

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**FARKLI DOZ-FRAKSİYON ŞEMALARI İLE UYGULANAN YÜKSEK DOZ
HIZLI İNTERSTİSYEL BRAKİTERAPİ SONRASINDA TAVŞAN
EKSTREMİTESİNDEKİ YUMUŞAK DOKU DEĞİŞİKLİKLERİNİN
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. Ö. PETEK ERPOLAT**

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MÜGE AKMANSU

ANKARA-2007

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Yumuşak Dokunun Histolojisi.....	3
2.2. Radyasyonun Yumuşak Dokuda Oluşturduğu Hasarın Patofizyolojisi.....	5
2.3. Normal Dokunun Radyasyona Yanıtı, Akut ve Kronik Yan Etkiler.....	8
2.4. Fraksiyonasyon, Zaman, Doz Parametrelerinin Akut ve Kronik Yan Etkiler Üzerine Etkisi.....	14
2.5. İnterstisyel Brakiterapi ve Kullanım Yerleri.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Araştırma Planı.....	22
3.2. Brakiterapi Uygulaması.....	24
3.3. Tedavi Sonrası Değerlendirme.....	28
3.4. Ekstremitte Eksizyonu.....	28
3.5. Histopatolojik İnceleme.....	28
3.6. Sonuçların Analizi.....	30
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	44
6. ÖZET.....	53
7. KAYNAKLAR.....	55

1. GİRİŞ

Kanser hastalarının yarısından fazlasına, hastalıklarının bir döneminde radyoterapi (RT) uygulanmaktadır (61). RT, birçok solid tümörün tedavisinde ana rolü oynamaktadır. Ancak RT sonrası gelişen erken ve geç dönem yan etkiler küratif dozların verilmesini engelleyerek tedavinin etkinliğini azaltmaktadır (13).

RT sonrası gelişen doku hasarı birçok mekanizma ile açıklanmıştır. İlki, parankimal hücrelerin mitotik ölümü ile gelişen direkt hasardır. Diğerleri halihazırda esas mekanizma olarak kabul edilen ve vasküler hasar sonucu gelişen parankimal hücre kaybı ve bağ doku değişiklikleridir (59,68). Progresif olan vasküler hasar sonucunda akut dönemde ödem, inflamasyon; kronik dönemde ise atrofi, fibrozis gibi patolojik bulgular izlenir (52). Diğer bir mekanizma ise son yıllarda oldukça güncel bir konu olan sitokin ve büyüme faktörleridir. Hasarlı dokudan salınan bu maddeler fibroblastları aktive ederek fibrotik süreci başlatır (15, 57, 68). Günümüzde radyasyonun indüklediği normal doku hasarında moleküler ve hücresel değişikliklerin yanı sıra hasta (hipertansiyon, diabetes mellitus varlığı gibi) ve tedavi (geçirilen cerrahi, RT özellikleri, RT ile eşzamanlı kemoterapi uygulaması gibi) ile ilgili birçok faktörün de rol oynadığı gösterilmiştir. RT özelliklerinden tedavinin süresi, toplam tedavi dozu, fraksiyon büyüklüğü, erken ve geç yanıt veren dokularda toksisiteyi önemli derecede artırabilmektedir (68). Bu nedenle tümör hücrelerine yüksek doz vererek lokal kontrolü sağlayan ve çevre normal dokuları mümkün olduğunca koruyan farklı doz ve fraksiyon şemaları geliştirilmiştir.

Günümüzde birçok tümörün tedavisinde konvansiyonel şemalar tercih edilmektedir (31, 65). Bunun nedeni alterne şemalar ile karşılaştırıldığında konvansiyonel rejimlerle lokal kontrolün daha iyi olması, yan etkilerin ise daha az izlenmesidir. Ancak yumuşak doku sarkomları, malign melanom gibi RT'ye dirençli tümörlerin tedavisinde konvansiyonel rejimlerin kullanılması tedavi başarısı için dezavantaj oluşturmaktadır. Bu tümörlerin küratif tedavisinde yüksek fraksiyon dozlarının kullanıldığı hipofraksiyone rejimler veya palyatif tedavisinde tek fraksiyonlu şemalar ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır (8, 18, 31, 51, 66). Son yıllarda yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde, tek başına veya kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılan intraoperatif (43, 71) veya postoperatif (6, 42, 58) yüksek doz hızlı (High Dose Rate-HDR) brakiterapi (Brt) ile tek/çok fraksiyonlu uygulamalar sonucunda lokal kontrol oranlarında artış sağlanmıştır. Tek fraksiyonda medyan 15 Gy veya birkaç fraksiyonda 36-50 Gy gibi farklı doz ve fraksiyon şemaları ile uygulanan HDR-Brt'nin toksisitesinin kabul edilebilir olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (6). Bunun nedeni eksternal RT ile karşılaştırıldığında sınırlı bir alana yüksek doz radyasyonun verilebilmesi olabilir. Ancak doz dağılımında mesafenin karesiyle ters orantılı olarak hızlı bir azalma olması, doz dağılımının homojen olmamasına ve sıcak noktaların çevre dokularda birikerek hasarı artırmasına neden olmaktadır. Homojen olmayan doz dağılımı en az seviyeye indirilebilir, ancak kaynakların durak zamanlarını değiştirerek doz optimizasyonu ile elimine edilemiyebilir (54). Dolayısıyla çevre yumuşak dokuların maruz kaldığı yüksek doz radyasyonun erken ve geç dönem yan etkileri kestirilemez. İlaveten yan etkilerin şiddeti farklı doz şemalarının uygulanması ile artabilir. Radyobioloji bilgilerimiz ışığında radyasyonun yumuşak doku üzerindeki etkisi ile ilgili bilgi sahibi olsak da, yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde oldukça güncel olan HDR-Brt'nin farklı doz-fraksiyon şemalarının, erken ve geç

doku hasarı üzerine etkilerini karşılaştıran deneysel bir çalışma veya randomize prospektif klinik bir çalışma yoktur. Literatürdeki çalışmalar az hasta sayılı, retrospektif özellikte olup, uygulanan tedaviler heterojendir. Bu nedenle çalışmamızda tavşan ekstremitelerine uygulanan tek fraksiyon ve fraksiyone interstisyel HDR-Brt şemalarının, yumuşak dokudaki değişikliklerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ve sonuçlarının klinik çalışmalara yol göstermesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.YUMUŞAK DOKUNUN HİSTOLOJİSİ

Yumuşak doku; bağ doku, iskelet kası, düz kas ve bu yapıları destekleyen nörovasküler elemanlardan oluşmaktadır. Bu dokuların histolojik özellikleri başlıklar altında özetlenmiştir.

Bağ Doku

Epitelyal, kas, nörovasküler dokular arasında devamlılık oluşturarak vücut bütünlüğünün sağlanmasında ve fonksiyonların yürütülmesinde rol oynar. Görevleri arasında destek, koruma, yağ depolama ile oksijen, besin ve metabolitlerin transportu bulunmaktadır. Bağ doku, hücrelerden (fibroblast, makrofaj vb.) ve jelimsi madde ile lifler (kollajen ve elastin) içeren ekstraselüler matriksten oluşmaktadır (27).

Kas Doku

Kas dokusu düzenli şekilde sıralanmış miyofibriller kontraktıl proteinlerin (myofilaman) var olup olmamasına göre düz ve çizgili olmak üzere ikiye ayrılır. Vücuttaki kas indeksinin büyük kısmını oluşturan iskelet kası ile sadece kalpte bulunan kalp kası, çizgili kas

grubundandır. İskelet kasında birbirine paralel dizilmiş miyofibrillerin arasında birbirine paralel uzanan ve devamlılık gösteren kapiller damarlar bulunmaktadır. Her kas hücresi retiküler liflerden ve bazal laminadan oluşan endomisyum tarafından sarılır. Kas liflerinin oluşturduğu kas demeti kollojen bağ dokudan oluşan perimisyum; tüm kas dokusu ise epimisyum tarafından sarılır. Kas hücrelerinin yüzeyinde rejeneratif özellik taşıyan uydu hücreleri bulunmakla beraber iskelet kası hücrelerinin mitotik özelliği bulunmamaktadır.

Düz kaslar kan damarlarının duvarında, visserada ve derinin dermis tabakasında bulunmaktadır. Düz kaslar kısa, iğsi yapıda olup sadece endomisyum tarafından sarılır. Rejenere olabilen düz kas hücresinin iskelet kasının hücresinden farkı mitozu uğramasıdır (27).

Vasküler Yapılar

Vasküler sistem, kardiyovasküler ve lenfatik sistem olarak ikiye ayrılır. Kardiyovasküler sistem kan ile dokular arasında karşılıklı olarak kanın taşınmasını ve kan basıncının devamlılığını sağlar. Bu sistemin karmaşık fonksiyonu, son derece gelişmiş fizyolojik mekanizmalarla kontrol edilen küçük damarlar tarafından yürütülmektedir. Büyük ve orta boy damarların en iç tabakası intima olarak adlandırılır, ince bir bazal membran üzerine dizilmiş endotel hücrelerinden oluşur. Ortada düz kaslardan ve elastik dokudan oluşan medya tabakası; en dış kısımda ise besleyici damarlardan oluşan adventisya tabakası bulunmaktadır. Her tabaka arasında elastik bir membran vardır. Büyük arterlerle birleşen küçük arterler ve arteriollerde, medya tabakasının kalınlığı ve elastikiyet giderek azalır. Böylece dolaşım sistemi yüksek basınç içeren büyük hacimli damarlardan, görevi kapiller sisteme kanı

aktarmak olan düşük basınçlı ve küçük hacimli damarlara doğru devam eder (5, 27). Kapiller sistemin görevi, kan ve parankimal hücrelerin arasında besin, oksijen, karbondioksit ve metabolitleri değiş tokuş etmektir. Kapiller damarlar, bazal membran üzerine tabakalar halinde dizilmiş ve birbirine sıkıca bağlanan endotel hücrelerinden oluşmaktadır. Bazal membran kalınlığı oldukça ince olup, makro-moleküllerin geçmesini engelleyecek şekilde yarı-geçirgen bariyer görevini görmektedir. Bazal membran endotelyal hücrelerle beraber sadece özellikli moleküllerin geçmesine izin vermektedir (5).

2.2. RADYASYONUN YUMUŞAK DOKUDA OLUŞTURDUĞU HASARIN PATOFİZYOLOJİSİ

Vasküler hasar, Ödem ve İnflamasyon

Radyasyona maruziyet sonrasında erken dönemde küçük kan damarlarında permeabilitede artış, büyük damarlarda ise endotel proliferasyonu izlenir. Vazoaktif aminlerin (histamin, serotonin vb.) salınması ve endoteller arasındaki mukopolisakkaritten oluşan maddelerin ayrılması sonucunda vasküler permeabilite artar (45). Bu artış geçici olup, 1 Gy'lik radyasyon uygulamasının ardından, birkaç saat içerisinde sonlanır. Ancak daha yüksek dozlarda bu süre daha uzundur. Permeabilite artışı ekstravasküler parankimal dokuya endotel arası boşluklardan, önce plasma içeriğinin (transuda) sonra da proteinden zengin sıvının (eksuda) sızmasına neden olur. Ekstravasküler sıvıdaki bu artış ödem olarak adlandırılır (5, 45). Bir sonraki aşama lökositlerin önce endotele yapışması, sonra da mikrosirkülasyonu terk ederek hasarlı dokuya doğru göç etmesidir. Kemotaktik ajanların (TNF-alfa, IL-8 gibi sitokinler) uyarısı ile fagositoz meydana gelir. Kemotaksiz ve fagositoz esnasında aktive olan lökositlerin toksik metabolitleri ile proteazların açığa çıkması endotel hücrelerinde ve dokuda

hasara neden olabilir. Bu süreç akut inflamasyondur. Büyük doku hasarında veya yumuşak doku gibi hızlı rejenerasyon olmayan dokularda akut inflamasyon skar dokusuyla iyileşebilir (45).

Vasküler Hiyalinizasyon

Hiyalin, hasarlı dokuda kollojen ve hiyalüranik asit birikimi sonucunda meydana gelir (44).

Damar duvarında yer alan düz kas hücrelerinin hasarı sonucunda hiyalin birikimi olur, damar duvarı elastikiyetini kaybeder ve kan akımı azalır (30).

Atrofi, Nekroz ve Kalsifikasyon

Madde kaybına bağlı hücre boyutunun küçülmesine atrofi denir. Dokulara giden kan akımının azalması ve dokunun yetersiz beslenmesi, dokunun veya organın boyutunun küçülerek yaşamını sürdürebilmesi için gerekli olan adaptasyon sürecini başlatır. Ancak hücreler öldürücü olarak zedelenmiş ise enzimlerin ilerleyici parçalama etkisi sonucunda nekroz meydana gelir. Ölü veya ölmekte olan dokularda, kalsiyum ve küçük miktarlarda diğer mineral tuzlarının anormal depolanması sonucunda ise kalsifikasyon oluşabilir (44).

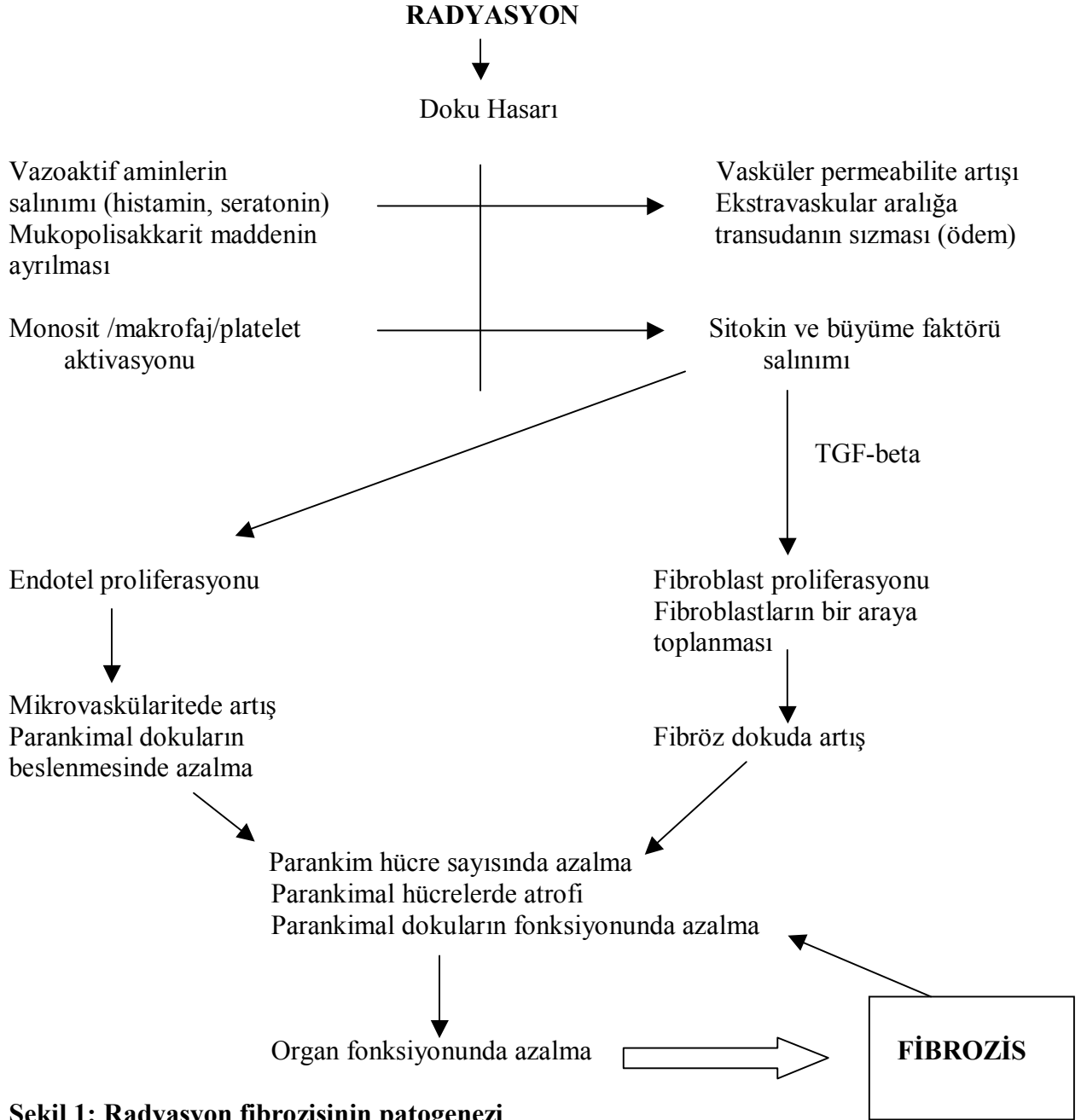
Fibrozis

RT sonrası gelişen ve sık görülen geç dönem yan etkilerinden biridir (9, 10). Ekstremitelerde hareket kısıtlılığı, yara iyileşmesinde gecikme, distal lenfödem ve nöropatiye neden olarak morbiditeyi artırır (34, 35, 38, 57) .

