

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK DOZ STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ SONRASI
RADYASYON HASARI ÜZERİNE BEVACİZUMABIN
PROFİLAKTİK VE GEÇ KULLANIMININ ETKİLERİ:
DENEYSEL RAT ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. AYFER ASLAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ALP ÖZGÜN BÖRCEK

ANKARA
EKİM 2016

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK DOZ STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ SONRASI
RADYASYON HASARI ÜZERİNE BEVACİZUMABIN
PROFİLAKTİK VE GEÇ KULLANIMININ ETKİLERİ:
DENEYSEL RAT ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. AYFER ASLAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ALP ÖZGÜN BÖRCEK

ANKARA
EKİM 2016

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ayfer ASLAN
Baba Adı	Mahmut ASLAN
Doğum Yeri/Tarihi	HATAY / 19/04/1986
Diploma Tarihi / Diploma No	02/08/2010 – 10-311-051
Mezun Olduğu Fakülte	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ A.D.
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: “Yüksek Doz Stereotaktik Radyocerrahi Sonrası Radyasyon Hasarı Üzerine Bevacizumab’ın Profilaktik ve Geç Kullanımının Etkileri” : Deneysel Rat Çalışması.

JÜRİ KARARI: Dr. Ayfer ASLAN’ın yapılan tez savunmasının’da başarılı bulunmuştur. Sınava girmesi uygundur.

JÜRİ ÜYELER:

BAŞKAN

Prof. Dr. Şükrü AYKOL
BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ A.D.

Prof. Dr. Şükrü AYKOL
T.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ
Diploma No: 1160
Tic. Sicil No: 24953

ÜYE

Prof. Dr. Memduh KAYMAZ
BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ A.D.
ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Memduh KAYMAZ
T.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ
Diploma No: 413
Tic. Sicil No: 54473

ÜYE

Prof. Dr. Nur ALTINÖRS
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ A.D.
ÖĞRETİM ÜYESİ

TEŞEKKÜR VE İTHAF

Öncelikle, tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili AİLEME sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez konusunu seçerken değerli fikirlerini benimle paylaşan ve tez konumun fikir babası olan tez danışmanım sayın Doç.Dr. Alp Börcek'e, tezimin her aşamasında bana yol gösterdiği ve desteklediği için teşekkürlerimi sunarım.

Beni nöroşirurji alanında yetiştiren ve tezimin çeşitli aşamalarında desteklerini esirgemeyen hocalarım, sayın Prof.Dr. Şükrü Aykol, Prof.Dr. Memduh Kaymaz, Prof.Dr. Fikret Doğulu, Prof.Dr. Gökhan Kurt ve Doç.Dr. Hakan Emmez'e minnettarım.

Beni kırmayarak tezimin histopatoloji, radyoloji ve onkoloji alanlarında çok değerli katkıları olan sayın Prof.Dr. Figen Kaymaz ve Araş. Gör. Bengisu Kaya'ya, sayın Doç.Dr. Murat Uçar'a, ve sayın Doç.Dr. Petek Erpolat'a; ayrıca desteğini esirgemeyen sayın Uzm.Dr. Özgür Öcal ve Uzm.Dr. Erkut Baha Bulduk'a teşekkür ediyorum.

Deneyimin çeşitli aşamalarında yardımlarını esirgemeyen tüm MRG, Gamma-Knife ve GÜDAM çalışanlarına; bu süreçte bana destek olan ve benimle güzel ortamlarını paylaşan tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Son olarak, gerek kendim gerekse tezim üzerinde büyük emeği geçen, maalesef tezimi sonuçlandıramadan kaybettiğim eski tez hocam Sayın Prof.Dr. M. KEMALİ BAYKANER'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum, onu rahmetle anıyorum.

Tezimi sevgili aileme ve saygıdeğer hocam M. Kemal Baykaner'e ithafen yazıyorum.

KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar

AVM

BT

BVZ

EBRT

GKS

Gy

HSR

KBB

MRG

PSS

RN

RT

SRC

SRS

SSS

VEGF

VPF

H&E

Açıklamalar

Arteriovenöz malformasyon

Bilgisayarlı tomografi

Bevacizumab

External beam radiation therapy

Gamma knife surgery

Gray

Hipersensitivite reaksiyonu

Kan beyin bariyeri

Magnetik rezonans görüntüleme

Periferik sinir sistemi

Radyonekroz

Radyoterapi

Stereotaktik radyocerrahi

Stereotactic radiosurgery

Santral sinir sistemi

Vascular endothelial growth factor

Vasküler permeabilite faktörü

Hematoksilen-Eosin

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
TEŞEKKÜR VE İTHAF	III
KISALTMALAR	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLOLARIN LİSTESİ	VII
GRAFİKLERİN LİSTESİ	VIII
RESİMLERİN LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	3
1.1. Radyasyon ve Santral Sinir Sisteminde Radyoterapi	3
1.1.1. Tarihçe	3
1.1.2. Stereotaktik Radyocerrahi	7
1.2. Santral Sinir Sistemi Yapılanması ve Hücre Dinamikleri	9
1.3. İyonize Radyasyonun Santral Sinir Sistemine Etkileri	10
1.3.1. Akut Etki	11
1.3.2. Subakut Etki	12
1.3.3. Geç Dönem Etki	12
1.4. SSS'de Radyasyon Hasarı	13
1.4.1. Patofizyoloji	13
1.4.2. Anjiogenez	14
1.4.3. Tanı	16
1.4.4. Tedavi	17
1.4.5. Bevacizumab Nedir?	18
2. GEREÇ VE YÖNTEM	20
2.1. Deney Protokolü	20
2.1.1. Deney Grupları	24
2.2. Fiziksel ve Nörolojik Muayene Takibi	27
2.3. Radyolojik İnceleme	28
2.4. Makroskopik Doku İncelemesi	29
2.5. Histopatolojik ve İmmünokimyasal İnceleme	30
2.6. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32

4.1.	Fiziksel ve Nörolojik Muayene Bulguları	32
4.2.	Makroskopik bulgular	32
4.3.	Radyolojik ve Histopatolojik Bulgular	33
4.3.1.	Deney gruplarının MRG ve histopatolojik sonuçları	33
4.3.2.	Sonuçların deney grupları arasında dağılımı.....	61
5.	TARTIŞMA	70
6.	SONUÇ	85
7.	KAYNAKLAR	87
8.	ÖZET	98
9.	SUMMARY	99
10.	ÖZGEÇMİŞ.....	100

TABLoların LİSTESİ

Tablo 1 Deney Grupları	27
Tablo 2 Nekroz ve ödemin MR da sınıflandırılması.....	29
Tablo 3 Histopatolojik değerlendirme için kullanılan parametreler ve izlenen şiddete göre uygulanan puanlama	30
Tablo 4 Bakılan parametrelere göre elde edilen toplam puanların sınıflandırılması	31
Tablo 5 Deney gruplarındaki her bir hayvanın histopatolojik ve radyolojik sınıflaması .	34
Tablo 6 MRG Bulgularına Göre Deneklerin Gruplar Arası Dağılımı.....	63
Tablo 7 Histopatolojik Bulgulara Göre Deneklerin Gruplar Arası Dağılımı	65
Tablo 8 Histopatolojik Puanlar ve Standart Sapmalar	66

GRAFİKLERİN LİSTESİ

Grafik 1 GKS50 için Histopatolojik Puanların Gruplara Göre Dağılımını Gösteren Bar Grafiği.....	67
Grafik 2 GKS100 için Histopatolojik Puanların Gruplara Göre Dağılımını Gösteren Bar Grafiği.....	69



RESİMLERİN LİSTESİ

Resim 1 Özel stereotaktik frame	21
Resim 2 Gazi Üniversitesi Gamma-Knife Ünitesi	22
Resim 3 Stereotaksi koordinatlarının planlaması	23
Resim 4 Radyolojik inceleme hazırlığı	28
Resim 5 Makroskopik inceleme, normal rat beyin dokusu	29
Resim 6 Sağ frontal lobta renk ve şekil değişikliğinin görüldüğü makroskopik bulgular.	33
Resim 7 GKS50/Profilaksi. Sırasıyla T2-ağırlıklı koronal ve T2-space sagittal MRG. Grade 1 (silik hiperintensite, parankim seçiliyor) nekroz ve ödem görünümü.	36
Resim 8 GKS50/Profilaksi. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'luk büyütme. Histopatoloji bulgularından toplam 8 puan (nöron kaybı: 2, glial hücrelerde azalma: 2, konjesyon: 1, ödem: 1, vasküler telenjiyektazi: 1, hemoraji: 1) alan grade 2 nekroz görüntüsü.	37
Resim 9 GKS50/Profilaksi, H&E X10. Histopatoloji bulgularından toplam 8 puan alan, grade 2 nekroz görüntüsü: nöron kaybı 2 puan (ince düz ok); glial hücrelerde azalma 2 puan (ince düz ok); konjesyon 1 puan, ödem 1 puan (kvrımlı ok); vasküler telenjiyektazi 1 puan ve hemoraji 1 puan (kalın düz ok).....	38
Resim 10 GKS50/Tedavi. Sırasıyla T2-flair aksiyel ve T2-space sagittal MRG. Grade 2 (orta hiperintensite, parankim zor seçiliyor) nekroz ve ödem görünümü.	39
Resim 11 GKS50/Tedavi. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'luk büyütme. Histopatoloji bulgularından toplam 9 puan (nöron kaybı: 2, glial hücrelerde azalma: 2, konjesyon: 2, ödem: 1, vasküler telenjiyektazi: 1, hemoraji: 1) alan grade 2 nekroz görüntüsü.	40
Resim 12 GKS50/Tedavi, H&E X10. Histopatoloji bulgularından toplam 9 puan alan, grade 2 nekroz görüntüsü: nöron kaybı 2 puan (ince düz ok); glial hücrelerde azalma 2 puan (ince düz ok); konjesyon 2 puan, ödem 1 puan (kvrımlı ok); vasküler telenjiyektazi 1 puan ve hemoraji 1 puan (kalın düz ok).....	41
Resim 13 GKS50/İlaçsız, sırasıyla T2-ağırlıklı koronal ve T2-space sagittal MRG. Grade 2 (orta hiperintensite, parankim zor seçiliyor) nekroz ve ödem görünümü.	42
Resim 14 GKS50/İlaçsız. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'luk büyütme. Histopatoloji bulgularından toplam 9 puan (nöron kaybı: 2, glial hücrelerde azalma: 1, konjesyon: 2, ödem: 3, vasküler telenjiyektazi: 0, hemoraji: 1) alan grade 2 nekroz görüntüsü.	43

Resim 15 GKS50/İlaçsız, H&E X10. Histopatoloji bulgularından toplam 9 puan alan, grade 2 nekroz görüntüsü: nöron kaybı 2 puan (ince düz ok); glial hücrelerde azalma 1 puan (ince düz ok); konjesyon 2 puan, ödem 3 puan (kıvrımlı ok); vasküler telenjiyektazi 0 puan ve hemoraji 1 puan (kalın düz ok).....	44
Resim 16 GKS100/Profilaksi. Sırasıyla T2- ağırlıklı koronal ve sagittal MRG. Grade 4 (şiddetli hiperintensite, yaygın ödem, parankim seçilemiyor) nekroz ve ödem görünümü.	45
Resim 17 GKS100/Profilaksi, sırasıyla T2- koronal, T2- sagittal ve T2- aksiyel MRlar Grade 4 (şiddetli hiperintensite, yaygın ödem, parankim seçilemiyor) nekroz ve ödem görünümü.	46
Resim 18 GKS100/Profilaksi. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyütmeleler. Histopatoloji bulgularından toplam 10 puan (nöron kaybı: 2, glial hücrelerde azalma: 2, konjesyon: 2, ödem: 2, vasküler telenjiyektazi: 1, hemoraji: 1) alan grade 2 nekroz görüntüsü.	47
Resim 19 GKS100/Profilaksi, H&E X10. Histopatoloji bulgularından toplam 10 puan alan, grade 2 nekroz görüntüsü: nöron kaybı 2 puan (ince düz ok); glial hücrelerde azalma 2 puan (ince düz ok); konjesyon 2 puan, ödem 2 puan (kıvrımlı ok); vasküler telenjiyektazi 1 puan ve hemoraji 1 puan (kalın düz ok).....	48
Resim 20 GKS100/Tedavi, sırasıyla T2-ağırlıklı koronal ve T2-space sagittal MRG. Grade 4 (şiddetli hiperintensite, yaygın ödem, parankim seçilemiyor) nekroz ve ödem görünümü.	49
Resim 21 GKS100/Tedavi. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyütmeleler. Histopatoloji bulgularından toplam 14 puan (nöron kaybı: 2, glial hücrelerde azalma: 2, konjesyon: 3, ödem: 3, vasküler telenjiyektazi: 2, hemoraji: 2) alan grade 3 nekroz görüntüsü.	50
Resim 22 GKS100/Tedavi, H&E X10. Histopatoloji bulgularından toplam 14 puan alan, grade 3 nekroz görüntüsü: nöron kaybı 2 puan (ince düz ok); glial hücrelerde azalma 2 puan (ince düz ok); konjesyon 3 puan, ödem 3 puan (kıvrımlı ok); vasküler telenjiyektazi 2 puan ve hemoraji 2 puan (kalın düz ok).....	51
Resim 23 GKS100/İlaçsız-03, sırasıyla T2- koronal, T2- sagittal ve T2-aksiyel MRG. Grade 4 (şiddetli hiperintensite, yaygın ödem, parankim seçilemiyor) nekroz ve ödem görünümü.	52

Resim 24 GKS100/İlaçsız. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyütmeleler. Histopatoloji bulgularından toplam 15 puan (nöron kaybı: 2, glial hücrelerde azalma: 2, konjesyon: 4, ödem: 4, vasküler telenjiyektazi: 2, hemoraji: 1) alan grade 3 nekroz görüntüsü.	53
Resim 25 GKS100/İlaçsız, H&E X10. Histopatoloji bulgularından toplam 15 puan alan, grade 3 nekroz görüntüsü: nöron kaybı 2 puan (ince düz ok); glial hücrelerde azalma 2 puan (ince düz ok); konjesyon 4 puan, ödem 4 puan (kıvrımlı ok); vasküler telenjiyektazi 2 puan ve hemoraji 1 puan (kalın düz ok).....	54
Resim 26 Sadece Profilaksi. Sırasıyla T2- koronal, ve T2- sagittal MRG. Grade 0 (normal parankim) görünümü.....	55
Resim 27 Sadece Profilaksi. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyütmeleler. Normal korteks ve medulla yapısı; nöron ve glia hücreleri normal görünümde (grade 0).	56
Resim 28 Sadece Profilaksi, H&E X5. Parankimde nekroz bulgularından nöron kaybı, glial hücrelerde azalma, konjesyon, ödem, vasküler telenjiyektazi veya hemoraji saptanmamıştır (grade0).	57
Resim 29 Sadece Tedavi. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyütmeleler. Normal korteks ve medulla yapısı; nöron ve glia hücreleri normal görünümde (grade 0).	58
Resim 30 Sadece Tedavi, H&E X5. Parankimde nekroz bulgularından nöron kaybı, glial hücrelerde azalma, konjesyon, ödem, vasküler telenjiyektazi veya hemoraji saptanmamıştır (grade0).....	59
Resim 31 Kontrol. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyütmeleler. Normal korteks ve medulla yapısı; nöron ve glia hücreleri normal görünümde (grade 0).....	60
Resim 32 Kontrol, H&E X5. Parankimde nekroz bulgularından nöron kaybı, glial hücrelerde azalma, konjesyon, ödem, vasküler telenjiyektazi veya hemoraji saptanmamıştır (grade 0).....	61
Resim 33 Grupların T2-koronal MRG, H&E X40 ve X10 büyütmelelerinde karşılaştırılması. İnce düz ok: Ödem, nöron kaybı ve glia hücrelerinde azalma; kıvrımlı ok: Nekroz alanı çevresindeki parankimde konjesyon; kalın düz ok: hemoraji.	83

1. GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) patolojilerinde üç ana tedavi modalitesinden biri olan radyoterapi, günümüzde birçok santral sinir sistemi patolojisinde tek başına veya cerrahi ve kemoterapi ile birlikte sıklıkla kullanılmaktadır. Radyasyonun hedefe odaklanması ve etraf normal beyin dokusunun gereksiz ışınlanmaması amacıyla stereotaktik radyocerrahi tekniği geliştirilmiş olup, bu sistem cerrahiyle çıkartılamayan ve beyinde diffüz olmayan küçük lezyonlarda kullanılabilir. Stereotaktik radyocerrahide (SRC), tek sefer yüksek doz radyasyon hedefe odaklı verilirken, yine de etraf normal doku belli oranda azalan radyasyon dozuna maruz kalmaktadır. Buna bağlı, normal beyin dokusunda glial ve vasküler hasarlar gelişebilmekte, radyasyonun yan etkileri ortaya çıkabilmektedir. Stereotaktik radyocerrahinin başlıca en önemli iki yan etkisi geç dönemde görülen radyonekroz ve ödemdir. Bunlar başlıca vasküler hasarlara bağlı ortaya çıkmakta, patogenezinde kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulması ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) başta olmak üzere çeşitli mediatörlerin ekspresyonu yer almaktadır (1-3).

Radyoterapinin etkinliğini arttırmak amacıyla, eş zamanlı verildiğinde radyasyonun yan etkileri azalttığı kabul edilen medikal tedaviler ile ilgili güncel birçok yaklaşım mevcuttur (4-6). Bunlar arasında, radyasyon nekrozunun ve beyin ödeminin patogenezinde yer alan artmış VEGF düzeyini düşürmeyi hedef alan anti-VEGF antikoru (bevacizumab), en son ve en etkili tedavi ajanı olarak

görülmektedir. Ancak bu medikal tedavilerin hangi radyasyon dozlarında, hangi sürelerle ve hangi protokollerde kullanıldığında optimal etkinlik sağlayacakları konusunda literatürde görüş birliğine varılmamış olup ileri hayvan deneyleri ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (4,7-9).

Türkiye’de ilk kez, dünyada ise benzeri az sayıda yapılmış bu tez çalışmasında, kontrollü deney grupları oluşturularak, rat beynine farklı dozlarda stereotaktik radyocerrahi uygulanması sonrası oluşan radyasyon hasarının incelenmesi ve bevacizumabın farklı protokollerde (profilaktik ve geç) kullanımının radyasyon hasarı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Radyasyon ve Santral Sinir Sisteminde Radyoterapi

1.1.1. Tarihçe

Radyasyon, alfa, beta, gamma gibi elektromanyetik dalgalar halinde bir enerji yayımı olup, yeryüzünde hayatın başlangıcından beri mevcuttur. Ancak radyasyonun tanınması, sağlık ve enerji sektöründe kullanılması uzun yıllar almış, son yıllarda teknolojiye gelişmelerle çalışmalarda hız kazanılmıştır (10). Radyasyonun tanı ve tedavide kullanılması, tıp dünyasında çığır açmıştır.

Radyasyonun ilk ışınlarının tarif edilmesi, 8 Kasım 1895'te Alman fizikçi Wilhelm Conrad Röntgen'in, o dönemlerde sıkça tekrar ettiği anot ve katottan oluşan bir deney düzeneğini değiştirerek, deney tüpünü (Hittorf-Crookes tüpü) siyah bir karton ile kaplayıp odayı karattıktan sonra tekrarlamasıyla mümkün olmuştur. O gün, deney tüpünden 2 m uzaklıkta baryum platinocyanite sarılı olan kağıtta bir parlama fark etmiş ve deneyi her tekrarladığında aynı olayı gözlemlemiştir. Bunu mat yüzeyden geçebilen yeni bir ışın olarak tanımlamış ve matematikte bilinmeyen simgeleyen X harfini kullanarak "X ışını" adını vermiştir. Daha sonraları bu ışınlar, "Röntgen ışınları" olarak anılacaktı (11).

Röntgen, X ışınlarının aynı zamanda tıbbi tanısal potansiyellerini de fark etmiş, arkadaşı Alman anatomist August Kölliker ile birlikte, Hittorf-Crookes tüpü ile floresan ekran arasına bir elin tutulması yoluyla el kemiklerinin görünür hale gelebileceğini göstermiştir (12,13). Bu olay, X ışınlarının tanıda kullanımının temelini oluşturmuştur.

Radyasyon tedavisi (RT), X-ışınlarının bulunmasından sonra, 1896'da Fransız fizikçi Victor Despeignes ve 1897'de Avusturyalı radyolog Leopold Freund tarafından bu ışınların terapötik amaçlı ilk kez kullanılması ile başlamıştır. İlk X ışını ile radyasyon tedavisi denemesi, Victor Despeignes tarafından mide kanseri olan bir hastada yapılmış, tedavinin ağrıyı azalttığı ve boyutu küçülttüğünü raporlasa da mortaliteyi değiştirmediği görülmüştür. Profesör Freund ise, X-ışınlarını Viyana'da 5 yaşındaki kız çocuğunda bulunan 'hairy mole' tedavisinde kullanmış, ancak başarılı sonuçlar alamamıştır (13). Freund ayrıca meslek hastalıklarının ışınla tedavisi ve X ışınlarının kullanımı ile ilgili çalışmalar yapmış, radyoterapi üzerine kitap yayınlamıştır. İlk başarılı radyoterapi, Freund ile çalışan Schiff tarafından lupus vulgaris olgusunda uygulanmıştır. Bunun dışında X ışınları, diğer karsinomlarda, lösemi tedavisinde, bakterisidal etkisi olduğu düşünülerek tüberkülozda ve hatta epilepsi tedavisinde denenmiştir (14).

1898'de radyoaktivite teorisini geliştiren ve ilk radyoaktif izotoplardan polonyum ve radyumu izole eden Polonyalı fizik ve kimya mühendisi Marie Curie'nin yaptığı çalışmalar ışığında, çalışmalar radyoaktif izotopların tümör tedavisinde kullanılmasına yönelmiştir. Radyum, çok sayıda farklı yolla uygulanabildiği için, X ışınlarının yeterli olmadığı hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır.

İlk radyasyon hastalığı, X-ışınlarının keşfinden 6 ay sonra tanımlanmıştır. Marcuse, bu ışınların epilasyon ve dermatit gibi istenmeyen ve zararlı yan etkileri olduğunu ve neyse ki bunların belli bir zaman sonrasında düzeldiğini söylemiştir

(10,13,15,16). Freund deneylerinde, X ışınlarının cilt üzerindeki etkilerinin kümülatif olduğunu ve uygulamanın tam etkiler çıkmadan durdurulması gerektiğini duyurmuştur. Kienböck, tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada, tüp ile cilt arasındaki mesafeyle radyasyonun biyolojik etkilerinin azaltılabileceğini, dolayısıyla etkilerin X ışınlarının dozuyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bilgiler ışığında, dozun zamana bölünmesi, kümülatif etki, hedef-cilt-uzaklık, radyasyon tedavisi kavramlarını içeren X ışınlarının etkilerinin genel kurallarını yayınlamış; tanısal amaçlı kullanılan X ışınlarının yan etkilerinden korunmak için kurşun kalkan kullanımı, gerektiğinden fazla maruz kalınmaması gibi uyarılarda bulunmuştur (17).

1901 yılında Fransız fizikçi Becquerel, cebinde unuttuğu radyumun birkaç hafta sonra vücudunda eritem ve ülserasyon yarattığını bildirerek, sağlık fiziğine ve radyum kanser tedavisine katkıda bulunmuştur. Radyasyona bağlı gelişen tanımlı ilk kanser ise, 1902’de rapor edilmiştir. Benzer şekilde Madam Curie de, uzun süreli radyasyona maruz kalmaya bağlı aplastik anemi sonucu hayatını kaybetmiştir.

“Tıbbi elektriğin babası” olarak görülen Jean Alban Bergonié, fizik ve tıp bilimini bağdaştıran önde gelen bir elektrofizyolojist olup, birçok elektrikli terapötik cihaz geliştirmiştir. Bunun dışında, Röntgen’in X ışınları ve Curie’nin radiumu buluşu onun ilgisini çekmiş, bunların terapötik ve tanısal kullanımlarını büyük bir tutkuyla ilerletmiştir. Bergonié, 1906’da radyasyon onkolojisinin durumunu şöyle özetlemiş: ‘X ışınlarının tıbbi kullanımında iki tip hata vardır: (1) verilen radyasyon dozundaki belirsizlik ve (2) hastaların duyarlılıklarındaki

farklılıklar' (18). 1911'de X ışını tedavilerinde yakın durması nedeniyle, sağ işaret parmağında dermatit oluşmuş, kendi kendine diatermi ile tedavi etmiş; ancak yine de önce eli, sonra da kolunun ampute edilmesi gerekmiştir. Sonunda akciğer metastazına yenik düşmüştür (19).

Alman Albers-Schönberg ve Friebe, tavşan ve kobayların testislerini X ışını ile ışınlamış, böylece herhangi bir yan etki oluşturmada hayvanları sterilize etmişlerdir(19). Ardından fizikçi Bergonié ve histolog Tribondeau ratların ışınlanmış testislerinde yaptıkları bir çalışmayı yayınlamışlardır. Bu çalışmada spermatogoninin en radiosensitif hücreler olduğunu, tümör hücreleriyle normal sağlıklı hücrelerin ışıktan farklı etkilendiklerini göstermişlerdir. Bu verilerin ışığında Bergonié ve Tribondeau Kanunu'nu ortaya koymuşlardır: Buna göre üreme aktivitesi daha fazla olan ve diferansiyasyonu az olan hücreler X ışınlarına daha duyarlı olmaktadır. Ayrıca, ışının öldürmediği hücreler, tümör oluşumunu açıklayacak şekilde ileri evrimleşme gösterebiliyor ve çoğalma davranışlarını değiştirebiliyorlar (19,20).

1910'lu yıllarda radyoterapi yaygın olarak kullanılmakla birlikte, hastalar kısa dönemde akut reaksiyonlar nedeniyle kaybediliyordu. Radyobiyojoloji ve radyasyon onkolojinin öncülerinden Claudius Regaud, 1919'da koyun testislerine bölünmüş dozlarda radyasyon vererek cilt reaksiyonu oluşturmada sterilizasyon elde etmiştir. Regaud, fraksiyone radyoterapiyi başlatarak, birinci dünya savaşı zamanında 1,000 kanser hastasını tedavi etmiştir. Bu dönemde radyasyon, kanser tedavisinde mucizevi bir yöntem olarak görülüyordu (12,13,21).

1930'lerden sonra yapılan hayvan deneyleriyle radyasyonun etkileri açıklığa kavuşmaya başlamıştır. İkinci dünya savaşında, Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan atom bombalarının etkilerinin incelenmesi ile radyoterapinin uzun dönem etkilerinin daha iyi anlaşılmıştır (22).

20. yy'ın başlarında, içerisine radyoizotop (radyum) yerleştirilmek suretiyle, hedef dokuda açık radyoterapi kaynağı oluşturulan brakiterapi yöntemi geliştirilmiştir. Serviks, prostat, meme ve cilt kanserlerinde başarıyla uygulanmıştır (23,24).

Radyasyon günümüzde, primer ve metastatik SSS tümörlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Güncel radyoterapinin, uygulanma şekline göre ana iki tipi vardır: (1) ilk uygulama şekliyle harici radyoterapi (External Beam Radiation Therapy, EBRT) ile (2) yakın geçmişi olan brakiterapi ve stereotaktik radyocerrahiyi içeren fokal RT (25).

1.1.2. Stereotaktik Radyocerrahi

Stereotaktik radyocerrahi, ilk kez 1949'da İsveç beyin cerrahı Lars Leksell tarafından, beyinde konvansiyonel cerrahi ile alınamayacak kadar küçük boyuttaki lezyonların tedavisi için geliştirilmiştir (26). İlk uygulama, 1950'lerin başlarında X-ışını kullanılarak prob ve elektrotlarla gerçekleştirilmiştir (27). X-ışını tüpüne bağlı bir kolimatör ve başın üzerine yerleştirilen stereotaksi çerçevesi yardımıyla tanımlanmış lokalizasyona X-ışınları çapraz ateşle gönderiliyordu. 10 yıl sonra Leksell, fizikçi Kurt Leiden ve Borje Larsson'nun katılımıyla aynı işlemi proton ışınlarıyla yayınlamış (28), 1968'de ise γ (gamma) ışınları yayan kobalt-60

kaynağını kullanmaya başlamıştır (29). İlk stereotaktik Gamma ünitesi olan bu sistem, ilk raporlardan sonra çok geliştirilmiş, fonksiyonel nöroşirurjideki (Parkinson hastalığı, trigeminal nevralji gibi) derin beyaz cevher traktları ve nukleuslar başta olmak üzere, beyin tümörleri ve arteriovenöz malformasyonlar gibi beyin lezyonları için kullanılmaya başlanmıştır (28,30-32).

Stereotaktik radyocerrahinin (SRC) en son uygulama şekli olan Gamma-Knife radyocerrahi (Gamma-Knife surgery, GKS), açık cerrahiye alternatif olarak tek seferde yüksek doz radyasyonun stereotaktik olarak hedefe gönderildiği tedavi yöntemidir (2). GKS'ye "cerrahi" adının verilmesi, cerrahi prosedürler gibi tek seans radyoterapi ile tedavi sonuçları vermesi nedeniyledir. Işınlardan, etraf normal dokuya minimal etki yaparak hedef lezyona ulaşmasını sağlayan SRC, SSS tümörleri, vasküler malformasyonları, trigeminal nevralji gibi patolojik durumlarda giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır. GKS, diğer radyoterapi tipleri gibi tümör hücrelerinin DNA'larını hasarlayarak, yeniden büyümelerini ve çoğalmalarını önlerken, arteriovenöz malformasyonlarda (AVM) kan damarlarının kapanmasını sağlar (31).

