

76269

**T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ
ANABİLİM DALI**

**HİPERFRAKSİYONE RADYOTERAPİNİN
BÜYÜMEKTE OLAN KEMİK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
DENEY HAYVANLARI KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi**

Dr. CENGİZ KURTMAN

ANKARA - 1991

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda değerli yardımlarını, ilgi ve desteklerini gördüğüm bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Hocam Prof. Dr. Erdoğan IŞIKMAN'a, Sayın Hocam Prof. Dr. Orhan Seyfi SARDAŞ'a, Sayın Hocam Prof. Dr. Hüseyin SÜMER'e, Sayın Hocam Prof. Dr. Fikri İÇLİ'ye, Sayın Hocam Yard. Doç. Dr. Namık MERCAN'a sonsuz saygılarımı ve içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu çalışmanın gerçekleşmesinde bana yardımcı olup, her aşamada beni destekleyen ve yol gösteren, dört yıl süren eğitim sırasında Radyasyon Onkolojisi eğitimimi yönlendiren, her konuda değerli yardımlarını, ilgi ve desteklerini gördüğüm bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Hocam Prof. Dr. Ahmet ÇAKMAK'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Cengiz KURTMAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	
- Fraksiyone Radyoterapi	3
- Hiperfraksiyone Radyoterapi	7
MATERYAL VE METHOD	14
SONUÇLAR.....	20
TARTIŞMA	23
ÖZET	26
KAYNAKLAR.....	27

GİRİŞ VE AMAÇ

Radyasyonun kemik büyümesi üzerine olan etkisi bilinmektedir. Özellikle iki yaş altında 2000 cGy dahi fazla etkili olmakla birlikte altı yaş altında ve adolesan çağıdaki çocuklarda da büyüme duraksamasına neden olmaktadır (18, 21). 2000 cGy altındaki ışınlamalar ise daha az etkili olmaktadır (20).

Pediyatrik çağda tedavi edilen vakalarda uzun yıllar sonraki kontrollerde boy kısalığı, skolyoz, asimetric büyüme (22) gibi radyasyonun kemik büyümesi üzerine olan etkilerine sıklık ile rastlanmaktadır. Bu etkiler radyasyonun osteoblast, kondroblast, anjioblast, vertebral arterler, çevre yağ doku ve kas dokuda oluşturduğu hasar ile meydana gelmektedir.

Radyasyona erken ve geç cevap veren dokular ile neoplasmlar, radyasyonun lethal ve sublethal hasarından etkilenirler. Fraksiyon dozlarının azaltılıp toplam tedavi süresinin kısalmadığı hiperfraksiyone tedavide geç cevap veren dokular (spinal kord, kemik, böbrek, deri, kas) sublethal hasarı daha kolay onarabildikleri için tümör hücresinden daha az etkilenmekte ve oluşacak yan etkiler minimuma ulaşabilmektedir.

Hiperfraksiyone tedavide akut cevap veren dokuların (epitel yüzey ve menbranlar, hematopoetik doku) cevabı da artmaktadır; ancak iyi bir bakımla bu etkiler tolere edilmektedir (13, 17, 19, 25). Klinik bulgular, günlük iki kez 1,15-1,25 Gy'in günlük tek doz 2 Gy'e eşit olduğunu bildirmektedir veya günlük üç kez 0,85 Gy yine günlük tek doz 2 Gy'e eşittir (13, 25).

Lyons (15), 34 aylık monozigotik ikizlerden birinde gelişen Wilm's tümörü ışınlaması sonrası 12. yılda karşılaştırmada radyoterapi alan ikizde belirgin lomber vertebra kısalığı saptamıştır.

Dawson (8), çocuk yumuşak doku tümörlerinde 2000 cGy üzerinde megavoltaj ışınlama ile uzun kemiklerde kısalıklar bildirmiştir.

Neuhauser ve arkadaşları (8), 1000-2000 cGy arası vertebra ışınlamasında iki yaşın altındaki çocuklarda belirgin ve daha büyük çocuklarda daha az olmak üzere radyolojik hasar bulguları tesbit etmişlerdir.