Vasküler hasar ve sitokin salınımı patogenezisinden sorumludur (50). Vasküler hasar sonrası gelişen permeabilite artışı inflamatuvar hücre sayısında artışa neden olur. Bu hücrelerden TGF-beta, TNF-alfa, PDGF ve interleukin gibi birçok sitokin ve büyüme faktörü salınır (15, 46, 48,

57, 63, 70). Bu maddeler fibroblastları stimüle ederek, çok sayıda fibroblastın bir araya gelmesini sağlayan kemotaktik sinyallerin salınmasına neden olur. Fibroblastlar ekstraselüler matriks proteinlerini sentezleyerek fibrotik süreci başlatır (13, 33, 36, 37, 46, 48).

Deney hayvanlarında yaklaşık 30. günden sonra vasküler endotelyal hücreleri destekleyen bazal membran kalınlığının arttığı gösterilmiştir. Bazal membran kalınlaşması oksijenin, karbondioksitin, besinlerin ve metabolitlerin ekstraselüler ortama difüzyonunu engeller. Endotelyal hasarla birlikte ekstraselüler ortamdaki bu değişiklikler vasküler endotelyal proliferasyonu indükleyerek, düzensiz çaplı ve şekilli kapiller damarların oluşmasına neden olur. Hücreler, kapiller damarların dar kısımlarını tıkayarak trombüs meydana getirir. Trombüsler kapiller damarlarda nekroz oluşumunu tetikler. Ayrıca, parankimal hücrelerin oksijenlenmesini ve beslenmesini azaltarak parankimal hücre kaybına neden olur. Bir yandan da fibroblast sayısında artışı sağlayarak fibrotik süreci tetikler (5, 33). Fibrotik süreç progresiftir ve organ yetmezliği ile sonuçlanır (25, 49). Radyasyon fibrozisinin patogenezi şekil 1’de gösterilmiştir.



2.3. NORMAL DOKUNUN RADYASYONA YANITI, AKUT VE KRONİK YAN ETKİLER

RT'nin amacı malign hücreleri yok ederken çevre normal dokuları mümkün olduğunca korumaktır. Ancak malign hücrelerin yanındaki sağlıklı hücrelerin de yüksek radyasyon

dozuna maruz kalması kaçınılmazdır. RT küratif dozlarda uygulandığı zaman çevre normal dokularda ciddi hasarlar meydana getirebilmektedir (70). Normal dokunun radyasyona yanıtı üç faktöre bağlıdır.

- 1) Hücrelerin radyo-duyarlılığı
- 2) Dokunun kinetiği
- 3) Hücrelerin dokuda organize olma şekli (seri veya paralel organlar) (30)

Bu üç faktörün etkisi ile farklı dokularda farklı radyasyon yanıtı görülmektedir. Radyasyonun normal doku üzerine etkisi hücre ölümü ile meydana gelir. Farklı ölüm çeşitleri (mitotik, interfaz, apoptotik, nekrotik) olmasına rağmen insan hücrelerinde en sık görülen mitotik ölümdür (51). Hızlı bölünen ve az diferansiye olan hücrelerin tersine, ileri derecede diferansiyasyon gösteren hücrelerde (kas ve sinir hücresi gibi) mitotik bölünme az görüleceği için ışınlama sonrasında radyo-duyarlılığın yüksek olduğu mitotik fazda ölüm daha az izlenecek, dolayısıyla radyasyona direnç artacaktır (30).

Radyasyonun uygulanmasından dokuda hasarının ortaya çıkmasına kadar geçen süre, popülasyon kinetikleri birbirinden farklı olan dokular için oldukça değişkendir. Bu süreç, matür hücrelerin turn-over süresi ile kök hücreden matür hücre oluşumuna kadarki süreye bağlıdır. Turn-over ve matürasyon süresi kısa olan hücrelerde (cilt epiteli, intestinal epitelyum) radyasyon hasarı daha fazla görülmekte iken bu sürenin uzun olduğu hücrelerde (yumuşak doku gibi) radyasyon hasarı daha az izlenmektedir.

Kendini yenileyen dokuları, proliferasyon kinetiğine ve radyo-duyarlılığına göre sınıflandıran iki sistem bulunmaktadır. Birinci sistem hücre ölümünün histolojik gözlemine dayanarak

oluşturulan Casarett's sınıflamasıdır. Bu sınıflamaya göre parankim hücreleri dört gruba ayrılmıştır. Ayrıntılar Tablo I'de gösterilmiştir (30).

Tablo I: Radyo-duyarlılığa göre hücrelerin sınıflandırılması

Hücre Tipi	Özelliği	Örnek	Duyarlılık*
I-Vejetatif intermitotik h.	Düzenli bölünme (+)	Eritroblast	Yüksek
	Diferansiyasyon (-)	İntestinal kript h.	
		Epidermisin germinal h.	
II-Diferansiye intermitotik h.	Düzenli bölünme (+)	Myelosit	
	Diferansiyasyon		
	bazen (+)		
Bağ doku h. ve küçük kan damarlarının endotel h.**			
III-Geri dönüşümlü postmitotik h.	Düzenli bölünme (-)	Karaciğer	
	Diferansiyasyon farklı derecelerde (+)		
IV-Fiks postmitotik h.	Bölünme (-)	Kas h.	Az
	İleri derecede diferansiyasyon (+)	Sinir h.	

h=Hücre

*Radyo-duyarlılık her grup için giderek azalmaktadır.

**Bağ doku ve endotel hücresinin duyarlılığı grup II ve III arasında yer almaktadır.

Diğer sistem ise dokuları hiyerarşik (H-tipi) ve fleksibl (F-tipi) olarak ikiye ayıran Michalowski'nin sınıflamasıdır.

H-tipi dokular: Bu dokularda hızlı bir proliferasyon izlenir ve hiyerarşik bir organizasyon söz konusudur. Derinin epidermisi, mukoza, ince bağırsak epiteli, hematopoetik sistem hiyerarşik dokulara örnektir. H-tipi dokular üç farklı hücre tipi içermektedir. Birincisi **kök hücrelerdir**; yavaş bölünürler ve proliferasyon havuzunda oranları çok azdır (51). Kök hücrelerden **öncü hücreler** oluşur. Esas proliferasyon yapan hücre popülasyonunu oluşturur ve çok hızlı çoğalırlar. Öncü hücreler daha sonra fonksiyon gören ve diferansiyasyon gösteren **matür hücreleri** oluşturur. Matür hücrelerin bölünme yetenekleri yoktur, ömürlerini tamamlayıp ölürler. Hiyerarşik dokularda hücre çoğalmalarının hızı matür hücrelerin ömürleri ile belirlenir (51, 67, 74).

F-tipi dokular: Karaciğer, böbrek, akciğer, meme dokusu, kas ve iskelet sistemi, bağ doku, vasküler endotel, mezotel (fibroblast), santral sinir sistemi fleksibl dokulara örnektir. Yavaş bölünen çoğu dokuda kök hücrelerin (iskelet kasındaki uydu hücreler gibi) olduğu ve bu hücrelerin kısmen rejenerasyon yeteneği gösterdiği bilinmektedir. F-tipi dokularda hiyerarşik dokularda olduğu gibi kök hücre ve fonksiyon gören matür hücre grupları arasındaki ayırım net değildir. Bu gruptaki hücreler normal koşullar altında hiç bölünmeyen ya da çok az bölünen fonksiyonel matür hücrelerden oluşmaktadır. Ancak doku hasarı geliştiğinde bazı matür hücreler proliferasyon yapabilir (67, 74).

Normal doku hasarının ortaya çıkması dokudaki hücrelerin turn-over zamanına bağlıdır. Akut, subakut ve kronik terimleri, ışınlanan dokularda fonksiyonel yetersizliğin ortaya çıkma süresini tanımlar ve dokular arasındaki kinetik farklılıkları yansıtır (54).

Akut yan etkiler

Radyasyonun akut cevabı hızlı turn-over'a sahip H-tipi dokularda görülür. Genelde geçici olan akut etkiler birkaç saat içerisinde başlar, RT süresince ve RT bitiminden birkaç hafta sonrasına kadar devam eder (13). Hiyerarşik dokularda ışınlama sonrasında hasarın ortaya çıkma süresi; matür hücrelerin turn-over süresine, ölen kök hücre oranı ile yaşayan klonojenlerin yenilenme oranı arasındaki dengeye ve kısmi olarak da radyasyon dozuna bağlıdır. Yüksek dozlardan sonra, hızlı proliferatif olan öncül hücre havuzunda azalma olur ve bu havuz daha yavaş bölünen kök hücreler tarafından doldurulur. Her iki hücre havuzu azalsa bile, fonksiyon hücreler turn-over sürelerini tamamlayıncaya kadar fonksiyonlarını yerine getirir (51). Yani semptomların ortaya çıkması fonksiyonel hücrelerin turn-over süresine bağlıdır. Eğer proliferatif havuzdaki hücre sayısı kritik bir değerin altına inmezse proliferatif hücreler fonksiyonel hücrelere dönüşeceğinden yara iyileşmesi gerçekleşir ve semptomlar da geçici olur (30, 51, 67). Örneğin intestinal kript hücrelerinin turn-over süresi çok kısa olduğundan mitozaya sık girerler. Hücre siklusunda mitotik fazın radyo-duyarlılığı yüksek olduğundan, ışınlamadan hemen sonra bu hücrelerin sayıları azalmaktadır. Ancak kript hücrelerinin diferansiyasyonu sonucunda oluşan matür villus hücrelerinin turn-over süreleri yavaştır ve radyasyona dirençli olduklarından ışınlamadan hızlı bir şekilde etkilenmezler. İlk 2 haftada kript hücreleri matür villus hücrelerinin yerini doldurur. Bu görev yerine getirilemezse villus hücrelerinin azalmasına bağlı olarak semptomlar ortaya çıkar. Bu da

abdominal ışınlamadan 2 hafta sonra semptomların ortaya çıkma nedenini açıklamaktadır (51).

Subakut yan etkiler

Turn-over süresi daha uzun olan dokularda RT'den birkaç ay sonra hücre ölümüne bağlı olarak subakut yan etkiler ortaya çıkar. Genellikle semptomlar geçicidir. Subakut yan etkiler ışınlanan dokunun kronik yan etkiler çıkmadan önceki iyileşme evresinde izlenir. Ancak ciddi bir hasar ve yüksek oranda hücre ölümü söz konusuysa semptomlar kalıcı olabilir. Subakut yan etkilere Lhermitte sendromu ve radyasyon pnömonisi örnek olarak verilebilir (51).

Kronik yan etkiler

Yavaş proliferen olan dokularda etkilenen hücrelerin turn-over süresinin uzun olması nedeniyle geç dönem yan etkiler RT'nin tamamlanmasından aylar sonra ortaya çıkar. Kronik hasar, akut hasardan farklı olarak, hücre kinetiği ve doku tipinden çok radyasyon dozuna bağlı olarak gelişir. Radyasyon dozu (fraksiyon dozu ve toplam doz) arttıkça matür hücrelerle birlikte sınırlı derecede proliferen olabilen hücrelerde de mitotik ölüm izlenir (51, 67). Matür hücrelerin kaybı nedeni ile bu hücrelerin yerini fibrotik dokular alır. Örneğin damar duvarında musküler fibrillerin hasarlanarak fonksiyon görmemesi ve yerine kollojen fiberlerin geçmesi ile oluşan vasküler hiyalinizasyon, birkaç yıl sonra iyice belirgin hale gelerek damarlarda büyük hasara neden olabilmektedir (5). Vasküler ve stromal yapıların hasarlanması sonrasında parankimal doku ve organ yetmezliği ile karakterize kronik yan etkiler, akut yan etkilerin tersine geri dönüşümsüzdür ve radyasyonun kalıcı yan etkilerini oluşturmaktadır (13, 70).

2.4.FRAKSİYONASYON, ZAMAN, DOZ PARAMETRELERİNİN AKUT VE KRONİK YAN ETKİLER ÜZERİNE ETKİSİ

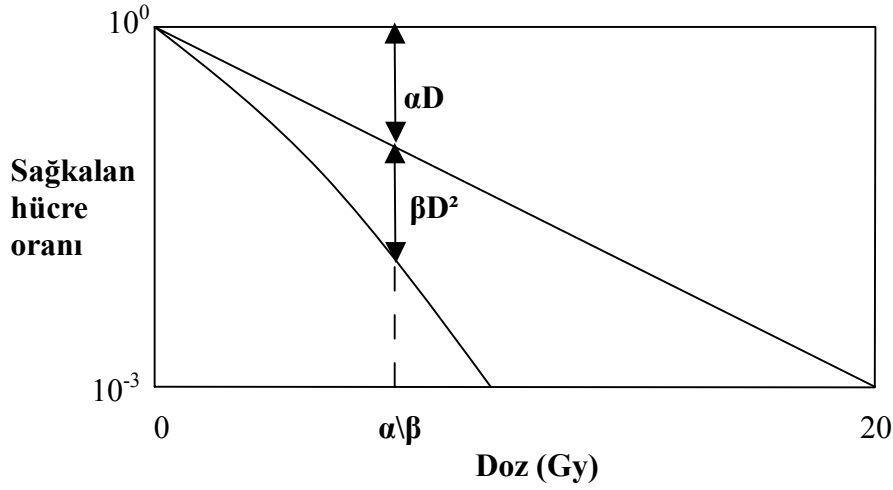
Normal doku toleransını belirleyen parametreler; toplam doz, toplam tedavi süresi, fraksiyon başına verilen doz ve fraksiyonlar arası süredir (32). Dokulardaki akut reaksiyonun şiddeti radyoterapi sonrasında ölen hücrelerin oranı ile yaşayan kök hücrelerin oranı arasındaki dengeyi gösterir. Bu denge öncelikle toplam doz ve toplam tedavi süresine, yani dozun birikim hızına bağlıdır. Erken yanıt veren dokuların tersine geç yanıt veren dokularda hücre siklusu uzun olduğu için tedavi sırasında rejenerasyon söz konusu değildir. Bu nedenle doz birikim hızının ve tedavi süresinin geç reaksiyonlara etkisi azdır. Geç reaksiyonlar açısından en önemli parametreler, fraksiyon dozu ve fraksiyonlar arası süredir (24, 31, 51). Akut ve kronik yan etkiler için önemli olan bu parametreler göz önüne alınarak oluşturulan fraksiyonasyonun radyobiyojideki temelini **5R** prensibi oluşturur (31, 65).