GKS tedavisinin basamakları şöyledir: 1) Tedavi başlığı, hastanın kafasına yerleştirilir. Bu başlık, aynı zamanda gamma-ışın demetlerinin tam hedefe kitlenmesi için rehberlik yapar. 2) Başlık yerleştirildikten sonra, lezyonun lokalizasyonunu belirlemek için bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışılır. 3) Tıbbi fizik mühendisi ile birlikte radyasyon dozu ve koordinatları planlanır. 4) Radyasyon tedavisinin uygulanmasına, üzerinde ışın demetlerinin hedefe odaklanmasını sağlayan

yüzlerce delik olan bir kaskın başlığın üzerine yerleştirilmesinden sonra başlanır. Tedavi süresi lezyonun tipine, büyüklüğüne ve yerine bağlı olarak birkaç dakika ile birkaç saat arasında olabilirken, genellikle tek seans yeterli olmaktadır.

GKS, bir takım çalışmasıyla uygulanabilen bir prosedür olup; bu takım içerisinde, beyin cerrahı, radyasyon onkoloğu, nöroradyolog, tıbbi fizik mühendisi ve deneyimli bir hemşire yer almalıdır.

1.2. Santral Sinir Sistemi Yapılanması ve Hücre Dinamikleri

Sinir sistemi, anatomik olarak beyin ve spinal kordun oluşturduğu santral sinir sistemi (SSS) ile kafatası ve vertebraların dışında bulunan periferik sinir sistemi (PSS) olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. SSS, kan-beyin bariyeri (KBB) sayesinde yabancı maddelerden oldukça korunaklı, kendine özgü mikroçevresi bulunan bir sistemdir. SSS parankiminde, 2 ana hücre tipi vardır: *nöronlar* ve destekçi *glial hücreler*. Radyosensitivitede belirleyici önemli bir özellik olan çoğalma yeteneği nöronlarda, doğumdan önce veya doğumdan kısa bir süre sonra ortadan kalkmaktayken; glial hücrelerde, gelişimin tamamlandığı dönemlerde bile mitotik faza geçebilme özelliği devam etmektedir. Nöronların bölünmesi, çoğunlukla doğumdan sonra dururken, bu hücrelerin post-natal en uzun süre çoğalmaya devam ettiği hayvan rat olup, bu süre doğumdan sonra 3 haftadır (33). Diğer hücre grubu olan destekçi glial hücreler arasında başlıca *astrositler* ve *oligodendroglialar* yer almaktadır. Astrositler, nöronların etrafındaki stromayı sağlayan ve doku tamiri ile skar formasyonundan sorumlu hücrelerdir (23). Oligodendroglialar ise miyelin kılıfı formasyonu ve devamlılığını

sağlar. Bunların dışında, SSS’de yeni tanımlanan ve SSS’nin makrofajları olduğu düşünülen *mikroglialar* da bulunmaktadır. Literatürdeki genel görüş, glial ve endotelyal hücrelerin erişkin yaşlarda da çoğalmaya devam ettiği yönündedir (33). Yetişkin dönemde de mitotik aktivitesini koruyan embriyonel gelişimin kalıntısı subependimal plaka, iyonize radyasyona akut hücresel yanıtın ölçülebildiği SSS’nin tek yapısıdır (34).

1.3. İyonize Radyasyonun Santral Sinir Sistemine Etkileri

Doğada doğal kaynaklar (kozmetik ışınlar, UV ışını, yer kabuğundaki radyoaktif maddeler vb.) ve insan yapımı (nükleer reaktörler, röntgen, tomografi, mamografi, radoterapi kaynakları vb.) kaynaklardan maruz kalınan radyasyondan kaçınmak mümkün olmamaktadır. Doza ve süreye bağlı farklı etkiler oluşturduğu bilinen radyasyonun, vücudun farklı yerlerinde etki kapasitesi de farklı olmaktadır (22). Önceleri radyasyonun bölünmeyen SSS hücrelerini etkilemediği düşünülürken, son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, bazı SSS hücre tiplerinde hasar geliştirebildiğini göstermiştir (25). Radyasyonun santral sinir sistemi üzerindeki etkileri, 1930’larda maymun ve köpek beyinlerinde yapılan deneylerle ortaya konmaya başlamıştır (22,35,36). Bu çalışmalarda radyoterapiye (RT) bağlı serebral demiyelinizasyon, atrofi, nöronal apoptozis ve nekroz olduğu gösterilmiştir (37,38).

Radyasyonun SSS’e etkileri doza, maruz kalınan süreye ve doku hassasiyetine bağlı olup; radyasyon hasarı fokal RT’de (brakiterapi, stereotaktik radyocerrahi) harici RT’ye (EBRT) göre daha fazla ortaya çıkmaktadır (3,25,39).

Radyasyon nekrozu, en sık yüksek doz SRC veya brakiterapi sonrası görülmektedir (25).

RT'nin SSS'deki etkilerinin üç klinik fazı bulunmaktadır: akut, subakut ve geç dönem etki (25,40,41).

1.3.1. Akut Etki

RT'nin SSS'ye ait hücresel akut etkileri, subepandimal plakadaki hücreler üzerinde görülmekte olup, subepandimal plakanın bulunmaması nedeniyle spinal kordta görülmeyen tek hasar tipidir (34). RT sırasında saatler veya günler içerisinde meydana gelen ve genellikle geçici olan akut etkilerin klinik özellikleri arasında, baş ağrısı, bulantı/kusma, ateş ve yeni/ilerleyici fokal defisitler yer almaktadır (25). Hubbard ve Hopwell'in yaptığı çalışmada (34), genç erişkin ratlarda 8 Gy tek doz ışınlama sonrasında 2 hafta içerisinde subepandimal plakadaki hücre popülasyonunda %30 azalma olduğu; 39-52 hafta sonra tekrar normale geldiği ortaya konmuştur. Bu çalışmada, glial kök hücre popülasyonunda oluşan akut hücresel değişikliklerle geç dönemdeki beyaz cevher nekrozu arasında bir korelasyon olduğu öne sürülmektedir.

1.3.2. Subakut Etki

Subakut etki, RT'yi takiben ilk 6 ayda yine geçici olarak görülür; ancak akut etkiye göre daha uzun süreli ve daha ciddi boyutlarda olabilir. Bu etkiler arasında en önemlisi, RT'nin geçici vasküler ve glial etkilerine bağlı oluşan, MRG'de geçici artmış kontrast tutulumu ve ödem ile karakterize psödoprogresyon fenomenidir. Psödoprogresyonun mekanizmasının, RT'ye gösterilen aşırı doku cevabı olduğu düşünülmektedir. Subakut klinik semptomlar, RT'yi takiben birkaç ay içerisinde gelişir ve aralarında halsizlik/letarji, bilinç bulanıklığı, yeni veya kötüleşen nörolojik fokal defisit yer alır. Subakut nörolojik semptomların diğer bir nedeninin, geçici demiyelinizasyon olduğu iddia edilmektedir (25).

1.3.3. Geç Dönem Etki

Geç dönem etkiler, RT sonrası birkaç aydan yıllar sonrasına kadar gelişebilen ve ağır sekillere yol açabilmesi nedeniyle en çok korkulan etkilerdir (25). Bu etkiler içerisinde en önemlisi, radyonekroz (RN) olup, RT'den 4-6 ay kadar süre sonra ortaya çıkmaktadır ve beyinde beyaz cevheri tutma eğilimindedir (35,36). Radyografik olarak görülebilen radyonekroz hastaların %46'sında, semptomatik radyonekroz ise %14'ünde görülebilmektedir (42).

Nekrotik lezyonlar, primer glial hasarlanma veya primer vasküler hasarlanma sonucu oluşabilir (43). Beyinde RT'ye bağlı vasküler hasarlar arasında, özellikle çocuklarda vasküler darlıklar, moyamoya, anevrizma, mineralize mikroanjiopati ve vasküler malformasyonlar gibi gecikmiş vasküler toksisiteler yer almaktadır (44).

Nörolojik semptomlar nekrotik lezyonun yerleşimine ve boyutuna göre farklılık gösterebilir. Radyonekroza bağlı semptomlar arasında psikomotor yavaşlama, nöbet, sensoriyel ve motor defisit, konuşma bozukluğu, hafıza bozuklukları ve dikkat eksikliği dengesizlik, değişken duygu durum, apati ve idrar inkontinansı yer alır (25,45).

1.4. SSS’de Radyasyon Hasarı

1.4.1. Patofizyoloji

RT’ye bağlı yan etkilerin patofizyolojik mekanizmaları, henüz tüm açıklığıyla aydınlatılamamıştır (1,46). Mevcut bilgilere göre radyoaktif partiküller, canlı dokuya veya hücrelere nüfuz edebilir ve biyolojik materyale enerji transferi yapabilir. Absorbe olan iyonize radyasyon, kimyasal bağları kırar ve su da dahil olmak üzere, DNA, membran lipidleri ve protein gibi farklı atom ve molekülleri iyonlaştırarak kimyasal çatısını yıkar (41). Radyasyonun bu şekildeki direkt enerji transferi dışında, serbest radikaller yoluyla indirekt enerji transferi de radyasyon hasarında önemlidir. Bu yollarla suyun ve diğer moleküllerin hidroksil radikaline parçalanması, canlı sistemlerde radyasyon hasarının oluşumunda etkilidir (25,47).

Radyasyona bağlı geri dönüşümlü ve dönüşümsüz hücre hasarlarının tümünde plasma membranı, hücreler arası bağlantılar, nükleer membran, golgi-kompleksi, mitokondri, endoplasmik retikulum, lizozomlar, sitoskeletal sistem gibi hücre organellerinde yapısal ve fonksiyonel bazı değişiklikler oluşur (41). Mitokondrial şişme, endoplasmik retikulumun şişmesi ve içeriğinin boşalması,

golgi kompleksin vakuolizasyonu, lizozomal rüptür, sitoskeletal sistemin dağılması, nükleer laminanın şişmesi ve çözülmesi ile plasma membranında kırılmalar görülmesi, nekrotik sürecin morfolojik özellikleridir (48,49).

Çeşitli deneysel çalışmalarda radyasyonun geç dönem etkilerinin, primer glial hasar ve primer vasküler hasar olmak üzere başlıca iki mekanizmayla oluşabileceği düşünülmüştür (44,50). Hangi tip hasarın oluşacağı radyasyon dozuna bağlı olup, hem vasküler hem de glial değişiklikler SSS'de geç dönem radyasyon hasarı oluşumunda önemlidir. Bununla birlikte vasküler değişiklikler, nöroglial değişikliklere göre daha düşük dozda fakat daha uzun sürede oluşmaktadır (22,43).

Radyasyon nekrozu patogenezinin temelinde, glial hücre hasarı yanında mikrovasküler radyasyon hasarı ve buna bağlı hipoksi yer almaktadır (51,52). Serebral radyasyon nekrozunun histolojik bulguları arasında damarların fibrinoid nekrozu, inflamasyon, endotelyal proliferasyon, vasküler hiyalinizasyon, tromboz ve telenjiyektazi yer almaktadır (25,52). Buna demiyelinizasyon ve gliosis alanları eşlik edebilir.

1.4.2. Anjiogenez

GKS'de hedef lezyon tahrip edici dozda radyasyon alırken, etraf normal dokuda küçük bir alan olsa da yüksek doza maruz kalmaktadır. Bu durum, radyocerrahinin en sık karşılaşılan komplikasyonu olan normal doku hasarına ve ödeme yol açmaktadır (1,3). GKS sonrası beyin ödemi oluşumunun mekanizması tam olarak ortaya konamamışsa da, patolojik anjiogenez ile yakından ilişkili

olduğu düşünülmektedir (1). SSS’de radyocerrahiye bağlı vasküler permeabilitede değişikliklerle sonuçlanan endotelyal hücrelerde şişme, damarların genişlemesi, basal membranda kalınlaşma gibi vasküler bozukluklar sıkça gözlenmektedir (46,53). Işın sonrası geç dönem etkilerin başlangıç evrelerinde, hücre yapısında irreversible değişiklikler olmadan önce beyin kapiller permeabilitesinde değişiklik olması, beyaz cevher hasarının kan-beyin bariyerinde (KBB) bozulmaya bağlı olduğunu düşündürmektedir (46,54).

İyonize radyasyon, hipoksi-indüklenebilir-faktör 1-alfa (Hif-1 α) ilişkili yolakla vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırmaktadır (55). Anjiogeneizde etkili olan büyüme faktörlerinden biri olan ve vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinen VEGF, radyasyona yanıt olarak endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve su ile büyük moleküler ağırlıklı proteinler için damar geçirgenliğini artırır. VEGF, biyolojik etkilerini iki tirozin kinaz reseptörü, VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir (3,56). Gelişmekte olan SSS’de VEGF yeni damar oluşumu için kritik role sahipken, anjiogenezi tamamlamış erişkin SSS’de düzeyi azalmaktadır (57). Metabolik ihtiyacın arttığı patolojik durumlarda (tümör, iskemi, travmatik beyin hasarı veya radyasyon hasarı), VEGF düzeyi artmaktadır (2,3,54,58,59). GKS sonrası SSS’de VEGF düzeyinin zamana bağımlı olarak değişiklik gösterdiği, buna göre ışınlanan bölgelerde 8 haftada aşamalı olarak yükselerek, 16 haftada maksimum düzeye ulaştığı, 20 hafta sonrasında azalmaya başladığı gösterilmiştir (2). VEGF’in erken dönem değişiklikleri konvansiyonel radyoterapi ile stereotaktik radyocerrahide benzer olmakla birlikte, SRC’yi takiben VEGF artışı daha uzun süreli olmaktadır.

SRC'ye bağlı geç dönem hasar, tedaviden aylar sonra çıkabilmektedir. VEGF'in sonradan azalmasının, gecikmiş hücre kaybı ve nekrozla ilişkili olduğu düşünülmüştür (2).

Sonuç olarak, radyasyon hasarı sonrası görülen geç dönem nekroz vedemde, patolojik anjiogenez ve vasküler permeabilite artışı etkili olmaktadır (2,7,40). GKS'yi takiben hasara cevap olarak görülen VEGF artışı, oluşan patolojik anjiogenezde ve permeabilite artışından sorumlu tutulabilir (2,7).

1.4.3. Tanı

Radyasyon hasarı tanısı, klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak konabilir. İlginç olarak klinik semptomlar, her zaman radyolojik bulgularıyla korelasyon göstermeyebilir. Hiçbir klinik bulgusu olmayabileceği gibi, bilişsel düzeyde azalma, nöbet veya sensorimotor kayıplar görülebilir (40).

Radyolojik olarak en efektif tanı yöntemi Magnetik Resonans Görüntüleme (MRG) olup, T1, T2, postkontrast T1, FLAIR, perfüzyon- ve diffüzyon-ağırlıklı sekanslar kullanılabilir. Bunun dışındaki non-invaziv görüntülemeler olarak MR-spektroskopi (MRS) pozitron emisyon tomografi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (single photon emission computerized tomography, SPECT) radyonekrozu tümör progresyonu/nksnden ayırt etmede kullanılabilir (7,40,60).

Radyasyon nekrozu, MRG'dazellikle T2-ağırlıklı ve FLAIR sekanslarda belirgin olan artmış sinyal intensitesi olarak görülür. RN'nin patofiyolojisinde

endotelial hücre hasarının olması nedeniyle, KBB'nin bozulduğunu işaret eden kontrast tutulumunun ve ödem olması şaşırtıcı değildir (40,50). Bu yüzden RN, MRG'da gliomlara veya metastazlara benzer görünümde olabilir (50). RN, MRG'de iki tip paternde görülebilir: "İsviçre peyniri" ve "sabun köpüğü" paterni. İlk patern, beyaz cevherin ve ilişkili korteksin diffüz nekrozuna bağlı etkilenen korteks sınırlarında ve beyaz cevherde diffüz kontrast tutulumuyla karakterizedir. "Sabun köpüğü" paterni ise, daha küçük heterojen kontrastlanan nekrotik odağa sahip lezyonlardaki görünümüdür (40,50).

Radyonekrozun kesin tanısı, dokunun histopatolojik incelemesiyle konur. Patolojik incelemelerde RN'un ana özellikleri, beyaz cevher nekrozu, kan damarlarının duvarlarında fibrinoid nekroz ve telengiektazidir (40).

1.4.4. Tedavi

Radyoterapinin akut etkileri, genellikle tedavi gerektirmeden düzelmektedir. Subakut etkiler arasındaki psödoprogresyonun klinik semptomlara yol açması durumunda, steroid veya cerrahi rezeksiyonu içeren tedavilere ihtiyaç duyulabilir. Steroidler, psödoprogresyonun kitle etkisini azaltabilirken, nadiren cerrahi rezeksiyon gerekir.

Geç dönem etkilerinden radyasyon nekrozunda, cerrahi rezeksiyonla hastalarda fayda sağlayabilmekte; ancak lezyon rezeksiyona uygun değilse veya tekrar ediyorsa ek tedavi gerektirmektedir. Vazojenik ödem ve kitle etkisine yönelik steroid tedavisi fayda göstermektedir. Ancak steroidin uzun süreli

kullanımının doğurduğu yan etkiler (steroid miyopatisi, glukoz intoleransı, osteopeni gibi), tedavi etkinliğini kısıtlamaktadır (40). Ayrıca, vitamin E, pentoksifilin, antikoagulan tedavi, interstisyel laser termal tedavi ve hiperbarik oksijen de radyasyon yan etkilerinin tedavisinde denenmiş, ancak geniş kabul gören bir tedavi şeması oluşturulamamıştır (5-7,40). Günümüzde radyonekrozun en etkin medikal tedavisi olarak, vasküler endotelial büyüme faktörüne (vascular endothelial growth factor – VEGF) karşı monoklonal antikör olan bevacizumab görünmektedir (61).

1.4.5. Bevacizumab Nedir?

Bevacizumab (Altuzan® veya Avastin®), 2004'te kanser tedavisinde kullanımı için Birleşmiş Milletler Gıda ve İlaç Kurulu (FDA) onayı verilen, ilk VEGF-A inhibitörü monoklonal bir antikördür. Bevacizumabın yarılanma ömrü ortalama 20 gün (11-50 gün aralığı) olup, VEGF reseptör aktivasyonunu ve sinyalizasyon kaskadını önlemektedir (4,62).

Çeşitli çalışmalarda, bevacizumabın standart kemoterapi protokolüne eklendiğinde radyografik olarak radyonekroz hacmini, kontrastlanma ve ödem paternini azaltarak %48-79 aralığında küçülttüğü, toplam ve progresyonsuz sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (7,9,61-63). Bu değişiklikler, çoğunlukla bevacizumabın anti-VEGF özelliğiyle açıklanmaktadır. Damarsal geçirgenliği artırdığı bilinen VEGF'in blokajının, geçirgenliği ve dolayısıyla ödemi azaltacağı savunulmaktadır (7).

Bevacizumab, hümanize bir monoklonal antikor olmakla birlikte tamamen insana ait olmaması nedeniyle uygulanmasıyla ilgili en önemli komplikasyonlardan biri infüzyonla ilişkili hipersensitivite reaksiyonu (HSR) olmaktadır. Bevacizumabın ilk denendiği çalışmalarda, bu komplikasyonun önlenmesi amacıyla ilk ilaç infüzyonunun 90 dakikada, ikinci infüzyonun 60 dakikada, tolere ediyorsa geri kalan dozların 30 dakika sürelerde yapılması öneriliyordu (62). Daha sonra 2006'da Reidy ve ark. (62), yaptıkları çalışmada 30 dk'da 15 mg/kg, yani 0.5mg/kg/dk bevacizumab infüzyon hızının güvenli olduğunu raporlamışlardır. 3 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozda bevacizumabın 2 haftada bir uygulandığı faz I/faz II çalışma, optimal dozun 2 haftada bir 10 mg/kg olduğu ve toksisitesinin kabul edilebilir olduğunu ortaya koymuştur (64).

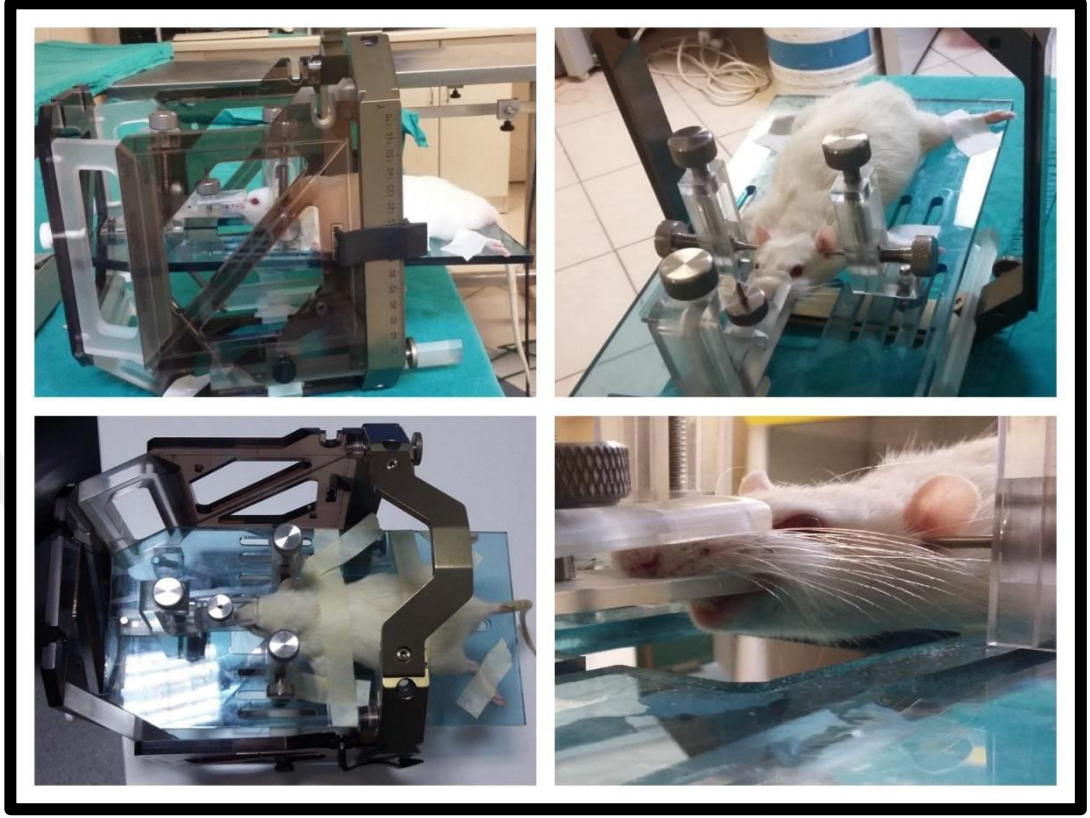
Bununla birlikte, bevacizumabın kullanım protokolü ile ilgili çalışmalar yeni yapılmakta olup, farklı kullanım protokollerinin denenmesine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, iyonize radyasyonun beyin dokusu üzerine yaptığı hasarın azaltılmasında bevacizumabın etkinliğini radyolojik ve histopatolojik olarak incelemeyi ve bevacizumabın profilaktik ve geç kullanımı arasındaki farklılığı ortaya koymayı amaçladık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

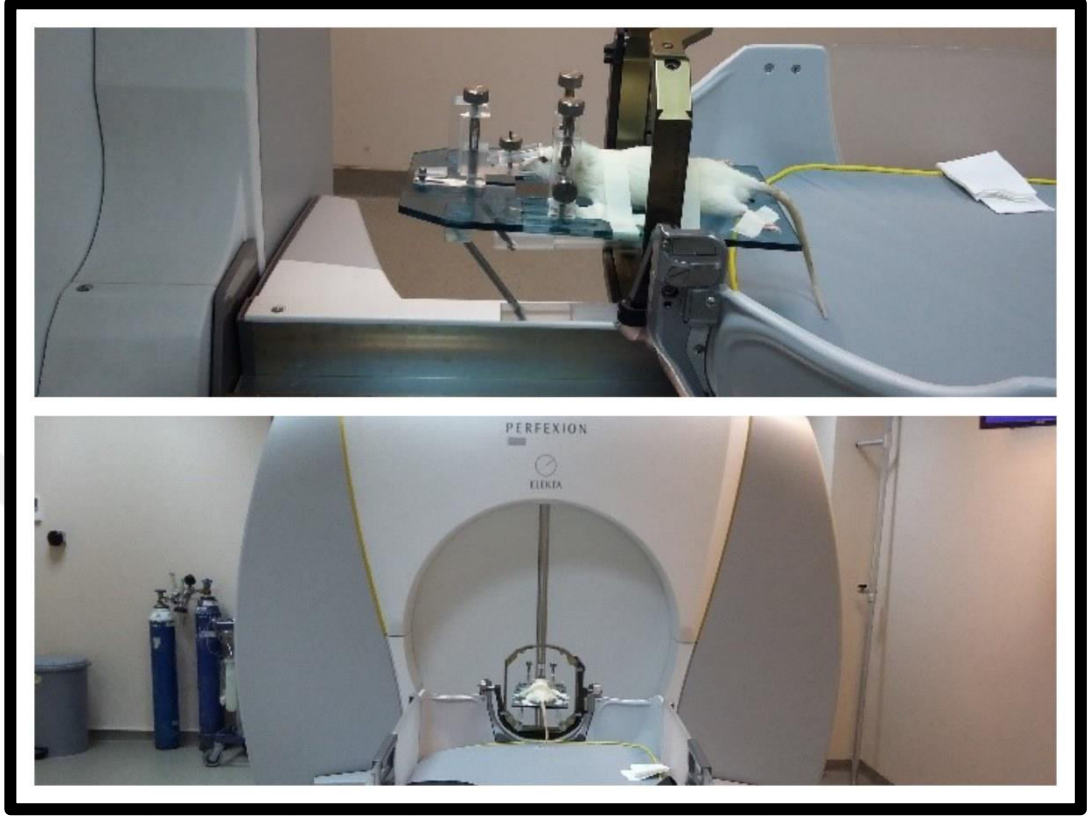
2.1. Deney Protokolü

Çalışmayla ilgili Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan etik kurulu onayı (G.Ü.ET-16.023 kod numaralı) alındıktan sonra deney, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde (GÜDAM) yapıldı. Toplam 54 adet erişkin erkek Wistar sıçanı (150-300g), standart yem ve su ile beslenerek, standart sıcaklıkta, 12 saatlik aydınlık-karanlık periodlar altında 90 gün takip edildi.

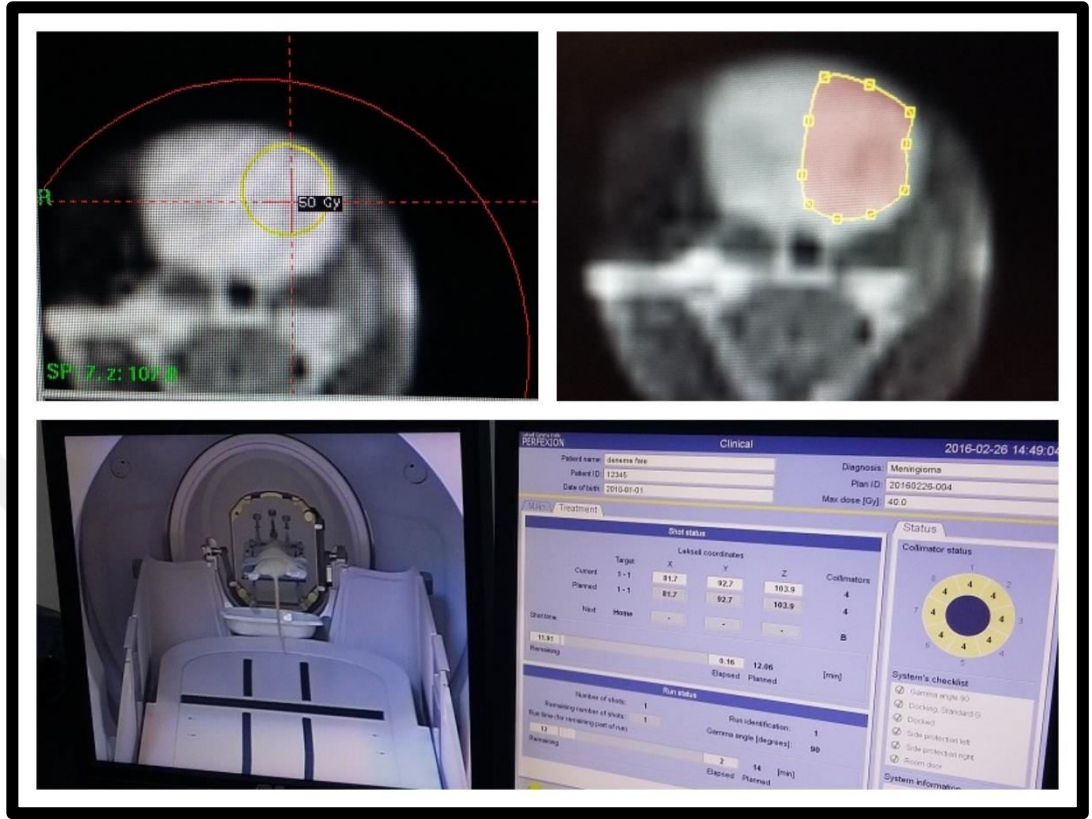
Sıçanlara kas içi 50mg/kg ketamine ve 5mg/kg ksilazin anestetik ajan enjeksiyonu yapıldıktan sonra, özel tasarım stereotaktik çerçeve içerisine yerleştirilerek (**Resim 1**), deney merkezinden önce 200 m uzaklıktaki magnetik rezonans görüntüleme (MRG) götürüldü. MRG çekildikten sonra, deney merkezinden 100 m uzaklıktaki Gamma-Knife Ünitesine (Elekta Gamma-Knife Perfexion) transfer edildi (**Resim 2**). Gamma-Knife Ünitesinde, sıçanların sağ serebral hemisferin frontotemporal bölgesini hedef alan planlama sonrasında, belirlenen koordinatlarda ve dozlarda, tek seansta, 4 mm kolimatörlük atışlarla iyonize radyasyon (gamma ışını) verildi (**Resim 3**). Leksell Gamma-Knife stereotaktik radyocerrahi (Gamma-Knife Surgery, GKS) yöntemiyle verilen radyasyon dozlarına ve deney süresine literatürdeki doz-süre ilişkisi göz önünde bulundurularak karar verilmiş olup; %50 izodozlar 50 Gy ve 100 Gy (maks. doz 100 ve 200 Gy), takip süresi 12 hafta olarak belirlendi.



