümör rezeksiyonu (TUR-T) mesane tümöründe hem tanı hem de kas invazif olmayanlarda tedavi amacıyla uygulanan bir işlemdir.<sup>[1]</sup> TUR-T sonrası hastaların büyük bir kısmında rekürrens olmaktadır. Rekürrens olan hastaların %25'inde tümör daha yüksek evrededir, %10-15'inde ise invazif ya da metastatik hastalık gelişir.<sup>[2,3]</sup> İnvazif mesane tümörlerinin tedavisinde altın standart olan radikal sistektomi sırasında lenf nodu metastazı (LNM) sağkalım oranlarını düşürmektedir.<sup>[4,5]</sup> Tekrar eden TUR-T'ler ve adjuvan tedaviler nedeniyle ilk rezeksiyon ile sistektomi arasında geçen süre uzayabilir. Bazı araştırmacılar TUR-T ile tümör hücrelerinin lenfatik ve vasküler yolla yayılarak tümör progresyonu ile radikal cerrahinin gecikmesine yol açacağı kuşkusuyla tekrar eden TUR-T'ler sonrasında LNM riskinde artış olabileceği görüşündedir.<sup>[6]</sup> Diğer yandan TUR-T ile invazif mesane tümörü tanısı konduktan sonra, metastatik değerlendirmenin tamamlanması, preoperatif medikal hazırlık, hasta komorbiditesi, hasta istekleri, ameliyathane programındaki yoğunluk, başka seçenek arayışları gibi sebeplerle birçok merkezde kısa zamanda radikal sistektomi yapılamamaktadır. Mesane tümörlerinde kas invazyonunun saptanmasından sonra radikal sistektominin üç aydan fazla geciktirilmesinin lenf nodu pozitifliğini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır.<sup>[7,8]</sup>

Bu çalışmada invazif mesane tümöründe mesane tümörü tanısının konduğu ilk TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen süre, toplam TUR-T sayısı ve kas invazyonunun saptandığı son TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen sürenin lenf nodu pozitifliğine etkisini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve yöntem

Kliniğimizde Temmuz 1994 ile Şubat 2005 tarihleri arasında invazif mesane tümörü (Evre  $\geq$ T2) nedeniyle radikal sistektomi ve üriner diversiyon uygulanan 126 hasta çalışmaya dahil edildi ve verileri retrospektif olarak gözden geçirildi. Hastaların hepsine radikal sistektomi öncesi ana iliak bileşkeden başlayan eksternal iliak damarlar ve obturator fossayı içine alan klasik pelvik lenf adenektomi uygulandı. Her bir hasta için ilk TUR-T ve radikal sistektomi kararının alındığı son TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen süreler ve toplam TUR-T sayıları hesaplandı. Patolojik evreleme 2002 TNM sınıflamasına göre yapıldı. Hastaların tümü-

ne radikal sistektomi öncesinde en az bir kez TUR-T uygulandı. Hastalara ilk 2 yıl üç ayda bir, temiz çıkması halinde sonraki 2 yıl altı ayda bir, sonrasında da yıllık kontrol sistoskopileri yapıldı. Hastalara postoperatif tek doz mitomisin verildi. BCG yalnızca yüksek riskli hastalara verildi. Hiçbir hasta neoadjuvan kemoterapi almadı. Radikal sistektomi sırasındaki lenf nodunun pozitifliği ve negatifliğine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Lenf nodu negatif 100 hasta (Grup 1) ve lenf nodu pozitif 26 hasta (Grup 2) ilk TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen süre, toplam TUR-T sayısı ve radikal sistektomi kararının alındığı son TUR-T ile radikal sistektomi arasından geçen süre açısından evrelere göre birbirleriyle karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için Mann Whitney U ve ki-kare testleri kullanıldı,  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların 115'i (%91.3) erkek, 11'i (%8.7) kadın olup, yaş ortalamaları 58.9 yıl (dağılım, 8-80) idi. En küçük hasta 8 yaşında bir erkek hasta idi ve bir kez TUR-T yapıldı. Patoloji sonucu rabdomiyosarkom gelen hastaya sistektomi ve ileal loop uygulandı. Tümörlerin histolojik tipi; 115 (%91.3) hastada transizyonel hücreli carsinom (TCC), 11 (%8.7) hastada TCC dışı (skuamöz, adeno karsinom, miks ya da sarkomatoid) idi. Lenf nodu negatif olan 100 hastanın (Grup 1) yaş ortalaması 58.5 (dağılım 8-80), lenf nodu pozitif olan 26 hastanın (Grup 2) yaş ortalaması 60.3 idi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0.513$ ). İlk TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen ortalama süre Grup 1 için 5.3, Grup 2 için 8.0 ay ( $p=0.103$ ), ortalama TUR-T sayısı Grup 1 için 1.5, Grup 2 için 1.72 ( $p=0.440$ ), son TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen ortalama süre Grup 1 için 1.67, Grup 2 için 2.08 ay ( $p=0.129$ ) idi. Aynı evredeki lenf nodu negatif ve pozitif hastalar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1). T2 evresindeki hastaların %13.3'ünde, T3 evresindeki hastaların %18'inde, T4 evresindeki hastaların %45'inde lenf nodu pozitifliği vardı. Evre arttıkça lenf nodu pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artıyordu ( $p=0.012$ ).