- Repair (sublethal hasarın tamiri)
- Redistribüsyon (hücrelerin hücre siklusunda yeniden dağılımı)
- Repopülasyon (yeniden çoğalma)
- Reoksijenizasyon (yeniden oksijenlenme)
- Radyosensitivite (radyo-duyarlılık)

Toplam tedavi dozunu fraksiyonlar halinde uygulamanın, radyobiyojik ve klinik olarak birçok avantajı bulunmaktadır. Fraksiyonlar arasında tümör hücrelerinin hücre siklusunda daha duyarlı faza geçmesi (redistribüsyon) ve tümör kitlesinin hipoksik alanlarında yeniden oksijenlenme olması tümörün radyo-duyarlılığını artırmaktadır. Bu sırada hızlı çoğalan

normal dokular repopüle olarak, yavaş bölünen dokular da sublethal hasarı tamir ederek radyasyonun hasarından korunmaktadır (31).

Fraksiyone RT'ye bağlı doku yanıtını en çok etkileyen parametre ise sublethal hasarın tamiridir (51). Sublethal hasar tamir edilebilen öldürücü olmayan hasardır. Ancak ilave dozların sonucunda sublethal hasarlar birikerek tamir edilemez ve hücrenin ölümüne neden olur (29). Sublethal hasarın onarım kapasitesi ve kinetiği doku ve hücre tipine göre değişmektedir. Hızlı cevap veren dokuların aksine yavaş cevap veren dokularda sublethal hasarın tamir kapasitesi daha yüksek (7, 47, 69) ancak tamir süresi daha uzundur (21, 69). Bu nedenle iki fraksiyon arasındaki süre en az 6 saat olmalıdır (23). Erken ve geç yanıt veren dokular arasındaki fark, sublethal hasarın tamir mekanizması göz önünde bulundurularak lineer-kuadratik model ile şu şekilde açıklanmıştır. Hücre sağkalım eğrilerinde α sabiti eğrinin lineer kısmını temsil eder ve tek vuruşla meydana gelen akut etkiden sorumlu olan hücrelerin ölümünü gösterir. β sabiti eğimin kuadratik kısmını oluşturur ve birden fazla vuruş (multi-fraksiyon) sonucunda sublethal hasarın birikimi ile ortaya çıkan ve geç etkilerden sorumlu olan hücrelerin ölümünü gösterir (28, 51). α/β oranı hücre ölümünün lineer ve kuadratik komponentlerinin eşit olduğu doz olarak tanımlanır (Şekil 2) (31).

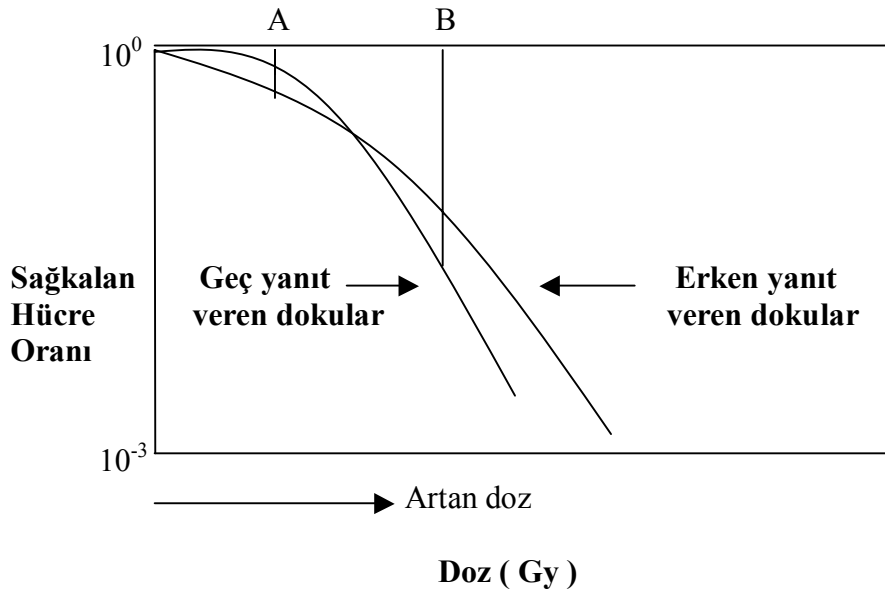


Şekil 2: Hücre sağkalım eğrisinde lineer ve kuadratik komponentlerinin eşit olduğu doz= α/β

Geç yanıt veren dokuların α/β oranının düşük olduğu hayvan deneylerinde ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (2, 56). Bu değerler insan ve hayvan dokusunda farklıdır (Tablo II) (39). α/β oranı erken yanıt veren dokular ve tümörler için genellikle 10, geç yanıt veren dokular için yaklaşık 3 Gy olarak kabul edilir (31). α/β oranı ne kadar küçükse sublethal hasar birikimi fazla, yani omuz dar ve sağkalım eğrisi dik olarak izlenecektir (Şekil 3) (32).

Tablo II: Deney hayvanlarında ve insanlarda erken ve geç yanıt veren farklı dokular için α/β oranlarına örnekler

	Deney hayvanları, α/β	İnsanlar, α/β
Erken reaksiyon		
Cilt-Deskuamasyon	8.6-12.5	7.8-18.6
Geç reaksiyon		
Spinal kord- Miyelopati	1.5-4.9	<3.3



Şekil 3: Erken ve geç yanıt veren dokuların sağkalım eğrileri. A dozunda geç yanıt veren dokuda sağkalan hücre oranı daha fazla iken fraksiyon dozu arttıkça (B dozu), sağkalan hücre oranında belirgin düşüş olmakta, geç reaksiyonlar ortaya çıkmaktadır.

Geniş omuzlu erken yanıt veren dokuya göre geç yanıt veren dokularda omuz bölgesinin dar olması, izoeffektif toplam dozun daha yüksek olduğunun göstergesidir. Bu durum fraksiyon dozunun artmasının geç reaksiyonları artıracakını, akut reaksiyonları ise çok fazla etkilemeyeceğini göstermektedir (32, 51). Lineer-kuadratik modelde değişkenlik gösteren α/β oranları, farklı tümörler ve normal dokular için farklı fraksiyon rejimlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Radyoterapide en iyi tedavi sonuçlarının fraksiyone tedavi ve buna bağlı fraksiyon dozunun iyi ayarlanması ile elde edileceği bilinmektedir. Fraksiyon modellerini radyobiyojik temele dayanarak 5 ana grup altında toplamak mümkündür (31).

- 1) **Konvansiyonel fraksiyonasyon:** Haftanın 5 günü, günde bir kez 1.8-2 Gy fraksiyon dozunun kullanıldığı şemadır (8). Bir çok tümör tipi için optimal tedavi rejimi olmasına rağmen hızlı repopüle olan (baş-boyun kanseri gibi) veya radyoterapiye dirençli olan (malign melanom, yüksek gradeli sarkomlar gibi) tümörler için en uygun tedavi şeması değildir (32).
- 2) **Hiperfraksiyonasyon:** Konvansiyonel günlük dozdan daha küçük fraksiyon dozlarının (örneğin 1.2 Gy) günde bir kereden fazla, haftada 5 gün uygulandığı ve toplam tedavi süresinin değişmediği şemadır (8). Günde birden fazla fraksiyon kullanılmasının amacı geç dönem yan etkileri artırmadan toplam tedavi dozunu artırarak, lokal kontrolü artırmaktır (51). Diğer bir amacı ise fraksiyon sayısının artması ile redistribüsyon ve reoksijenizasyon sonucunda radyo-duyarlılığı artırmaktır. Redistribüsyon ile bir fraksiyonda dirençli fazda (örneğin sentez fazı) olan bir hücrenin bir sonraki fraksiyonda daha radyo-duyarlı bir fazda (örneğin mitoz fazı)

yakalanma olasılığı artmaktadır. Doku kinetiği tümörlerle benzerlik gösteren erken yanıt veren dokularda bu mekanizma ile radyo-duyarlılık artacağından akut yan etkiler de artmaktadır. Ancak redistribüsyon geç yanıt veren dokularda baskın olan bir mekanizma olmadığından, kronik yan etkilerde bir artış söz konusu değildir (76).

3) Akselere fraksiyonasyon: Fraksiyon büyüklüğü aynı kalarak veya biraz azaltılarak (örneğin 1.6 Gy) günde 2 veya daha fazla uygulama ile toplam dozun aynı kaldığı ancak toplam tedavi süresinin kısaldığı şemadır. Tedavi süresi kısaldığı için tümör repopülasyon riski azalmakta ve lokal kontrol artmaktadır. Geç yanıt veren dokular bu parametreden az etkileneceği için geç dönem yan etkiler daha az izlenecektir ve terapötik kazanç söz konusu olacaktır (8, 31, 51).

4) Akselere hiperfraksiyonasyon: Akselere ve hiperfraksiyone şemaların kombine halidir. Fraksiyon büyüklüğünü azaltıp, günlük fraksiyon sayısını artırarak, daha kısa tedavi süresinde toplam dozun artırıldığı şemadır. Günümüzde sık rastlanılan örneği hafta sonu dahil edilerek 12 ardışık gün boyunca günde 3 kez uygulanan CHART (Continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy) rejimidir (8, 31, 51).

5) Hipofraksiyonasyon: Fraksiyon büyüklüğünü artırıp fraksiyon sayısını azaltarak, toplam doz ve toplam tedavi süresinin azaltıldığı şemadır. Bilindiği gibi lineer-kuadratik komponentin yaklaşık olarak eşit olduğu 2 Gy'lik fraksiyon büyüklüğü tümör hücrelerinin yarısını öldürür (51). Ancak RT'ye dirençli ve α/β oranı düşük olan glioblastom, malign melanoma ve bazı sarkomlar bu kuralın dışındadır. Bu hücrelerin

öldürülebilmesi için fraksiyon dozu daha yüksek olmalıdır. α/β oranı yüksek olan tümörler normal dokulara benzer şekilde hızlı proliferasyon için hipofraksiyone rejim tedaviye dezavantaj getirirken (40), düşük α/β 'ya sahip tümörlerin tedavisinde veya lokal yüksek dozların kullanıldığı tedavilerde (örneğin stereotaktik radyo-cerrahi veya HDR-Brt avantaj sağlamaktadır (8, 31, 40).

2.5. İNTERSTİSYEL BRAKİTERAPİ ve KULLANIM YERLERİ

Brt, kılıf içine geçirilmiş radyo-aktif kaynakların tümörlü dokunun içine veya kaviteye yerleştirilmesi ile uygulanan tedavi şeklidir. İnterstisyel, intrakaviter, transluminal implantasyon teknikleri mevcuttur. İnterstisyel Brt, küçük radyoaktif kaynakları doğrudan hedef doku içine cerrahi olarak yerleştirme tekniğidir. Bu implantlar geçici (^{125}I , ^{103}Pd kaynakları) veya kalıcı (^{125}I , ^{192}I kaynakları) olabilir (77). Seçilen radyoaktif ajana göre Brt; düşük, orta veya yüksek doz hızı ile uygulanabilir. Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonunun (International Commission on Radiation Units and Measurements [ICRU]) 38 numaralı raporunda düşük doz hızlı (Low dose rate-LDR) implantların 0.4-2 Gy/saat hızda, HDR implantların ise 12 Gy/saat hızında doz verdiği belirtilmiştir (75). Fraksiyone Brt terimi, toplam dozun birkaç fraksiyona veya fraksiyon dozuna bölünmesini ifade eder (64). Genelde HDR-Brt'nin yoğun radyobiyolojik etkisi nedeniyle fraksiyonlara bölünerek haftada bir uygulanması önerilir (64, 72). HDR-Brt, en sık serviks, endometriyum, akciğer ve özefagus için kullanılsa da diğer kullanım alanları, prostat, meme, baş-boyun, ve yumuşak dokulardır. Yumuşak dokunun akut ve geç dönem yan etkileri yumuşak doku sarkomlarının tedavisinden sonra sıklıkla izlenmektedir. Lokal-rekürrens riski yüksek olan yüksek gradeli yumuşak doku sarkomlarında yaşam kalitesini olumsuz etkileyen amputasyon

yerini konservatif cerrahi ve preoperatif/postoperatif eksternal RT'ye bırakmıştır (14) 1990'lı yılların başlarında lokal kontrol oranını artırmak için tümör yatağında yüksek dozlara ulaşan Brt, eksternal RT ile beraber veya tek başına kullanılmaya başlanmıştır (1, 16). Günümüzde HDR interstisyel Brt, yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde intraoperatif veya peri/postoperatif olarak sıklıkla kullanılmaktadır. HDR interstisyel Brt'nin önemli kullanım alanlarından biri de pediatrik malignansilerdir. Küçük çocuklarda ve infantlarda düşük doz hızlı Brt'nin uzun süreli sedasyon ve immobilizasyon gerektirmesi bu yaş grubunda, tedavi ve hospitalizasyon süresinin kısa sürdüğü HDR Brt kullanımının sıklığını artırmaktadır (55).

Tümör lojuna yüksek doz verilerek, lokal kontrol oranlarının arttırıldığı bu tedavide, geç dönem yan etkiler kesin olarak bilinmemektedir. Richter ve ark.larının 78 hastalık serilerinde intraoperatif HDR-Brt alan ve almayan grup karşılaştırılmıştır. İki grup arasında erken dönem yan etkiler için fark bulunmazken, geç dönem yan etkiler Brt uygulanan grupta daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (60). 15 hastanın değerlendirildiği diğer bir seride kemoterapi ve cerrahi sonrasında uygulanan fraksiyone HDR-Brt (36 Gy/ 12 fraksiyon, günde 2 fraksiyon) sonrasında, grade 3 ve 4 geç dönem yan etkiler olguların %20'sinde izlenmiştir (54). Bazı çalışmaların sonucunda ise intraoperatif HDR-Brt'nin toksisitesinin kabul edilebilir düzeyde olduğu bildirilmiştir (6, 43). Tüm bu çalışmaların az hasta ve heterojen tedavi grupları içermesi ve retrospektif özellikte olması, yan etkileri değerlendirmek için organize edilen randomize, deneysel veya prospektif çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Planı

Etik kurallara (3R-reduction, replacement, refinement) göre hazırlanan araştırma protokolü, Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Denek olarak Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığı Serum ve Deney Hayvanları Üretim Çiftliğinde yetiştirilmiş, 2 aylık, ortalama ağırlıkları 1500 gram olan, Yeni Zelanda soyundan, 10 adet erkek tavşan kullanılmıştır. Denekler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinde uygun ısıda barındırılmıştır ve standart hayvan yemi ile beslenmiştir. Araştırma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında yürütülmüştür.

Brakiterapi Öncesi Hazırlık

1. Tavşanlara ait özellikler değerlendirilerek kaydedildi (yaş, ağırlık, kas-iskelet sistemi ve genel sağlık durumu).

2. Bir tavşanın her üç ekstremitelerinin de kullanılması planlandı. Böylece her tavşan kendi içinde kontrol grubunu ve farklı fraksiyon şemalarının değerlendirileceği iki tedavi kolunu da içermekteydi (toplam 30 ekstremiteler). Tedavi gruplarına uygulanacak iki farklı fraksiyon şeması belirlendi (günde bir kez 13.5 Gy/fraksiyon dozu ile toplam 13.5 Gy ve günde 2 kez, 6 Gy/fraksiyon dozu ile toplam 24 Gy). Fraksiyon dozu ile değişen etkinliğini hesaplamak ve iki farklı fraksiyon şemasını karşılaştırmak için lineer-kuadratik model temel alınarak geliştirilen aşağıdaki formül kullanıldı:

$$Dr/Dx = \alpha/\beta + dx / \alpha/\beta + dr$$

Dr: Referans toplam doz, Dx: Yeni toplam doz, dr: referans fraksiyon dozu, dx: yeni fraksiyon dozu göstermektedir (32).