Resim 1 Özel stereotaktik frame



Resim 2 Gazi Üniversitesi Gamma-Knife Ünitesi



Resim 3 Stereotaksi koordinatlarının planlaması

Sıçanların bir kısmına intraperitoneal olarak 10mg/kg bevacizumab (altuzan®) GKS ile aynı gün (profilaksi grubu), diğer kısmına ise GKS sonrası serebral nekroz olduğu radyolojik olarak görüldükten sonra (tedavi grubu) başlanarak haftada iki kez sıklıkla 12. haftaya kadar verilmiştir. “Sadece Tedavi grubu”nda bevacizumabın verilmeye başlanacağı tarih, deneyimizde herhangi bir sıçanda ilk nekrozun olduğu hafta göz önünde bulundurularak 3 hafta olarak belirlenmiştir. Ratlara verilen bevacizumab dozu ve sıklığı, literatürde yer alan rat deney çalışmalarında uygulanan ve etkin sonuç alınan doz şeması referans alınarak haftada iki kez sıklıkla 10 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. İlacın verilme

yolu, daha önceki rat çalışmalarında intraperitoneal yol kullanıldığından aynı yol tercih edilmiştir.

2.1.1. Deney Grupları

54 adet wistar sıçanı, GKS dozlarına ve bevacizumab protokollerine göre, her grupta altışar adet olmak üzere 9 eşit gruba ayrıldı (Tablo1).

1) GKS50/Profilaksi Grubu: 6 adet sıçan; anestezi aldıktan sonra stereotaktik çerçeve takıldı; pre-GKS MRG çekildikten sonra %50 izodoz 50 Gy (maks. doz 100 Gy) GKS yapıldı; 0. günden itibaren 12. haftaya kadar haftada iki kez intraperitoneal 10mg/kg/gün bevacizumab verildi; her hafta gruptan birer sıçana MRG çekildikten sonra 12. hafta içinde sakrifiye edilerek histopatolojik inceleme yapıldı.

2) GKS50/Tedavi Grubu: 6 adet sıçan; anestezi aldıktan sonra stereotaktik çerçeve takıldı; pre-GKS MRG çekildikten sonra %50 izodoz 50 Gy (maks. doz 100 Gy) GKS yapıldı; nekrozun oluştuğu radyolojik olarak (MRG’de) görülmesinden itibaren 12. haftaya kadar haftada iki kez intraperitoneal 10mg/kg/gün bevacizumab verildi; her hafta gruptan birer sıçana MRG çekildikten sonra 12. hafta içinde sakrifiye edilerek histopatolojik inceleme yapıldı.

3) GKS50/İlaçsız Grup (Sham Grubu-50): 6 adet sıçan; anestezi aldıktan sonra stereotaktik çerçeve takıldı; pre-GKS MRG çekildikten sonra %50 izodoz 50 Gy (maks. doz 100 Gy) GKS yapıldı; bevacizumab verilmeyerek,

yerine haftada iki kez intraperitoneal 0.1 ml serum fizyolojik verildi; her hafta gruptan birer sıçana MRG çekildikten sonra 12. hafta içinde sakrifiye edilerek histopatolojik inceleme yapıldı.

4) **GKS100/Profilaksi Grubu:** 6 adet sıçan; anestezi aldıktan sonra stereotaktik çerçeve takıldı, pre-GKS MRG çekildikten sonra %50 izodoz 100 Gy (maks. doz 200 Gy) GKS yapıldı; 0. günden itibaren 12. haftaya kadar haftada iki kez intraperitoneal 10 mg/kg/gün bevacizumab verildi; her hafta gruptan birer sıçana MRG çekildikten sonra 12. hafta içinde sakrifiye edilerek histopatolojik inceleme yapıldı.

5) **GKS100/Tedavi Grubu:** 6 adet sıçan; anestezi aldıktan sonra stereotaktik çerçeve takıldı; pre-GKS MRG çekildikten sonra %50 izodoz 100 Gy (maks. doz 200 Gy) GKS yapıldı; nekrozun oluştuğu radyolojik olarak (MRG) görülmesinden itibaren 12. haftaya kadar haftada iki kez intraperitoneal 10 mg/kg/gün bevacizumab verildi; her hafta gruptan birer sıçana MRG çekildikten sonra 12. hafta içinde sakrifiye edilerek histopatolojik inceleme yapıldı.

6) **GKS100/İlaçsız Grup (Sham Grubu-100):** 6 adet sıçan; anestezi aldıktan sonra stereotaktik çerçeve takıldı; pre-GKS MRG çekildikten sonra %50 izodoz 100 Gy (maks. doz 200 Gy) GKS yapıldı; bevacizumab verilmeyerek, yerine haftada iki kez intraperitoneal 0.1 ml serum fizyolojik verildi; her hafta gruptan birer sıçana MRG çekildikten sonra 12. hafta içinde sakrifiye edilerek histopatolojik inceleme yapıldı.

7) **Sadece Profilaksi Grubu:** 6 adet sıçan; anestezi aldıktan sonra stereotaktik çerçeve takıldı; MRG çekildi ancak GKS yapılmadı; 0. günden

itibaren 12. haftaya kadar haftada iki kez intraperitoneal 10 mg/kg/gün bevacizumab verildi; her hafta gruptan birer sıçana MRG çekildikten sonra 12. hafta içinde sakrifiye edilerek histopatolojik inceleme yapıldı.

8) **Sadece Tedavi Grubu:** 6 adet sıçan; anestezi aldıktan sonra stereotaktik çerçeve takıldı; MRG çekildi ancak GKS yapılmadı; 3. haftadan itibaren 12. haftaya kadar haftada iki kez intraperitoneal 10 mg/kg/gün bevacizumab verildi; her hafta gruptan birer sıçana MRG çekildikten sonra 12. hafta içinde sakrifiye edilerek histopatolojik inceleme yapıldı.

9) **Kontrol Grubu:** 6 adet sıçan; anestezi aldıktan sonra stereotaktik çerçeve takıldı; GKS yapılmadı; bevacizumab verilmeyerek, yerine haftada iki kez intraperitoneal 0.1 ml serum fizyolojik verildi; 12. haftada MRG çalışıldıktan sonra 12. hafta içinde sakrifiye edilerek histopatolojik inceleme yapıldı.

Tablo 1 Deney Grupları

Grup Adı (GKS: Gamma-Knife Surgery)	Rat Sayısı	Deney Süresi	Stereotaktik radyocerrahi %50 izodoz Gy (maks. doz Gy)	Bevacizumab Protokolü
GKS50/PROFİLAKSİ	6	12 hafta	%50 izodoz 50 Gy (maks. doz 100 Gy)	0. günden itibaren haftada iki kez 10mg/kg/gün
GKS50/TEDAVİ	6	12 hafta	%50 izodoz 50 Gy (maks. doz 100 Gy)	Nekroz oluşumundan itibaren haftada iki kez 10mg/kg/gün
GKS50/İLAÇSIZ (Sham-50)	6	12 hafta	%50 izodoz 50 Gy (maks. doz 100 Gy)	-
GKS100/PROFİLAKSİ	6	12 hafta	%50 izodoz 100 Gy (maks. doz 200 Gy)	0. günden itibaren haftada iki kez 10mg/kg/gün
GKS100/TEDAVİ	6	12 hafta	%50 izodoz 100 Gy (maks. doz 200 Gy)	Nekroz oluşumundan itibaren haftada iki kez 10mg/kg/gün
GKS100/İLAÇSIZ (Sham-100)	6	12 hafta	%50 izodoz 100 Gy (maks. doz 200 Gy)	-
SADECE PROFİLAKSİ	6	12 hafta	-	0. günden itibaren haftada iki kez 10mg/kg/gün
SADECE TEDAVİ	6	12 hafta	-	4. haftadan itibaren haftada iki kez 10mg/kg/gün
KONTROL	6	12 hafta	-	-
TOPLAM	54			

2.2. Fiziksel ve Nörolojik Muayene Takibi

Sıçanların 1, 4, 8 ve 12. haftalarda kilo takibi, davranış değişiklikleri, ekstremiteler hareketliliği ve denge durumları kaydedildi.

2.3. Radyolojik İnceleme

Her gruptan en az bir sıçana haftada en az bir defa anestezi altında MRG çalışılarak, gruplardaki serebral nekroz durumları takip edildi. MRG kapsamında T1-, T2-ağırlıklı ve FLAIR koronal ve sagittal sekanslar alındı (**Resim 4**).



Resim 4 Radyolojik inceleme hazırlığı

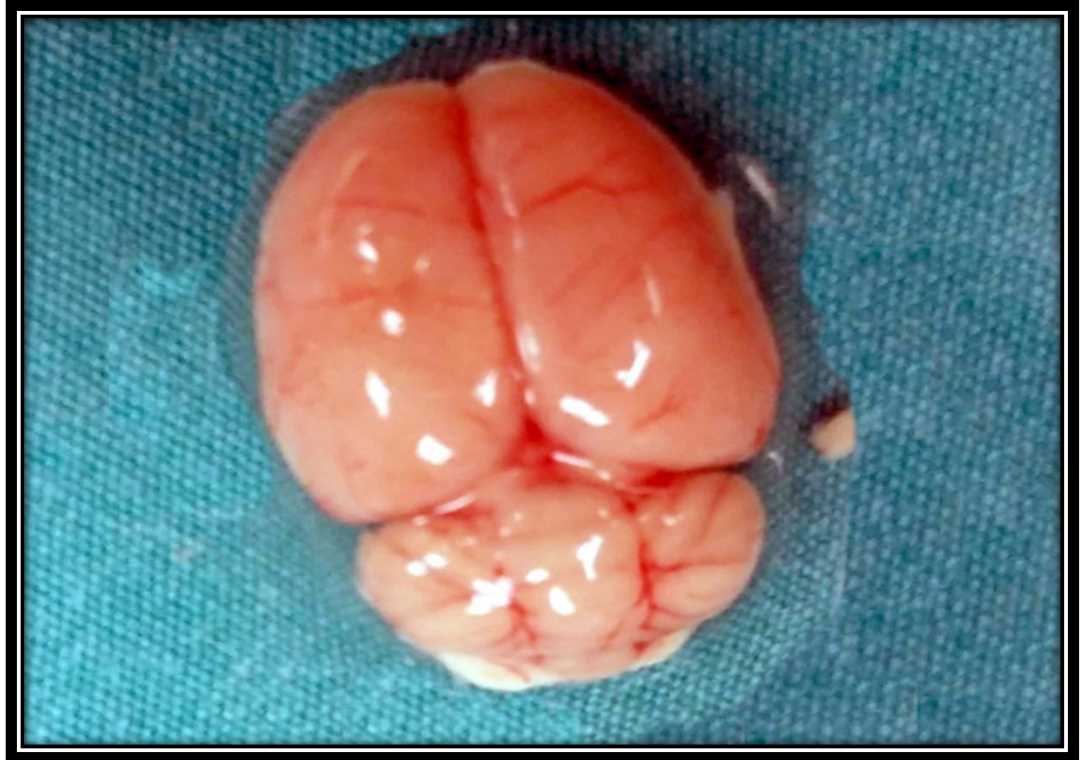
GKS'nin oluşturduğu nekrozun MRG bulguları, hiperintensite ve parankimal ödeme göre derecelendirilmiştir. MRG derecelendirmesi **Tablo 2**'de sunulmuştur.

Tablo 2 Nekroz ve ödemin MR da sınıflandırılması

Derece	MRG Bulguları
Grade 0	Normal
Grade 1	Silik hiperintensite, parankim seçiliyor
Grade 2	Orta hiperintensite, parankim zor seçiliyor
Grade 3	Belirgin hiperintensite, parankim seçilemiyor
Grade 4	Şiddetli hiperintensite, yaygın ödem, parankim seçilemiyor

2.4. Makroskopik Doku İncelemesi

12. haftada sakrifiye edilen ratların beyinleri dikkatlice kafatasından ayrılarak makroskopik olarak renk ve kıvam değişikliği kaydedildi (**Resim 5**).



Resim 5 Makroskopik inceleme, normal rat beyin dokusu

2.5. Histopatolojik ve İmmünokimyasal İnceleme

12. haftada sakrifiye edilen rat beyinlerinin, radyasyona maruz kalan sağ frontal lobu kesilerek alındı. 2 gün süresince formaldehit solüsyonunda tutulduktan sonra parafin 8 µm kalınlıkta koronal kesitlere alındı. Histopatolojik incelemeler, standard protokol ile Hematoxylin-Eosin boyası kullanılarak yapıldı. Parankimal doku kaybı, daha önce çeşitli çalışmalarda belirtilmiş nekroz bulguları olan nöron kaybı, glial hücrelerde azalma, konjesyon, ödem, vasküler telenjiyektazi ve hemoraji durumları göz önüne alınarak derecelendirildi (2, 74, 75, 76).

Bu sınıflamadaki parametreler ve her bir parametre için kullanılan puanlama **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

Tablo 3 Histopatolojik değerlendirme için kullanılan parametreler ve izlenen şiddete göre uygulanan puanlama

Parametre / Şiddet	Yok	Hafif	Belirgin	Şiddetli	Çok şiddetli
Nöron kaybı	0	1	2	-	-
Glial hc sayısında azalma	0	1	2	-	-
Konjesyon	0	1	2	3	4
Ödem	0	1	2	3	4
Vasküler telenjiyektazi	0	1	2	3	4
Hemoraji	0	1	2	3	4

Bakılan her bir preparat yukarıdaki parametrelere göre incelenmiş ve her bir hayvan için bir toplam puan elde edilerek bu toplam puana göre deneklerdeki doku hasarı **Tablo 4**'te belirtildiği şekilde sınıflandırılmıştır.

Tablo 4 Bakılan parametrelere göre elde edilen toplam puanların sınıflandırılması

Grade	Toplam Puan
Grade 0	0
Grade 1	1-5 Puan
Grade 2	6-10 puan
Grade 3	11-15 puan
Grade 4	16-19 puan
Grade 5	20 puan

2.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için ticari olarak satılan yazılım paketi (IBM Corp, Sürüm tarihi 2011, IBM SPSS Statistics for Windows, Versiyon 22.0, Armonk, NY) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, medyan, standart sapma, yüzde ve aralık olarak gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal Wallis Varyans analizi, ikili karşılaştırmalar için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. 0.05'in altındaki olasılık değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Fiziksel ve Nörolojik Muayene Bulguları

Hayvanların 45'inde deney sonunda kilo kaybı olmazken, 9 tanesinde deney sonunda kilo kaybı saptandı. Kilo kaybının olduğu hayvanlar: GKS50/Tedavi-05, GKS100/Profilaksi-02, GKS100/Profilaksi-04, GKS100/Tedavi-01, GKS100/Tedavi-02, GKS100/Tedavi-04, GKS100/İlaçsız-01, GKS100/İlaçsız-02, GKS/İlaçsız-06. Ayrıca, 5 tanesinde (GKS/Profilaksi-03, GKS100/Profilaksi-02, GKS100/Tedavi-01, GKS100/Tedavi-02, GKS100/İlaçsız-01) GKS sonrası nörolojik muayenede gerileme ve genel durum bozukluğu gelişmiş olup, deney bitiminden önce ölmüştür.

4.2. Makroskopik bulgular

GKS alan hayvanların beyin dokusunun makroskopik incelemesinde, sağ frontal lob lokalizasyonunda parankimal renk ve kıvam değişikliği gözlenmiştir **(Resim 6)**.



Resim 6 Sağ frontal lobta renk ve şekil değişikliğinin görüldüğü makroskopik bulgular.

4.3. Radyolojik ve Histopatolojik Bulgular

GKS alan hayvanların hepsinde sakrifiye edilmeden önce çalışılan T1- ve T2-ağırlıklı koronal ve sagittal MRG kesitlerinde, hiperintens olarak sağ frontotemporal bölgede parankimal doku kaybı ve ödem alanları görülmüştür. Sakrifikasyondan sonra nekroz bulguları histopatolojik olarak da gösterilmiştir.

4.3.1. Deney gruplarının MRG ve histopatolojik sonuçları

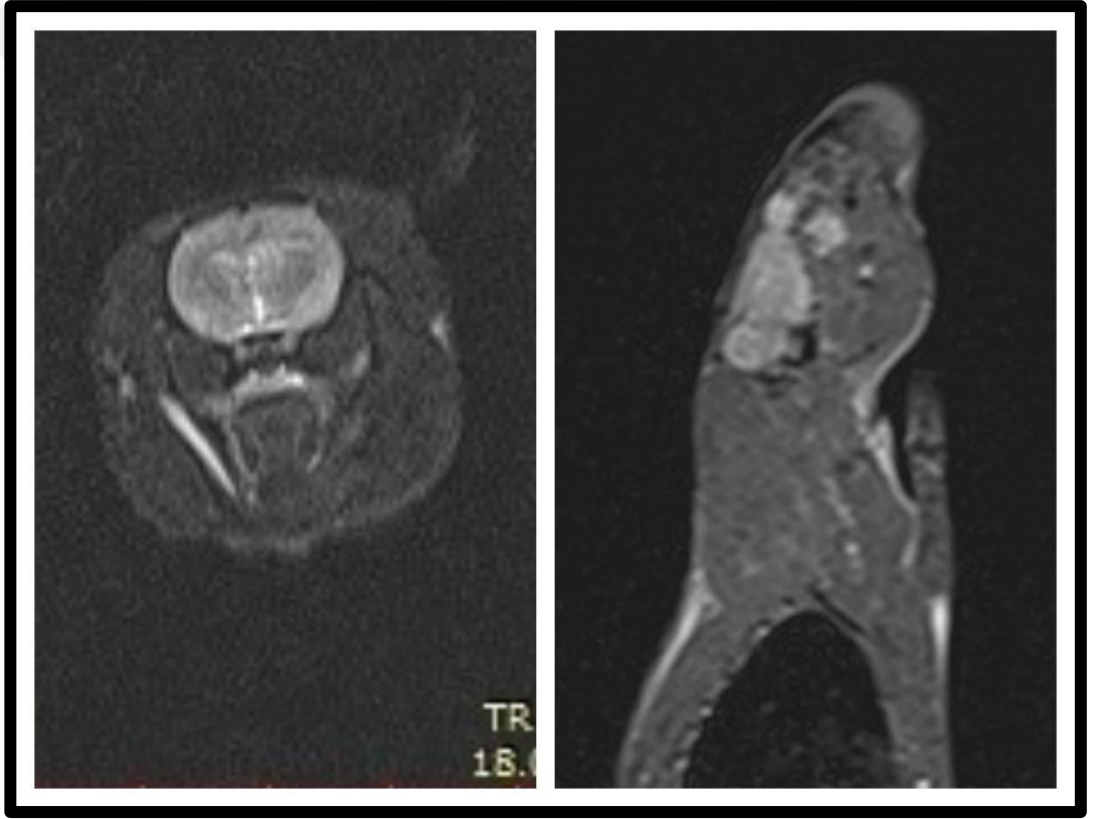
Deney hayvanlarının her birinin radyolojik ve histopatolojik bulguları **Tablo 5**'te verilmiştir.

Tablo 5 Deney gruplarındaki her bir hayvanın histopatolojik ve radyolojik sınıflaması

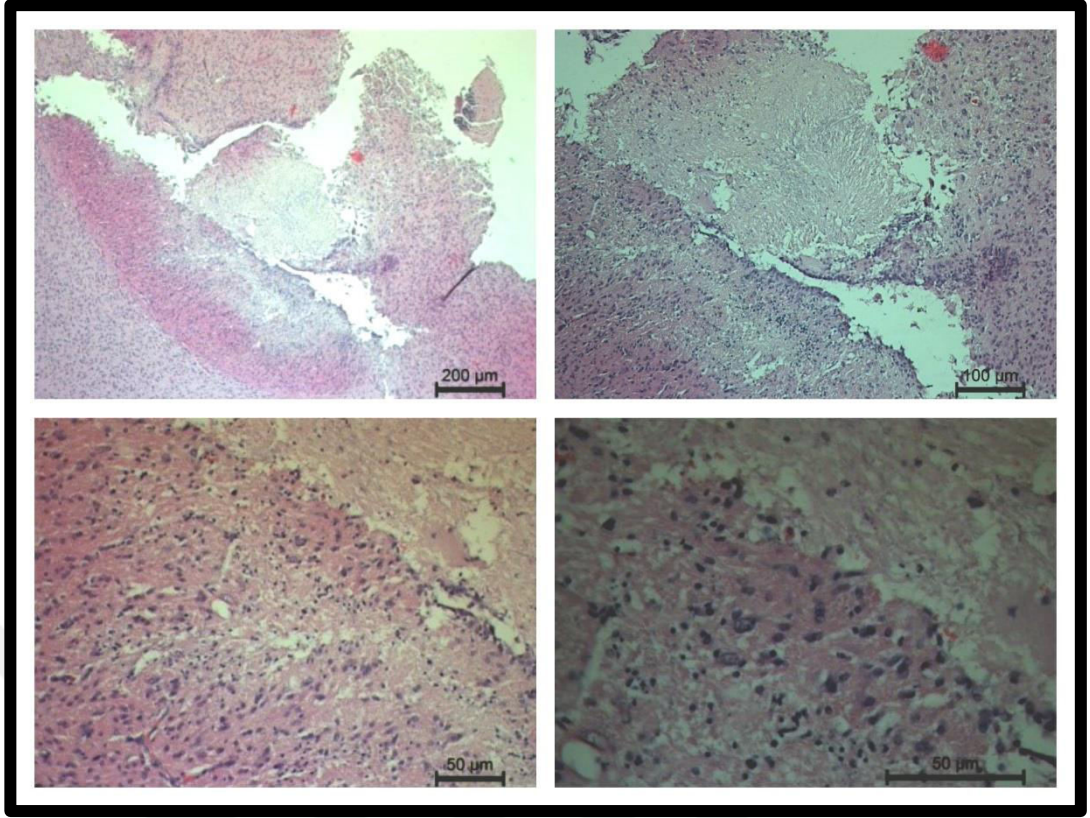
	Nöron kaybı	Glial hücrelerde azalma	Konjesyon	Ödem	Vasküler telenjiektazi	Hemoraji	Toplam histopatolojik puan	Histopatolojik Grade	MRG derecesi
K-1	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
K-2	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
K-3	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
K-4	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
K-5	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
K-6	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
GKS50/P-1	2	1	1	2	0	0	6	Grade 2	2
GKS50/P-2	2	1	1	1	1	0	6	Grade 2	1
GKS50/P-3	2	1	1	1	0	0	4	Grade 1	1
GKS50/P-4	2	2	1	1	1	1	8	Grade 2	1
GKS50/P-5	2	2	1	1	1	2	9	Grade 2	2
GKS50/P-6	2	1	2	2	1	1	9	Grade 2	1
GKS50/T-1	2	2	2	1	1	1	9	Grade 2	2
GKS50/T-2	2	1	1	1	0	1	6	Grade 2	2
GKS50/T-3	2	2	2	1	1	1	9	Grade 2	1
GKS50/T-4	2	2	2	1	1	1	9	Grade 2	1
GKS50/T-5	2	2	2	2	1	2	11	Grade 3	1
GKS50/T-6	2	2	2	1	1	2	10	Grade 2	1
GKS50/İ-1	2	2	2	2	1	2	11	Grade 3	2
GKS50/İ-2	2	2	1	2	0	2	9	Grade 2	1
GKS50/İ-3	2	2	3	3	1	2	13	Grade 3	1
GKS50/İ-4	2	2	3	3	2	2	14	Grade 3	1
GKS50/İ-5	2	2	2	2	1	1	10	Grade 2	1
GKS50/İ-6	2	1	2	3	0	1	9	Grade 2	1
GKS100/P-1	2	2	2	2	0	1	9	Grade 2	1
GKS100/P-2	2	2	2	2	0	1	9	Grade 2	4

GKS100/P-3	2	2	2	2	1	1	10	Grade 2	4
GKS100/P-4	2	2	2	1	1	0	8	Grade 2	2
GKS100/P-5	2	2	2	2	1	4	13	Grade 3	3
GKS100/P-6	2	1	2	2	2	0	9	Grade 2	2
GKS100/T-1	2	2	3	3	2	2	14	Grade 3	4
GKS100/T-2	2	2	4	4	2	1	15	Grade 3	3
GKS100/T-3	2	2	4	4	3	1	16	Grade 4	4
GKS100/T-4	2	2	3	3	2	0	12	Grade 3	3
GKS100/T-5	2	2	2	2	2	1	11	Grade 3	3
GKS100/T-6	2	2	3	3	2	2	14	Grade 3	4
GKS100/I-1	2	2	4	4	3	4	19	Grade 4	4
GKS100/I-2	2	2	3	3	1	1	12	Grade 3	3
GKS100/I-3	2	2	4	4	2	1	15	Grade 3	4
GKS100/I-4	2	2	4	4	3	3	18	Grade 4	3
GKS100/I-5	2	1	3	3	1	1	11	Grade 3	3
GKS100/I-6	2	2	2	2	2	3	13	Grade 3	3
SP-1	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
SP-2	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
SP-3	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
SP-4	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
SP-5	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
SP-6	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
ST-1	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
ST-2	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
ST-3	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
ST-4	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
ST-5	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0
ST-6	0	0	0	0	0	0	0	Grade 0	0

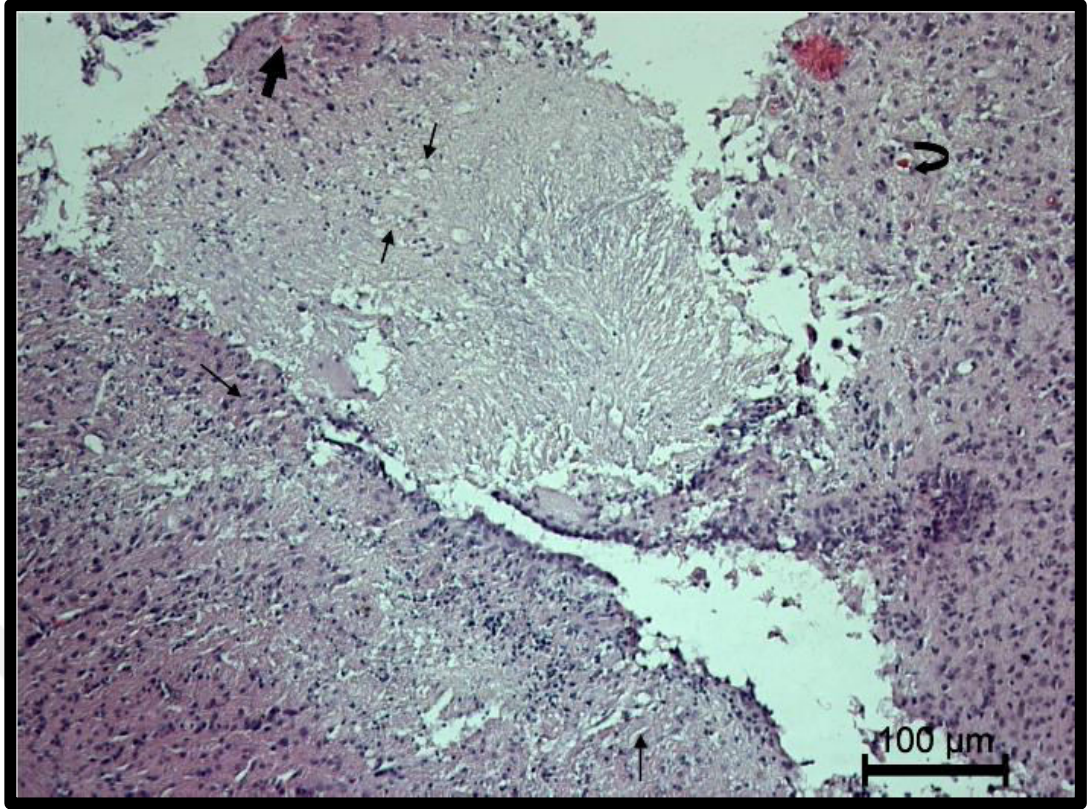
GKS50/Profilaksi grubunda, MRG’de ilk nekroz ve ödem görünümü, GKS’den 9 hafta sonra grade 1 olarak ortaya çıkmış, 12 hafta sonra GKS50/Profilaksi-01’de grade 2’ye ilerlemiş, grubun diğer hayvanlarında grade 1 olarak devam etmiştir (**Resim 7**). Dokuların H&E boyamasında ödem, nöron kaybı ve glia hücrelerinde azalma ile karakterize nekroz alanı gözlenmiştir. Nekroz alanı çevresindeki parankimde konjesyon ve hemoraji dikkati çekmiştir (**Resim 8 ve Resim 9**).



Resim 7 GKS50/Profilaksi. Sırasıyla T2-ağırlıklı koronal ve T2-space sagittal MRG. Grade 1 (silik hiperintensite, parankim seçiliyor) nekroz ve ödem görünümü.