Stanford (24), serisinde, pediatrik renal tümörlerde büyüyen çocuk vertebra ışınlamasıyla megavoltaj 2000 cGy üzerinde büyüme geriliği rapor edilmiştir.

Probert (21), 3500 cGy üzeri megavoltaj spinal ışınlamalarda belirgin boy kısalığı saptamış, 2500 cGy altındaki ışınlamalarda ise büyümenin gecikmediğini bildirmiştir.

Eifel (10), ratlarda distal femur ve proksimal tibia'nın toplam 2500 cGy orta-voltaj ile ışınlamada standart 200 cGy'lik ve hiperfraksiyone ışınlama grupları ile yaptığı incelemede, hiperfraksiyone radyoterapi ile kemik büyümesinin daha iyi olduğunu rapor etmiştir.

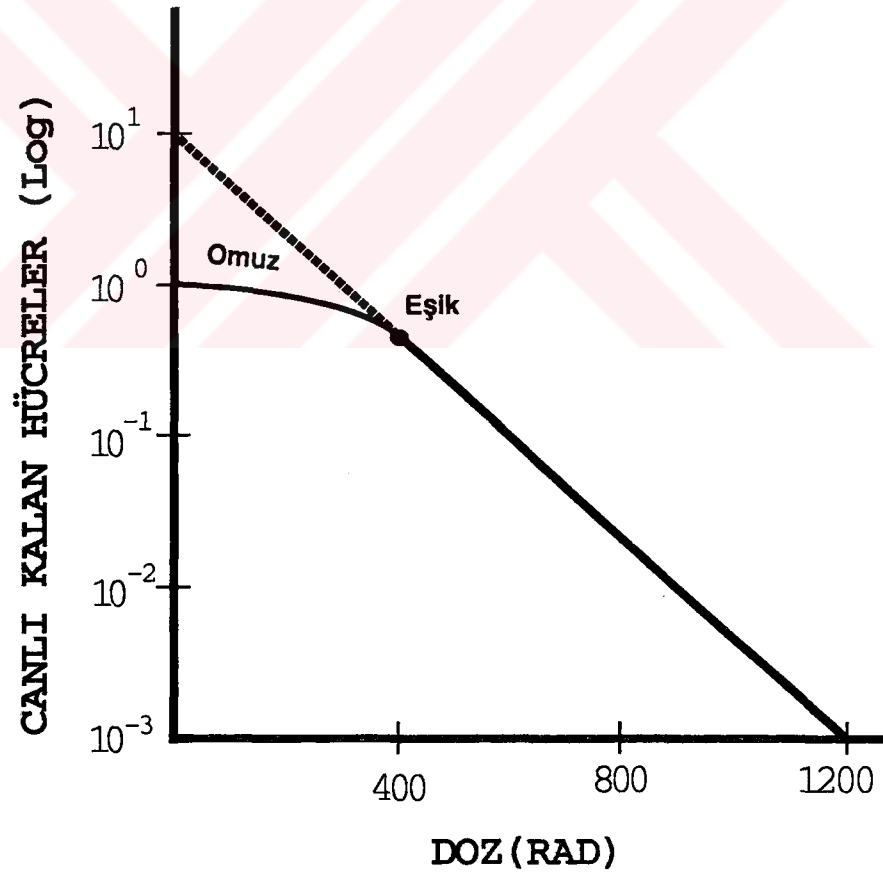
Hartsell ve arkadaşları (14), ratlarda kranio-spinal ışınlama ile standart ve hiperfraksiyone 2500 cGy megavoltaj ışınlamalar ile hiperfraksiyonun, vertebralarda radyasyonun oluşturabileceği büyüme azalmasını engellediğini bildirmiştir.

Bu çalışma pediatrik çağ malignitelerinin tedavisi sırasında uygulanan radyoterapi ile vertebral kolonun çoğu kez tedavi sahasına girmesi ile daha ileri yaşlarda gelişebilecek kemik büyüme geriliğinin hayvan modeli üzerinde hiperfraksiyone radyoterapi uygulanarak azaltılabileceği araştırılmak ve incelenmek için yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

FRAKSİYONE RADYOTERAPİ

Normal ve malign hücrelerde radyasyonun tipik öldürücü etkisinin ortaya çıkmasından önce tahrip edici etkilerin hücre içinde biriktiği bilinir. Bu birikim belli eşik düzeye ulaştığında artık radyasyonun öldürücü etkisi eksponansiyel hale geçmektedir (Şekil 1).