## Tartışma

İlk tanı anında mesane tümörlerinin %80'i iyi diferansiye ve KİOMK şeklindedir.<sup>[1]</sup> TUR-T KİOMK

**Tablo 1. Farklı evrelerdeki lenf nodu negatif ve pozitif hastaların karşılaştırılması [sayı, ortalama (dağılım) ya da ortalama (ortanca, dağılım)]**

	n	Yaş (yıl)	İlk TUR-T ile RS arası süre (ay)	TUR-T sayısı	Son TUR-T ile RS arası süre (ay)
<b>Evre T2</b>					
Lenf nodu (-)	43	57.4 (8-75)	4.88 (1, 1-48)	1.26 (1, 1-4)	1.82 (1, 1-28)
Lenf nodu (+)	6	61.5 (43-76)	2.33 (1.5, 1-5)	1.50 (1, 1-4)	1.66 (1, 1-2)
<i>p</i>		0.483	0.478	0.885	0.938
<b>Evre T3</b>					
Lenf nodu (-)	46	59.7 (30-80)	5.38 (1, 1-60)	1.47 (1, 1-12)	1.59 (1, 1-11)
Lenf nodu (+)	11	57.3 (39-74)	8.27 (1, 1-36)	1.10 (1, 1-2)	2.00 (1, 1-9)
<i>p</i>		0.412	0.738	0.420	0.738
<b>Evre T4</b>					
Lenf nodu (-)	11	58.0 (42-74)	6.45 (1, 1-24)	2.54 (1, 1-8)	1.36 (1, 1-4)
Lenf nodu (+)	9	63.4 (48-75)	11.44 (4, 1-38)	2.55 (2, 1-6)	2.87 (1, 1-8)
<i>p</i>		0.238	0.359	0.775	0.132

TUR-T: Transüretral tümör rezeksiyonu; RS: Radikal sistektomi.

için hem diagnostik hem de tedaviyi mümkün kılan bir yöntemdir. KİOMK'nin endoskopik rezeksiyonunu takiben rekürrensi hasta ve doktor için büyük bir problemdir. Bu kanserlerde progresyon ve metastatik hastalık gelişme riski %10-15'dir. Bundan dolayı çoğu araştırmacı rekürrensi ve progresyonu önlemek için orta ve yüksek riskli hastalar için adjuvant intravezikal terapiyi önerirler.<sup>[9,10]</sup> Bazıları ise erken metastaz riskini azalttığı ve sağkalımı düzelttiği için sistektomiye tercih ederler.<sup>[11]</sup> KİOMK iyi bilindiği gibi lokal, lenfatik ve vasküler yolla yayılım gösterir. Kas invazif mesane kanserinin de standart tedavisi radikal sistektomidir.

KİOMK'li hastalar radikal sistektomi ile tedavi edildiğinde toplam sağkalım oldukça yüksektir (%76-90). Fakat bu cerrahinin başlangıçta veya rekürrensten sonra yapılması gerekliliği konusunda sonuçlar tartışmalıdır. Stockle ve ark.<sup>[11]</sup> erken yapılan radikal sistektomide gecikmiş radikal sistektomiye göre sağkalımın oldukça iyi olduğunu rapor etmişlerdir (%90 ve %62). Bazı araştırmacılar ise bu durumda sağkalım durumunda fark saptayamamışlardır.<sup>[12]</sup> Bu yüzden sağkalımın radikal sistektomi zamanlamasına bağlılığı tartışmalıdır.