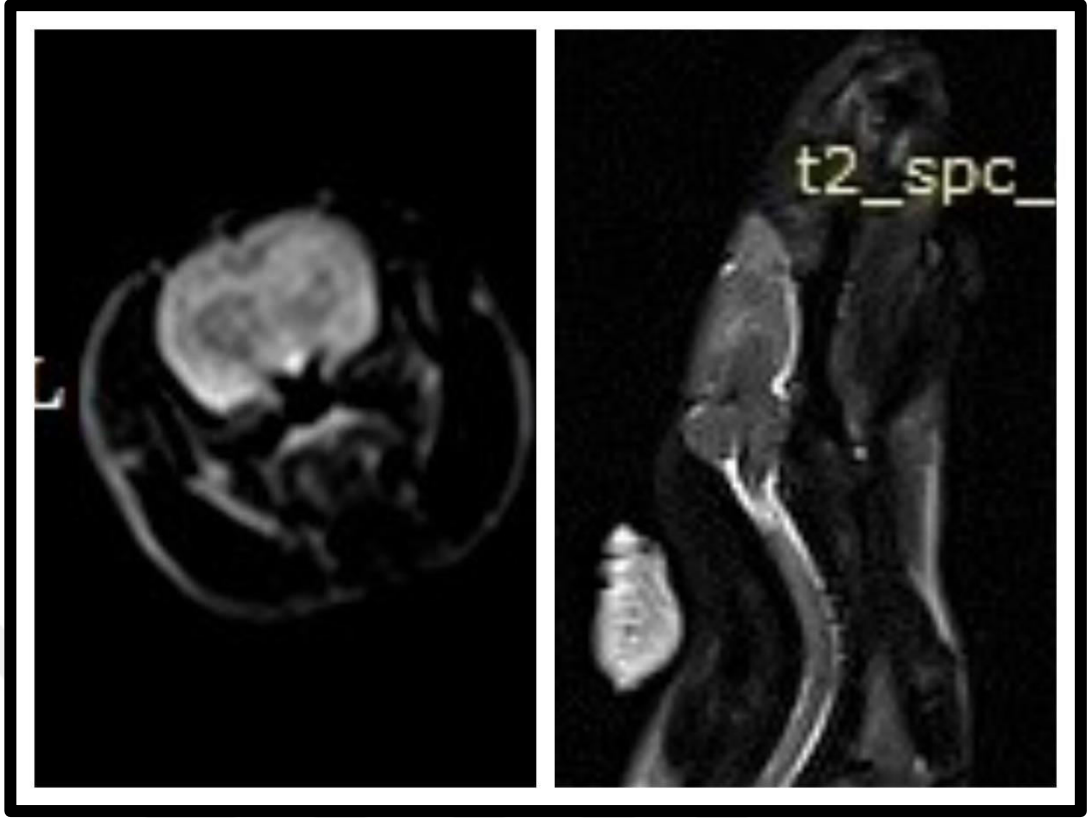


Resim 8 GKS50/Profilaksi. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyütme. Histopatoloji bulgularından toplam 8 puan (nöron kaybı: 2, glial hücrelerde azalma: 2, konjesyon: 1, ödem: 1, vasküler telenjiyektazi: 1, hemoraji: 1) alan grade 2 nekroz görüntüsü.

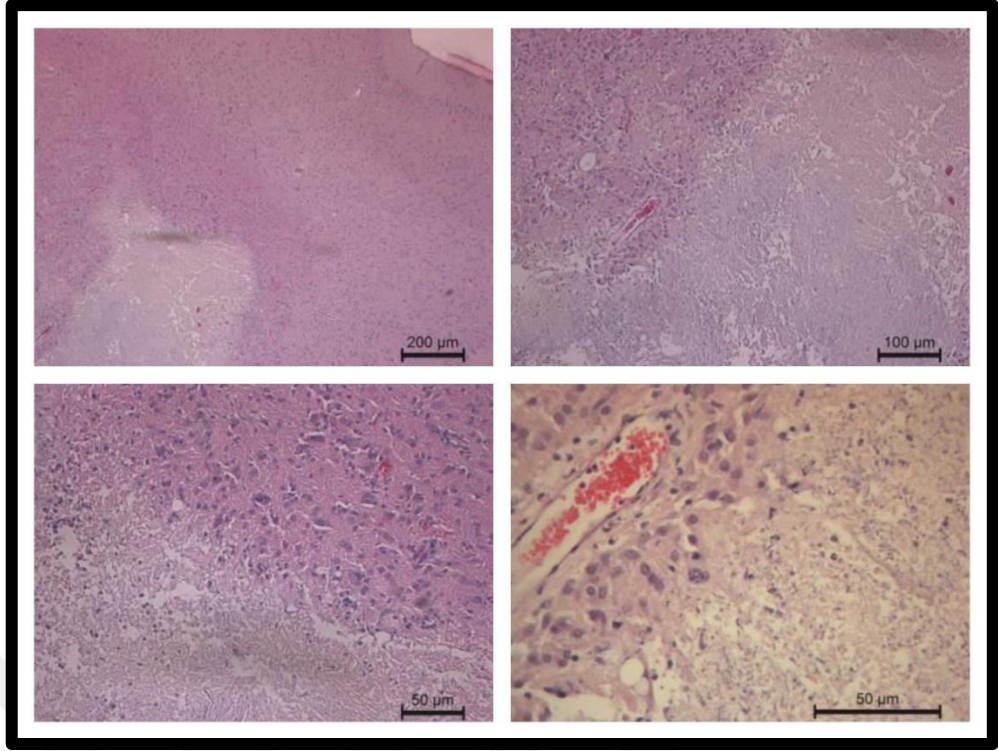


Resim 9 GKS50/Profilaksi, H&E X10. Histopatoloji bulgularından toplam 8 puan alan, grade 2 nekroz görüntüsü: nöron kaybı 2 puan (ince düz ok); glial hücrelerde azalma 2 puan (ince düz ok); konjesyon 1 puan, ödem 1 puan (kıvrımlı ok); vasküler telenjiyektazi 1 puan ve hemoraji 1 puan (kalın düz ok).

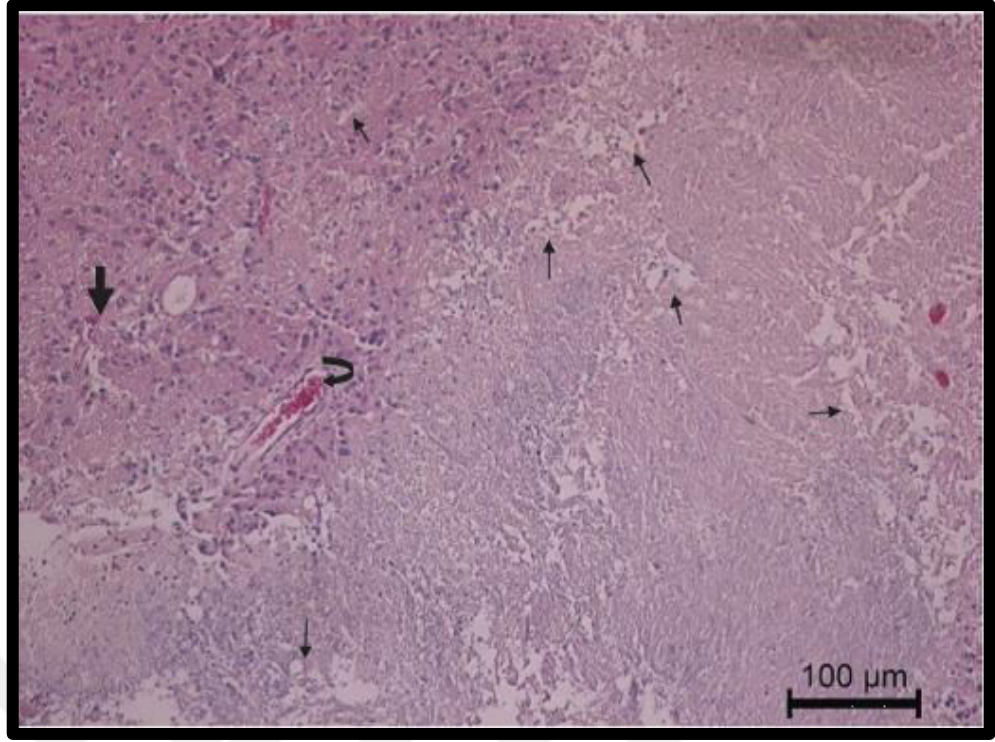
GKS50/Tedavi grubunda, MRG’de ilk nekroz ve ödem görünümü GKS’den 10 hafta sonra grade1-2 olarak ortaya çıkmış, 12 hafta sonra grade 1-2 olarak devam etmiştir (**Resim 10**). H&E boyamada, nekroz alanında parankimal doku kaybı, glia hücrelerinde azalma ve ödem izlenirken, nöron gözlenmemiştir. Nekroz alanı çevresindeki parankimde konjesyon, hemoraji, ödem gözlemlendi (**Resim 11** ve **Resim 12**).



Resim 10 GKS50/Tedavi. Sırasıyla T2-flair aksiyel ve T2-space sagittal MRG. Grade 2 (orta hiperintensite, parankim zor seçiliyor) nekroz ve ödem görünümü.

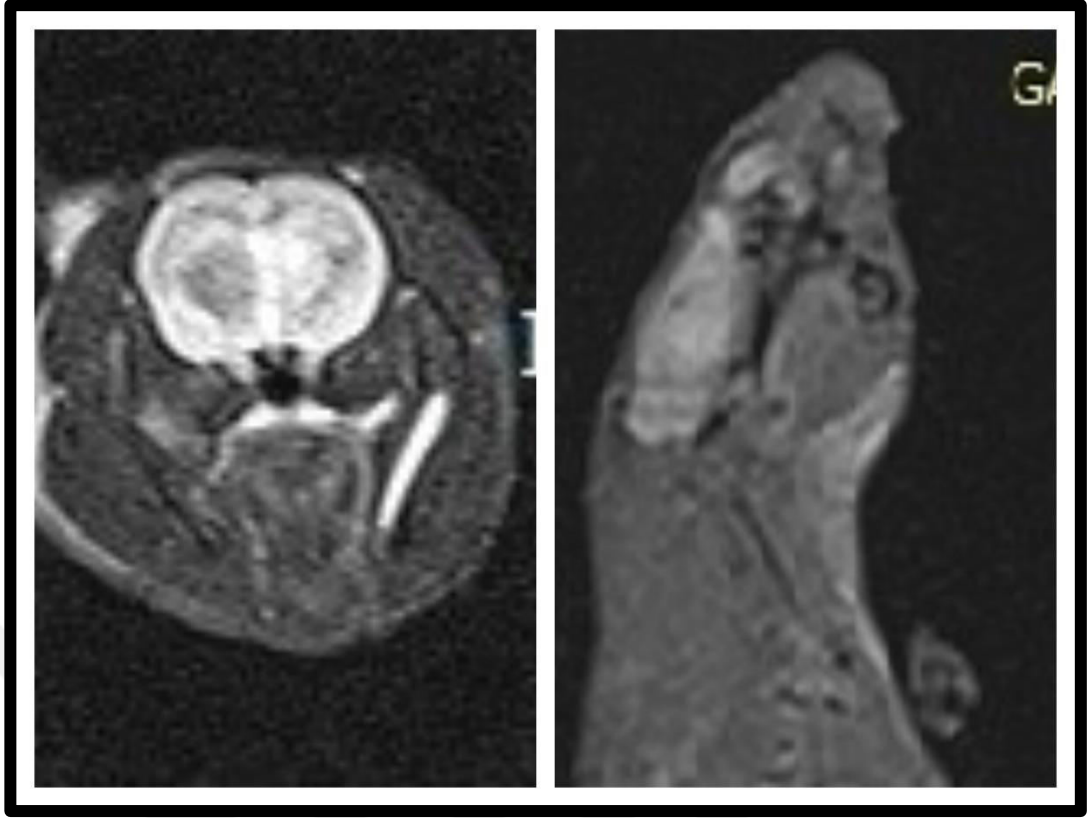


Resim 11 GKS50/Tedavi. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyütme. Histopatoloji bulgularından toplam 9 puan (nöron kaybı: 2, glial hücrelerde azalma: 2, konjesyon: 2, ödem: 1, vasküler telenjiyektazi: 1, hemoraji: 1) alan grade 2 nekroz görüntüsü.

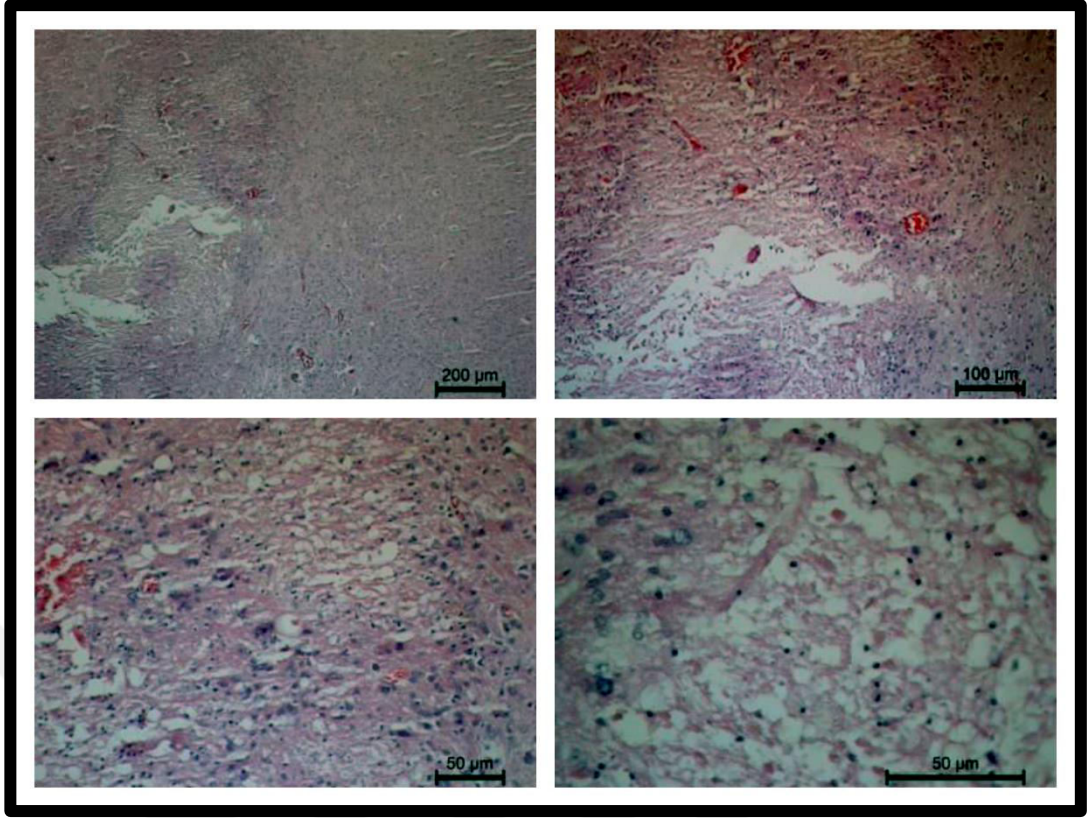


Resim 12 GKS50/Tedavi, H&E X10. Histopatoloji bulgularından toplam 9 puan alan, grade 2 nekroz görüntüsü: nöron kaybı 2 puan (ince düz ok); glial hücrelerde azalma 2 puan (ince düz ok); konjesyon 2 puan, ödem 1 puan (kıvrımlı ok); vasküler telenjiyektazi 1 puan ve hemoraji 1 puan (kalın düz ok).

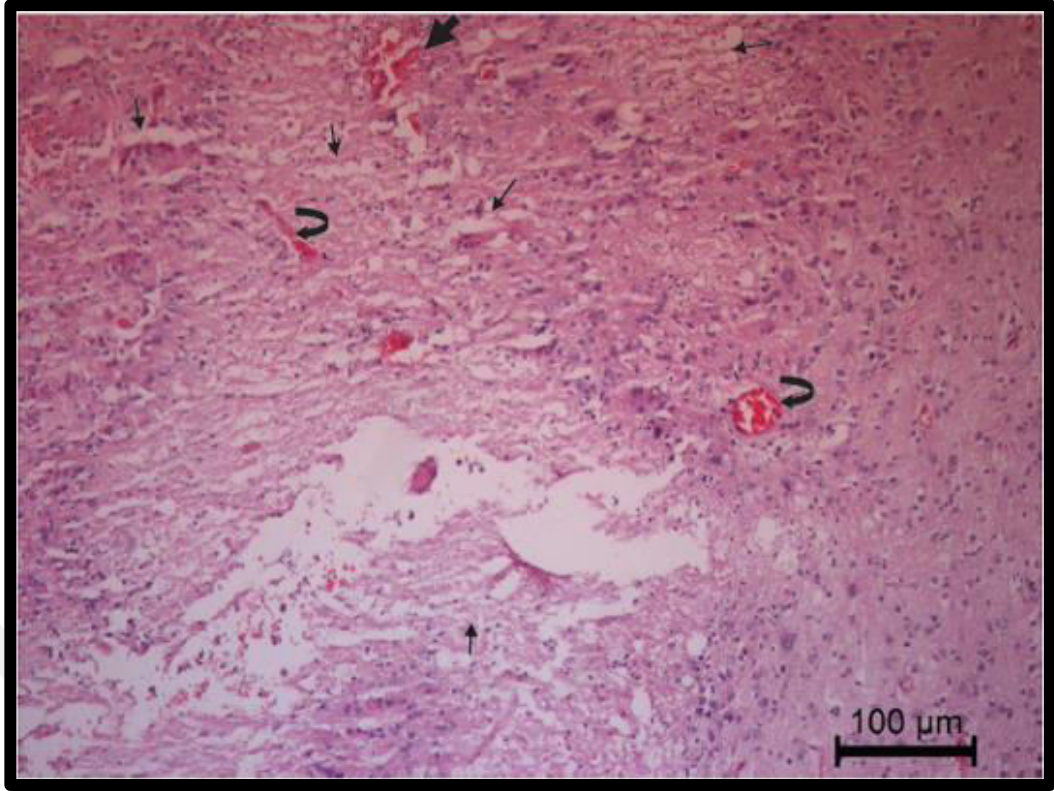
GKS50/İlaçsız grupta, MRG’de ilk nekroz ve ödem görünümü GKS’dan 9 hafta sonra grade 1 derecede görülmüş olup, 12 hafta sonra GKS50/İlaçsız-01’de grade 2’ye ilerlemiş, diğerlerinde grade 1 olarak devam etmiştir (**Resim 13**). H&E incelemesinde, nekroz alanında parankimal doku kaybı ve ödem, glia hücrelerinde azalma olduğu ve nöron bulunmadığı gözlemlendi. Nekroz alanı çevresindeki parankimde konjesyon, hemoraji, ödem gözlemlendi (**Resim 14** ve **Resim 15**).



Resim 13 GKS50/İlaçsız, sırasıyla T2-ağırlıklı koronal ve T2-space sagittal MRG. Grade 2 (orta hiperintensite, parankim zor seçiliyor) nekroz ve ödem görünümü.

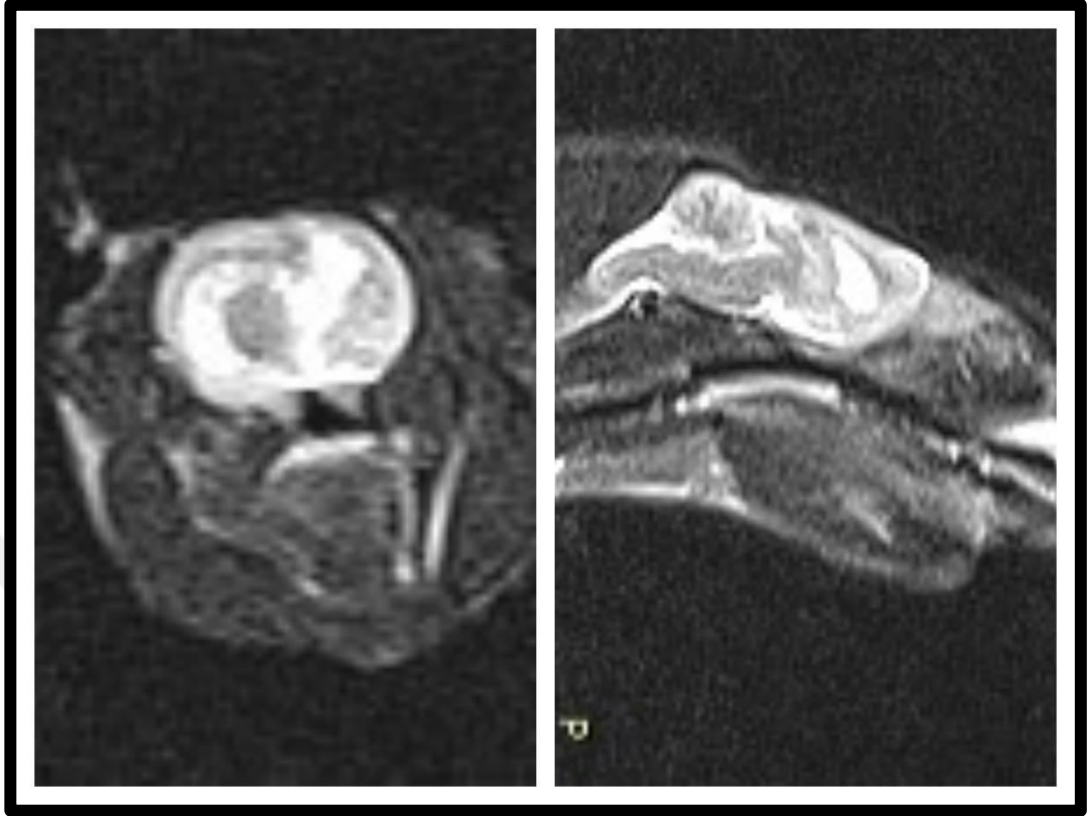


Resim 14 GKS50/İlaçsız. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyütmeler. Histopatoloji bulgularından toplam 9 puan (nöron kaybı: 2, glial hücrelerde azalma: 1, konjesyon: 2, ödem: 3, vasküler telenjiyektazi: 0, hemoraji: 1) alan grade 2 nekroz görüntüsü.

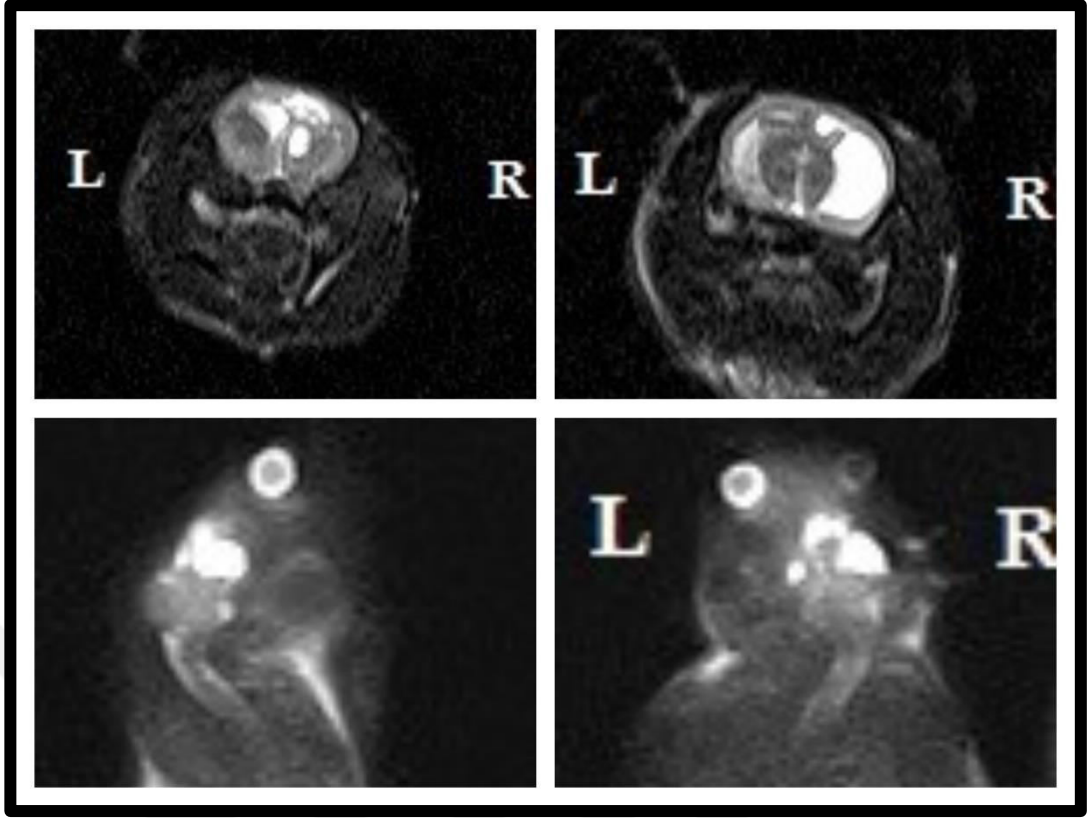


Resim 15 GKS50/İlaçsız, H&E X10. Histopatoloji bulgularından toplam 9 puan alan, grade 2 nekroz görüntüsü: nöron kaybı 2 puan (ince düz ok); glial hücrelerde azalma 1 puan (ince düz ok); konjesyon 2 puan, ödem 3 puan (kıvrımlı ok); vasküler telenjiyektazi 0 puan ve hemoraji 1 puan (kalın düz ok).

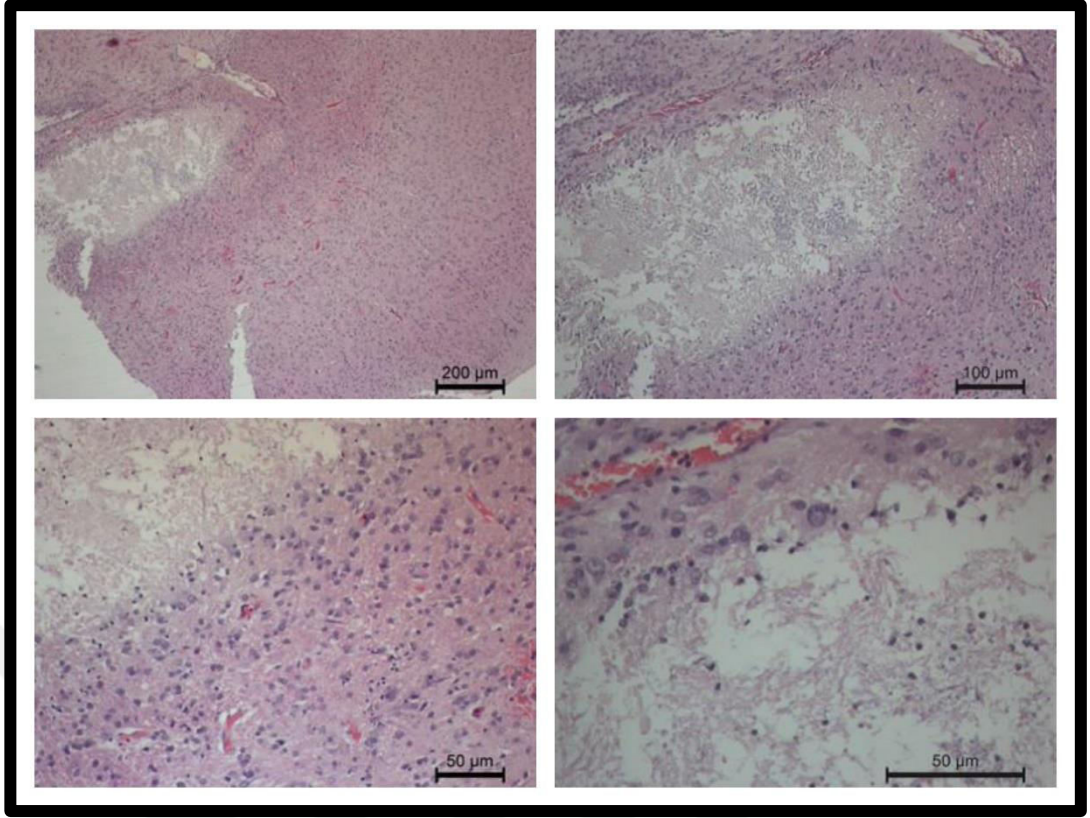
GKS100/Profilaksi grubunda, MRG’de ilk nekroz ve ödem görünümü GKS’den 6 hafta sonra grade 2 derecede görülmüş olup; 12 hafta sonra GKS100/Profilaksi-01, -04 ve -06’da grade 2’de kalırken, GKS100/Profilaksi-05’te grade 3, GKS100/Profilaksi-02 ve -03’te grade 4’e ilerlemiştir (**Resim 16 ve 17**). H&E incelemesinde, nekroz alanında parankimal doku kaybı ve ödem, glia hücrelerinde azalma olduğu ve nöron bulunmadığı gözlemlendi. Nekroz alanı çevresindeki parankimde konjesyon, hemoraji, ödem gözlemlendi (**Resim 18 ve 19**).



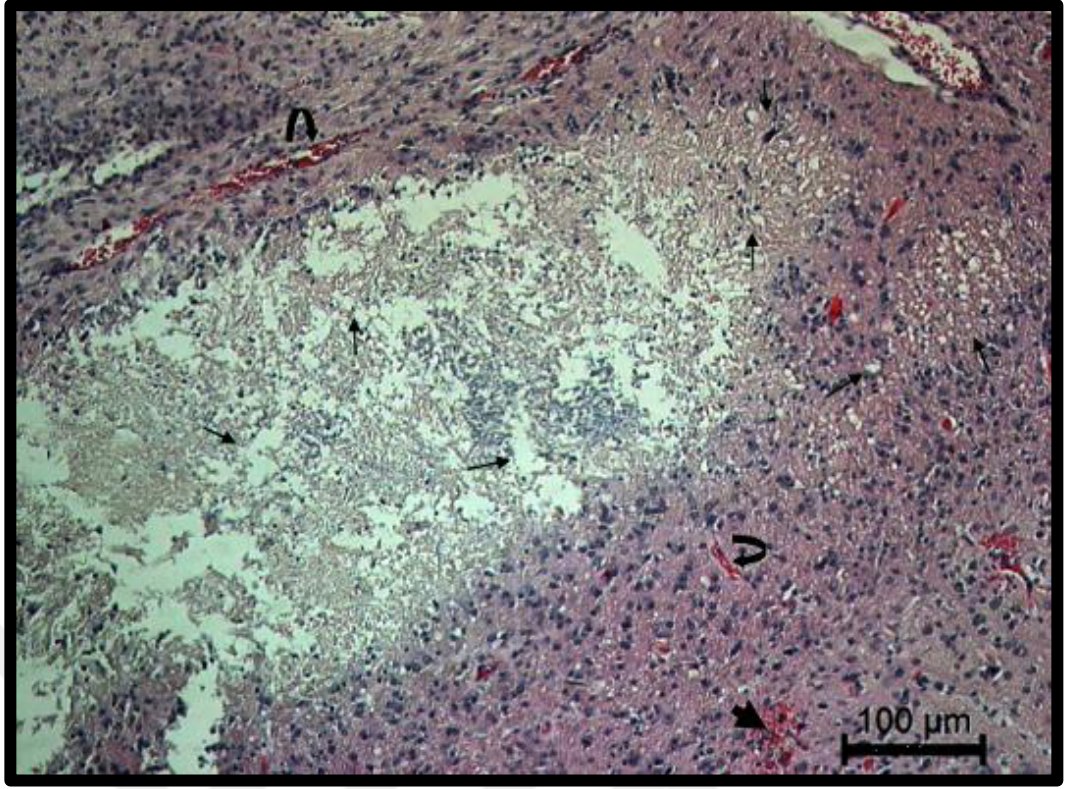
Resim 16 GKS100/Profilaksi. Sırasıyla T2- ağırlıklı koronal ve sagittal MRG. Grade 4 (şiddetli hiperintensite, yaygın ödem, parankim seçilemiyor) nekroz ve ödem görünümü.