Şekil 1

Hücre, radyasyon ile bölünme yeteneğini yitirirken hücrede bulunan birden fazla kritik hedefin inaktive olduğu kabul edilir. Düşük dozların bütün hedefleri inaktif hale getirme olasılığı az olması nedeni ile omuz bölgesi ortaya çıkmakta, bu evrede bazı hedeflerin az da olsa inaktif hale gelebilmesi nedeni ile en azından radyasyon tahribatı hücrede bir birikim göstermektedir.

Küçük bir radyasyon dozu uygulandığında:

1) Bazı hücrelerin hiçbir kritik hedefi radyasyondan isabet almayacak ve buna bağlı olarak hedeflerin hiçbirinde iyonlaşma olmayacak ve radyasyondan hiç zarar görmeyeceklerdir.

2) Bazı hücrelerin kritik hedefleri tümü ile isabet alacak ve tümünde iyonlaşma oluşarak hepsi inaktif hale geçecektir (LETAL TAHRİBAT)

3) Bazı hücre kritik hedeflerinin bir kısmı isabet alarak inaktif hale gelirken, diğer bazı hedefler radyasyondan etkilenmeyecektir. Böyle bir hücre tahrip olmuş, ancak ölmemiştir (SUBLETAL TAHRİBAT). Genellikle bu subletal tahribatlar zamanla hücre tarafından tamir edilebilmektedir; hatta bazı durumlarda bu tamir olayı tam bir tamir olarak da gerçekleşebilir. Hücrenin subletal tahribatı tamir edebilmesi için gerekli süre saatler içinde değişmektedir.

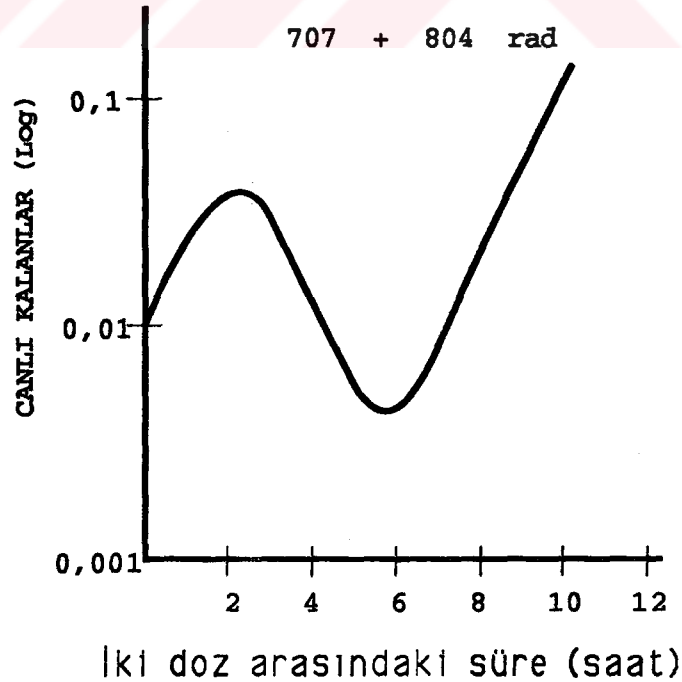
Aynı radyasyon dozu bir defada ya da aralıklı uygulandığında (fraksiyonasyon) farklı biyolojik etkiler olmaktadır.

Belli bir radyasyon dozu aralıklarla uygulandığında aynı dozun bir kerede uygulanmasına oranla daha az sayıda hücrenin ölümüne yol açmaktadır. Yani hücreler iki doz uygulaması arasında geçen sürede subletal radyasyon tahribatlarını tamir etmektedir ve aralıklı uygulanan dozlarda iki uygulama arasında geçer

süre çok önemlidir.