Kas, bağ doku ve vasküler yapılar, geç yanıt veren dokular grubuna girdiğinden $\alpha/\beta=3.5$ olarak kabul edildi (12).

$$13.5 / 24 = 3.5 + 13.5 / 3.5 + 6$$



$$13.5 / 24 = 17 / 9.5$$



$$229.5 \approx 228 \text{ Gy}$$

İki fraksiyon şemasının radyobiolojik etkinliklerinin eşit olduğu, formülle hesaplandıktan sonra gruplar aşağıdaki gibi belirlendi.

Grup 1: Sağ üst kola aplikatör uygulaması (kontrol grubu)

Grup 2: Sağ üst bacağı, günde iki kez 6 Gy fraksiyon dozu ile toplam 24 Gy uygulaması

Grup 3: Sol üst bacağı, günde tek fraksiyon 13.5 Gy uygulaması

3. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında bulunan HDR Brt (Nucletron, Hollanda) cihazı kullanıldı. Tavşanlara kullanımı uygun olan aplikatör seti seçildi. Aplikatör setinin içersinde, 5 French (F) çapında ve 30 cm uzunluğunda tek ucu kör olan

fleksibl implant kateterler, rijid iğne, farklı renklerde radyo-opak düğmeler ve makas bulunmaktaydı (Resim 1).



Resim 1: Kullanılan aplikatör seti; aşağıdan yukarı sırayla renkli radyo-opak düğmeler, rijid iğne, fleksibl implant kateterler ve makas görülmektedir.

4. Brt uygulaması öncesinde tüm tavşanlara 5 mg/kg Xylazine HCL ve 50 mg/kg Ketamin HCL intramusküler olarak uygulandı. Brt bitiminden 4 hafta sonra, tüm tavşanlara uygulanan ötenazi işleminin ardından ekstremiteleri total olarak eksize edildi ve histopatolojik incelemeye yollandı.

3.2. Brakiterapi Uygulaması

Brt uygulamasından önce, kateterin dokudan çıkmasını engellemek ve farklı dozların uygulanacağı ekstremiteleri belirlemek için her bir kateterin kör ucuna farklı renklerde radyo-

opak düğmeler takıldı (beyaz düğmeli kateter 1. grup, mavi düğmeli kateter 2. grup, kırmızı düğmeli kateter 3. grup).

Kateterin dokuya yerleştirilebilmesi için gerekli olan ortası boş rijid iğne, anestezi işleminden sonra steril olarak ekstremiteye yerleştirildi. Rijid iğnenin içinden geçirilen fleksibl kateter, düğmeli kör ucun yardımı ile ekstremitenin dış kısmına fikse edildi. Brt kaynağının uzunluğu göz önünde bulundurularak fleksibl kateterin açık uçlu kısmı, 4-5 cm pay bırakılacak şekilde makasla kesildi. Kateterin ekstremitedeki giriş ve çıkış noktasına tatuaj yapıldı.

Planlama yapılmadan önce kateterlerin içerisinden yalancı kaynak geçirilerek tavşanların hepsine, simülatör cihazının gantry açısı 30 ve 330 derecede iken film çekildi (Resim 2A ve 2B).

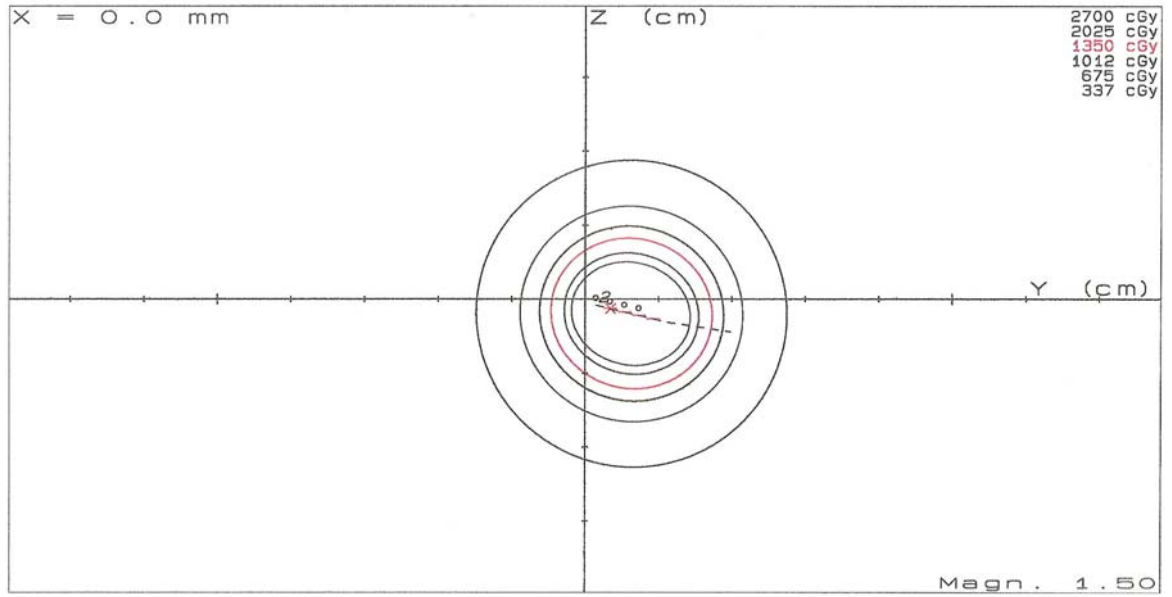


Resim 2A: Gantry açısı 30 derecede iken çekilen simülasyon filmi

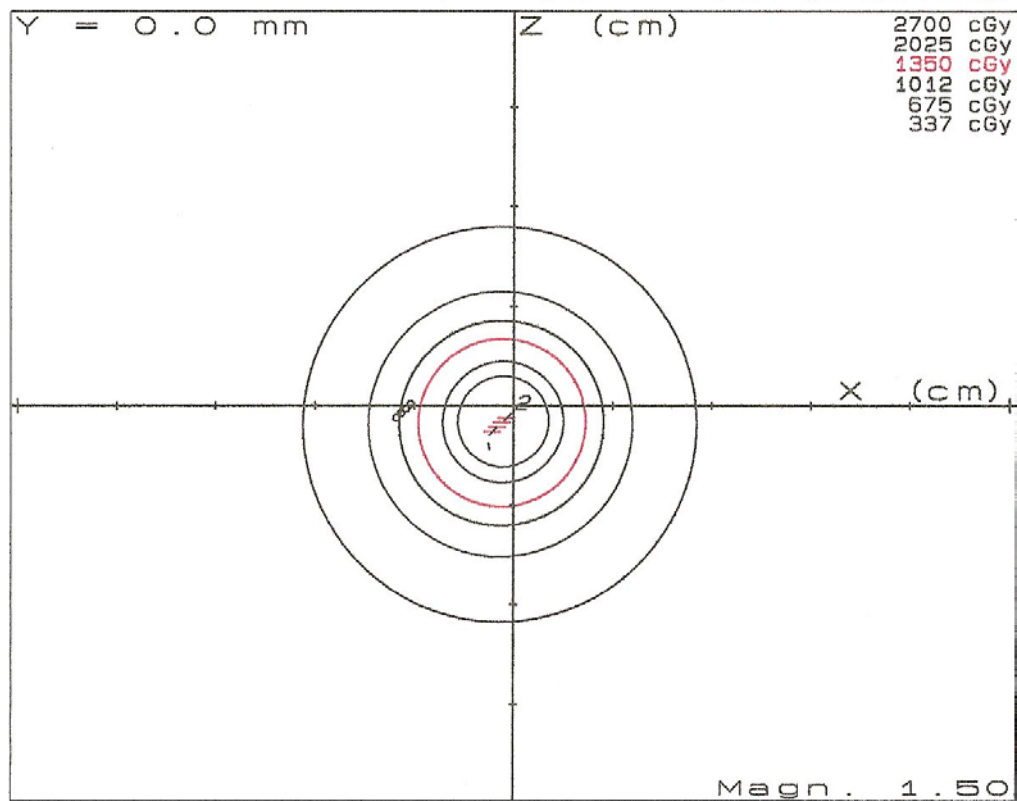


Resim 2B: Gantry açısı 330 derecede iken çekilen simülasyon filmi

Simülasyon filmlerindeki kateter noktaları, digitizer üzerinden kaynak pozisyonunun belirlenmesi ve ışınlama sahasının tespiti için planlama sistemine girildi. Yumuşak dokuya denk gelen 2., 3. ve 4. kateter noktaları referans olarak seçildi. Tedavi planlama sisteminde kateterden 1 cm uzaklığa fraksiyone Brt grubu için 6 Gy, tek fraksiyon grubu için 13.5 Gy verilecek şekilde üç boyutlu (x, y, z kordinatları ile) planlamalar yapıldı. Resim 3A ve 3B’de farklı eksenlerdeki doz dağılımları görülmektedir. Planlama sonrasında kateterlerin içerisine, uzaktan kumanda ile sonradan yüklemeli (after-loading) iridyum 192 kaynağı yerleştirilerek, doku ışınladı. Bu işlem 10 tavşanın her iki tedavi kolu için de ayrı ayrı tekrarlandı.



Resim 3A: x kordinatındaki doz dağılımı



Resim 3B: y kordinatındaki doz dağılımı

3.3. Tedavi Sonrası Değerlendirme

Haftada 1 kez tüm tavşanların,

- Genel durumu
- Tüy değişiklikleri
- Cilt değişiklikleri
- Nekroz
- Ekstremitenin fonksiyonu, değerlendirilerek kaydedildi.

3.4. Ekstremitte Eksizyonu

Br'ten 4 hafta sonra, tüm tavşanlara 20 mg/kg Xylazine HCL ve 200 mg/kg Ketamin HCL intramusküler yolla uygulanarak ötenazi yapıldı. Br'te sekonder gelişen yan etkileri değerlendirmek için uygulama alanının inspeksiyonla muayenesi yapıldıktan sonra her üç ekstremitte, oblik insizyon ile proksimal eklem yerlerinden ayrılarak ampute edildi ve içinde %10 formaldehit çözeltisi bulunan kaplara konuldu. Ampute edilen ekstremitelerin hangi gruba ait olduğu belirtilmeden, 1'den 30'a kadar numara verilerek kodlanan materyaller patoloji bölümüne gönderildi.

3.5. Histopatolojik İnceleme

Aplikatör giriş ve çıkışlarını gösteren tatuajlı alan dahil edilerek alınan geniş bir kesitin orta merkez çizgisinden ve bu çizginin 1 cm medial ve lateralinden olmak üzere toplam 3 adet olmak üzere enine kesitler alındı. Daha sonra hazırlanan parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler hazırlanarak hematoksilen-eozin ile boyandı. Preparatlar patolog tarafından incelendi ve aşağıda belirtilen kriterlere göre radyasyon hasarı derecelendirildi.

Her bir kesit aşağıda belirtilen bulgular açısından değerlendirildi. Mikroskopik kesitlerdeki her bir bulgu resim 4,5,6,7,8,9,10 ve 11’de gösterilmektedir.

- Ödem
- İnflamasyon
- Endotel proliferasyonu
- Nekroz
- Vasküler hiyalinizasyon
- Kas dejenerasyonu ve atrofisi
- Kalsifikasyon
- Fibrozis

Bulgular Tablo III’de (4) belirtildiği gibi derecelendirildi.

Tablo III: Histolojik derecelendirme sistemi

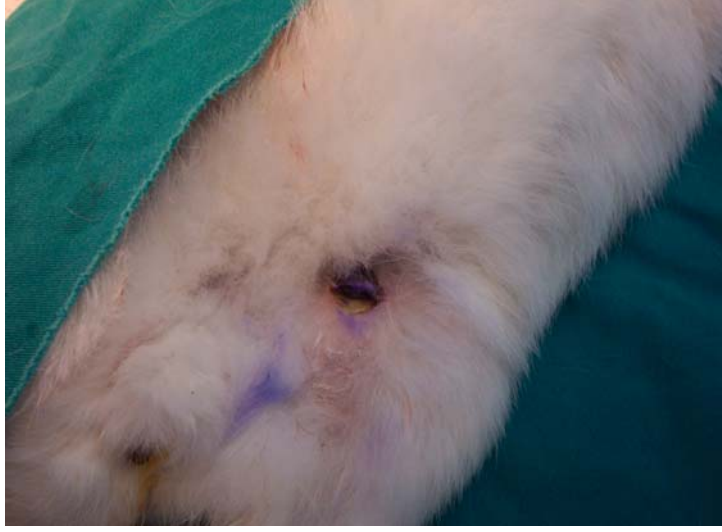
GRADE 0	-	Normal görünüm
GRADE 0.5	-/+	Karakteristik lezyon görülmekle beraber tam olarak diferansiyasyon yapılamadı
GRADE 1	+	Minimal lezyon izlenmekte
GRADE 2	++	Orta derecede lezyon izlenmekte (kesitin > %25)
GRADE 3	+++	İleri derecede lezyon (kesitin > %50)

3.5. Sonuçların Analizi

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi bilgisayarda istatistik paket programı SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare veya Fisher Ki-kare testi; niceliksel verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi. p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

10 tane tavşan kullandığımız çalışmamızda, her hayvan kendi içinde kontrol grubu ile 2 tedavi grubunu da içerdiğinden, değerlendirme toplam 30 ekstremitte üzerinden yapıldı. Brt sonrası haftalık muayeneler esnasında ekstremitte fonksiyon kaybı, nörolojik defisit ve ölüm olayı izlenmedi. 3. ve 4. hafta sonunda yapılan inspeksiyon muayenesinde fraksiyone Brt grubundaki ekstremitelerin 6 (%60)'sında ve tek fraksiyon Brt grubundaki ekstremitelerin 7 (%70)'sinde tüylerde dökülme izlendi. 4. haftanın sonunda tek fraksiyon Brt uygulanan 1 (%10) ekstremitte, cilt ve cilt altı dokuda nekroz saptandı (Resim 12). Diğer ekstremitelerde ciltle ilgili başka bir bulguya rastlanmadı.