Resim 17 GKS100/Profilaksi, sırasıyla T2- koronal, T2- sagittal ve T2- aksiyel MRLar Grade 4 (şiddetli hiperintensite, yaygın ödem, parankim seçilemiyor) nekroz ve ödem görünümü.

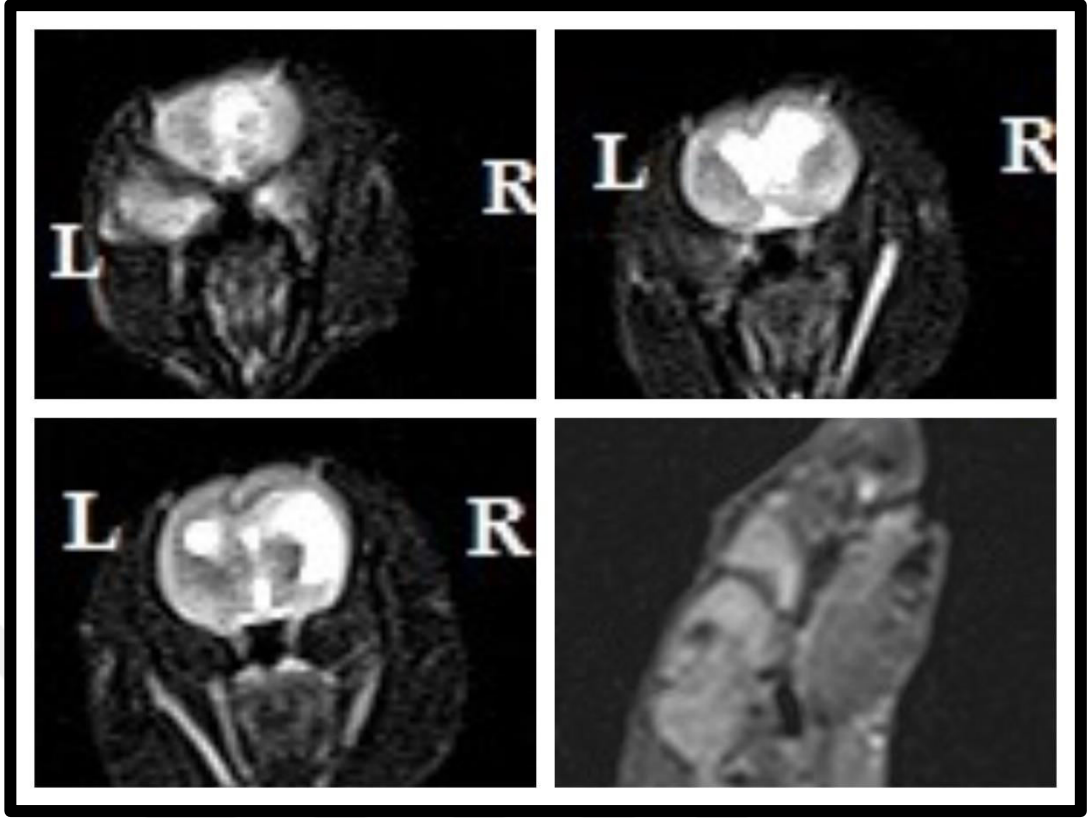


Resim 18 GKS100/Profilaksi. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyütme. Histopatoloji bulgularından toplam 10 puan (nöron kaybı: 2, glial hücrelerde azalma: 2, konjesyon: 2, ödem: 2, vasküler telenjiyektazi: 1, hemoraji: 1) alan grade 2 nekroz görüntüsü.

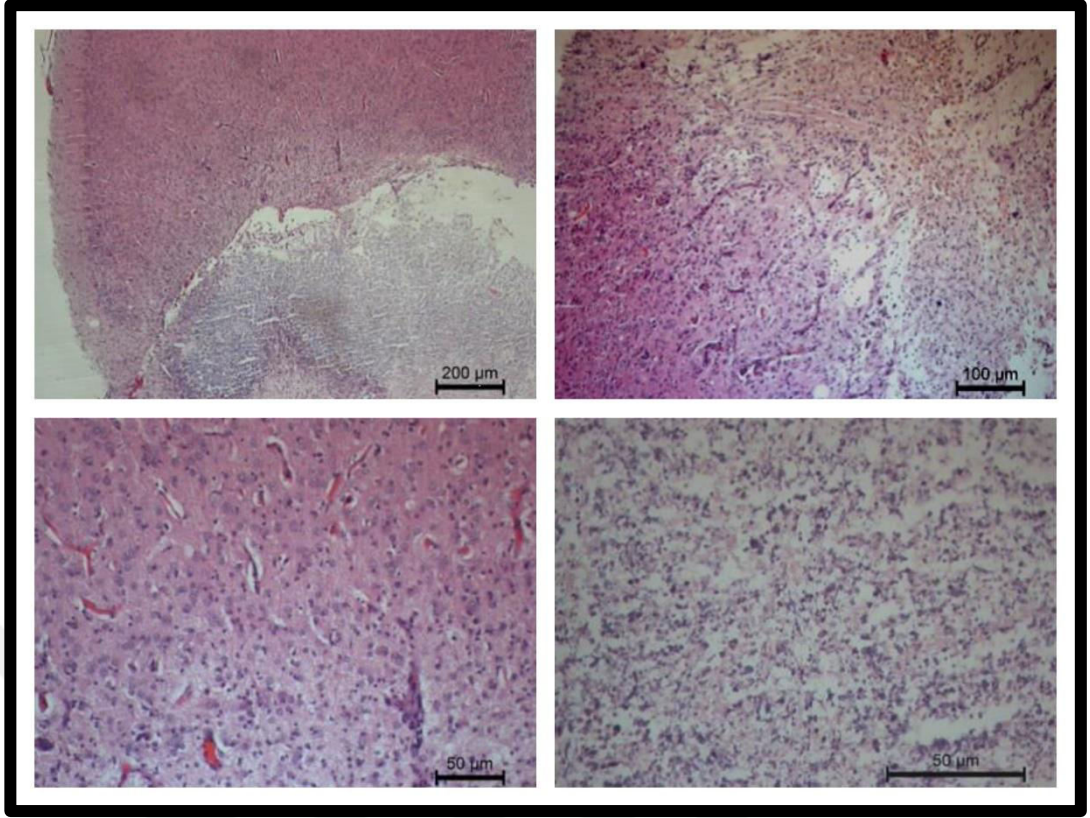


Resim 19 GKS100/Profilaksi, H&E X10. Histopatoloji bulgularından toplam 10 puan alan, grade 2 nekroz görüntüsü: nöron kaybı 2 puan (ince düz ok); glial hücrelerde azalma 2 puan (ince düz ok); konjesyon 2 puan, ödem 2 puan (kıvrımlı ok); vasküler telenjiyektazi 1 puan ve hemoraji 1 puan (kalın düz ok).

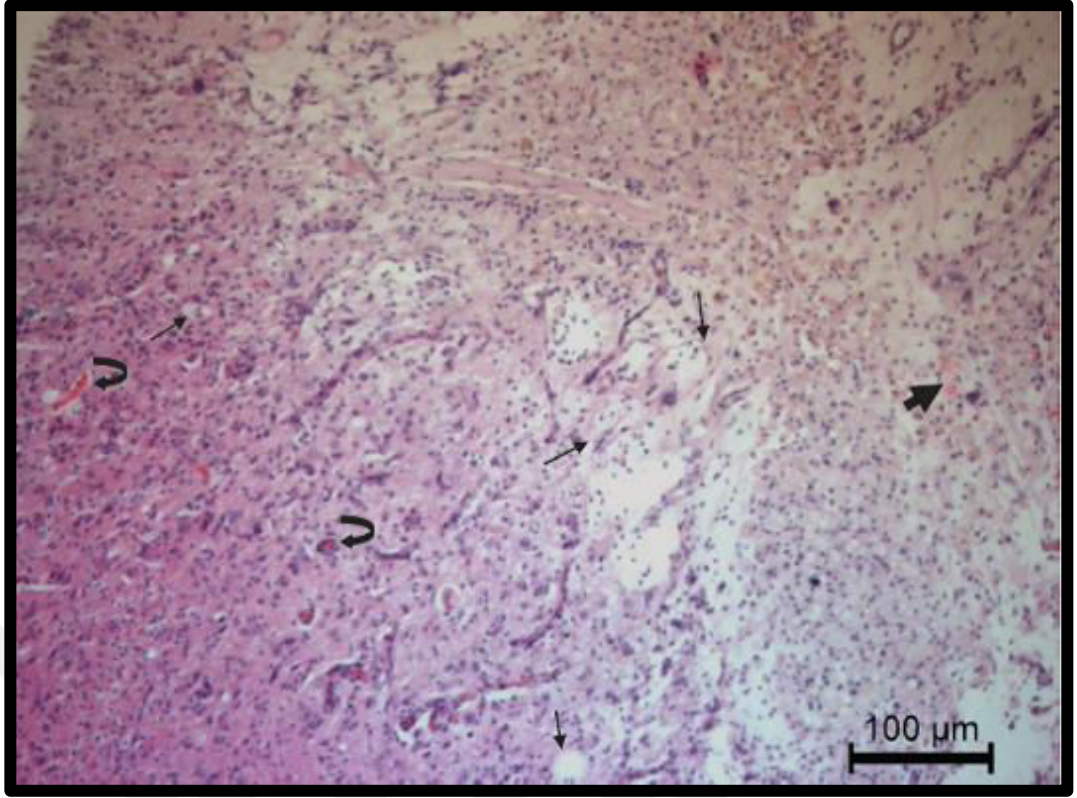
GKS100/Tedavi grubunda, MRG’de ilk nekroz ve ödem görünümü GKS’den 3 hafta sonra grade 2 derecede görülmüş olup, 12 hafta sonra GKS100/Tedavi-02, -04 ve 05’te grade 3’e, diğerlerinde grade 4’e ilerlemiştir (**Resim 20**). H&E’de, nekroz alanında parankimal doku kaybı ve ödem; çevresindeki parankimde konjesyon, hemoraji, ödem gözlemlendi; nekroz alanında nöron gözlenmeyip, glia hücrelerinde azalma gözlemlendi (**Resim 21** ve **Resim 22**).



Resim 20 GKS100/Tedavi, sırasıyla T2-ağırlıklı koronal ve T2-space sagittal MRG. Grade 4 (şiddetli hiperintensite, yaygın ödem, parankim seçilemiyor) nekroz ve ödem görünümü.

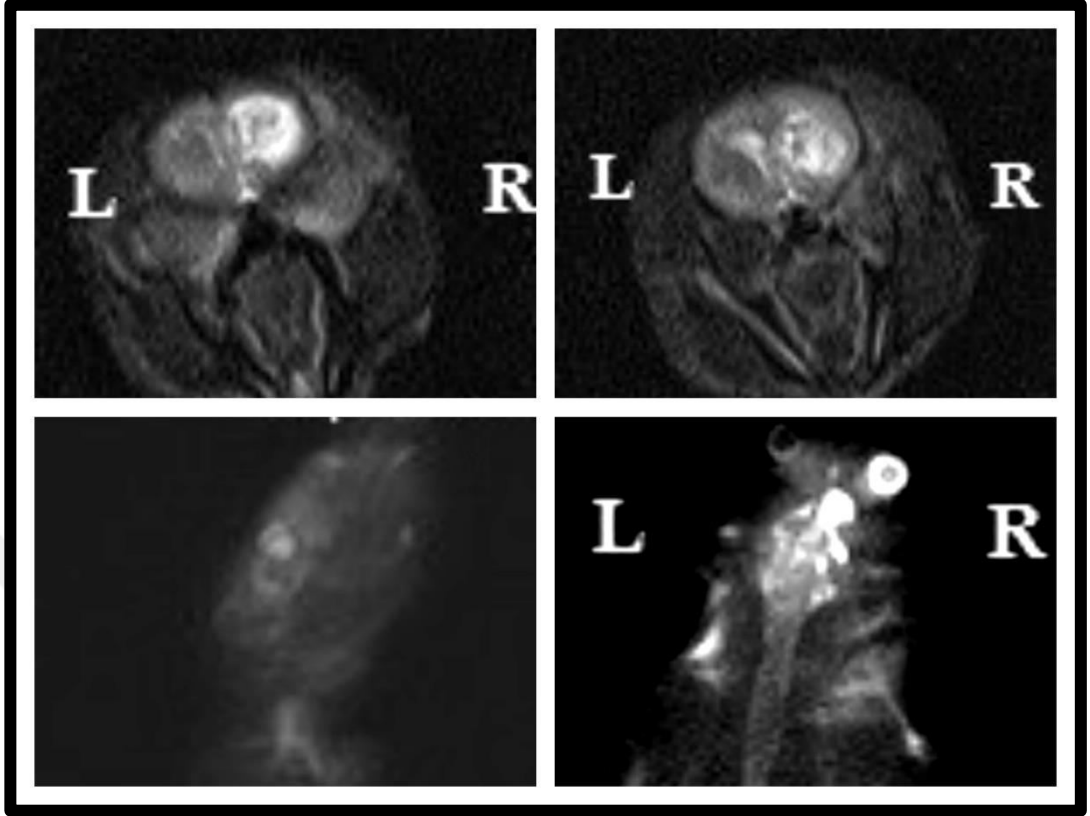


Resim 21 GKS100/Tedavi. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyötmeler. Histopatoloji bulgularından toplam 14 puan (nöron kaybı: 2, glial hücrelerde azalma: 2, konjesyon: 3, ödem: 3, vasküler telenjiyektazi: 2, hemoraji: 2) alan grade 3 nekroz görüntüsü.

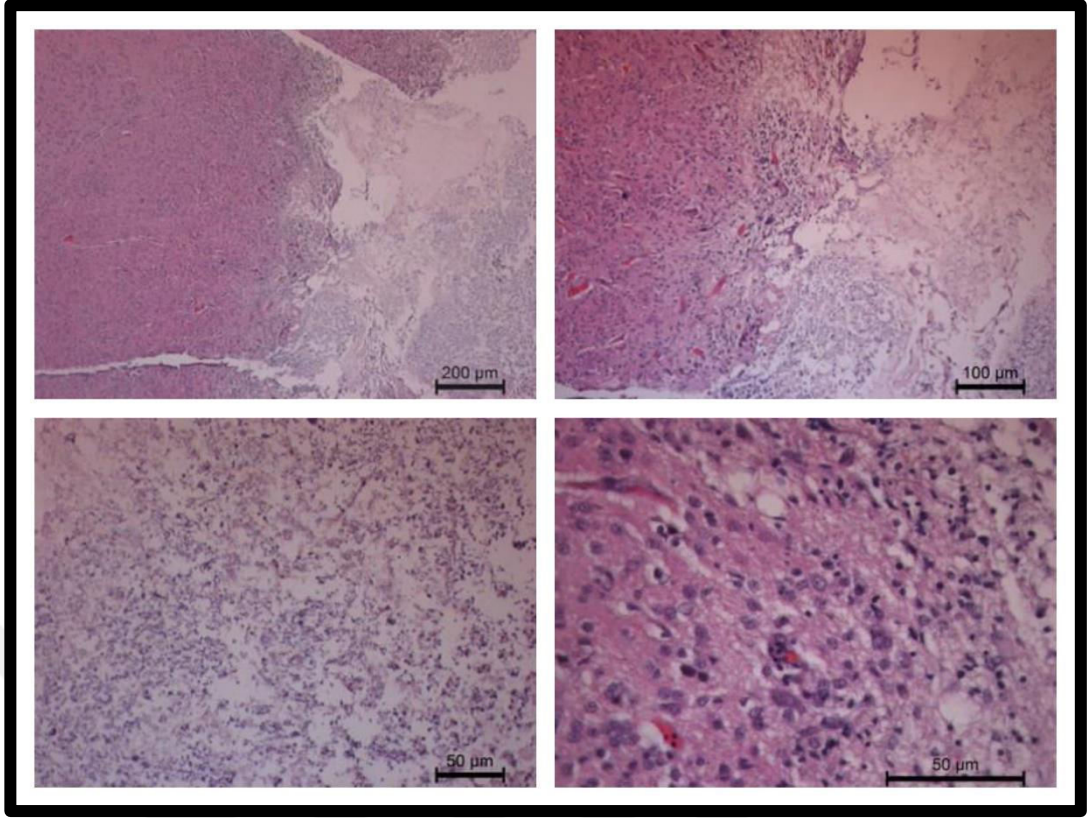


Resim 22 GKS100/Tedavi, H&E X10. Histopatoloji bulgularından toplam 14 puan alan, grade 3 nekroz görüntüsü: nöron kaybı 2 puan (ince düz ok); glial hücrelerde azalma 2 puan (ince düz ok); konjesyon 3 puan, ödem 3 puan (kıvrımlı ok); vasküler telenjiyektazi 2 puan ve hemoraji 2 puan (kalın düz ok).

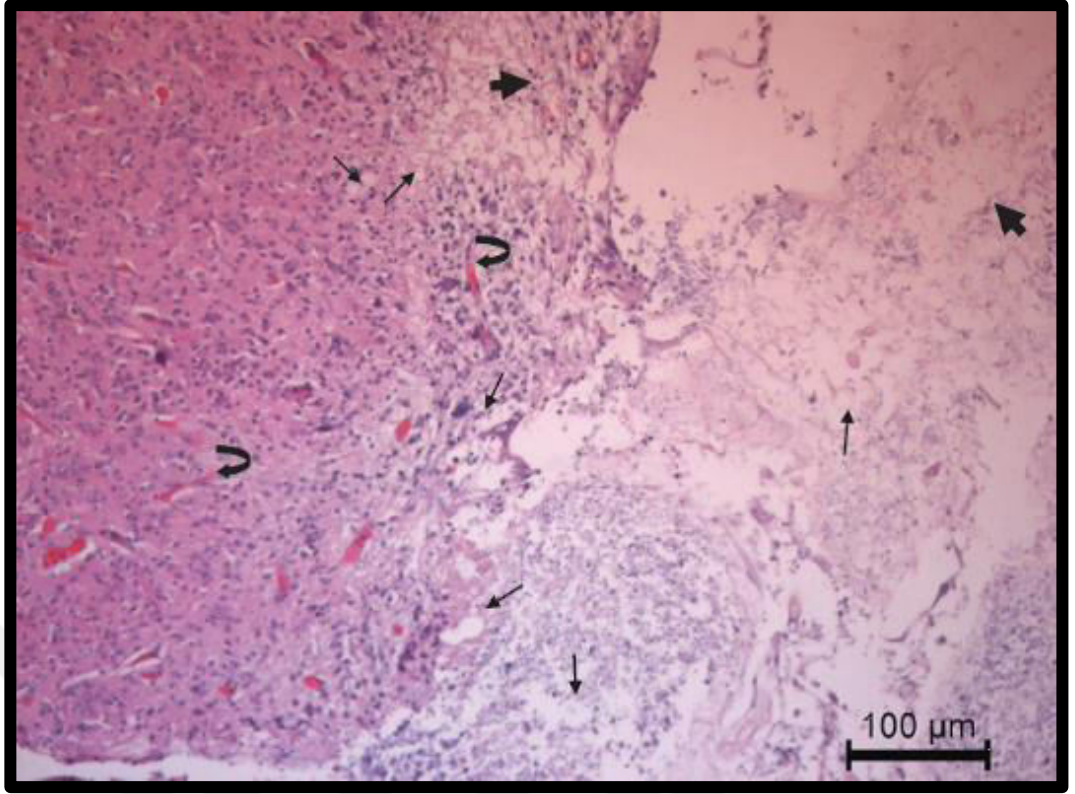
GKS100/İlaçsız grupta, MRG’de ilk nekroz ve ödem görünümü GKS’den 3 hafta sonra grade 2-3 olarak ortaya çıkmış olup; 12 hafta sonra GKS100/İlaçsız-02, -04, 05 ve 06’de grade 3, GKS100/İlaçsız-01 ve-03’te grade 4 olarak görülmüştür (**Resim 23**). H&E’de, nekroz alanında parankimal doku kaybı ve ödem; çevresindeki parankimde konjesyon, hemoraji, ödem gözlemlendi; nekroz alanında nöron gözlenmeyip, glia hücrelerinde azalma gözlemlendi (**Resim 24** ve **Resim 25**).



Resim 23 GKS100/İlaçsız-03, sırasıyla T2- koronal, T2- sagittal ve T2-aksiyel MRG. Grade 4 (şiddetli hiperintensite, yaygın ödem, parankim seçilemiyor) nekroz ve ödem görünümü.

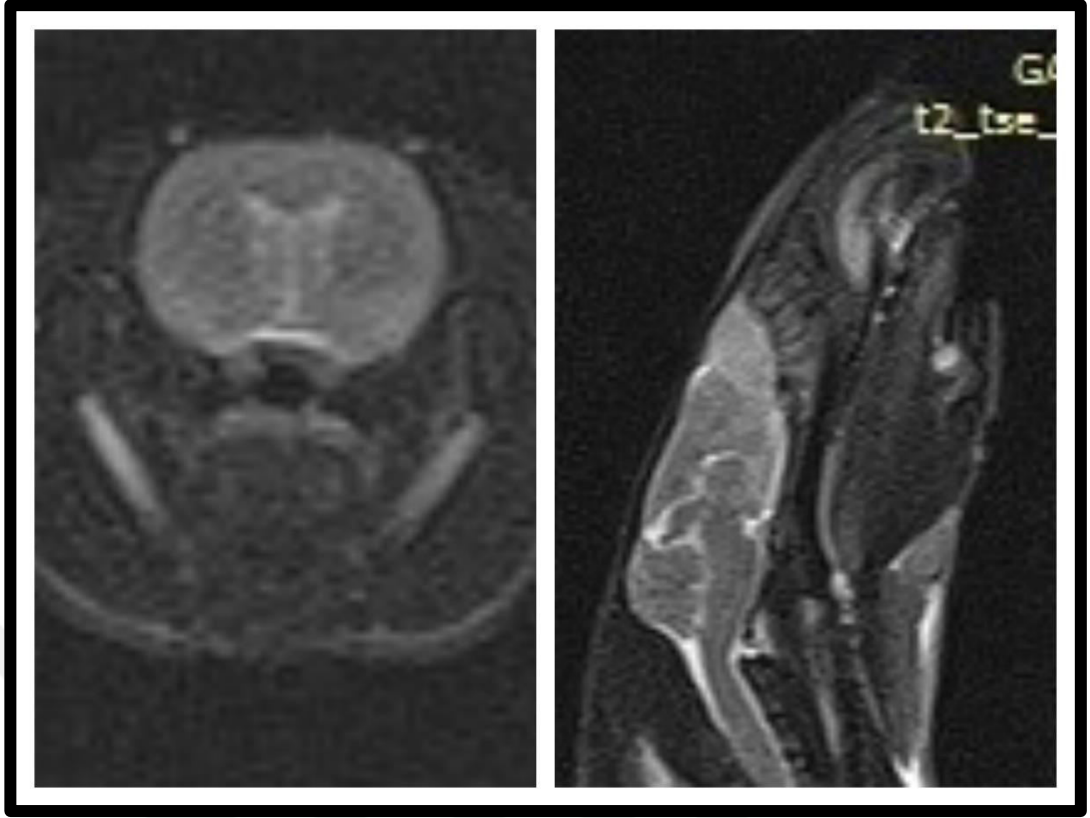


Resim 24 GKS100/İlaçsız. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyötmeler. Histopatoloji bulgularından toplam 15 puan (nöron kaybı: 2, glial hücrelerde azalma: 2, konjesyon: 4, ödem: 4, vasküler telenjiyektazi: 2, hemoraji: 1) alan grade 3 nekroz görüntüsü.

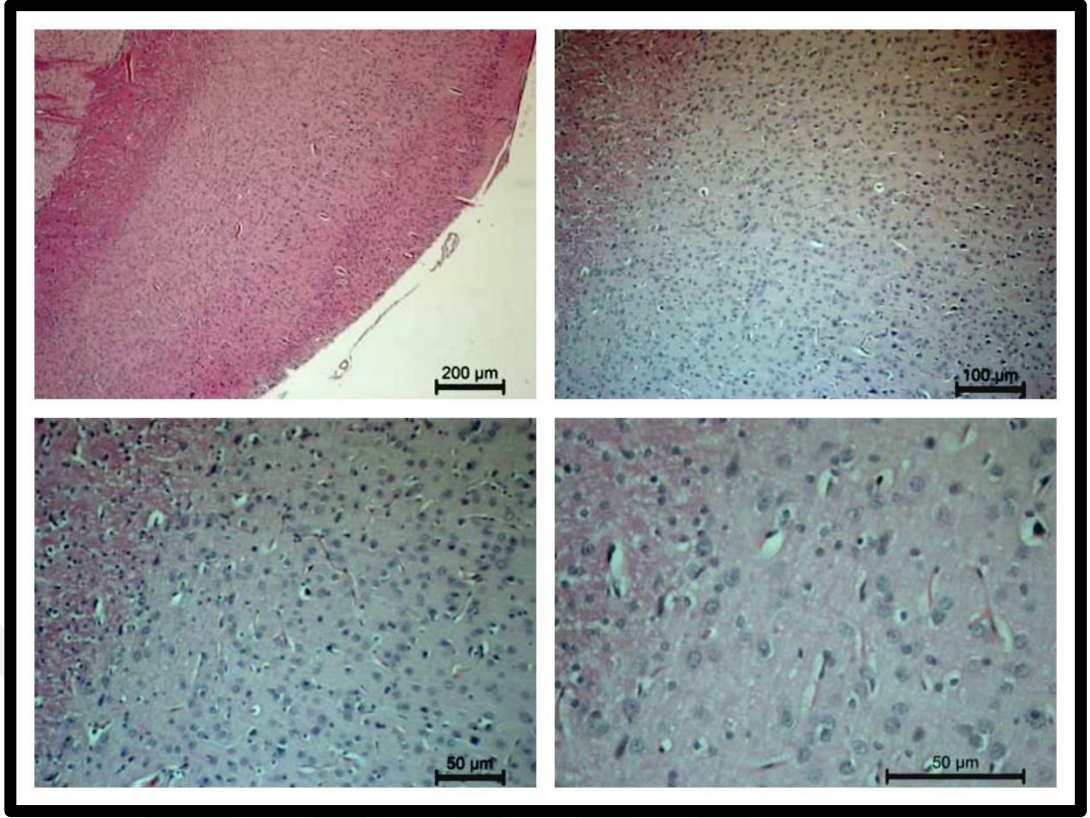


Resim 25 GKS100/İlaçsız, H&E X10. Histopatoloji bulgularından toplam 15 puan alan, grade 3 nekroz görüntüsü: nöron kaybı 2 puan (ince düz ok); glial hücrelerde azalma 2 puan (ince düz ok); konjesyon 4 puan, ödem 4 puan (kıvrımlı ok); vasküler telenjiyektazi 2 puan ve hemoraji 1 puan (kalın düz ok).

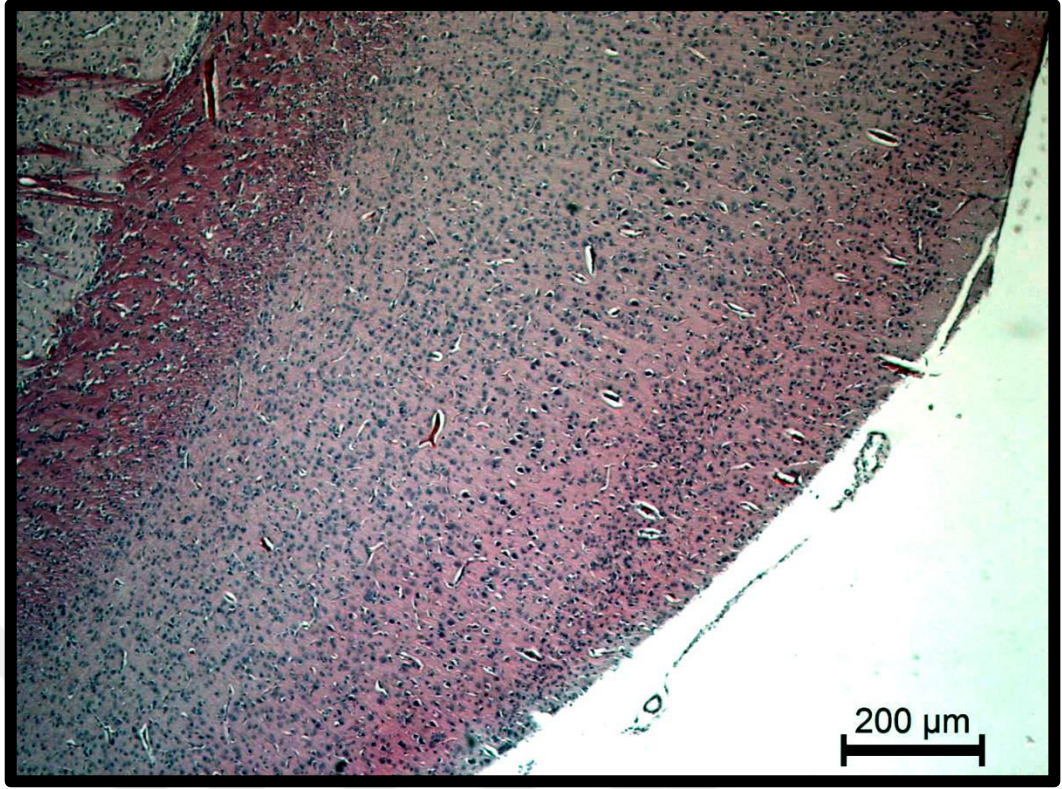
Sadece profilaksi, sadece tedavi ve kontrol gruplarında MRG’de nekroz ve ödem saptanmamıştır (Resim 26). Bu grupların H&E boyamalarında frontal lob kesitlerinde normal korteks ve medulla yapısı izlenmiştir. Parankimde nekroz, ödem veya hemoraji saptanmamıştır, Beyin dokusunun damarlanması hücreler normal görünümündedir (**Resim 27 – 32**).