Elkind (11), tamir olayı konuyu anlamak için çok yararlıdır:

Bu deneylerde hücreler invitro ortamda tek aralıklı radyasyon uygulamalarına maruz bırakılmışlardır. Hücreler optima sıcaklık olan 37°C de tutulmuşlardır. Şekil 2'den izlenecek olursa ilk iki saatte subletal tahribatlar tamir edilmektedir. Ancak uygulanan iki doz arasındaki süre uzadıkça canlı kalan hücrelerin oranında yeniden düşüş olmaktadır. Bu durum ilk bakışta tamir olayının durduğunu, hafta ters yönde bir olayın olduğu izlenimini vermektedir. Eğer bir asenkron popülasyona yüksek dozda radyasyon uygulanırsa, G-0, G-1, S, G-2 ve M hücre siklusunda radyasyona karşı en duyarlı fazlarda olan hücrelerin daha dirençli fazlarda bulunan hücrelere kıyasla daha yüksek oranda ölmeleri beklenir. Böylece duyarlı fazlarda bulunan hücrelerin ölüp dirençli fazlardaki hücrelerin canlı kalmaları ile popülasyon kısmen de olsa senkron bir hücre popülasyonu haline gelir.



Şekil 2

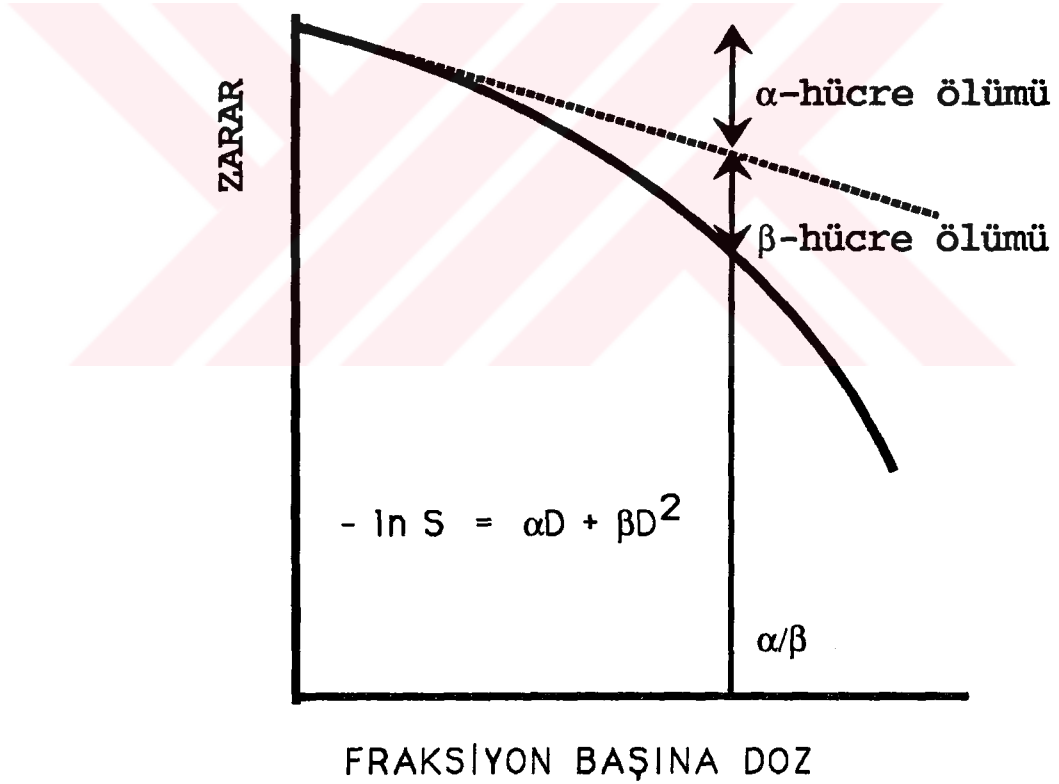
Radyasyonun uygulanmasından sonra canlı kalan hücrelerin büyük bir çoğunluğu S fazında olanlardır. İkinci radyasyon dozu uygulanana kadar geçen süre boyunca bu grup, hücre siklusunda ilerleyecek ve belki de ikinci doz uygulaması sırasında (G-2, M) duyarlı bir fazda yakalanacaklardır ve canlı kalan hücrelerin oranında bir azalma görülecektir. Populasyon kısmen senkron halde olduğu için ikinci doz uygulaması sırasında hala radyasyona karşı dirençli fazlarda bulunan hücreler de olacağından bu hücreler canlı kalabilecektir. Yine iki doz uygulaması arasında süre daha da uzadıkça bu hücreler radyasyona karşı daha dirençli fazlara geçebileceklerdir ve canlı kalan hücrelerin sayısında yine artış görülecektir.