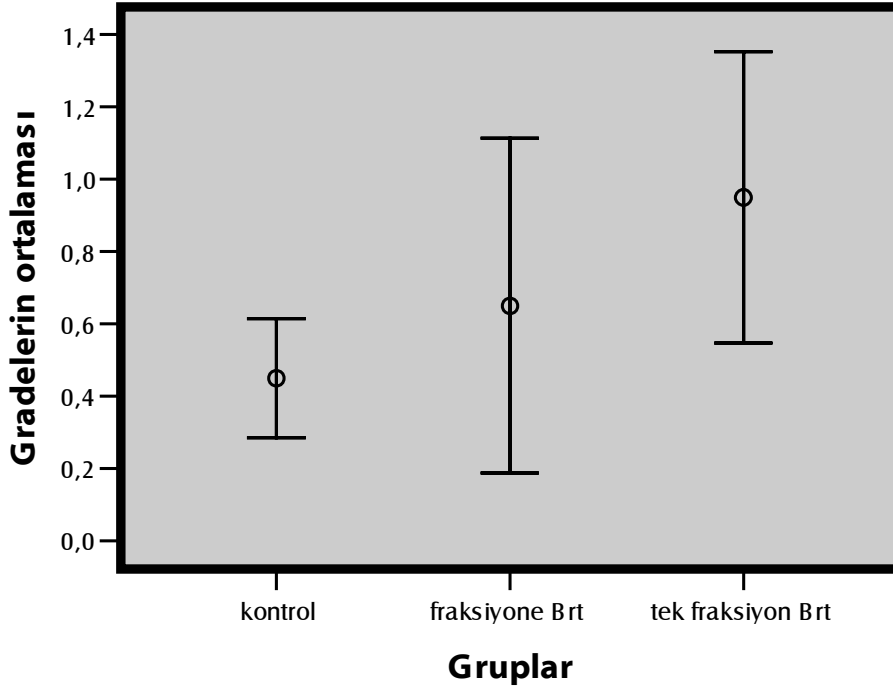


Resim 12: Tek fraksiyon Brt sonrasındaki 4. haftada izlenen cilt ve cilt altı nekrozu

Br'ten 4 hafta sonra, histopatolojik olarak derecelendirmesi yapılan ödem, inflamasyon, endotel proliferasyonu ve nekroz akut yan etkiler; kas atrofisi, kalsifikasyon, vasküler hiyalinizasyon ve fibrozis kronik yan etkiler grubuna dahil edildi. Tablo II'de belirtilen gradeleme sistemine göre derecelendirmeleri yapılan bulgularda, grade 0.5 izlenmediğinden, istatistiksel analizde grade 0,1,2,3 olmak üzere toplam 4 skor kullanıldı. Kontrol grubunda grade 3 akut toksisiteye rastlanmazken, grade 2 akut toksisite 1 (%10) denekte grade 1 akut toksisite ise 9 (%90) denekte izlendi. Kronik yan etkilere ait grade 3 bulgu izlenmezken; grade 2 bulgular 4 (%40) denekte, grade 1 bulgular ise 6 (%60) denekte saptandı. Fraksiyone Br't kolunda grade 3 akut toksisite deneklerin 2 (%20)'sinde mevcut iken, grade 2 ve grade 1 toksisite 2 (%20)'şer denekte pozitif. Grade 3 kronik toksisite deneklerin hiçbirinde izlenmezken, deneklerin 6 (%60)'sında grade 2, 4 (%40)'ünde ise grade 1 toksisite saptandı. Tek fraksiyon Br't uygulanan grupta grade 3 akut toksisite 2 (%20) denekte, grade 2 toksisite 2 (%20) denekte, grade 1 akut toksisite ise 6 (%60) denekte mevcuttu. Kronik yan etkilerin

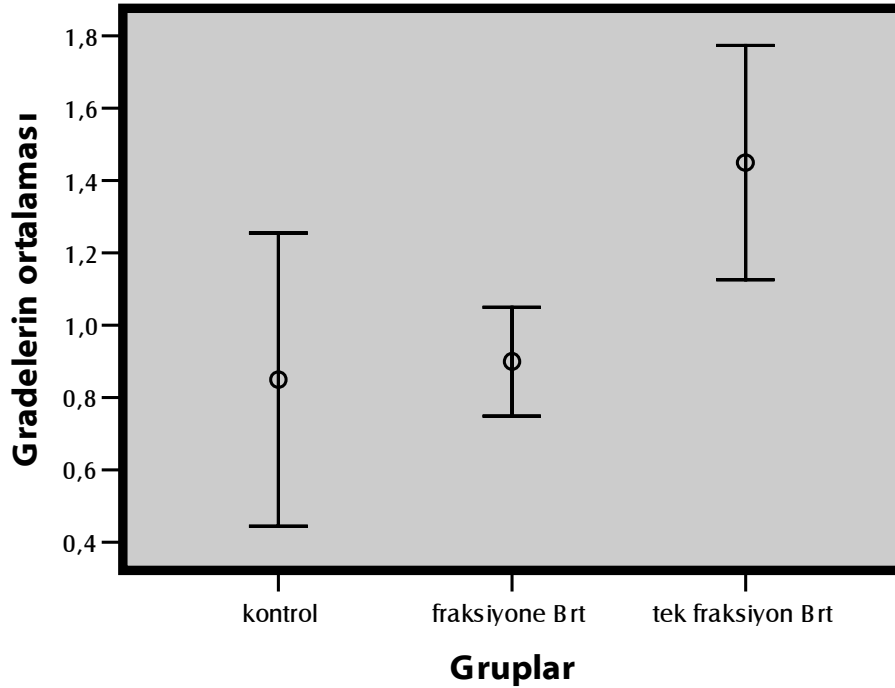
derecelendirmesinde Grade 3 yan etkiler ise deneklerin 4 (%40)'ünde izlenirken, grade 2 ve grade 1 toksisite sırayla deneklerin 4 (%40)'ünde ve 2 (%20)'sinde saptandı.

Akut yan etkilerin grade ortalaması, kontrol grubunda 0.45 ± 0.23 (minimum-maksimum 0.25-1); fraksiyone Brt kolunda 0.65 ± 0.65 (minimum-maksimum 0-1.75); tek fraksiyon Brt kolunda ise 0.95 ± 0.56 (minimum-maksimum 0.25-1.75) idi. Ortalamaların karşılaştırıldığı Mann-Whitney U testi sonucunda kontrol ve fraksiyone Brt ($p=0.617$) grupları ile fraksiyone Brt ve tek fraksiyon Brt ($p=0.222$) grupları arasındaki fark anlamlı değilken; kontrol ve tek fraksiyon Brt grupları arasındaki fark ($p=0.041$) anlamlı bulundu. Gruplar arasında gradelerin dağılımı şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: Gruplar arasında akut yan etkilerin grade dağılımları

Kronik yan etkilerin grade ortalaması, kontrol grubunda 0.85 ± 0.56 (minimum-maksimum 0.25-1.5); fraksiyone Brt kolunda 0.9 ± 0.21 (minimum-maksimum 0.75-1.25); tek fraksiyon Brt kolunda ise 1.45 ± 0.45 (minimum-maksimum 0.75-2) bulundu. Ortalamaların karşılaştırıldığı Mann-Whitney U testi sonucunda kontrol ile fraksiyone Brt grupları arasındaki fark anlamlı bulunmazken ($p=0.44$); kontrol ve tek fraksiyon Brt ($p=0.021$) grupları ile fraksiyone Brt ve tek fraksiyon Brt ($p=0.008$) grupları arasındaki fark anlamlı idi. Gruplar arasında gradelerin dağılımı şekil 5’te gösterilmiştir.



Şekil 5: Gruplar arasında kronik yan etkilerin grade dağılımları

Akut ve kronik yan etkilerin dörtlü skarlama sistemi ile değrlendirilmesinden sonra, Grade 0 ve 1 bulgular düşük grade grubuna, grade 2 ve 3 bulgular yüksek grade grubuna dahil edilerek altgruplar oluşturuldu. Akut ve kronik yan etkilerin, yüksek ve düşük gradelere göre dağılımları tablo IV ve V'te gösterilmiştir.

Tablo IV: Düşük ve yüksek gradeli akut yan etkilerin gruplar arasındaki dağılımı

	GRUPLAR (n=30)		
	Kontrol (n,%)	Fraksiyone Brt (n,%)	Tek Fraksiyon Brt (n,%)
Ödem			
DG	8 (80)	4 (40)	2 (20)
YG	2 (20)	6 (60)	8 (80)
İnflamasyon			
DG	2 (20)	6 (60)	2 (20)
YG	8 (80)	4 (40)	8 (80)
Endotel proliferasyonu			
DG	10 (100)	6 (60)	4 (40)
YG	-	4 (40)	6 (60)
Nekroz			
DG	9 (90)	7 (70)	2 (20)
YG	1 (10)	3 (30)	8 (80)

DG= düşük grade, YG= yüksek grade

Tablo V: Düşük ve yüksek gradeli kronik yan etkilerin gruplar arasındaki dağılımı

	GRUPLAR (n=30)		
	Kontrol (n,%)	Fraksiyone Brt (n,%)	Tek Fraksiyon Brt (n,%)
Kas atrofi-deformasyon			
DG	9 (90)	4 (40)	-
YG	1 (10)	6 (60)	10 (100)
Kalsifikasyon			
DG	6 (60)	4 (40)	2 (20)
YG	4 (40)	6 (60)	8 (80)
Vasküler hiyalinizasyon			
DG	10 (100)	10 (100)	6 (60)
YG	-	-	4 (40)
Fibrozis			
DG	7 (70)	7 (70)	2 (20)
YG	3 (30)	3 (30)	8 (80)

DG= düşük grade, YG= yüksek grade

Düşük ve yüksek gradeli bulguların, kontrol ve tedavi grupları arasındaki dağılımlarının karşılaştırması Ki-kare veya Fisher Ki-kare testi ile yapıldı. Akut yan etkilerden ödem, inflamasyon ve nekroz bulgularının gradeleri karşılaştırıldığında, kontrol ve fraksiyone Brt grupları arasında fark saptanmazken, yüksek gradeli endotel proliferasyonu fraksiyone Brt grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.043$) (Tablo VI-A). Kontrol ve tek fraksiyon Brt grupları arasında inflamasyon açısından fark izlenmezken ödem, endotel proliferasyonu ve nekrozun gradeleri karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırayla $p=0.012$, $p=0.005$ ve $p=0.003$) (Tablo VI-B). Fraksiyone Brt ve tek fraksiyon Brt grupları arasında akut yan etkilerin gradeleri karşılaştırıldığında, nekroz ($p=0.035$) dışındaki bulgular için anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo VI-C)

Tablo VI-A: Kontrol ve fraksiyone Brt grupları arasında, düşük ve yüksek gradeli akut yan etkilerin karşılaştırması

	GRUPLAR		p değeri
	Kontrol (n)	Fraksiyone Brt (n)	
Ödem			
DG	8	4	0.085
YG	2	6	
İnflamasyon			
DG	2	6	0.085
YG	8	4	
Endotel proliferasyonu			
DG	10	6	0.043*
YG	-	4	
Nekroz			
DG	9	7	0.291
YG	1	3	

p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı, DG= düşük grade, YG= yüksek grade

Tablo VI-B: Kontrol ve tek fraksiyon Brt grupları arasında düşük ve yüksek gradeli akut yan etkilerin karşılaştırması

	GRUPLAR		p değeri
	Kontrol (n)	Tek fraksiyon Brt (n)	
Ödem			
DG	8	2	0.012*
YG	2	8	
İnflamasyon			
DG	2	2	0.709
YG	8	8	
Endotel proliferasyonu			
DG	10	4	0.005*
YG	-	6	
Nekroz			
DG	9	2	0.003*
YG	1	8	

** p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı, DG= düşük grade, YG= yüksek grade*

Tablo VI-C: Fraksiyone Brt ve tek fraksiyon Brt grupları arasında düşük ve yüksek gradeli akut yan etkilerin karşılaştırması

	GRUPLAR		p değeri
	Fraksiyone Brt (n)	Tek fraksiyon Brt (n)	
Ödem			
DG	4	2	0.314
YG	6	8	
İnflamasyon			
DG	6	2	0.085
YG	4	8	
Endotel proliferasyonu			
DG	6	4	0.371
YG	4	6	
Nekroz			
DG	7	2	0.035*
YG	3	8	

* $p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı, DG= düşük grade, YG= yüksek grade

Kronik yan etkilerden kalsifikasyon ve fibrozis parametrelerinin gradeleri karşılaştırıldığında, kontrol ve fraksiyone Brt grupları arasında fark izlenmezken, yüksek gradeli kas atrofisinin oranı fraksiyone Brt grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.029$). Yüksek gradeli vasküler hiyalinizasyon her iki grupta da izlenmediğinden, iki grup arasındaki farkın analizi yapılamadı (Tablo VII-A). Kontrol ve tek fraksiyon Brt gruplarının karşılaştırmasında kas atrofisinin ($p=0.000$), vasküler hiyalinizasyonun ($p=0.043$) ve fibrozisin ($p=0.035$) gradeleri arasında anlamlı bir fark izlenirken, bu fark kalsifikasyon için anlamlı bulunmadı (Tablo VII-B). Fraksiyone Brt ve tek fraksiyon Brt grupları karşılaştırıldığında kalsifikasyon hariç, kas atrofisi ($p=0.043$), vasküler hiyalinizasyon ($p=0.043$) ve fibrozis ($p=0.035$) parametrelerinin gradeleri arasındaki fark anlamlı idi (Tablo VII-C).

Tablo VII-A: Kontrol ve fraksiyone Brt grupları arasında düşük ve yüksek gradeli kronik yan etkilerin karşılaştırması

	GRUPLAR		p değeri
	Kontrol (n)	Fraksiyone Brt (n)	
Kas atrofi-deformasyon			
DG	9	4	0.029*
YG	1	6	
Kalsifikasyon			
DG	6	4	0.328
YG	4	6	
Fibrozis			
DG	7	7	0.686
YG	3	3	

* $p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı, DG= düşük grade, YG= yüksek grade

Tablo VII-B: Kontrol ve tek fraksiyon Brt grupları arasında düşük ve yüksek gradeli kronik yan etkilerin karşılaştırması

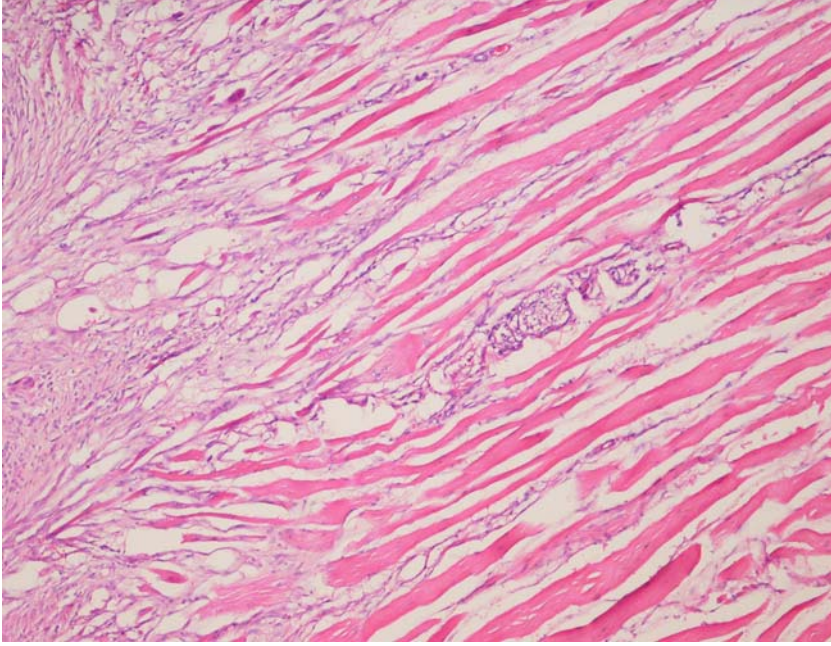
	GRUPLAR		p değeri
	Kontrol (n)	Tek Fraksiyon Brt (n)	
Kas atrofi-deformasyon			
DG	9	-	0.000*
YG	1	10	
Kalsifikasyon			
DG	6	2	0.085
YG	4	8	
Vasküler hiyalinizasyon			
DG	10	6	0.043*
YG	-	4	
Fibrozis			
DG	7	2	0.035*
YG	3	8	

* $p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı, DG= düşük grade, YG= yüksek grade

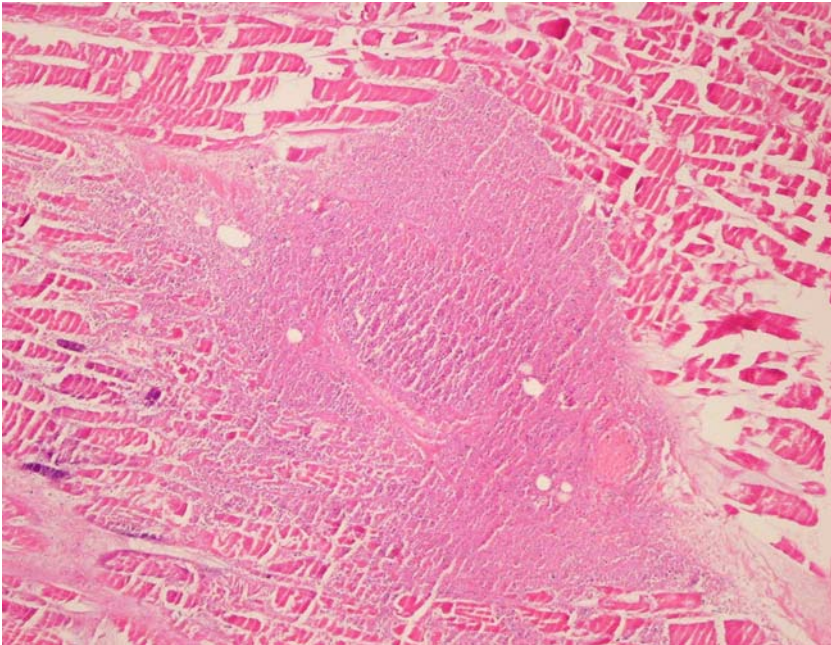
Tablo VII-C: Fraksiyone Brt ve tek fraksiyon Brt grupları arasında düşük ve yüksek gradeli kronik yan etkilerin karşılaştırması