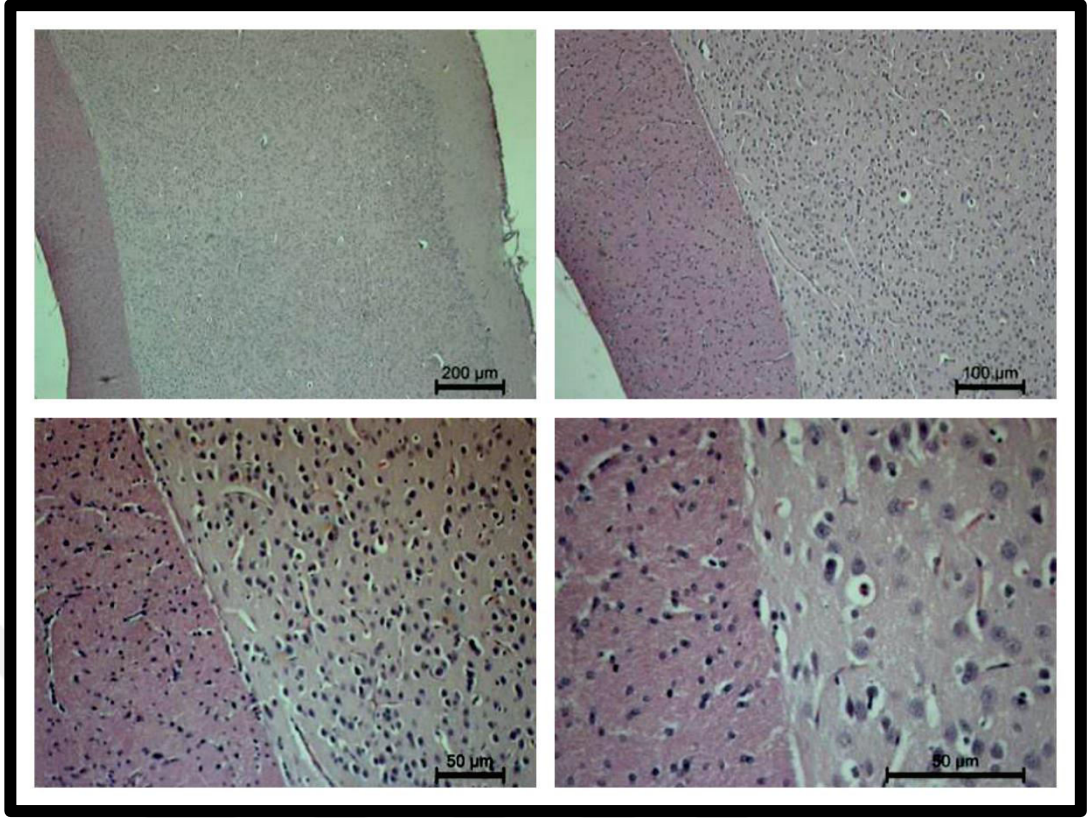
Resim 26 Sadece Profilaksi. Sırasıyla T2- koronal, ve T2- sagittal MRG. Grade 0 (normal parankim) görünümü.



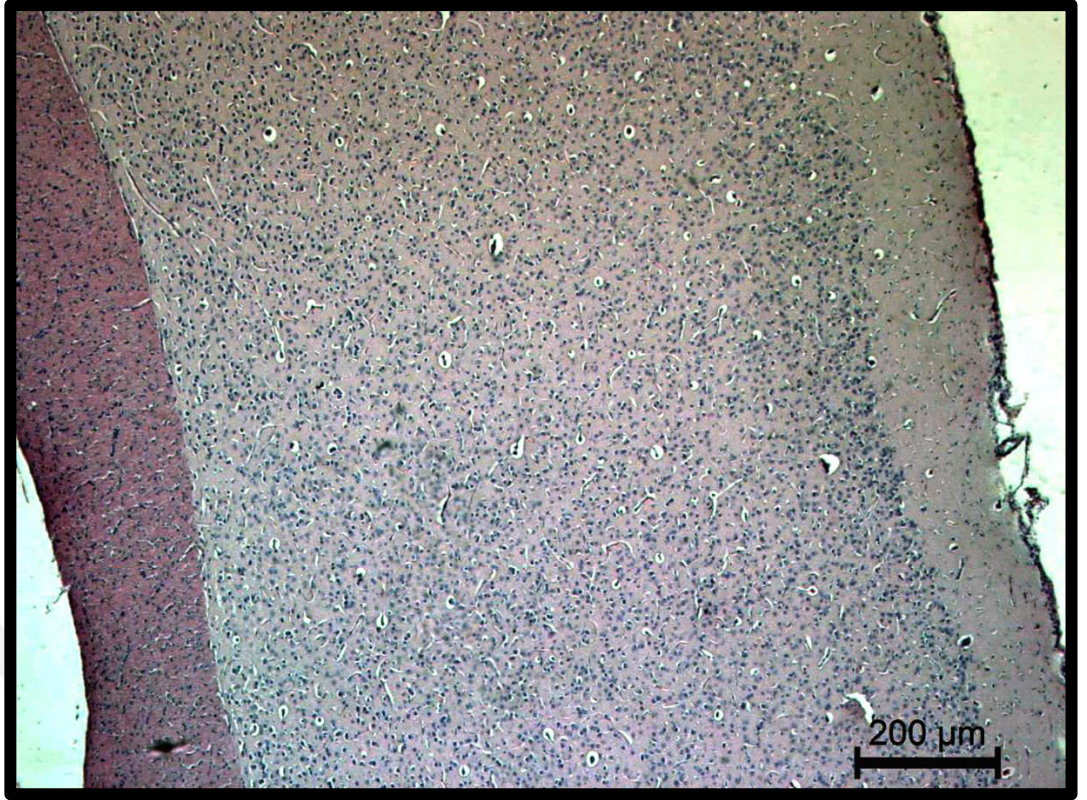
Resim 27 Sadece Profilaksi. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyütme. Normal korteks ve medulla yapısı; nöron ve glia hücreleri normal görünümde (grade 0).



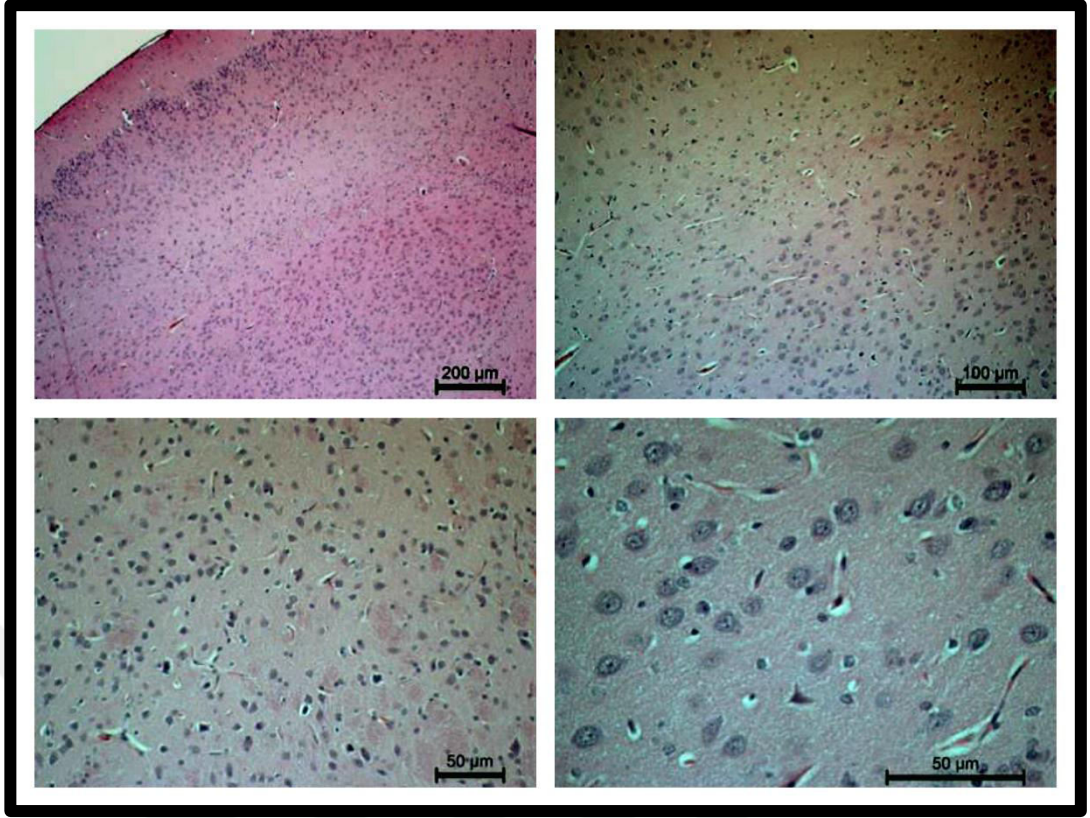
Resim 28 Sadece Profilaksi, H&E X5. Parankimde nekroz bulgularından nöron kaybı, glial hücrelerde azalma, konjesyon, ödem, vasküler telenjiyektazi veya hemoraji saptanmamıştır (grade0).



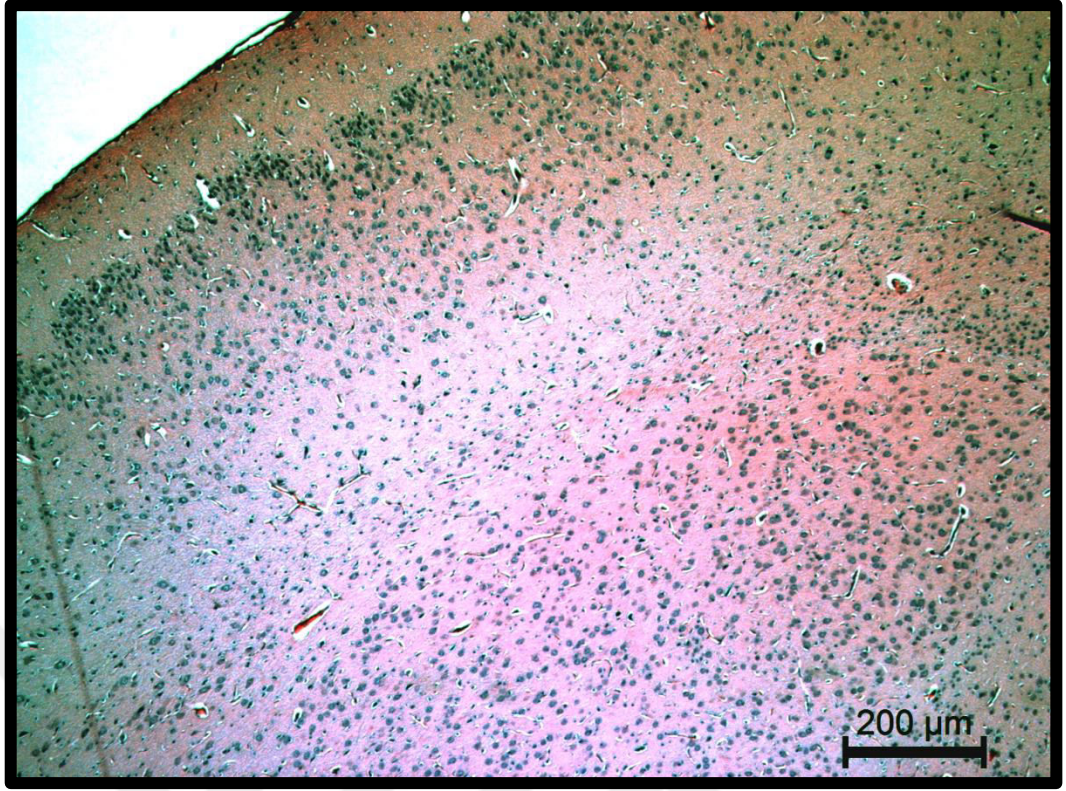
Resim 29 Sadece Tedavi. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40'lık büyötmeler. Normal korteks ve medulla yapısı; nöron ve glia hücreleri normal görünümde (grade 0).



Resim 30 Sadece Tedavi, H&E X5. Parankimde nekroz bulgularından nöron kaybı, glial hücrelerde azalma, konjesyon, ödem, vasküler telenjiyektazi veya hemoraji saptanmamıştır (grade0).



Resim 31 Kontrol. Sırasıyla H&E X5, 10, 20 ve 40’lık büyütmeleler. Normal korteks ve medulla yapısı; nöron ve glia hücreleri normal görünümde (grade 0).



Resim 32 Kontrol, H&E X5. Parankimde nekroz bulgularından nöron kaybı, glial hücrelerde azalma, konjesyon, ödem, vasküler telenjiyektazi veya hemoraji saptanmamıştır (grade 0).

4.3.2. Sonuçların deney grupları arasında dağılımı

Deneyimizde radyolojik olarak nekroz oluşum süresi GKS50/Profilakside 9 hafta, GKS50/Tedavide 10 hafta, GKS50/İlaçsızda 9 hafta, GKS100/Profilakside 6 hafta, GKS100/Tedavide 3 hafta, GKS100/İlaçsızda 3 hafta sürmüştür.

Deneyimizde MRG'de nekroz ve ödem alanı, 50 Gy GKS alan ratların (n=18) 13 tanesinde grade 1 (parankimin seçilebildiği silik hiperintensite), kalan 5 tanesinde ise grade 2 (parankimin zor seçildiği orta derece hiperintensite)

düzeyindeydi. GKS-50 gruplarında MRG’de grade 3 (parankimin seçilemediği belirgin hiperintensite) ve 4 (yaygın hiperintensite) düzeyinde nekroz ve ödem görülmemiştir. 100 Gy dozunda GKS verilen hayvanların (n=18) 2 tanesinde grade 1, 4 tanesinde grade 2, 6 tanesinde grade 3 ve kalan 6 tanesinde grade 4 nekroz ve ödem görülmüştür (**Tablo 6**).

50 Gy GKS sonrası gruplar arasında (GKS50/Profilaksi, GKS50/Tedavi ve GKS50/İlaçsız), MRG’de nekroz ve ödem şiddeti (grade 1-2) açısından belirgin bir farklılık saptanmamıştır.

100 Gy GKS sonrası MRG’da görülen nekroz ve ödemin şiddeti, gruplar (GKS100/Profilaksi, GKS100/Tedavi, GKS100/İlaçsız) arasında belirgin farklılık göstermemiştir.

Bu durum, düşük ve yüksek doz GKS’de bevacizumabın, radyolojik olarak nekrozun şiddetini etkilemediğini düşündürmektedir.

Tablo 6 MRG Bulgularına Göre Deneklerin Gruplar Arası Dağılımı

		GROUP																			
		GKS100/İ		GKS100/P		GKS100/T		GKS50/İ		GKS50/P		GKS50/T		K		SP		ST		Total	
		Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%
MRG Grade	Grade0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	18	33.3
	Grade1	0	0.0	1	16.7	0	0.0	5	83.3	4	66.7	4	66.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	14	25.9
	Grade2	0	0.0	2	33.3	0	0.0	1	16.7	2	33.3	2	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	13.0
	Grade3	4	66.7	1	16.7	3	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	14.8
	Grade4	2	33.3	2	33.3	3	50.0	0	00.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	13.0
Total		6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	54	100.0

Histopatolojik olarak, 50 Gy ve 100 Gy GKS alan tüm gruplarda (GKS50/Profilaksi, GKS50/Tedavi, GKS50/İlaçsız, GKS100/Profilaksi, GKS100/Tedavi, GKS100/İlaçsız) parankim dokusu kaybı ile karakterize nekroz alanı ve ödem gözlenmiştir. Nekroz alanında nöron hücrelerinin olmadığı, glia hücrelerinin azaldığı dikkat çekmiştir. Nekroz alanının çevresindeki dokuda konjesyon, vasküler telenjiektaziler, hemoraji ve ödem tespit edilmiştir. Bununla birlikte GKS almayan diğer gruplarda (Sadece Tedavi, sadece Profilaksi ve Kontrol grubu) nekroz ile ilişkili bulgulara rastlanmamıştır (**Tablo 7**).



Tablo 7 Histopatolojik Bulgulara Göre Deneklerin Gruplar Arası Dağılımı

		GROUP																			
		GKS100/İ		GKS100/P		GKS100/T		GKS50/İ		GKS50/P		GKS50/T		K		SP		ST		Total	
		Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%
Histo. Grade	Grade0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	18	33.3
	Grade1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.9
	Grade2	0	0.0	5	83.3	0	0.0	3	50.0	5	83.3	5	83.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	18	33.3
	Grade3	4	66.7	1	16.7	5	83.3	3	50.0	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	14	26.0
	Grade4	2	33.3	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.5
	Grade5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total		6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	6	100.0	54	100.0

50 Gy ve 100 Gy doz alan gruplar kendi içlerinde histopatolojik puanlar açısından karşılaştırıldı. Grupların ortalama histopatolojik puanları ve standart sapmalar aşağıda sunulmuştur (**Tablo 8**). Radyocerrahi uygulanmayan grupların histopatolojik skorları 0 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 8 Histopatolojik Puanlar ve Standart Sapmalar

Grup Adı	Ortalama	N	Std. Deviation
GKS100/İ	14.6667	6	3.26599
GKS100/P	9.6667	6	1.75119
GKS100/T	13.6667	6	1.86190
GKS50/İ	11.0000	6	2.09762
GKS50/P	7.0000	6	2.00000
GKS50/T	9.0000	6	1.67332

50 Gy doz alan gruplarda Kruskal- Wallis analizine göre histopatolojik puanlar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir, $\chi^2(2)=8.484$, $p=0.014$. Farklılığın hangi gruptan/gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için ikili gruplar arasında yapılan Mann Whitney U testi sonuçlarına göre:

GKS50/Profilaksi ve GKS50/İlaçsız grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0.011$). Buna göre, 50 Gy doz sonrası bevacizumabın profilaksi protokolüyle verilmesi, hiç verilmemesinden daha faydalı olmaktadır.

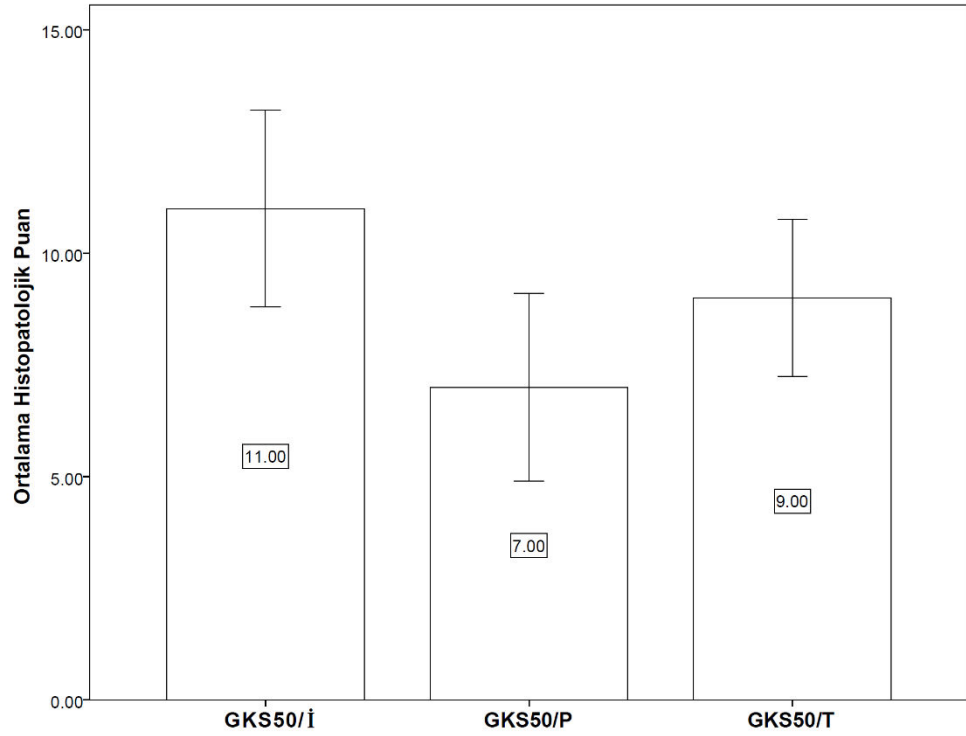
GKS50/Profilaksi grubunun ortalama nekroz derecesi, GKS50/Tedavi grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

GKS50/Tedavi grubunun histopatolojik ortalama puanı, GKS50/İlaçsız gruba göre bir miktar daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bu sonuçlara göre, 50 Gy GKS'de bevacizumabın ancak radyasyon hasarından önce verilmesi durumunda etkili olduğu söylenebilir.

50 Gy doz alan gruplardaki hayvanların ortalama histolojik puanları ve bunu gösteren grafik aşağıda sunulmuştur (**Grafik 1**).

Grafik 1 GKS50 için Histopatolojik Puanların Gruplara Göre Dağılımını Gösteren Bar Grafiği



100 Gy doz alan gruplarda Kruskal-Wallis analizine göre histopatolojik puanlar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir, $\chi^2(2)=8.845$,

$p=0.012$. Farklılığın hangi gruptan/gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için ikili gruplar arasında yapılan Mann Whitney U testi sonuçlarına göre:

GKS100/Profilaksi grubu ile GKS100/Tedavi grubu arasında anlamlı farklılık saptanmış; profilaksi grubunda nekroz bulgularının, tedavi grubuna göre anlamlı derecede daha az olduğu görülmüştür ($p=0.043$).

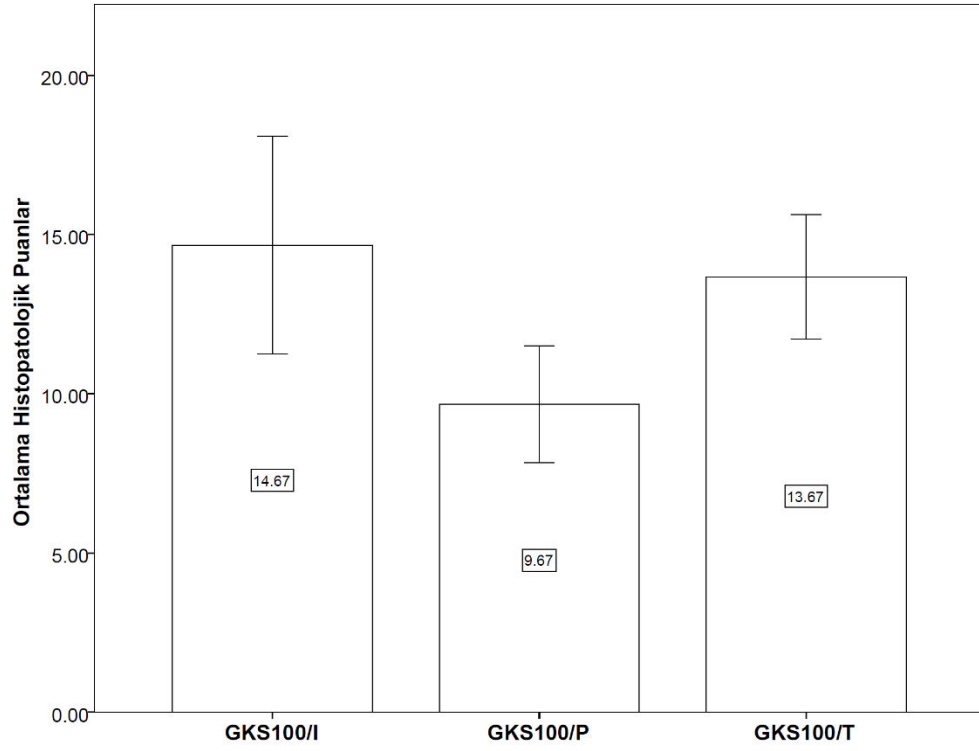
GKS100/Profilaksi grubu ile GKS100/İlaçsız grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiş; bevacizumab 100 Gy dozda profilaktik olarak verildiğinde, hiç verilmemesine göre nekrozu azaltmıştır ($p=0.021$).

GKS100/Tedavi’de ortaya çıkan nekroz derecesi, GKS100/İlaçsız’dakine göre daha az olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Buna göre, bevacizumab 100 Gy dozda tedavi protokolüyle verildiğinde, hiç verilmemesine göre nekrozda farklılık yaratmamıştır.

Bu sonuçlara göre, 100 Gy doz GKS’de bevacizumab ancak profilaktik olarak başlanırsa nekrozu azaltabilmektedir.

100 Gy doz alan gruplardaki hayvanların ortalama histolojik puanları ve bunu gösteren grafik aşağıda sunulmuştur (**Grafik 2**).

Grafik 2 GKS100 için Histopatolojik Puanların Gruplara Göre Dağılımını Gösteren Bar Grafiği



Bunların yanı sıra, radyasyon alan ancak ilaç uygulaması yapılmayan (GKS50/İlaçsız ve GKS100/İlaçsız) grupların karşılaştırılması sonucu histopatolojik hasar puanları 100 Gy için daha yüksek çıkmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.065$).

5. TARTIŞMA

Radyoterapi, 1800'lerin sonlarında tanı ve tedavide kullanılmaya başlanmış, günümüze kadar kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Diğer birçok tümörde olduğu gibi santral sinir sistemi tümörlerinin tedavisinde de faydalı olmakla birlikte, kullanımını kısıtlayan en önemli komplikasyonu normal dokuda oluşturduğu radyasyon hasarıdır. Radyasyon hasarı genellikle beyaz cevherde görülmekte olup, bölünebilen multipotent kök hücrelerin bulunduğu periventriküler alanın (subventriküler veya subependimal tabaka) radyasyon hasarına daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (22,34,43,51). Subependimal tabakadaki mitotik aktivitesi olan kök hücreler, buradan nöroglial hücrelere farklılaşacağı yerlere göç ederler. 30 yıl kadar önce, subependimal alanda (subventriküler zon) kök hücrelerin sayısındaki azalmanın, beyaz cevherdeki radyasyon hasarında rol oynadığı öne sürülmüştür (65).

Stereotaktik radyocerrahi (SRC), günümüzde açık cerrahiye alternatif olarak yüksek doz radyasyonun stereotaktik olarak verildiği bir tedavi olup; giderek artan yaygınlıkla vasküler malformasyonların, beyin tümörlerinin ve fonksiyonel beyin hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (2). SRC, cerrahi olarak çıkartılabilecek tümörlerde adjuvan tedavi olarak kullanılabilmeyle birlikte; küçük boyuttaki (<3 cm), genellikle asemptomatik olan veya cerrahi tedavisi yüksek morbidite ile ilişkili olan kafa tabanı tümörlerinde primer tedavi olarak da tercih edilmektedir (1,66). SRC'nin amacı, tümör büyümesini uzun dönemde önlemek ve tümörle ilişkili mevcut nörolojik bulguların ilerlemesini veya yenilerin ortaya çıkmasını engellemektir. SRC'nin tümör kontrolü açısından

başarılı sonuçları olduğu kadar, lezyona terapötik dozda radyasyon uygulama sırasında küçük bir alan da olsa etraf normal doku tahrip edici bir radyasyon dozuna maruz kalmaktadır. Buna bağlı olarak, günümüzde radyasyon hasarı en çok yüksek doz SRC sonrası görülmektedir.

SSS'de radyasyon hasarı, oldukça karmaşık bir süreç sonunda, zaman içerisinde oluşur (36). Radyasyon hasarının patogeneğinde iki teori üzerinde durulmaktadır: (1) glial hücrelerin veya prekürsörlerinin ölümüyle oluşan demiyelinizasyon ve nekroz, (2) damarlarda oluşan radyasyon hasarı sonrası oluşan iskemi ve nekroz (22,52). Bu tip morfolojik değişiklikler, akut olarak veya latent bir period sonrası gecikmiş olarak ortaya çıkabilir (67). Radyasyon sonrası beyaz cevherdeki erken (akut) değişiklikler, bir veya iki hafta sonra görülen segmental genişleme, demiyelinizasyon, gliosis, ödem ve inflamatuvar hücre artışı olmaktadır (3,37). Kim ve ark. (3), radyasyonu takip eden 6-8 hafta içinde beyaz cevherde fibrosis, inflamaular hücre artışı ve vasküler endotelial hücre artışı gibi subakut değişiklikler görüldüğünü raporlamıştır. Hopewell ve ark. (43) glial kök hücrelerindeki akut ve subakut hücresel değişikliklerin, gecikmiş beyaz cevher nekrozuna zemin hazırladığını belirtmiştir. 4-6 ay gibi bir latent period sonrasında, geç dönem etkiler görülmeye ve beyaz cevherde nekroz alanı gelişmeye başlar (22). Nekroz, genellikle radyasyonun ilk geç dönem (early delayed) etkisi olup, sıklıkla radyoterapinin tamamlanmasından sonraki ilk bir yıl içerisinde ortaya çıkar. Sonraki geç dönem etkileri, kronik değişikliklerle karakterize telenjiyektazi, damar duvarlarında hiyalin ve fibrinoid birikimi gibi

vasküler bozukluklardır. Nekroz alanları, zamanla minerilizasyonla dağınık fokal yerleşimli astroglial skarlar halini alır (22,52).