Deneyler göstermiştir ki normal canlı hücreler, radyasyonun subletal hasarını daha kolay ve hızlı olarak tamir etmektedir. Oysa malign hücrelerin bu sublethal hasardan kendilerini kurtarmaları daha zor ve uzun olduğundan ayrıca normal ve malign hücre populasyonlarının hücre siklusundaki G-0, G-1, S, G-2 ve M fazlarındaki dağılımları asenkronize olduğu için belli bir radyasyon dozunun bir kere yerine fraksiyone şekilde verilmesi daha uygun olmaktadır.

HİPERFRAKSİYONE RADYOTERAPİ

Hiperfraksiyone ve lineer kuadratik formül hakkında birçok çalışma ve tecrübe elde edilmiştir (1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 16, 23, 25).

Deneyssel olarak hücre kültürlerinde fraksiyon başına düşen doz miktarını değiştirerek hayatta kalıma karşı elde edilen değerler yerlerine konularak bir eğri çizilecek olursa şekil 3'deki gibi bir eğri elde edilir.



Şekil 3

Şayet bu hayatta kalım eğrisi formüle edilip matematiksel

olarak açıklanmak istenirse radyasyon etkisi altında kalan hücre popülasyonunun tek vuruşta kendini yenileyemeyen komponenti (α ile ifade edilir) ile bir çok vuruştan sonra çoğalması duran, yani bu aralarda kendini yenileyebilen (β ile ifade edilir) komponentin dikkate alınması gerekmektedir. Bu şekilde elde edilen eğrinin matematiksel formülü ise Linear Quadratic Survival Formulation şeklinde ifade edilir ve

$$\text{Log}_e S = \alpha \cdot d + \beta \cdot d^2$$

şeklinde yazılması gerektiği deneylerle saptanmıştır.

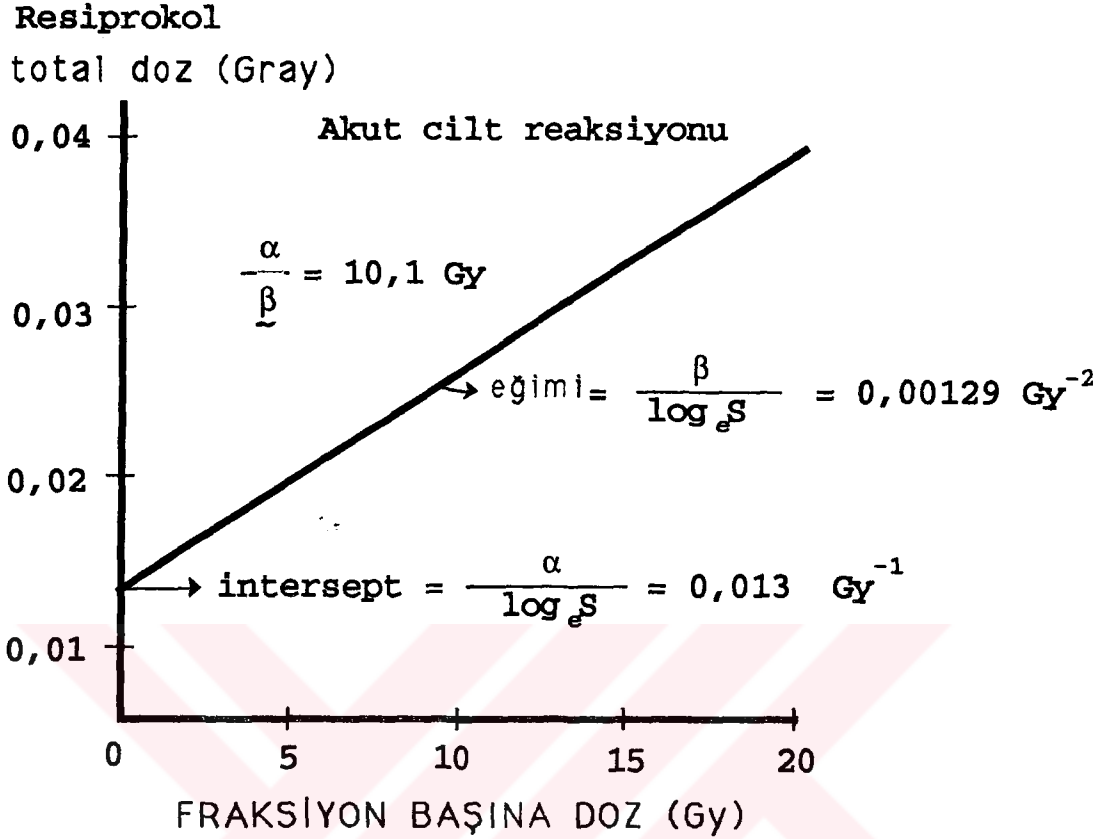
Formül ve grafikteki α logaritmik olarak hücre ölümlerinin lineer olan ve kendini yenileyemeyen kısmıdır (LINEER); β ise ancak artan dozlardan sonra ölümle sonuçlanan, bu arada kendini yenileyebilen ancak gerekli doz birikimine (eşik) ulaşıldıktan sonra hızlı bir şekilde eğimi artarak hücre ölümüne yol açan ve radyasyonun öldürücü etkisinde daha önemli yeri tutan kısmı ifade eder (KUADRATİK); formüldeki "d" ise fraksiyon dozudur.