	GRUPLAR		p değeri
	Fraksiyone Brt (n)	Tek Fraksiyon Brt (n)	
Kas atrofi-deformasyon			
DG	4	-	0.043*
YG	6	10	
Kalsifikasyon			
DG	4	2	0.314
YG	6	8	
Vasküler hiyalinizasyon			
DG	10	6	0.043*
YG	-	4	
Fibrozis			
DG	7	2	0.035*
YG	3	8	

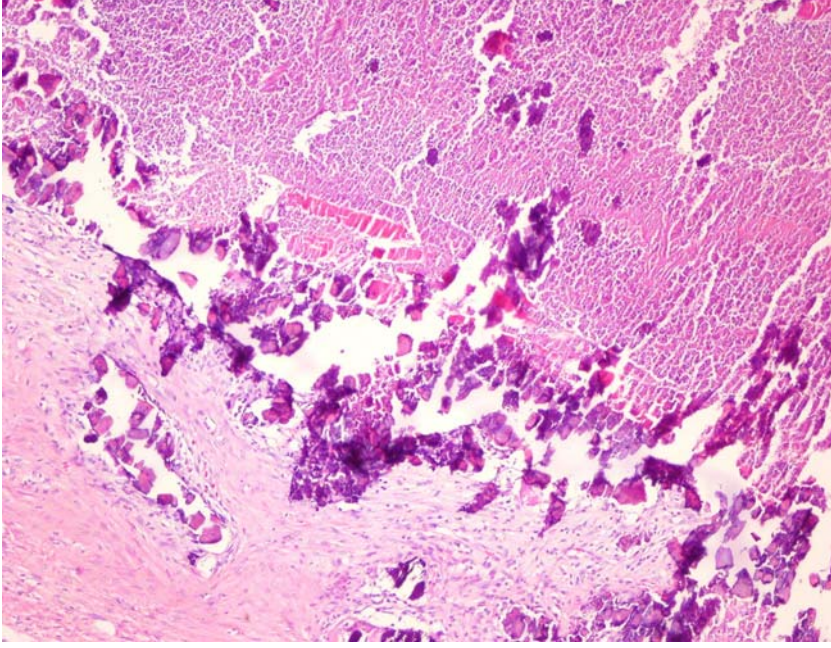
* $p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı, DG= düşük grade, YG= yüksek grade



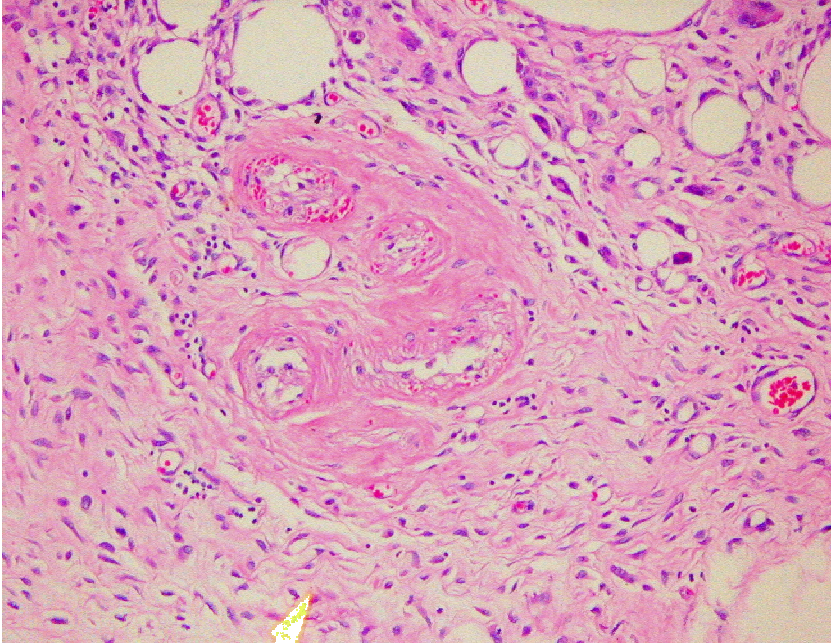
Resim 4: Kas dokusunda ödem ve inflamasyon, HE x 100.



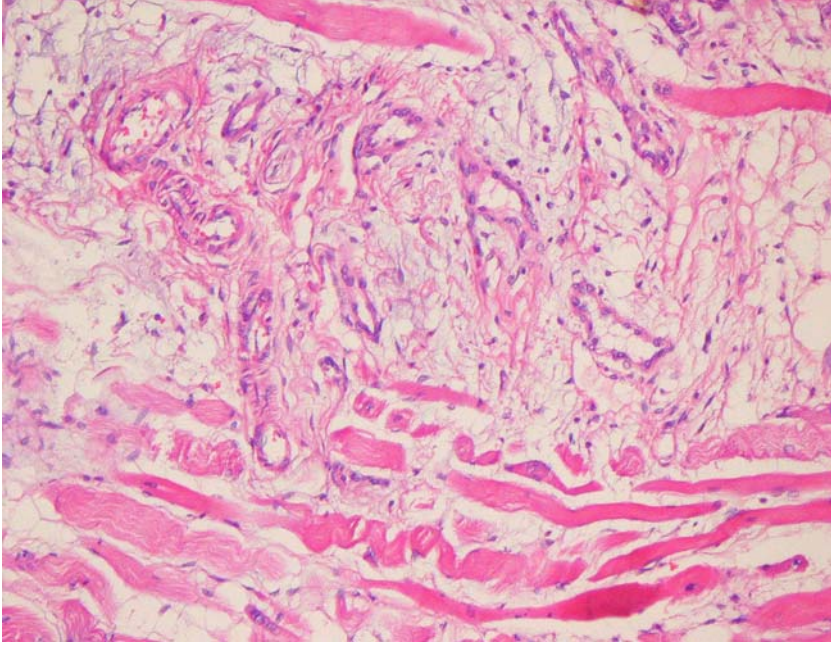
Resim 5: Kas dokusunda nekroz, HE x 100.



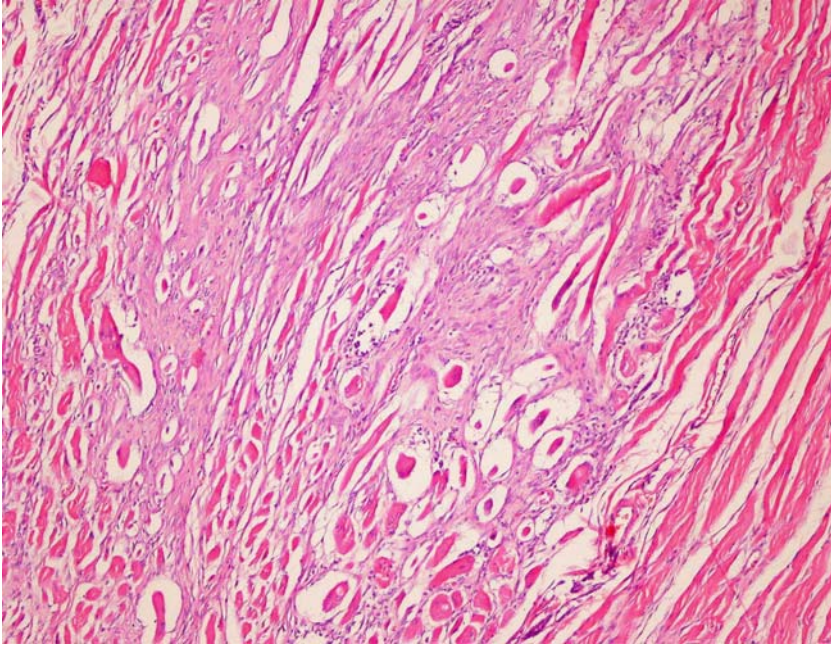
Resim 6: Kas dokusunda kalsifikasyon ve nekrotik eksuda, HE x 100.



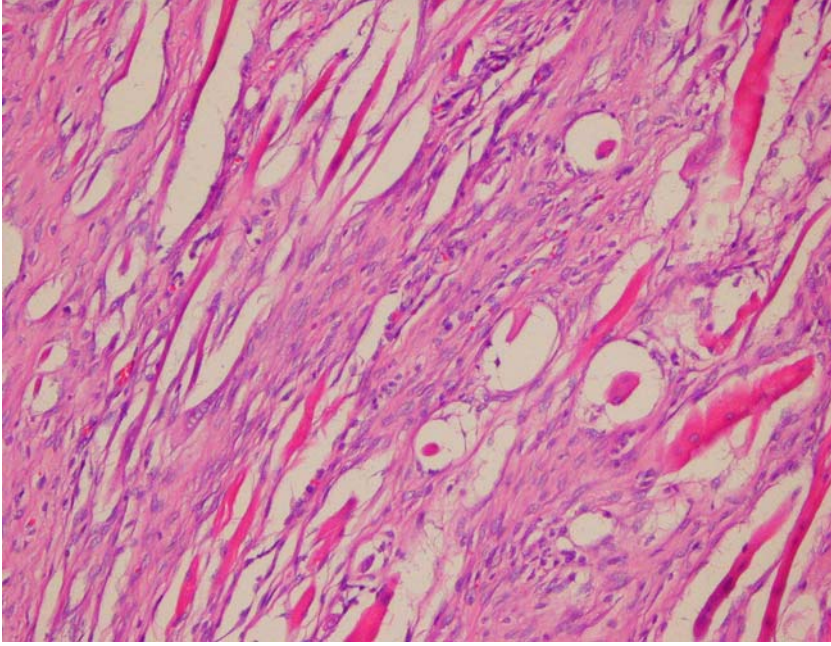
Resim 7: Endotel proliferasyonu ve vasküler hiyalinizasyon, HE x 100.



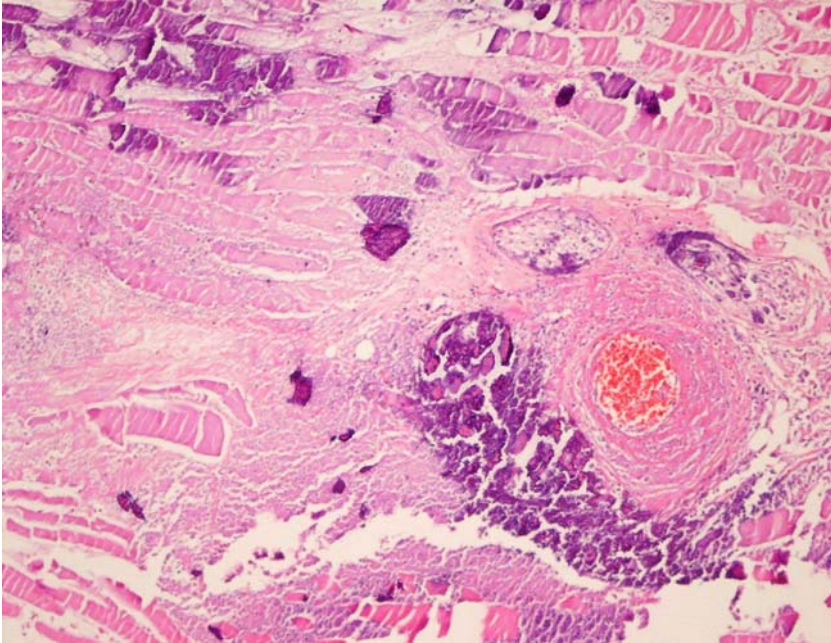
Resim 8: Düzensiz çaplı ve şekilli damarların oluşumu, HE x 100.



Resim 9: Normal kas dokusu, fibrozis ve atrofi, HE x 100.



Resim 10: Grade 3 Fibrozis, HE x 200.



Resim 11: Damar duvarında fibrin birikimi, nekroz ve kalsifikasyon, HE x 100

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

RT, solid tümörlerin yaklaşık yarısının küratif veya palyatif tedavisinde rol oynamaktadır. RT ile çoğu zaman organların fonksiyonu korunsa da, normal doku toksisitesi RT dozunu sınırlandıran en önemli etkenlerden biridir ve uzun dönemde hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (13). RT'nin ana prensibi tümörlü dokuyu tedavi ederken hastaya mümkün olduğunca az zarar vermektir. Bu nedenle radyasyonun dokuda yarattığı hasarın patofizyolojisi ile klinik sonuçları bilinmeli; doz ve fraksiyonasyon gibi tedavi parametreleriyle ilişkisi değerlendirilmelidir. Bu bilgiler doğrultusunda normal dokuların tolerans dozlarına göre oluşturulan farklı doz ve fraksiyon şemaları ile hasta için en uygun tedavi rejimi seçilmelidir.

Farklı dokuların RT sonrası tolerans dozlarını değerlendiren çok az klinik çalışma vardır. Normal dokuların geç dönem toksisitesi RT dozunu kısıtlamayı gerektirdiğinden bu tür çalışmaların yürütülmesi genellikle mümkün olmamaktadır. İlaveten literatürde sınırlı sayıda retrospektif çalışma ve klinik gözlem olması RT tarihinde normal doku tolerans dozlarının deneysel çalışmalar sonucunda belirlenmesine neden olmuştur. Özellikle farklı RT şemalarının erken ve geç dönem doku hasarı üzerine etkisi hayvan deneyleri ile incelenmiştir. İki farklı doz ve fraksiyon şemasının yumuşak doku üzerindeki etkilerini karşılaştırdığımız çalışmamız da hayvan deneyi olarak tasarlanmıştır. Literatür taramasında yumuşak doku ile ilgili incelemeler için sıklıkla tavşan kullanıldığından (3, 22, 41, 73) denek olarak tavşan seçilmiştir.