Radyasyonun morfolojik sonuçları iyi derecede tanımlanmış olsa da, bu değişikliklerin patogenezi hala tam olarak ortaya konamamıştır. Bununla birlikte, radyasyon hasarının patofizyolojisinde lokal sitokin salınması, miyelin kaybı, kapiller permeabilite artışı ile ekstraselüler ödemin yer aldığı düşünülmektedir (61). Radyasyona bağlı oluşan membranda kırılmalar, radyokimyasal intoksikasyon ve nükleoproteinlerdeki yapısal bozulmaların bir kısmı hücrenin tamir mekanizmasıyla düzeltilebilirken, genomdaki somatik mutasyonlar kalıcı olmakta ve bunlar gecikmiş radyonekroz oluşumunun esas patogenetik faktörünü oluşturmaktadır (67). Bazı yazarlar ise, geniş bir nekroz alanının sadece oligodendrosit kaybı ile oluşamayacağını, vasküler hasarın bu oluşumda önemli bir rol oynadığını savunmaktadır (54,68).

Birçok çalışma, beyaz cevher nekrozunda vasküler endotelial hasarının birincil olay olduğunu ve bu etkilerin doza bağımlı olarak ortaya çıktığını göstermiştir (39,51). Daha yüksek dozda vasküler hasar, hedef hücre popülasyonunda, oligodendrositlerde hasarı tetikleyebilir. Vasküler lezyonlar, telengiektaziden, peteşiyel hemorajiler veya geniş hemorajik enfarktlara kadar değişebilir (22). Calvo ve ark. (39) rat beyni üzerinde doza ve zamana bağlı radyasyonun etkilerini araştırdığı bir çalışmada, beynin farklı yerlerinde nekroz gelişim latansının farklı olduğunu, örneğin fimbriada nekrozun korpus kallozum ve kapsula internadan daha erken görüldüğünü gözlemişlerdir. Yine aynı çalışmada, vasküler yapılarda ve astroglial hücrelerde doza bağlı değişiklikler

olduğu, bu değişiklikler arasında vasküler dilatasyon, damar duvarında kalınlaşma, endotel hücre nukleuslarında genişleme ve perivasküler astrositlerde hipertrofi bulunduğu raporlanmıştır. Endotel hücre sayısında ve damar yoğunluğunda azalma görülürken, erken dönemde glial parankimal hücre sayısı azalmamıştır (39). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, nekroz oluşumu için latent periodunun immatür (genelde 5 haftadan küçük) hayvanlarda daha kısa olduğu ve gereken dozun eşik değerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun durum, yenidoğan hayvanda daha fazla sayıda glial hücrenin bölünme siklusunda bulunmasıyla ilişkili olabilir (22).

SSS'de radyasyon hasarının majör hedefinin vasküler endotelyal hücreler olduğu ve bunun sonucundaki kan beyin bariyeri (KBB) disfonksiyonunun beyaz cevher lezyonlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (54). D'Avella ve ark. (46) yaptığı çalışmada, radyasyon sonrası hücre yapısında irreversibl herhangi bir değişiklik meydana gelmeden önce, erken dönemde kapiller permeabilitede değişiklikler gözlenmiştir. Bu bilgi ışığında yazarlar, vasküler geçirgenlikteki bu değişikliğin, beyin mikrodamarlarındaki radyasyon hasarına bağlı KBB'nin bozulmasıyla ilişkili olduğuna inanmaktadır (46). KBB'yi oluşturan endotelyal hücreler birbirlerine sıkı bağlantılar ile bağlı olup, bu bağlantıların yapısında okludin gibi özel proteinler yer alır. Beyin endotelyal hücrelerin yapısındaki okludin miktarı, diğer dokudakilerden yaklaşık beş kat fazladır. Bu sıkı bağlantılar sayesinde, hidrofilik bileşiklerin SSS'e taşınmasını kısıtlar. Radyasyon, endotel hücreleri arasındaki bu sıkı bağlantıları kırarak KBB'yi bozmaktadır. Beyin parankimi ve kan arasındaki bariyerin bozulmasıyla proteinler, biyolojik

moleküller (büyüme faktörleri, sitokinler ve pıhtılaşma faktörleri gibi), inflamatuvar hücreler ve terapötik ilaçlar beyne sızabilir ve beyinde hasara yol açabilirler (53).

Ekstraselüler sıvı birikimi KBB'deki bozulmalara, vasküler permeabilitede artışa ve bunun sonucunda damar duvarından sıvı kaçışına bağlı olmaktadır. Birçok inflamatuvar mediatör bu permeabilite artışına katkıda bulunabilir (69). 1983'te Senger ve ark. (70), tümör hücrelerinden salınan 34.000-42.000 dalton moleküler ağırlığı olan vasküler permeabilite faktörü (VPF) adını verdikleri bir proteinin varlığını bildirmişlerdir. VPF, vasküler endotelial hücre dizinine selektif olması nedeniyle aynı zamanda vasküler endotelial growth faktör (VEGF) olarak da bilinir. VEGF'in vasküler endotelial hücre üzerinde yaptığı başlıca etkiler; intraselüler kalsiyumda artış, inositol trifosfat oluşumunu artırmak, von Willebrand faktör salınımını ve doku faktörlerinin sentezini indüklemektir (71). VEGF, gelişmekte olan normal SSS'de anjiogeneze önemli rol alırken, aynı zamanda vasküler geçirgenliği artırıcı etkisi de bulunmaktadır. Erişkin dönemde SSS'de anjiogenezin tamamlanmasıyla VEGF düzeyi azalmaktadır (7,57). VEGF, tümör çevresinde biriken ekstraselüler sıvı içinde saptanırken, normal serum veya plasmada saptanamamıştır. VEGF enjeksiyonu sonrası, hızlı (5-10 dk'da pik) ve reversibl (20 dk süreyle) olarak, mast hücre degranülasyonuna veya endotelial hücre hasarına yol açmadan, daha çok endotelial hücre bağlantılarında açılmaları yol açarak vasküler permeabilite değişiklikleri olduğu gözlenmiştir (70). Bu bulgular ışığında, VEGF'in tümöral olaylarda görülen hipervaskülarite, vasküler

permeabilite artışı ve sıvı birikiminin çoğunluğundan sorumlu olduğu savunulmaktadır (59,69).

Son görüşler, endotelyal hücre disfonksiyonundan hipoksi ve nekroza doğru ilerleyen radyasyon hasarı sürecinde, VEGF gibi vasoaktif bir faktörün KBB disfonksiyonu ve beyin ödemeine yol açtığı yönündedir (2,3,54,72). Kim ve ark.(3) rat beynine 10 Gy doz gamma ışını verdikleri bir çalışmada, VEGF düzeyinin radyasyondan sonra zaman içerisinde arttığını ve subakut dönemde güçlü VEGF pozitifliği oluştuğunu göstermiştir.

SRC ile ilişkili komplikasyonlardan en sık görüleni geç dönemde oluşan nekroz ve ödem olup, bu durumdan sorumlu patolojik anjiogenez zaman içerisinde dalgalanmalar gösterir (1,2,66). Kodziolka ve ark. (66), radyocerrahi sonrası ödemin tedaviden sonra 1 ile 23 ay arasında görülebildiğini ve en şiddetli dereceye tedaviden 6-8 ay sonra ulaştığını ortaya koymuştur. SRC sonrası patolojik anjiogenez ve buna bağlı KBB permeabilitesinde artış ve serebral ödem oluştuğu ve bunun VEGF ile yakından ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştu (2,3,54,72). Cheng ve ark. (2) zamana bağlı SRC etkilerini incelemiş, SRC'den 4 hafta sonra önce damar yoğunluğunda hafif bir azalma, takiben 8-20 hafta arasında damarlanmada artış olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada VEGF sentezinin de ışıktan sonraki 16 hafta boyunca giderek arttığını ve 16. haftada maksimum düzeye ulaştığını, sonrasında 24. haftada kontrol düzeyine gelecek şekilde düşüşe geçtiğini göstermişlerdir.

Radyasyon hasarının etkilerinin tedavisinde geleneksel olarak kortikosteroidler kullanılmakta olup, ödemi azaltabilmektedir. Ancak uzun dönem

kortikosteroid kullanımının ciddi yan etkilerinin olması, kullanımını kısıtlamaktadır ve farklı tedavi modaliteleri arayışına itmektedir. Ayrıca antiplatelet ajanları, antikoagülanlar, hiperbarik oksijen ve cerrahi yöntemler radyasyon hasarı tedavisinde uygulanabilmektedir (7,63). Son yıllarda, VEGF'in endotelial hücre proliferasyonuna ve vasküler permeabilite üzerindeki spesifik aktivitesinin anlaşılmasıyla, VEGF'in kapiller endotele bağlanmasını önleyen anti-VEGF ajanları, beyin kapiller damarlardan ekstraselüler mesafeye su ve büyük moleküler ağırlıklı proteinlerin kaçışını azaltacağı için radyonekroz tedavisinde kullanılabilmektedir (2,61). Günümüzde bu amaçla anti-VEGF ajanlarından biri olan bevacizumab kullanılmaya başlanmış olup, radyonekroz tedavisinde etkinliği çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bevacizumabın, tek başına veya anti-kanser ilaçlarla kullanıldığında lezyon boyutunda ve çevresel ödemde gerileme yarattığı, bunun sonucunda hastaların steroid bağımlılığını azalttığı gösterilmiştir (9,61,63). Bununla birlikte bevacizumab kullanım protokolü ile ilgili soru işaretleri olup, en etkin kullanım dozu ve aralıkları üzerinde kesin bir görüş bulunmamaktadır. Ancak literatürde genel görüş, 12 hafta boyunca 3 haftada bir sıklıkla 4 kez 7.5mg/kg dozda intravenöz bevacizumab uygulanması, radyonekrozun ilerlemesini durdurabildiği yönündedir (61). Boothe ve ark. (7) yaptıkları, hastaların çoğunlukla 14 hafta boyunca 10 mg/kg dozda iki haftada bir bevacizumab aldığı klinik bir araştırmada, tedaviden ortalama 4 hafta sonra MRG'da ölçülen radyonekroz hacminin %64 oranında azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca hastalarda anlamlı derecede steroid ihtiyacında azalma

görülürken, bevacizumab ile ilgili herhangi bir yan etki gözlemlenmemiştir (7). Bu sonuçlar, başka çalışmalarda da benzer şekilde ortaya konmuştur (9,61,63).

Çalışmamızı yukardaki bilgiler ışığında değerlendirdiğimizde, sonuçlarımızın genel olarak literatür bilgisini desteklediğini, hatta bu bilgileri bir adım ileri götürdüğünü görmekteyiz. GKS'ye bağlı radyasyon hasarının doza ve süreye bağımlı olarak oluştuğu göz önünde bulundurularak, deneyimizde iki farklı GKS dozu kullanılmış ve radyonekroz oluşum süresi MRG incelemeleriyle takip edilmiştir. Radyonekroz oluşumu radyolojik olarak en erken, yüksek doz (100 Gy) GKS uygulanan ve bevacizumabın nekroz oluşumundan sonra tedavi amaçlı verildiği (GKS100/Tedavi) veya hiç verilmediği (GKS100/İlaçsız) gruplarda ve GKS'den 3 hafta sonra gözlenmiştir. Yüksek doz (100 Gy) GKS verilen ancak bevacizumabın GKS ile aynı zamanda profilaktik olarak başlandığı grupta (GKS100/Profilaksi) radyonekroz oluşumunun iki kat zaman aldığı (6 hafta) gözlenmiştir. Buna göre, 100 Gy GKS sonrası radyolojik nekroz, profilaksi grubunda tedavi grubu ve ilaçsız gruba göre daha geç oluşmaktadır. Bu durum, yüksek doz GKS'de bevacizumabın erken dönemde başlanmasıyla, MRG'de görünür nekrozu geciktirdiğini düşündürmektedir. GKS dozunun azalmasıyla (50 Gy), MRG'de nekroz oluşum süresi yüksek doz GKS'ye göre uzamıştır (9-10 hafta). Bununla birlikte, 50 Gy GKS alan gruplar (GKS50/Profilaksi, GKS50/Tedavi ve GKS50/İlaçsız) arasında MRG'de nekroz oluşum süresi (9-10 hafta) açısından farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak, radyolojik olarak nekroz oluşum süresini uzatan faktörler, GKS dozunun azalması ve yüksek doz GKS'de

bevacizumab verilmesi olmuştur. Bevacizumab, düşük doz GKS’de nekroz oluşum süresini uzatmamıştır.

Radyonekroz daha çok beyaz cevheri tutma eğilimindedir (36). MRG’de görünümü genellikle tümöral nüks ile karışan nitelikte, T2-ağırlıklı sekansta hiperintens, irregüler lobüle konturlu, çevresinde ödem lehine yaygın patolojik sinyaller olan, çevresel belirgin kontrast tutulumu gösteren lezyonlar şeklinde görülür (73). Çalışmamızda, 50 Gy ve 100 Gy GKS grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında, hem düşük doz hem de yüksek doz GKS’de gruplar arasında (profilaksi, tedavi ve ilaçsız), MRG’deki nekroz ve ödem şiddeti (grade 1-2) açısından belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak, düşük ve yüksek doz GKS sonrası nekrozun şiddeti üzerinde bevacizumabın koruyucu etkisi radyolojik olarak gösterilememiştir.

GKS yapılmadan sadece bevacizumab verilen gruplarda (sadece tedavi ve sadece profilaksi gruplarında) MRG’de herhangi bir lezyon gözlenmemiştir. Bu durum, bevacizumabın SSS üzerinde radyolojik olarak herhangi bir etkisinin bulunmadığını göstermektedir.

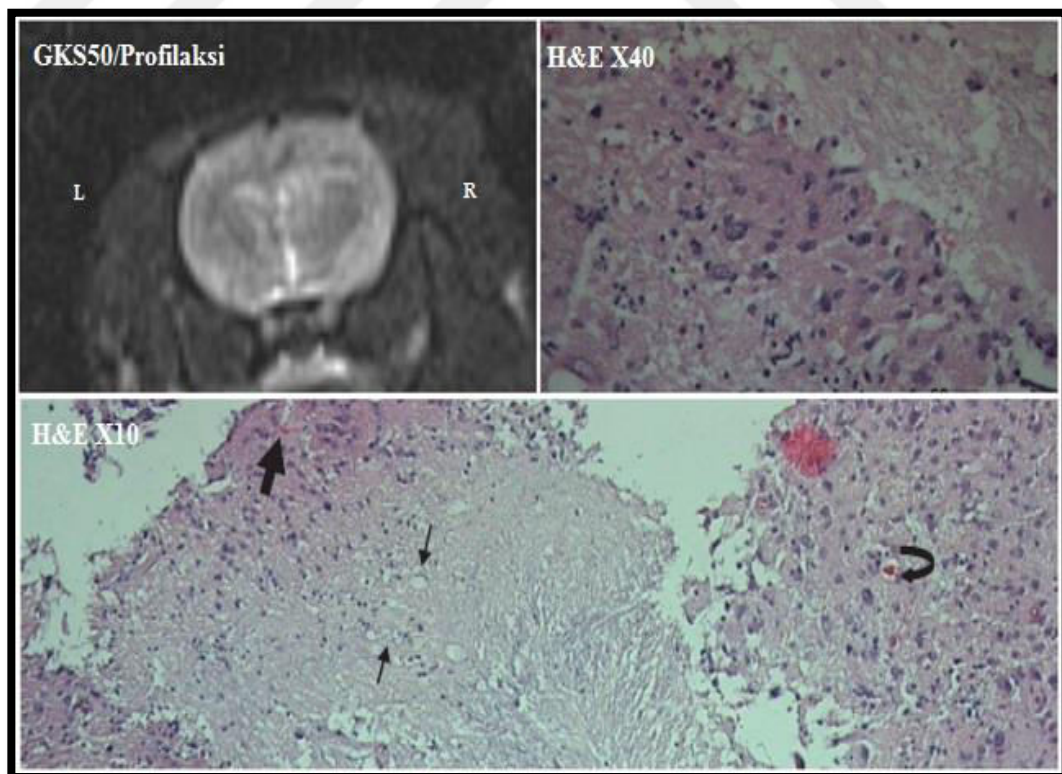
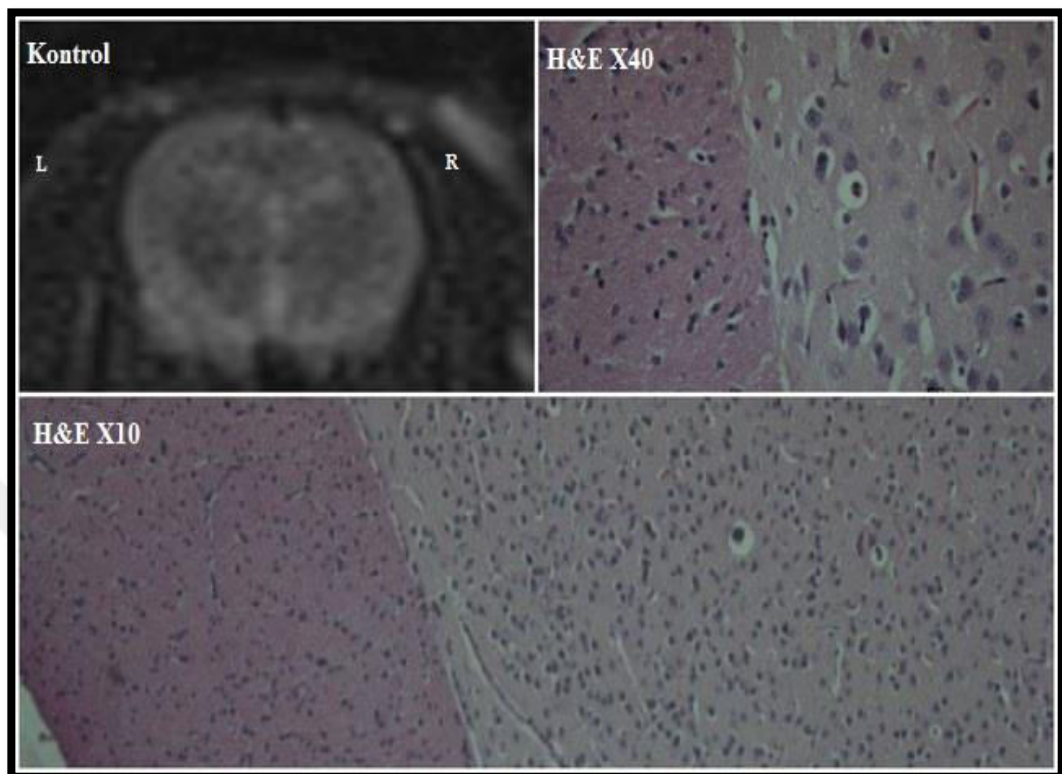
Radyolojik bulguların aksine, çalışmamızın histopatolojik sonuçları, literatürü destekler şekilde, bevacizumabın GKS sonrası radyonekroz bulgularını belirgin bir şekilde azalttığı yönündedir. Çalışmamızda hem düşük doz (50 Gy) hem de yüksek doz (100 Gy) GKS sonrası bevacizumabın profilaktik olarak verildiği grupta, ilaç almayan gruba göre belirgin iyileşme görülmüştür. Yüksek doz GKS gruplarında, profilaksi protokolü tedavi protokolüne göre önemli

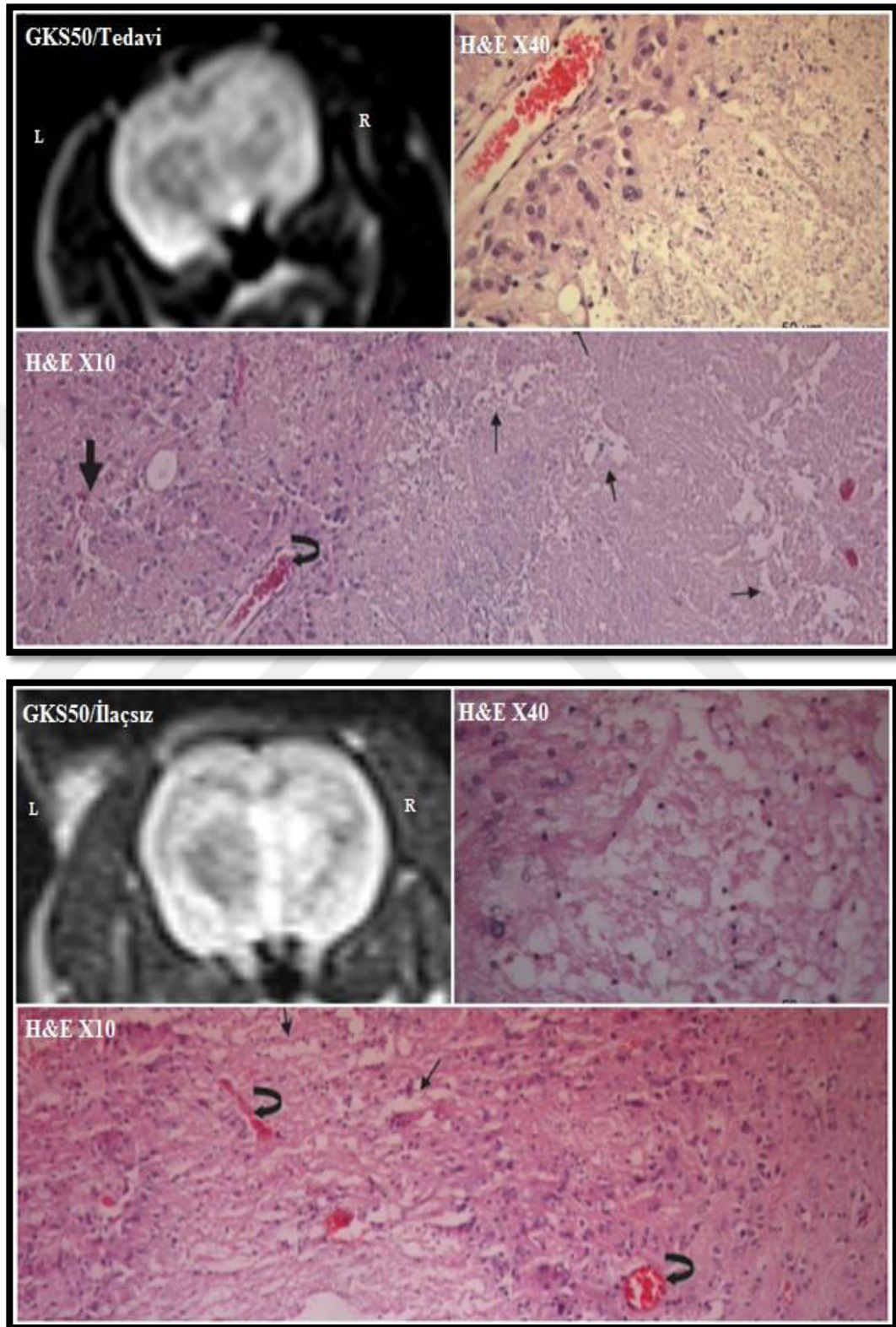
derecede üstünlük sağlamış; ancak düşük doz GKS’de bu üstünlük gösterilememiştir.

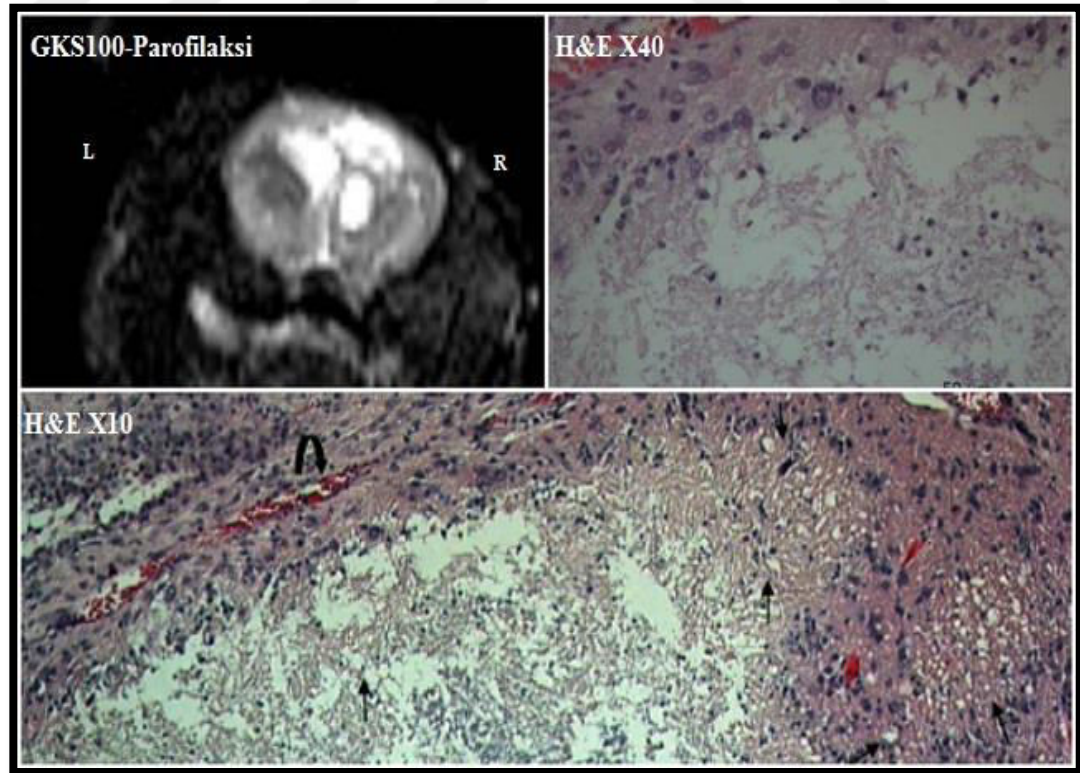
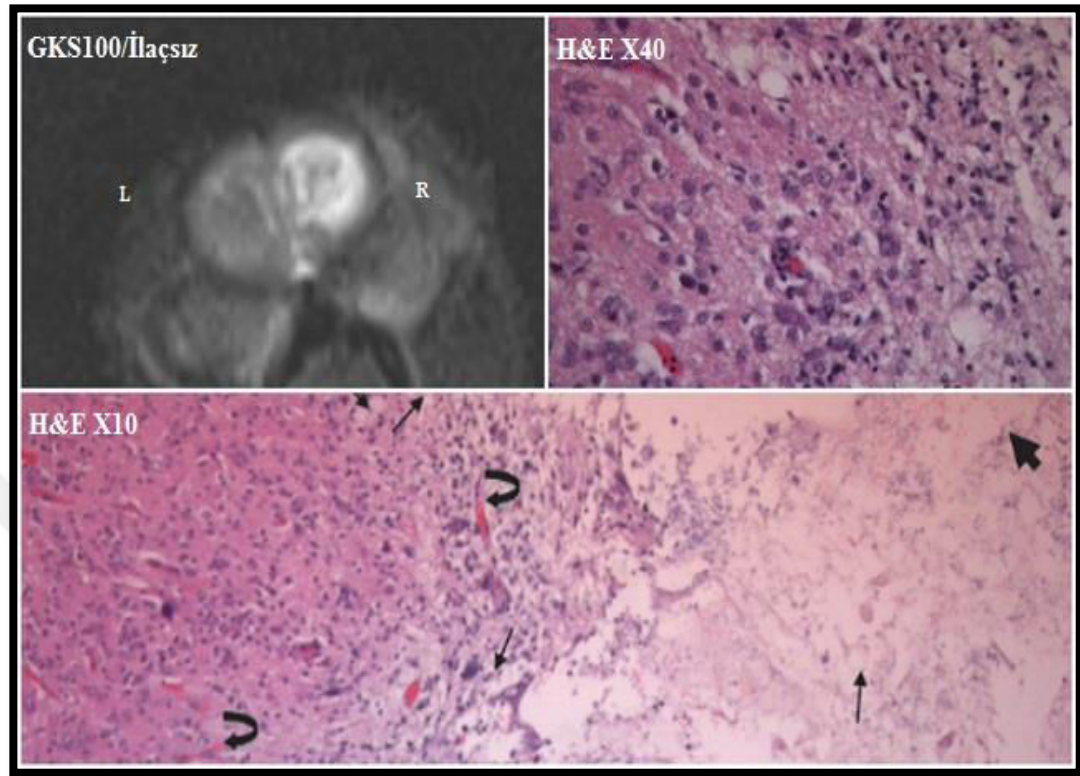
Bu bulgulara göre, hem 100 hem de 50 Gy doz GKS alan gruplarda bevacizumabın nekroz gelişmeden profilaktik olarak verilmesi, histopatolojik kriterler açısından daha iyi sonuçlar vermiştir. Öte yandan, her iki doz GKS’de bevacizumabın nekroz geliştikten sonra başladığı tedavi protokolünün, ilaç verilmediği durumlara göre nekrozda iyileştirici etkisi olmamıştır.