Işınlama sonrası oluşan geç etkilerin şiddeti, doz aynı akut etkiyi oluşturacak şekilde seçildiğinde fraksiyon başına düşen doz miktarına bağlı olarak değişir. Şayet fraksiyon başına düşen doz azaltılır ise geç cevap veren dokulara daha az hasar verilmiş olur. Ters olarak, fraksiyon başına düşen doz arttırıldığında da geç cevap veren dokularda aynı hasarı elde etmek için total dozun azaltılması gerekli olmaktadır.

Genellikle akut cevap dokuların α/β oranı yüksek iken (6 ve 15 Gy) geç cevap veren dokularda bu oran düşüktür (1 ve 7 Gy) (Tablo 1).

TABLO 1	
Doku	α/β (Gy)
Akut reaksiyonlar	
Deri	9 - 12
Jejunum	6 - 10
Kolon	10 - 11
Testis	12 - 13
Kallus	9 - 10
Geç reaksiyonlar	
Spinal kord	1,0 - 4,9
Böbrek	1,5 - 2,4
Akciğer	2,4 - 6,3
Mesane	3,1 - 7

Yukarda elde edilen eğrinin resiprokal total doza karşı her bir fraksiyondaki doz miktarı değiştirilerek elde edilen, örneğin akut cilt reaksiyonu eğrisi çizilebilir (Şekil-4).



Şekil 4

Bu grafikte eğrinin y eksenini kestiği nokta, yani radyasyon ile kendini yenileme olmayan kısmı ifade eden bölge;

$\log_e S = \alpha \cdot d + \beta \cdot d^2$ formülünden elde edildiği için $\text{intersept} = \alpha / \log_e S$ eşitliğidir ve grafikteki değeri 0,013 dür.

Bu eğrinin eğimi (tanjant) ise karşı dik kenarın komşu dik kenara oranına eşittir veya;

$\text{eğim} = \beta / \log_e S = \text{Karşı dik kenar/komşu dik kenar'dır.}$
Bu grafikteki eğim ise 0,00129'dur.