Biz bu çalışmada invazif mesane tümörlerinde ilk ve son TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen süre ve TUR-T sayısının lenf nodu pozitifliği ile ilişkisini retrospektif olarak inceledik. Bizim çalışmamızda lenf nodu pozitif olan grupta ilk TUR-T'den

radikal sistektomiye kadar geçen ortalama süre bir miktar fazla olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamsızdı. Bilindiği üzere mesane tümörlerinde lenf nodu pozitifliği sağkalımı olumsuz etkiler ve kötü prognoz belirtisidir. Lenf nodu pozitifliği aynı zamanda tümörün evresi, derecesi, sayısı, yeri, boyutu, beraberinde karsinoma in situ varlığı ve tümör rekürrens hızından etkilenebilir. Hastalar bu kriterlere göre altgruplara ayrılabilseydi ilk TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen süre lenf nodu pozitif olan ve negatif olan gruplar arasında farklı çıkabilirdi. Ancak bu çalışmada hasta sayısı buna izin vermemiştir ve daha yüksek hasta sayıları gerekmektedir.

Çalışmamıza benzer bir çalışmada, Liedberg ve ark.<sup>[12]</sup> 1990 ve 1997 yılları arasında radikal sistektomi geçirmiş lokal ilerlemiş mesane kanserli hastaları klinik ve patolojik evrelerine göre retrospektif olarak incelemişlerdir. Patolojik evresi yüksek gelen hastalar ile daha düşük veya aynı evredeki hastalar arasında tedavi gecikme süresi arasında fark olmadığını bulmuşlardır. Tedavi gecikmesinin, sistektomi spesmeninde daha yüksek ve daha düşük evre saptanan hastalarda tümör progresyonuna ve hastalık spesifik sağkalıma etkisi olmadığını bulmuşlardır.<sup>[12]</sup> Bir başka çalışmada Solsona ve ark.<sup>[13]</sup> kliniklerinde radikal sistektomi yapılan 318 hastayı retrospektif olarak incelemişler ve bunların 46'sını KİOMK nedeni ile sistektomi yapılan hastalar oluşturmuştur. Bu çalışmada KİOMK ve kas invazif tümörleri arasında sağkalım ve progresyon açısından istatistiksel

olarak anlamlı fark bulunmamış, ancak KİOMK'de lenf nodu tutulum insidansı kas invaziv tümörlerden önemli oranda düşük bulunmuştur. Özet olarak bu çalışmada KİOMK invazif hale gelmeden yapılan radikal sistektomi ile invazif tümörlere yapılan radikal sistektomi arasında hastaların sağkalımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>[13]</sup>

Çalışmamızda tekrarlayan TUR-T sayısı lenf nodu pozitif olan grupta bir miktar fazla bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir. El-Abbady ve ark.<sup>[6]</sup> yaptıkları bir çalışmada radikal sistektomi geçirmiş 36 hastayı prospektif olarak incelemişler ve hastaları ilk tanı anında KİOMK olup tekrarlayan TUR-T'ler sonrasında progresyon gösterip radikal sistektomiye giden (16 hasta, Grup 1) ve ilk tanı anında invazif olup sistektomi geçiren (20 hasta, Grup2) olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Grup 1'deki lenfatik ve vasküler yayılımı Grup 2'den önemli oranda yüksek bulmuşlardır (%25 ve %10). Subserozal izole malign hücre kümeleri yalnızca Grup 1'de bulunmuş, Grup 2'de tüm hastalarda yayılım şekli olarak mesane duvarı boyunca direkt yayılım görülmüştür. Bu çalışmada tekrarlayan rezeksiyonların lokal yayılım üzerine spesifik bir etkisi yokken lenfatik ve vasküler yayılım tekrarlayan rezeksiyonlarda önemli oranda yüksek bulunmuştur. Tekrarlayan rezeksiyon grubunda çok olağan olmayan bir şekilde detrusör lifleri arasında, seroza ve perivezikal fascia içinde tümör hücrelerinin izole gruplar yaptığı ve bunun kontrol grubunda olmadığı saptanmıştır. Bu hücre gruplarının lenfatik ve vasküler yayılım ile alakalı olmadığı ve tümör hücrelerinden ayrılan bir grup olduğu söylenmiştir. Bu malign hücrelerin tekrarlayan TUR-T'ler sırasında muhtemel mekanik pompa ile buralara yayıldığı söylenmiştir.<sup>[6]</sup> Yazarlar yüksek intravezikal basıncın etkisiyle TUR-T esnasında dökülen bazı malign hücrelerin soyulan üreteriyumdan penetre olabileceğini söylemişlerdir.