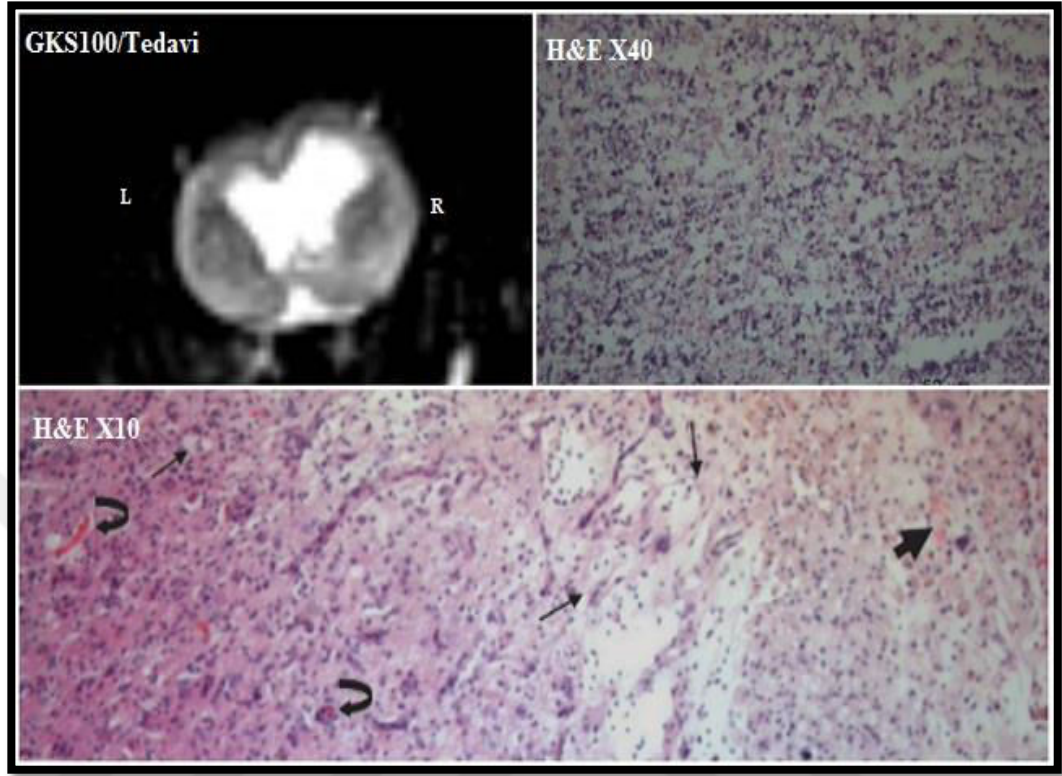
Radyasyon dozuna göre gruplardaki nekroz dereceleri karşılaştırıldığında, ilacın aynı protokolle uygulandığı 50 Gy ve 100 Gy GKS grupları arasındaki nekroz farkı, önemli derecede yüksek değildir. Bu durum, belli bir radyasyon dozu aralığından sonra nekroz şiddetindeki artışın, dozun artışıyla birlikte lineer olarak devam etmediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, radyasyon alan tüm gruplar değerlendirildiğinde nöron kaybı, glial hücrelerde azalma, konjesyon ve ödem hepsinde görülmüştür. Gruplar arası karşılaştırma sonuçları, radyasyon nekrozunun şiddetinin radyasyon dozundan bağımsız olarak bevacizumabın profilaktik olarak verilmesine bağlı olduğunu yansıtmaktadır (**Resim 33**).









Resim 33 Grupların T2-koronal MRG, H&E X40 ve X10 büyütmelerinde karşılaştırılması. İnce düz ok: Ödem, nöron kaybı ve glia hücrelerinde azalma; kıvrımlı ok: Nekroz alanı çevresindeki parankimde konjesyon; kalın düz ok: hemoraji.

Ayrıca beklendiği üzere kontrol, sadece tedavi ve sadece profilaksi gruplarında normal korteks ve medulla yapısı izlenmiş; beyin dokusunun damarlanması ve hücrelerin dağılımı normal olarak değerlendirilmiştir. Bu durum bevacizumabın, VEGF'in patolojik artışının olmadığı durumlarda, yani normal beyin dokusu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığına işaret etmektedir.

Çalışma sonunda, bevacizumabın etkinliği üzerine radyolojik ve histopatolojik olarak farklı sonuçların çıkmasına, radyonekrozdaki histopatolojik

değişikliklerin, radyolojik değişikliklerden daha erken ortaya çıkmasının neden olduğu düşünülebilir.

Literatürde, anti-VEGF monoklonal antikoru bevacizumabın ödem ve radyonekroz üzerindeki etkilerini araştıran yeni bazı çalışmalar yer almaktadır. Ancak bu çalışmalarda, bevacizumabın nekroz oluşmadan (profilaksi) amacıyla kullanılmayıp, beyinde radyonekroz oluşuktan sonra tedavi amacıyla kullanıldığı dikkati çekmektedir (74). Çalışmamızın avantajları, deneyimizde radyonekroza en sık yol açan stereotaktik radyocerrahinin kullanılması, SRC'nin daha yüksek dozlardaki etkilerinin incelenmesi, bevacizumabın daha yüksek SRC dozlarında ve farklı protokollerde kullanımının etkinliğinin gözlenmesidir. Bilgimiz dahilinde, literatürde SRC'nin bizim kullandığımız dozlarda (50 Gy ve 100 Gy izodoz) kullanıldığı sadece birkaç çalışma olup, çalışmamız bevacizumabın hem profilaktik (radyonekroz oluşmadan) hem de tedavi amaçlı kullanıldığı ilk çalışma olarak yer almaktadır. Sonuçlarımız, bevacizumabın profilaktik kullanımının, beyinde GKS'ye bağlı radyasyon nekrozunun etkilerini azalttığını ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ

SSS'de radyasyon hasarı, oldukça karmaşık bir süreç sonunda, doza ve süreye bağımlı olarak oluşur. GKS sonrası rapor edilen en sık radyasyon hasarı, geç dönemde görülen radyonekroz olup, bu komplikasyon daha çok beyaz cevheri tutma eğilimindedir. Radyasyon nekrozu, latent bir period sonrası ortaya çıkmakta, radyasyon dozu arttıkça latans süresi kısalmakta, nekroz şiddeti artmaktadır. Deneyimizde radyonekrozun radyolojik olarak ilk görülme zamanı, gruplar arasında farklılık göstermekle birlikte GKS'yi takiben en erken 3 hafta, en geç 10 hafta sonra olmuştur. Radyolojik olarak radyonekroz, yüksek doz GKS'de düşük doza göre daha kısa sürede oluşmuştur. Radyolojik bulgular, bevacizumabın sadece yüksek doz GKS'de nekroz oluşumunu geciktirdiğini; bunun yanında her iki dozda da nekroz şiddeti üzerinde koruyucu olmadığını düşündürmüştür. Ancak bevacizumab histopatolojik olarak, her iki dozda da nekroz bulgularını ve etkilerini azaltmış; ancak bu etkisi sadece profilaktik kullanımında belirgin olmuştur. Nekroz oluşumundan sonra bevacizumabın başlanması, nekroz üzerine iyileştirici etki yaratmamıştır. Bevacizumabın etkinliği üzerine radyolojik ve histopatolojik olarak farklı sonuçların çıkmasının nedeni, radyonekrozdaki histopatolojik değişikliklerin, radyolojik değişikliklerden daha erken görülmesi olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, bevacizumabın profilaktik kullanımının etkinliği açıkça görülürken; bu etki nekroz oluşumundan sonra başladığında (tedavi protokolü) belirgin olmamıştır. Çalışmamız, SSS patolojilerinin tedavisinde radyoterapinin dahil edileceği durumlarda, bevcizumabın RT ile eş

zamanlı olarak eklenmesi gerektiğini desteklemektedir. Ancak, bevacizumabın doz ve süre ile ilgili en uygun uygulama şemasının oluşturulması amacıyla, farklı protokollerde ve farklı GKS dozlarıyla beraber kullanımı üzerine daha fazla hayvan modeli ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Cai R, Barnett GH, Novak E, Chao ST, Suh JH. Principal risk of peritumoral edema after stereotactic radiosurgery for intracranial meningioma is tumor-brain contact interface area. *Neurosurgery* 2010; 66(3): 513-22.
2. Cheng L, Ma L, Ren H, Zhao H, Pang Y, Wang Y, et al. Alterations in the expression of vascular endothelial growth factor in the rat brain following gamma knife surgery. *Molecular medicine reports* 2014; 10(5): 2263-70.
3. Kim JH, Chung YG, Kim CY, Kim HK, Lee HK. Upregulation of VEGF and FGF2 in normal rat brain after experimental intraoperative radiation therapy. *Journal of Korean medical science* 2004; 19(6): 879-86.
4. Deibert CP, Ahluwalia MS, Sheehan JP, Link MJ, Hasegawa T, Yomo S, et al. Bevacizumab for refractory adverse radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Journal of neuro-oncology* 2013; 115(2): 217-23.
5. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold SC, Jr. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 1994; 44(11): 2020-7.
6. Rahmathulla G, Recinos PF, Valerio JE, Chao S, Barnett GH. Laser interstitial thermal therapy for focal cerebral radiation necrosis: a case report and literature review. *Stereotactic and functional neurosurgery* 2012; 90(3): 192-200.
7. Boothe D, Young R, Yamada Y, Prager A, Chan T, Beal K. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro-oncology* 2013; 15(9): 1257-63.

8. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Bevacizumab Therapy for Radiation Necrosis of the Central Nervous System. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2011; 79(5): 1487-95.
9. Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS, Rock J, Doyle T, Anderson J, et al. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *Journal of neuro-oncology* 2009; 94(1): 63-8.
10. Mould RF. The early history of X-ray diagnosis with emphasis on the contributions of physics 1895-1915. *Physics in medicine and biology* 1995; 40(11): 1741.
11. Riesz PB. The life of Wilhelm Conrad Roentgen. *AJR. American journal of roentgenology* 1995; 165(6): 1533-7.
12. Webster EW. X rays in diagnostic radiology. *Health physics* 1995; 69(5): 610-35.
13. Widder J. The origins of radiotherapy: discovery of biological effects of X-rays by Freund in 1897, Kienbock's crucial experiments in 1900, and still it is the dose. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2014; 112(1): 150-2.
14. Kogelnik HD. Inauguration of radiotherapy as a new scientific speciality by Leopold Freund 100 years ago. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1997; 42(3): 203-11.
15. Hessenbruch A. A brief history of x-rays. *Endeavour* 2002; 26(4): 137-41.

16. Sansare K, Khanna V, Karjodkar F. Early victims of X-rays: a tribute and current perception. *Dento maxillo facial radiology* 2011; 40(2): 123-5.
17. Wagner JP, Chung KC. A Historical Report on Robert Kienböck (1871-1953) and Kienböck's Disease. *Journal of Hand Surgery* 30(6): 1117-21.
18. Rodemann HP, Wouters BG. Molecular and translational radiation biology/oncology: what's up? *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011; 99(3): 257-61.
19. Vogin G, Foray N. The law of Bergonie and Tribondeau: a nice formula for a first approximation. *International journal of radiation biology* 2013; 89(1): 2-8.
20. Bergonie J, Tribondeau L. Interpretation of some results from radiotherapy and an attempt to determine a rational treatment technique. 1906. *The Yale journal of biology and medicine* 2003; 76(4-6): 181-2.
21. Walker JS. The controversy over radiation safety. A historical overview. *Jama* 1989; 262(5): 664-8.
22. Van der Kogel AJ. Radiation-induced damage in the central nervous system: an interpretation of target cell responses. *The British journal of cancer. Supplement* 1986; 7(207-17).
23. Nag S. High dose rate brachytherapy: its clinical applications and treatment guidelines. *Technology in cancer research & treatment* 2004; 3(3): 269-87.

24. Webb S, Evans PM. Innovative techniques in radiation therapy: editorial, overview, and crystal ball gaze to the future. *Seminars in radiation oncology* 2006; 16(4): 193-8.
25. Rogers LR. Neurologic complications of radiation. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 2012; 18(2): 343-54.
26. Pillay PK, Hassenbusch SJ, Sawaya R. Minimally invasive brain surgery. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 1993; 22(3 Suppl): 459-63.
27. Chen JCT, Girvigian MR. Stereotactic Radiosurgery: Instrumentation and Theoretical Aspects—Part 1. *The Permanente Journal* 2005; 9(4): 23-6.
28. Leksell L, Lindquist C, Adler JR, Leksell D, Jernberg B, Steiner L. A new fixation device for the Leksell stereotaxic system. Technical note. *Journal of neurosurgery* 1987; 66(4): 626-9.
29. Leksell DG. Stereotactic radiosurgery. Present status and future trends *Neurological research* 1987; 9(2): 60-8.
30. Bolsi A, Fogliata A, Cozzi L. Radiotherapy of small intracranial tumours with different advanced techniques using photon and proton beams: a treatment planning study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2003; 68(1): 1-14.
31. Larsson B, Liden K, Sarby B. Irradiation of small structures through the intact skull. *Acta radiologica: therapy, physics, biology* 1974; 13(6): 512-34.
32. Monaco EA, 3rd, Niranjana A, Kano H, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Management of adverse radiation effects after radiosurgery for

- arteriovenous malformations. *Progress in neurological surgery* 2013; 27(107-18).
33. Ponti G, Obernier K, Guinto C, Jose L, Bonfanti L, Alvarez-Buylla A. Cell cycle and lineage progression of neural progenitors in the ventricular-subventricular zones of adult mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110(11): E1045-54.
34. Hubbard BM, Hopewell JW. Quantitative changes in the cellularity of the rat subependymal plate after X-irradiation. *Cell and tissue kinetics* 1980; 13(4): 403-13.
35. Davidoff LM, Dyke CG, Elsberg CA, Tarlov IM. The Effect of Radiation Applied Directly to the Brain and Spinal Cord. *Radiology* 1938; 31(4): 451-63.
36. Russell DS, Wilson CW, Tansley K. Experimental Radio-necrosis of the Brain in Rabbits. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1949; 12(3): 187-95.
37. Mastaglia FL, McDonald WI, Watson JV, Yogendran K. Effects of x-radiation on the spinal cord: an experimental study of the morphological changes in central nerve fibres. *Brain : a journal of neurology* 1976; 99(1): 101-22.
38. Trott KR, Doerr W, Facoetti A, Hopewell J, Langendijk J, van Luijk P, et al. Biological mechanisms of normal tissue damage: importance for the design of NTCP models. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2012; 105(1): 79-85.

39. Calvo W, Hopewell JW, Reinhold HS, Yeung TK. Time- and dose-related changes in the white matter of the rat brain after single doses of X rays. *The British journal of radiology* 1988; 61(731): 1043-52.
40. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. *The neurologist* 2003; 9(4): 180-8.
41. McNamara AL, Kam WW, Scales N, McMahon SJ, Bennett JW, Byrne HL, et al. Dose enhancement effects to the nucleus and mitochondria from gold nanoparticles in the cytosol. *Physics in medicine and biology* 2016; 61(16): 5993-6010.
42. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010; 77(4): 996-1001.
43. Hopewell JW. Late radiation damage to the central nervous system: a radiobiological interpretation. *Neuropathology and applied neurobiology* 1979; 5(5): 329-43.
44. Morris B, Partap S, Yeom K, Gibbs IC, Fisher PG, King AA. Cerebrovascular disease in childhood cancer survivors: A Children's Oncology Group Report. *Neurology* 2009; 73(22): 1906-13.
45. Butler JM, Rapp SR, Shaw EG. Managing the cognitive effects of brain tumor radiation therapy. *Current treatment options in oncology* 2006; 7(6): 517-23.

46. d'Avella D, Cicciarello R, Albiero F, Mesiti M, Gagliardi ME, Russi E, et al. Quantitative study of blood-brain barrier permeability changes after experimental whole-brain radiation. *Neurosurgery* 1992; 30(1): 30-4.
47. Cramp WA, Yatvin MB, Harms-Ringdahl M. Recent developments in the radiobiology of cellular membranes. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden) 1994; 33(8): 945-52.
48. Falcieri E, Gobbi P, Zama L, Vitale M. Ultrastructural features of apoptosis. *Scanning microscopy* 1994; 8(3): 653-65; discussion 65-6.
49. Stefani S, Chandra S, Tonaki H. Ultrastructural events in the cytoplasmic death of lethally-irradiated human lymphocytes. *International journal of radiation biology and related studies in physics, chemistry, and medicine* 1977; 31(3): 215-25.
50. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology* 2000; 217(2): 377-84.
51. Coderre JA, Morris GM, Micca PL, Hopewell JW, Verhagen I, Kleiboer BJ, et al. Late effects of radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. *Radiation research* 2006; 166(3): 495-503.
52. Hopewell JW. Radiation injury to the central nervous system. *Medical and Pediatric Oncology* 1998; 30(S1): 1-9.

53. Yuan H, Gaber MW, McColgan T, Naimark MD, Kiani MF, Merchant TE. Radiation-induced permeability and leukocyte adhesion in the rat blood-brain barrier: modulation with anti-ICAM-1 antibodies. *Brain research* 2003; 969(1-2): 59-69.
54. Li YQ, Ballinger JR, Nordal RA, Su ZF, Wong CS. Hypoxia in radiation-induced blood-spinal cord barrier breakdown. *Cancer research* 2001; 61(8): 3348-54.
55. Cabrera AR, Cuneo KC, Desjardins A, Sampson JH, McSherry F, Herndon JE, 2nd, et al. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: a prospective trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2013; 86(5): 873-9.
56. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine* 2003; 9(6): 669-76.
57. Breier G, Albrecht U, Sterrer S, Risau W. Expression of vascular endothelial growth factor during embryonic angiogenesis and endothelial cell differentiation. *Development (Cambridge, England)* 1992; 114(2): 521-32.
58. Hai J, Li ST, Lin Q, Pan QG, Gao F, Ding MX. Vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis induced by chronic cerebral hypoperfusion in rat brain. *Neurosurgery* 2003; 53(4): 963-70; discussion 70-2.
59. Plate KH, Breier G, Millauer B, Ullrich A, Risau W. Up-regulation of vascular endothelial growth factor and its cognate receptors in a rat glioma model of tumor angiogenesis. *Cancer research* 1993; 53(23): 5822-7.

60. Rogers LR, Gutierrez J, Scarpace L, Schultz L, Ryu S, Lord B, et al. Morphologic magnetic resonance imaging features of therapy-induced cerebral necrosis. *Journal of neuro-oncology* 2011; 101(1): 25-32.
61. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011; 79(5): 1487-95.
62. Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(19): 2691-5.
63. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007; 67(2): 323-6.
64. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, Miller KD, Haney L, Novotny WF, et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Seminars in oncology* 2003; 30(5 Suppl 16): 117-24.
65. Romanko MJ, Rola R, Fike JR, Szele FG, Dizon ML, Felling RJ, et al. Roles of the mammalian subventricular zone in cell replacement after brain injury. *Progress in neurobiology* 2004; 74(2): 77-99.
66. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Martin JJ, Madhok R, Niranjan A, et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 2008; 62(1): 53-8; discussion 8-60.

67. Zeman W. Pathogenesis of Radiolesions in the Mature Central Nervous System. Brookhaven National Lab., Upton, N.Y., 1965:Medium: ED; Size: Pages: 14.
68. Blakemore WF, Palmer AC. Delayed infarction of spinal cord white matter following x-irradiation. *The Journal of pathology* 1982; 137(4): 273-80.
69. Senger DR, Perruzzi CA, Feder J, Dvorak HF. A highly conserved vascular permeability factor secreted by a variety of human and rodent tumor cell lines. *Cancer research* 1986; 46(11): 5629-32.
70. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science (New York, N.Y.)* 1983; 219(4587): 983-5.
71. Dvorak HF, Sioussat TM, Brown LF, Berse B, Nagy JA, Sotrel A, et al. Distribution of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in tumors: concentration in tumor blood vessels. *The Journal of experimental medicine* 1991; 174(5): 1275-8.
72. Tsao MN, Li YQ, Lu G, Xu Y, Wong CS. Upregulation of vascular endothelial growth factor is associated with radiation-induced blood-spinal cord barrier breakdown. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 1999; 58(10): 1051-60.
73. Mao YP, Zhou GQ, Liu LZ, Guo R, Sun Y, Li L, et al. Comparison of radiological and clinical features of temporal lobe necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with 2D radiotherapy or intensity-modulated radiotherapy. *British journal of cancer* 2014; 110(11): 2633-9.

74. Jiang, X., Engelbach, J.A., Yuan, L., Cates, J., Gao, F., Drzymala, R.E., Hallahan, D.E., Rich, K.M., Schmidt, R.E., Ackerman, J.J., and Garbow, J.R. (2014). Anti-vegf antibodies mitigate the development of radiation necrosis in mouse brain. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 20 (10), 2695-2702.
75. Perry A, Schmidt RE. Cancer therapy-associated CNS neuropathology: an update and review of the literature. *Acta Neuropathol* 2006; 111:197–212.
76. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK and Stephens LC: Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1093-1112, 1995.

8. ÖZET

Yüksek Doz Stereotaktik Radyocerrahi Sonrası Radyasyon Hasarı Üzerine Bevacizumabın Profilaktik ve Geç Kullanımının Etkileri: Deneysel Rat Çalışması

Stereotaktik radyocerrahi (SRC), günümüzde birçok beyin patolojisinin tedavisinde tek başına veya diğer tedavi modaliteleriyle birlikte kullanılmaktadır. Ancak, çevre normal beyin dokusunda yüksek doza bağlı ödem ve nekroz oluşumu, baş edilmesi gereken önemli yan etkilerin başında gelmektedir. Bu yan etkilerin tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan bevacizumab, radyonekrozun patogenezinde geniş yer bulan ve radyasyona cevap olarak ekspresyonu artan vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) hedef almaktadır. Araştırmamızda, farklı dozlarda (%50 izodozlar 50 Gy ve 100 Gy) SRC sonrası oluşan beyin ödemi ve radyasyon hasarı üzerine anti-VEGF monoklonal antikor olan bevacizumabın etkilerini inceleyecek, ilacın profilaktik ve geç kullanımının sonuçlarını karşılaştıracak bir deneysel sıçan modeli planlandık. Çalışmanın sonuçlarında, radyonekroz 3 ile 10 hafta arasında, SRC alan tüm hayvanlarda çeşitli derecelerde oluşmuştur. Çalışmamız, radyasyon hasarının oluşum süresinin ve şiddetinin, bevacizumabın kullanım protokolüne bağlı değiştiğini, bevacizumabın radyasyon hasarı bulgularını azaltmakla birlikte, ancak profilaktik olarak başlandığında işe yaradığını ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, Gamma-Knife Surgery, Radyasyon hasarı, Stereotaktik radyocerrahi, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

9. SUMMARY

The Effects of Prophylactic and Late Onset Usage of Bevacizumab on Radiation Injury After High Dose Stereotactic Radiosurgery: Experimental Rat Study

Stereotactic Radiosurgery (SRS) is recently used in treatment of brain pathologies alone or with other treatment modalities. But, there are some side effects as radiation injury characterized with edema and necrosis at peripheral normal tissue that should be coped with. The new treatment of this side effect is bevacizumab, which targets increased vascular endothelial growth factor (VEGF), one of the most prominent etiology of radiation injury. In our study, we aimed to form a rat experimental model to describe the effects of bevacizumab, an anti-VEGF monoclonal antibody, following GKS with different doses, (%50 isodose 50 Gy and 100 Gy), and to compare results of prophylactic and delayed onset use of bevacizumab. In the results of the study, radiation necrosis occurred with various degrees in all SRC exposed animals in between 3 and 10 weeks. These findings exhibit the existing time and degree of radiation injury was depended on the protocol of bevacizumab receiving; although bevacizumab decreased the signs of radiation injury, this effect was existed only after profilactic onset.

Key Words: Bevacizumab, Gamma-Knife, Radiation Injury, Stereotactic Radiosurgery, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı : Ayfer
Soyadı :ASLAN
Doğum Yeri ve Tarihi : Hatay, 19.04.1986

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi	2016
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	2010
Lise	Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi	2004

Yabancı Dil

İngilizce, Arapça

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

2015-2016 The European Association of Neurosurgical Society (EANS)

Bilimsel Etkinlikleri

Ödüller:

- 1) Hatay Anadolu Lisesi mezuniyetinde birincilik ödülü, 2004, Hatay
- 2) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 1. Tıpta İnsan Bilimleri Kongresi'nde poster birinciliği ödülü, 26 Mayıs - 27 Mayıs 2005, Ankara

- 3) Ulusal Türk Nöroşirurji Derneği Yeterlilik Sınavında üçüncülük derecesi, 17 Nisan 2015, Antalya

Posterler ve Yayınlar:

1. Aslan A, Suner Hİ, Ocal O, EMMEZ OH. *Diffuz Idiopatik Iskelet Hiperostozu (DISH): Olgu Sunumu (Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis: A Case Report)*. E-poster in Turkish Neurosurgical Society 26th Scientific Congress, 2012
2. Aslan A, Bulduk EB, Aykol S. *Norofibromatoziste Spinal Norofibromlar: Olgu Sunumu (Spinal Neurofibromas in Neurofibromatosis: A Case Report)*. E-poster in Turkish Neurosurgical Society 27th Scientific Congress, 2013
3. Aslan A, Karaaslan B, Gungor G, Kaymaz AM, Aykol S, Emmez OH, Borcek AO. *Lomber Diskopatilerde L1-L2 ve L2-L3 Disk Herniasyonları: Retrospektif Çalışma (L1-L2 and L2-L3 Disc Herniations Among Lumbar discopathies: A Retrospective Study)*. E-poster in Turkish Neurosurgical Society 28th Scientific Congress, 2014
4. Kalkan G, Uçar M, Çeltikçi E, Oner AY, Tokgöz N, Aslan A, Pasaoglu A. *Chiari 1 Malformasyonunda Klinik ve Radyolojik Evrelemenin Perfüzyon MRG ile Değerlendirilmesi (The Evaluation of Clinic and Radiologic Grade of Chiari 1 Malformation by Perfusion MRG)*. E-poster in Turkish Neurosurgical Society 28th Scientific Congress, 2014
5. Aslan A, Borcek AO. *Doğumsal Spinal Malformasyonların Cerrahisinde İntraoperatif Nöromonitorizasyon Kullanımı*. Bölüm 11: Omurga ve Omurilik

Cerrahisinde Intraoperatif Nöromonitorizasyon, Türk Nöroşirurji Derneği
Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu Yayınları No:17,
2015:85-90

6. Aslan A, Borcek AO, Baykaner MK. *Pediatric Yaş Grubundaki Bir Hastada Dev Kraniofarengiom Takip ve Tedavisi: Olgu Sunumu (Monitoring and Treatment of a Huge Craniopharyngioma in Pediatric Patient: A Case Report)*. E-poster in Turkish Neurosurgical Society 29th Scientific Congress, 2015
7. Aslan A, Borcek AO, Kaymaz AM, Baykaner MK. *Pediatric Yaş Grubundaki Bir Hastada Trigeminal Schwannom ve Cerrahisi: Olgu Sunumu (Trigeminal Schwannoma in a Pediatric Patient: A Case Report)*. E-poster in Turkish Neurosurgical Society 29th Scientific Congress, 2015
8. Aslan A, Demirci H, Borcek AO, Emmez OH. *Chiari Malformasyonu Tip 1 Nedeniyle Takipli Bir Hastada Progresyon Sonrası Cerrahi Tedavi: Olgu Sunumu (Surgical Treatment of Chiari Malformation Type 1 with Progression: A Case Report)*. E-poster in Turkish Neurosurgical Society 29th Scientific Congress, 2015
9. Aslan A, Borcek AO, Aykol S, Baykaner MK. *Pediatric Yaş Grubundaki Bir Hastada İntraventriküler Menengiom: Olgu Sunumu (Intraventricular Meningioma in a Pediatric Patient: A Case Report)*. E-poster in Turkish Neurosurgical Society 29th Scientific Congress, 2015
10. Borcek AO, Aslan A, Baykaner MK. *Telovelar Approach in Giant 4th Ventricular Medulloblastomas*. E-poster in Childs Nerv Syst 2015;31:1891-1993

11. Aslan A, Borcek AO, Baykaner MK. *Intracranial Undifferentiated Malign Tumor in Smith-Lemli-Opitz Syndrome: a possible Predisposing Factor for Primary Brain Tumors*. E-poster in Childs Nerv Syst 2015;31:1891-1993
12. Alimli AG, Oztunalı C, Boyunaga OL, Deinkuyu BE, Damar C, Aslan A, Ucar M. *Diastematomyelia with the owl sign (Type I split cord malformation)*. Spine J. 2015 Oct 1;15(10):e17-9.
13. Emmez OH, Aslan A, Demirci H, Kaymaz AM, Borcek AO, Aykol SA. *Büyük ve Dev Olfaktör Oluk Menengiömlarının Cerrahisinde Frontotemporal Yaklaşım (Frontotemporal Approach in the Surgery of Big and Huge Olfactory Groove Meningiomas)*. E-poster in Turkish Neurosurgical Society 30th Scientific Congress, 2016
14. Aslan A, Borcek AO, Pamukcuoglu S, Baykaner MK. *Intracranial undifferentiated malign neuroglial tumor in Smith-Lemli-Opitz syndrome: A theory of a possible predisposing factor for primary brain tumors via a case report*. Childs Nerv Syst. 2016 Aug 15.
15. Aslan A, Erdem MB, Emmez OH, Borcek AO, Kaymaz AM, The Surgical Outcomes of Cerebellopontine Angle Tumors: Retrospective Analyses of the Last 10 Years and a Review of the Literature. E-poster in EANS 2016 Congress, Athens, Greece.
16. Aslan A, Borcek AO, Aykol S, Baykaner MK. *Intraventricular Meningioma in a Pediatric Patient: A Case Report*. E-poster in EANS 2016 Congress, Athens, Greece.

17. Aslan A, Borcek AO, Kaymaz AM, Baykaner MK. *Trigeminal Schwannoma in a Pediatric Patient: A Case Report*. E-poster in EANS 2016 Congress, Athens, Greece.
18. Karaaslan B, Aslan A, Gungor G, Kaymaz AM, Aykol S, Emmez OH, Borcek AO. *Lomber Diskopatilerde L1-L2 ve L2-L3 Disk Herniasyonları: Retrospektif Çalışma (L1-L2 and L2-L3 Disc Herniations Among Lumbar discopathies: A Retrospective Study)*. E-poster in EANS 2016 Congress, Athens, Greece.