Eksternal RT veya Brt sonrasında gelişen yumuşak doku hasarı, mukozit veya enterit gibi yan etkiler kadar sık görülmesine de, ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Yumuşak doku komplikasyonlarının insidansı %0-40 arasında olup; uygulanan tedavinin özelliklerine göre değişmektedir (26). Yumuşak doku hasarı en sık meme, baş-boyun ve yumuşak doku sarkomlarının RT'sinden sonra izlenmektedir. Yumuşak doku sarkomlarının primer tedavisi olan geniş eksizyon ve RT ile lokal kontrol oranlarının çok iyi olduğu bilinmektedir (14). Ancak cerrahi sonrası geniş alana uygulanan eksternal RT'ye bağlı gelişen morbidite oranı yüksektir. Bu nedenle birçok merkezde eksternal RT ile birlikte veya tek başına Brt uygulamasına başlanmıştır (6). Ancak Brt'de kullanılan doz ve fraksiyon şeması ile ilgili ortak bir görüş birliği yoktur. Retrospektif serilerde eksternal RT (45-50 Gy) sonrası uygulanan toplam doz tek veya birkaç fraksiyonda 15-25 Gy'dir (6, 55). Tek tedavi modalitesi olarak kullanıldığında 4-6 günde 42-45 Gy veya günde 2 kez uygulandığında 10 fraksiyonda 36 Gy verilen doz şemaları rapor edilmiştir (6). Pediatrik yaş grubunda ise eksternal RT'siz postoperatif Brt uygulamasında önerilen doz 36 Gy (günde 2 kez, toplam 12 fraksiyon) olup daha düşüktür (53, 55). Aynı yaş grubunda eksternal RT sonrası intraoperatif HDR-Brt uygulamasında önerilen doz ise tek fraksiyonda 12-15 Gy'dir. Pediatrik malignansilerin RT'si sonrasında gelişebilecek morbiditenin ciddiyeti göz önüne alınarak çalışmamızda kullanılan dozların eşdeğer hesaplaması için 12 fraksiyonda uygulanan 36 Gy referans doz olarak alınmıştır. Karşılaştırması yapılacak iki farklı tedavi kolu için literatürde sıklıkla kullanılan tek veya fraksiyone (günde iki kez) Brt şemaları seçilmiştir. Fraksiyonlar arasında en az 6 saat süre bırakılarak da normal dokudaki sublethal hasarın tamirine izin vermek, böylece tek fraksiyonun dezavantajı olan normal doku hasarını ortadan kaldırmak amaçlanmıştır. Lineer-kuadratik model baz alınarak oluşturulan, $Dr/Dx = \alpha/\beta + dx / \alpha/\beta + dr$ formülüne göre günde 2

kez, 3 Gy fraksiyon dozu ile toplam 36 Gy'in (formüldeki karşılığı 234 Gy) eşdeğeri tek fraksiyon Brt kolu için 13.5 Gy ($\approx$ 230 Gy) ve fraksiyone Brt kolu için ise günde iki kez, 6 Gy fraksiyon dozu ile toplam 24 Gy ($\approx$ 228 Gy) olarak uygulanmıştır. Üçüncü bir gruba ise sadece kateter takılarak, kateterizasyonun dokuda yarattığı hasarın incelenmesi ve tedavi grupları ile karşılaştırarak da radyasyonun neden olduğu hasarın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Radyasyona bağlı doku hasarının patolojik süreci hemen başlarken, klinik bulgular haftalar ve aylar sonra ortaya çıkabilmektedir (68). Akut ve kronik terimleri yan etkilerin ortaya çıkma zamanı için tanımlanmıştır. Bu nedenle, akut ve kronik yan etkileri hem histopatolojik hem de klinik olarak ayırt etmek önemlidir (13). Akut yan etkiler RT sırasında başlar ve RT'nin tamamlanmasından sonraki birkaç hafta içerisinde sonlanır (13, 68). RT'nin ilk fraksiyonundan sonra küçük kan damarlarında permeabilitede artışı, büyük damarlarda ise endotel proliferasyonu izlenir (5). Permeabilitedeki artış sonucu ödem; hasarlı dokuya lökosit göçü ve sitokin salınımı sonucu da inflamasyon meydana gelir (44). Akut dönemde izlenebilen diğer bir bulgu ise 10 Gy üzerindeki yüksek dozlarda görülen nekrozdur. Çalışmamızda histopatolojik değerlendirme sonucu saptanan ödem, inflamasyon, endotel proliferasyonu ve nekroz da akut yan etkiler olarak kabul edilmiştir. Bilgilerimiz doğrultusunda literatürde yumuşak doku toksisitesini derecelendiren herhangi bir skrolama sistemi bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışma tasarımıma uygun olan ve radyasyonun derideki hasarını derecelendirmek için Baker DG ve ark.ları tarafından oluşturulan histolojik skrolama sistemi kullanılmıştır (4). Bu sistemde skrolama normal doku görünümünden (grade 0), kesitlerin %50'sinden fazlasında var olan ciddi reaksiyon görünümüne (grade 3) kadar derecelendirilmiştir. Bu sisteme göre tüm gruplarda saptanan bulguların gradelerinin

ortalamları değerlendirilmiştir. Sonrasında ise bu sistem modifiye edilerek yüksek ve düşük gradeli bulgular olmak üzere iki alt grup oluşturulmuş; tedavi ve kontrol grupları içindeki dağılımları karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında grade ortalamalarının dağılımı karşılaştırıldığında, en yüksek dereceli bulguların tek fraksiyon Brt kolunda, en düşük dereceli bulguların ise kontrol grubunda olduğu izlenmiştir. Kontrol grubu ile tek fraksiyon Brt grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Fraksiyone Brt grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Tek fraksiyon Brt uygulanan kolda, yüksek dereceli bulguların daha fazla görülmesi şu şekilde açıklanabilir. Tek fraksiyon (tek vuruş) ile yüksek doz uygulaması fazla sayıda parankim hücresinin ölümüne neden olmaktadır (lineer kuadratik modelin α komponenti). Radyasyon dozu (özellikle fraksiyon dozu) arttıkça matür hücrelerle birlikte sınırlı derecede proliferere olabilen yumuşak doku hücrelerinde de mitotik ölüm izlemektedir (51, 67). Geride kalan sağlam hücreler ise kısmen proliferere olduğundan, yüksek orandaki parankim hücre kaybının yeri doldurulamamaktadır. Bu nedenle akut yan etkiler tek fraksiyon grubunda daha şiddetli izlenebilmektedir. Örneğin tek fraksiyon Brt kolunda nekrozun yaygın olarak izlenmesi parankimal hücrelerin kaybını göstermektedir ve nekroz riskinin yüksek dozlarda belirgin olarak arttığını da desteklemektedir. Bu nedenle yüksek dozları tek fraksiyon halinde uygularken, geri dönüşümü mümkün olmayan nekrozun hem erken hem de geç dönemde morbiditeyi artırabileceği unutulmamalıdır.

Düşük ve yüksek gradeli bulguların gruplardaki dağılımları karşılaştırıldığında ise, kontrol ve fraksiyone Brt grupları arasında sadece endotel proliferasyonu için fark saptanırken; kontrol ve tek fraksiyon Brt grupları arasındaki birçok parametre (ödem, endotel proliferasyonu ve nekroz) için fark anlamlıdır. Toplam dozun fraksiyonlar halinde uygulanması (çok vuruş) ve

hasarlı dokuların tamiri, fraksiyone tedavi grubunda belirgin bir toksisite artışı izlenmemesinin nedeni olabilir.

Akut yan etkilerin gelişiminde fraksiyon büyüklüğünden ve toplam dozdan çok doku tipi ve kinetiğinin rol oynadığı bilinmektedir (51, 67). Radyasyonun etkileri, cilt veya mukoza gibi hızlı proliferen olan H-tipi dokularda, radyo-duyarlılığın fazla olması nedeniyle erken dönemde izlenir. Yumuşak doku gibi yavaş proliferen olan dokular radyasyona daha dirençli olduğundan erken dönemde yan etki sıklığı ve şiddeti daha azdır (30). Fraksiyone tedavi grubu ile kontrol grubu arasında akut yan etkiler açısından belirgin bir fark olmaması bu teoriyi desteklemektedir.

Akut dönemde gelişen doku hasarı çoğu zaman geçicidir ve sıklıkla iyileşir (11). Ancak büyük doku hasarında veya yumuşak doku gibi rejenerasyon kapasitesi düşük olan dokularda akut inflamasyon, skar dokusuyla iyileşebilir (45). Diğer yandan vasküler hasar ve sitokin salınımı da skarın ve fibrozisin gelişiminde rol oynar. Vasküler permeabilite artışı ile sayıları artan inflamatuvar hücrelerden birçok sitokin ve büyüme faktörü salgılır. Bu kemokinler fibroblastları aktive ederek ekstraselüler matriks sentezi ile fibrotik süreci başlatır (15, 57, 68). Bir yandan da vasküler hasar sonucunda bazal membran kalınlaşması ekstraselüler ortama oksijen ve besin difüzyonunu azaltarak düzensiz çaplı ve şekilli damarların oluşumuna neden olur (52) (Resim 8). Hücreler, küçük damarların dar kısımlarını tıkayarak trombüs oluşturur ve damar duvarında nekroz meydana gelir (Resim 11). Damarlardaki hasar sonucu beslenemeyen parankim hücreler atrofiye gider ve ölen hücrelerin yerini fibrozis alır (5, 33) (Resim 9 ve 10). Ayrıca doku hasarı sonucunda hem parankim hem de vasküler yapılarda

kalsifikasyon izlenebilir (Resim 6 ve 11). Bu bulguların genellikle geç dönemde izlenmesi (9, 13, 44) ve gelişim süreçlerinde izlenen basamakların çalışmamızda resimlerle de gösterilen histopatolojik bulgularla örtüşmesi sebebiyle atrofi, kalsifikasyon, vasküler hiyalinizasyon (kollojen birikimi) ve fibrozis kronik yan etki grubuna dahil edilerek değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda gruplar arasında geç dönem bulguların tek fraksiyon Brt grubunda daha şiddetli olduğu saptanmıştır. Bilindiği gibi erken reaksiyonlar günlük/haftalık doza ve toplam tedavi süresinin kısa olmasına bağlı iken, fraksiyon büyüklüğünden daha az etkilenir. Geç reaksiyonlar açısından en önemli parametreler ise fraksiyon büyüklüğü ve fraksiyonlar arası süredir (24, 31, 51). Çalışmamızda akut bulguların şiddetinde tedavi gruplarının grade ortalaması arasında fark yok iken, kronik bulgularda anlamlı bir farkın ortaya çıkması, kronik yan etkilerin fraksiyon dozuna bağlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca fraksiyone Brt kolunda, tek fraksiyon Brt grubuna göre yan etki şiddetinin daha az olması ve kontrol grubu ile arasında belirgin bir fark olmaması, toplam dozun bölünerek verilmesi ve fraksiyonlar arasında sublethal hasar tamiri için en az 6 saat bırakılması gerekliliğini desteklemektedir. Özetle fraksiyon dozunun düşürülmesi ve fraksiyonlar arasında belirli bir zaman bırakılması geç etkileri önemli derecede azaltırken, akut etkileri çok fazla etkilememektedir (Şekil 3).

Çalışmamız ilk başta literatür bilgileri doğrultusunda, farklı fraksiyon şemalarının uygulanması sonrasında yumuşak dokuda izlenebilecek değişikliklerin akut evresini 4. haftada, geç evresini de 12. haftada incelenmesi yönünde tasarlanmıştır (19). Ancak 4. haftada saptanan histopatolojik bulgular içinde hem akut hem de geç döneme ait bulguların izlenmesi, akut toksisite ile primer ve sekonder geç yan etki tanımlarını gözden geçirmemize neden olmuştur. Bilindiği gibi akut toksisite parankimal hücrelerin kaybı sonucunda ortaya çıkarken,

kronik toksisite daha çok stromal hücrelerin etkilenmesi sonucunda ortaya çıkar (59). Akut yan etkiler için geçerli olan teori tek fraksiyon Brt grubunun toksisite sonuçlarında da görüldüğü gibi, direkt hücre ölümü sonucunda parankim hücrelerinin azalması ve dokuda fonksiyon kaybının ortaya çıkmasıdır (13, 19). Ancak kronik yan etkileri açıklamak için bu teori yeterli değildir. Son yıllarda primer geç yan etkilerin dışında sekonder (*consequential*) geç yan etki kavramı oluşmuştur. Sekonder yan etkiler akut reaksiyonların iyileşmesini sağlayacak yeterli sayıda kök hücre yoksa akut reaksiyonların ilerlemesiyle oluşmaktadır. Bu durum yumuşak dokuların aksine, proliferere olabilen ve kendini yenileyebilen (örneğin cilt, oral, intestinal ve mesane mukozası gibi) organlarda, fazla sayıda parankimal hücre kaybı sonucunda ortaya çıkmaktadır. Örneğin baş-boyun kanserli hastaların tedavisi sonucunda oluşan akut yaygın mukozit ile mukozanın altta yatan vasküler, parankimal ve bağ dokuyu koruyucu bariyer görevi ortadan kalkmaktadır. Herhangi bir mekanik veya kimyasal travma sonucunda, popüle olarak doku yenilenmesini sağlayacak yeterli sayıda kök hücre olmayacağından, doku hasarı iyileşmeyen ülser hatta nekroz ile sonuçlanır (20). Buna karşın primer geç yan etkide etkilenen hücre grubu muhtemelen stromal elemanlarla birlikte mezenkimal (fibroblastlar) ve parankimal hücrelerdir (68). Radyasyona bağlı oluşan vasküler hasar ile azalan kan akımı sonucunda beslenemeyen parankim hücreleri adaptasyon sürecini başlatarak atrofiye giderler (19). Hasarlı dokunun bazı yerlerinde atrofi izlenirken, bazı bölümlerde ise fibrozis ve kollojen depositleri izlenir (13). Sonuç olarak parankimal atrofi, vasküler siklerozis ve fibrozis primer geç toksisite olarak kabul edilmektedir (17). Yukarıda belirtilen teorik bilgiler doğrultusunda ve de hem oluşum mekanizması hem de gelişim sürecinde gösterdiği histopatolojik özellikler sebebiyle geç döneme ait değerlendirdiğimiz bulgular primer geç yan etki olarak kabul edilmiştir.

Primer geç yan etkiler haftalar hatta aylar sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak, kollojen sentezi doku hasarının derecesine bağlı olarak 3-5. günlerde başlar ve haftalar boyunca devam eder. şener G ve ark.larının ginkgo biloba özünün oksidatif organ hasarı üzerindeki koruyuculuğunu değerlendirdikleri çalışmada, tüm vücut ışınlaması uyguladıkları ratların akciğerlerinde, protektif ajana rağmen 72. saatte yüksek oranda kollojen biriktiği gözlenmiş ve bu durumun dokunun fibrotik aktivitesini gösterdiği belirtilmiştir (62). Bu nedenle çalışmamızda 4. hafta sonunda fibrozis gibi geç yan etkilerin görülmesi şaşırtıcı değildir. Fibrozisin progresif ve geri dönüşümsüz olduğu düşünülürse, fibroze ait bulguların histolojik ve klinik olarak ileriki haftalarda ve aylarda belirginleşeceği şüphesizdir. Hatta bu durum, ilerleyen sürede geç yan etki oranının ve şiddetinin artacağının da habercisidir. Çalışmanın ilk basamağı olan ve 4. haftada değerlendirilen yumuşak doku değişiklikleri n sonuç olarak sunulmuştur. Çalışmanın ikinci basamağı olan ve geç yan etkilerin daha belirginleşeceğini düşündüğümüz 12. haftanın sonuçları ise daha sonra bildirilecektir.

SONUÇ

Kronik yan etkiler organ ve dokularda fonksiyon kaybına yol aması ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi nedeniyle RT'nin doz kısıtlayıcı sebeplerinin başında gelmektedir. Fraksiyon büyüklüğünün artırılarak hipofraksiyone şemaların kullanıldığı, yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde veya lokal yüksek dozların kullanıldığı HDR-BrT gibi tedavi yöntemlerinde kronik yan etkilerin izlenme riski çok yüksektir. Bu nedenle RT'de kr sağlamak için verilen yüksek doz, fraksiyonlar halinde uygulanmalı, ilaveten normal dokularda sublethal hasarın tamirine izin vermek; dolayısıyla yan etkileri azaltmak için de

fraksiyonlar arasında belirli bir süre bırakılmalıdır. Geç dönem yan etki oranının yüksek olduğu tek fraksiyonlu tedaviler ise yaşam beklentisi az olan hastalara sadece palyasyon amacı ile uygulanmalıdır. Küratif tedavi düşünülen hastalarda özellikle pediatri grubunda, nekroz gibi geri dönüşümü olmayan akut yan etkiler ile progresif seyirli kronik yan etkilerin morbiditeyi artıracadı   z önünde bulundurulmalı, bu rejim seçili vakalara uygulanmalıdır.

6. ÖZET

Radyasyonun neden olduğu yumuşak doku toksisitesi ekstremitelerde hareket kısıtlılığı, fonksiyon kaybı, ağrı gibi birçok semptomu yol açmakta ve hastaların yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu durum sıklıkla yumuşak doku sarkomlarının tedavisinden sonra görülmektedir. Yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde HDR-Brt kullanımı son yıllarda oldukça günceldir. Ancak uygulanan doz ve fraksiyonasyon konusunda ortak bir görüş birliği yoktur. İlâveten farklı Brt şemalarının yumuşak doku üzerindeki etkileri konusunda net bir literatür bilgisi de bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, interstisyel Brt ile farklı tedavi rejimlerinin uygulanması sonrasında gelişen yumuşak doku değişiklikleri incelenmiştir.