Bizim çalışmamızda son TUR-T ile radikal sistektomi arasında geçen süre her iki grupta da (lenf nodu pozitif ve negatif olanlar) benzerdi ve istatistiksel olarak farklı değildi. Bizim serimizde gruplar arasında fark olmamasının nedeni preoperatif hazırlık için geçen sürenin her iki grup içinde üç aydan daha kısa olması ile açıklanabilir. Tersine Sanchez-Ortiz ve ark.<sup>[7]</sup> radikal sistektomi geçiren kas invazif mesane kanserli 189 hastayı incelemişler ve radikal sistektominin 12 haftadan daha fazla geciktiği grupta ekstrevezikal yayılım ve nod pozitifliğini 12 hafta ve daha kısa

sürede radikal sistektomi yapılan grupla karşılaştırdıklarında %84'e karşı %48.2 bulmuşlardır. Bu çalışmada kas invazyonu teşhisinden itibaren radikal sistektomideki gecikme 3 aydan daha uzun olduğunda bunun ilerlemiş patolojik evre ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu söylenmiştir.<sup>[7]</sup> Gschwend ve ark.<sup>[14]</sup> benzer bir çalışmada kas invazif teşhisi konulduktan sonra 3 ay içerisinde sistektomi yapıldığı zaman sağkalımın düzeldiğini göstermişlerdir.

Sonuç olarak, sistektomideki gecikme tekrarlayan TUR-T'ler, adjuvan tedaviler, preoperatif değerlendirme, hasta komorbiditesi, hasta istekleri, başka seçenek arayışları, ameliyathane programındaki yoğunluk ve merkezin tecrübe noksanlığı gibi sebeplere bağlı olabilir. Çoğu çalışmada sistektomideki gecikme 3 aydan daha fazla olduğu zaman lenf nodu pozitifliği ve metastaz riskinin artacağı, sağkalımın azalacağı söylenmesine rağmen bizim çalışmamızdaki gibi gecikme süresi ve lenf nodu pozitifliği ile istatistiksel anlamlılık tespit edilmeyen çalışmalar da çoktur. İlk TUR-T ve son TUR-T ile radikal sistektomiye kadar geçen optimal süre günümüzde halen tartışmalıdır. Preoperatif hazırlık için makul bir süre verilebilir, ancak özellikle 3 ayın üzerindeki aşırı gecikmeler kanser kontrolünde kötü sonuçlara sebep olabilir. Ayrıca tekrarlayan TUR-T sayısının progresyonu hızlandırdığını söyleyen çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda lenf nodu pozitif ve negatif olan gruplar arasında TUR-T sayıları istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

### Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Chopin DK, Gattegno B. Superficial bladder tumors. Eur Urol 2002;42:533-41.
2. Gilbert HA, Logan JL, Kagan AR, Feridman HA, Cove JK, Fox M, et al. The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. J Urol 1978;119:488-92.
3. Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. J Urol 1982;127:250-2.
4. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001;19:666-75.

5. Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK, Paulson DF. The value of prognostic factors in predicting cancer specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer* 1993;71:3993-4001.
6. El-Abbady AA, Shoukry MS, Hanno AG, Younis LK, Abdel-Rahman M. Repeated transurethral resection of recurrent superficial bladder tumors. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:60-2.
7. Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Arsdalen KNV, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003;169:110-5.
8. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* 2003;170:1085-7.
9. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, Donadio D, Florio A, Maurelli S, et al. Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: long term results. *J Urol* 1995;154:2054-8.
10. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001;165:808-10.
11. Stockle M, Alken P, Engelman U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R. Radical cystectomy- often too late? *Eur Urol* 1987;13:361-7.
12. Liedberg F, Anderson H, Mansson W. Treatment delay and prognosis in invasive bladder cancer. *J Urol* 2005;174:1777-81.
13. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. *BJU International* 2004;94:1258-62.
14. Gschwend JE, Vieweg J, Fair WR. Early vs. delayed cystectomy for invasive bladder cancer-impact on disease specific survival? *J Urol* 1997;157(Suppl):385.

**Yazışma (Correspondence):** Uzm. Dr. Ömer Gökhan Doluoğlu.  
Cevizlidere Mah. Ceyhun Atıf Kansu Cad. 158/11  
06520 Balgat, Ankara, Türkiye.  
Tel: 0312 508 52 93 e-posta: drdoluoglu@yahoo.com.tr