Kontrollü, randomize, tek kör olan çalışmamızda tavşanlar 3 gruba randomize edilmiştir. Birinci gruptaki (kontrol grubu) tavşanların ekstremitesine sadece kateter takılmış ikinci (fraksiyone Brt grubu) ve üçüncü (tek fraksiyon Brt grubu) gruptakilerin ekstremitesine kateter takılmasının ardından ilk gruba günde iki kez 6 Gy fraksiyon dozu ile toplam 24 Gy RT; üçüncü gruba ise tek fraksiyonda 13.5 Gy doz uygulanmıştır. Işınlamadan 4 hafta sonra yapılan histopatolojik incelemede tek fraksiyon uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla erken dönem yan etkiler daha şiddetli izlenirken, fraksiyone Brt grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tek fraksiyon Brt grubunda izlenen geç dönem yan etkiler de her iki gruba karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek gradelidir. Fraksiyone Brt ile kontrol grubunun karşılaştırılması sonucunda ise hem akut hem de kronik toksisitenin şiddeti açısından aralarında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Sonuç olarak, iki farklı doz ve fraksiyon rejiminin değerlendirildiği çalışmamızda, tek fraksiyonda 13.5 Gy verilen grupta geç dönem yan etkiler yüksek bulunmuştur. 24 Gy'in fraksiyone olarak verildiği grupta ise hem erken hem de geç dönemde belirgin bir toksisite artışı saptanmamıştır. Bu nedenle yaşam beklentisi uzun olan, küratif tedavi planlanan hastalarda ve pediatrik yaş grubunda fraksiyone tedavinin uygulanması tercih edilmeli, toplam dozun tek fraksiyonda uygulanacağı hasta grubu ise yan etkileri nedeniyle özenle seçilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Alektiar KM, Leung DH, Brennan MF, Harrison LB: The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 236: 321-324, 1996
2. Ang KK, Jiang GL, Guttenberger R, Thames HD, Stephens LC, Smith CD, Feng Y: Impact of spinal cord repair kinetics on the practice of altered fractionation schedules. *Radiother Oncol* 25: 287-294, 1992
3. Aygenc E, Celikkanat S, Bilgili H, Aksaray F, Orhun S, Kaymakci M, Ozdem C: Pentoxifylline effects on acute and late complications after radiotherapy in rabbit. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 669, 2001
4. Baker DG, Leith JJ: Effect of dose rate on production of early and late radiation damage in mouse skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2: 69-77, 1977
5. Baker DG, Krochak RJ: The response of the microvascular system to radiation: a review. *Cancer Invest* 7: 287-294, 1989
6. Ballo MT, Lee AK: Current results of brachytherapy for soft-tissue sarcoma. *Curr Opin Oncol* 15: 313-318, 2003
7. Barendsen GW: Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 1981-1997, 1982
8. Baumann M, Saunders MI, Joiner MC: Modified fractionation: Basic Clinical Radiobiology. Üçüncü baskı. Steel GG (ed) Arnold, London 2002, S. 147-157

9. Bentzen SM, Thames HD, Overgaard M: Latent-time estimation for late cutaneous and subcutaneous radiation reactions in a single follow-up clinical study. *Radiother Oncol* 15: 267-274, 1989
10. Bentzen SM, Overgaard M: Clinical radiobiology and normal tissue morbidity after breast cancer treatment. *Adv Radiat Biol* 18: 25-51, 1994
11. Bentzen SM, Saunders MI, Dische S, Bond SJ: Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. *Radiother Oncol* 60: 123-135, 2001
12. Bentzen SM, Baumann M: The linear-quadratic model in clinical practice: Basic Clinical Radiobiology. Üçüncü baskı. Steel GG (ed) Arnold, London 2002, S. 134-146
13. Bentzen SM: Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer* 6: 702-713, 2006
14. Coucke PA, Guillemin CL, Mirimanoff RO: The role of radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas. *Bull Cancer Radiother* 80: 13-26, 1993
15. Davis AM, Dische S, Gerber L, Saunders M, Leung SF, O'Sullivan B: Measuring postirradiation subcutaneous soft-tissue fibrosis: state of the art and future directions. *Semin Radiat Oncol* 13: 203-213, 2003
16. Delannes M, Thomas L, Martel P, Bonneville P, Stoeckle E, Chevreau C, Bui BN, Daly-Schveitzer N, Pigneux J, Kantor G: Low-dose-rate intraoperative brachytherapy combined with external beam irradiation in the conservative treatment of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 165-169, 2000
17. Denham JW, Hauer-Jensen M, Peters LJ: Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1105-1106, 2001

18. de Wit R, Smit WG, Veenhof KH, Bakker PJ, Oldenburger F, Gonzalez DG: Palliative radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma by using a single fraction of 800 cGy. *Radiother Oncol* 19: 131-136, 1990
19. Dion MW, Hussey DH, Osborne JW: The effect of pentoxifylline on early and late radiation injury following fractionated irradiation in C3H mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 101-107, 1989
20. Dörr W, Hendry JH: Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 61: 223-231, 2001
21. Dutreix J: Expression of the dose rate effect in clinical curietherapy. *Radiother Oncol* 15: 25-37, 1989
22. Ekholm M, Helander P, Hietanen J, Lindqvist C, Salo A, Kellomäki M, Suuronen R: A histological and immunohistochemical study of tissue reactions to solid poly (ortho ester) in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35: 635, 2006
23. Fowler JF: Intervals between multiple fractions per day. Differences between early and late radiation reactions. *Acta Oncol* 27: 181-183, 1988
24. Fowler JF: Brief summary of radiobiological principles in fractionated RT. *Semin Radiat Oncol* 2: 16-21, 1992.
25. Franklin TJ: Therapeutic approaches to organ fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 29: 79-89, 1997
26. Futran ND, Trotti A, Gwede C: Pentoxifylline in the treatment of radiation-related soft tissue injury: preliminary observations. *Laryngoscope* 107: 391-395, 1997
27. Gartner LP, Miat JL: *Color Textbook of Histology* (Saunders, Philadelphia). 2001. S: 109-271

28. Hall EJ, Giaccia AT: Radiobiology for the Radiologist (Lippincott W&W, Philadelphia). 2006. S: 34
29. Hall EJ, Giaccia AT: Radiobiology for the Radiologist (Lippincott W&W, Philadelphia). 2006. S: 67
30. Hall EJ, Giaccia AT: Radiobiology for the Radiologist (Lippincott W&W, Philadelphia). 2006. S: 327-348
31. Hall EJ, Giaccia AT: Radiobiology for the Radiologist (Lippincott W&W, Philadelphia). 2006. S: 378-397
32. Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, Perez CA, Brady LW: The Discipline of Radiation Oncology: Principles and Practice of Radiation Oncology. Dördüncü baskı. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (ed) Lippincott W&W, Philadelphia 2004, S. 1-95
33. Herskind C, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M, Bamberg M, Rodemann HP: Differentiation state of skin fibroblast cultures versus risk of subcutaneous fibrosis after radiotherapy. Radiother Oncol 47: 263-269, 1998
34. Hojris I, Anderson J, Overgaard M, Overgaard J: Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. Acta Oncol 39: 355-372, 2000
35. Hom DB, Adams GL, Monyak D: Irradiated soft tissue and its management. Otolaryngol Clin North Am 28: 1003-1019, 1995
36. Johansen J, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M: Evidence for a positive correlation between in vitro radiosensitivity of normal human skin fibroblasts and the occurrence of subcutaneous fibrosis after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66: 407-412, 1994

37. Johansen J, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M: Relationship between the in vitro radiosensitivity of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, telangiectasia, and skin erythema after radiotherapy. *Radiother Oncol* 40: 101-109, 1996
38. Johansson S, Svensson H, Denekamp J: Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 1207-1219, 2002
39. Joiner MC: The linear-quadratic approach to fractionation: Basic Clinical Radiobiology. Birinci baskı. Steel GG (ed) Edward Arnold, London 1993, S.58
40. Joiner MC, Bentzen SM: Time-dose relationships: the linear-quadratic approach: Basic Clinical Radiobiology. Üçüncü baskı. Steel GG (ed) Arnold, London 2002, S.126
41. Karacaoglu E, Bayram I, Celiköz B, Zienowicz RJ: Does sustained epinephrine release trigger a hypoxia-neovascularization cascade? *Plast Reconstr Surg* 119: 858, 2007
42. Koizumi M, Inoue T, Yamazaki H, Teshima T, Tanaka E, Yoshida K, Imai A, Shiomi H, Kagawa K, Araki N, Kuratsu S, Uchida A, Inoue T: Perioperative fractionated high-dose rate brachytherapy for malignant bone and soft tissue tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:989-993, 1999
43. Kretzler A, Molls M, Gradingner R, Lukas P, Steinau HU, Würschmidt F: Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *Strahlen Oncol* 180: 365-370, 2004
44. Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease (Elsevier Saunders, Philadelphia). 2005. S: 3-47
45. Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease (Elsevier Saunders, Philadelphia) 2005. S: 48-87

46. Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease (Elsevier Saunders, Philadelphia). 2005. S: 88-119
47. Lauk S, R  th S, Trott KR: The effects of dose-fractionation on radiation-induced heart disease in rats. *Radiother Oncol* 8: 363-7, 1987
48. Li C, Wilson PB, Levine E, Stewart AL, Kumar S: TGF-beta 1 levels in pre-treatment plasma identify breast cancer patients at risk of developing post-radiotherapy fibrosis. *Int J Cancer* 84: 155-159, 1999
49. Martin M, Lefaix JL, Delanian S. TGF-Beta 1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 277-290, 2000
50. Mc Bride WH: Cytokine cascades in late normal tissue radiation responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 233-234, 1995
51. McBride WH: Biologic Basis of Radiation Therapy: Principles and Practice of Radiation Oncology. D  rd  nc   baskı. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (ed) Lippincott W&W, Philadelphia 2004, S. 96-136
52. Milliat F, Fran  ois A, Isoir M, Deutsch E, Tamarat R, Tarlet G, Atfi A, Validire P, Bourhis J, Sabourin JC, Benderitter M: Influence of endothelial cells on vascular smooth muscle cells phenotype after irradiation: implication in radiation-induced vascular damages. *Am J Pathol* 169: 1484-1495, 2006
53. Nag S, Fernandes PS, Martinez-Monge R, Ruymann FB: Use of brachytherapy to preserve function in children with soft-tissue sarcomas. *Oncology* 13: 361-374, 1999
54. Nag S, Tippin D, Ruymann FB: Long-term morbidity in children treated with fractionated high-dose-rate brachytherapy for soft tissue sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol*: 25: 448-452, 2003

55. Nag S: Clinical Aspects of High-Dose-Rate Brachytherapy: Principles and Practice of Radiation Oncology. Dördüncü baskı. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (ed) Lippincott W&W, Philadelphia 2004, S. 619-635.
56. Nyman J, Turesson I: Does the interval between fractions matter in the range of 4-8 h in radiotherapy? A study of acute and late human skin reactions. *Radiother Oncol* 34: 171-178, 1995
57. O'Sullivan B, Levin W: Late radiation-related fibrosis: pathogenesis, manifestations, and current management. *Semin Radiat Oncol* 13: 274-289, 2003
58. Petera J, Neumanova R, Odrazka K, Ondrak M, Soumarova R, Zaloudik J, Janicek P, Prochazka E: Perioperative fractionated high-dose rate brachytherapy in the treatment of soft tissue sarcomas. *Neoplasma* 51: 59-63, 2004
59. Rezvani M, Hopewell JW, Robbins ME: Initiation of non-neoplastic late effects: the role of endothelium and connective tissue. *Stem Cells* 13: 248, 1995
60. Richter HJ, Treiber M, Wannenmacher M, Bernd L: Intraoperative radiotherapy as part of the treatment concept of soft tissue sarcomas. *Orthopade* 32: 1143, 2003
61. Ringborg U, Bergqvist D, Brorsson B, Cavallin-Ståhl E, Ceberg J, Einhorn N, Frödin JE, Järhult J, Lamnevik G, Lindholm C, Littbrand B, Norlund A, Nylén U, Rosén M, Svensson H, Möller TR: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of radiotherapy for cancer including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001-summary and conclusions. *Acta Oncol* 42: 357-365, 2003

62. Sener G, Kabasakal L, Atasoy BM, Erzik C, Velioglu-Ogünç A, Cetinel S, Gedik N, Yegen BC: Ginkgo biloba extract protects against ionizing radiation-induced oxidative organ damage in rats. *Pharmacol Res* 53: 241-252, 2006
63. Simone NL, Soule BP, Gerber L, Augustine E, Smith S, Altemus RM, Mitchell JB, Camphausen KA: Oral Pirfenidone in patients with chronic fibrosis resulting from radiotherapy: a pilot study. *Radiat Oncol* 2: 19, 2007.
64. Sminia P, Schneider CJ, Fowler JF: The optimal fraction size in high-dose-rate brachytherapy: dependency on tissue repair kinetics and low-dose rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 844-849, 2002
65. Steel GG: Cell survival as a determinant of tumour response: Basic Clinical Radiobiology. Üçüncü baskı. Steel GG (ed) Arnold, London 2002, S. 61
66. Stein M, Spencer D, Kantor A, Lakier R, Lachter J, Ben-Yosef R, Bezwoda WR: Radiation therapy in epidemic, AIDS-related Kaposi's sarcoma in Southern Africa. *Tumori* 80: 216-219, 1994
67. Stewart FA, Van der Kogel AT: Proliferative and cellular organization of normal tissues: Basic Clinical Radiobiology. Üçüncü baskı. Steel GG (ed) Arnold, London 2002, S. 24-25
68. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH: Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 4: 529-536, 2003
69. Thames HD, Ang KK, Stewart FA, van der Schueren E: Does incomplete repair explain the apparent failure of the basic LQ model to predict spinal cord and kidney responses to low doses per fraction?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 13-19, 1988
70. Van der Kogel: Radiation response and tolerance of normal tissues: Basic Clinical Radiobiology. Üçüncü baskı. Steel GG (ed) Arnold, London 2002, S. 30-41

71. Van Kampen M, Eble MJ, Lehnert T, Bernd L, Jensen K, Hensley F, Krempien R, Wannenmacher M: Correlation of intraoperatively irradiated volume and fibrosis in patients with soft-tissue sarcoma of the extremities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 94-99, 2001
72. Veninga T, Visser AG, van den Berg AP, van Hooije CM, van Geel CA, Levendag PC: Equivalence of hyperfractionated and continuous brachytherapy in a rat tumor model and remarkable effectiveness when preceded by external irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 1351-1360, 2001
73. Whalen RL, Bowen MA, Fukumura F, Fukamachi K, Muramoto K, Higgins P, Brown J, Harasaki H: The effects of radiation therapy on the tissue capsule of soft tissue implants. *ASAIO J* 40: 365, 1994
74. Wheldon TE, Michalowski AS, Kirk J: The effect of irradiation on function in self-renewing normal tissues with differing proliferative organisation. *Br J Radiol* 55: 759-766, 1982
75. Williamson JF, Brenner DJ: Physics and biology of brachytherapy: Principles and Practice of Radiation Oncology. Dördüncü baskı. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (ed) Lippincott W&W, Philadelphia 2004, S. 472-537
76. Withers HR: Cell cycle redistribution as a factor in multifraction irradiation. *Radiology* 114: 199-202: 1975
77. Zaider M: Aspects of Brachytherapy Physics: Textbook of Radiation Oncology. İkinci Baskı. Phillips L (ed) Saunders, Philadelphia 2004, S.248