Şayet intersept ile eğim oranı kurulursa;

$$\begin{aligned}
 (\alpha / \log_e S) / (\beta / \log_e S) &= \alpha/\beta \\
 &= 0,013/0,00129 \\
 &= 10,1 \text{ Gy'dir.}
 \end{aligned}$$

Şayet radyasyon birçok fraksiyonda verilecek olursa (n = fraksiyon, d = fraksiyon dozu, α ve β = katsayılar),

$$\begin{aligned}
 -\ln S &= n \cdot (\alpha \cdot d + \beta \cdot d^2) \\
 &= \alpha \cdot n \cdot d + \beta \cdot n \cdot d^2 \\
 &= nd (\alpha + \beta \cdot d) \\
 nd &= \text{total doz ise (D)}
 \end{aligned}$$

$$-\ln S = D (\alpha + \beta \cdot d)$$

$$-\ln S/D = \alpha + \beta \cdot d$$

Bu son eşitlikte α intersept'i, $\beta \cdot d$ ise eğimi ifade eder.

Matematik olarak α/β oranını formül içinde yazmak istediğimizde veya biyolojik ortamda efektif doz kavramını $-\ln S/\alpha$ şeklinde tanımlarsak (BED);

$-\ln S/\alpha = D (1 + d / (\alpha / \beta))$ yazılır. Burada $-\ln S/\alpha$ tahmin edilen total doz veya biyolojik efektif doz veya biyolojik cevap dozu olarak tanımlanmıştır. Bu formülde D =Total doz; $(1 + d/(\alpha/\beta))$ = nisbi etkinlik (relatif efektiflik)'tir. Nisbi etkinlik kavramı farklı doz ve fraksiyonlardaki ışınlamalarda karşılaştırma yapılırken en önemli değişken parametredir.

Örnek olarak, geç cevap veren dokulardan olan medulla spinalisde ($\alpha/\beta = 3$) fraksiyon başına 2 Gy ve 30 fraksiyonluk ışınlamada 6 haftalık tedavi süresinde geç biyolojik efektif dozu hesaplırsak;

Geç BED = $-\text{Ln}S/\alpha = 60 (1+2/3) = 100$ Gy'dir. Buradaki 100 Gy değeri fibrozis, nekrozis ve ülserasyon için BED'dir.

Aynı doz, süre ve fraksiyonlar için erken cevap veren dokularda BED hesaplanırsa ($\alpha/\beta = 10$, bağırsak mukozası için);

$$\text{Erken BED} = 60 (1+2/10) = 72 \text{ Gy'dir.}$$

Görülmektedir ki fraksiyone ışınlamada geç cevap veren dokular, erken cevap veren dokular veya tümörlerden daha fazla biyolojik efektif dozu tolere edebilmektedir ve bunu belirleyen, dokuların α/β oranlarıdır.

Şayet biz klasik günlük tek doz 200 cGy ve haftalık 5 gün, 6 haftalık tedavi yerine toplam tedavi süresi değişmeyen, ancak fraksiyon dozları azaltılarak, örneğin 1,15 Gy/frak. dozlarda uygulanan hiperfraksiyone radyoterapi yapacak olursak aynı geç cevap veren dokuda aynı BED elde etmek için;

$$100 = X (1+1,15/3)$$

$$X = 72,28 \text{ Gy total doz verilebilir.}$$

72,28 Gy'lik total dozda ise akut cevap veren doku veya tümör dokusunda;

$$\text{BED} = 72,28 (1+1,15/10)$$

= 80,59 Gy'lik bir biyolojik efektif doza ulaşılır ki bu doz 200 cGy ve 60 fraksiyondan daha fazla bir etkidir.

Hiperfraksiyon stratejisinde bir başka örnekleme ise aşağıdadır:

70 fraksiyon X 1,15 Gy = 80,5 Gy yedi haftada uygulandığında;

$$\text{Geç BED} = 80,5 (1+1,15/3)$$

$$= 111,4 \text{ Gy'dir.}$$

$$\text{Akut BED} = 80,5 (1+1,15/10)$$

$$= 89,8 \text{ Gy'dir.}$$

Bu değerlere göre geç cevap veren dokuda 7 haftada hiperfraksiyon yaparak 6 haftalık klasik tedaviye göre % 11,4 daha fazla etki elde edilir. Ancak diğer yandan erken cevap veren dokuda veya tümörde 7 haftalık hiperfraksiyon yapılarak 6 haftalık klasik tedaviye göre % 25 oranda daha fazla etki elde edilmiş olur ki geç cevap veren dokular $111,4/100 = 1,114$ oranda, erken cevap veren dokular $89,8/72 = 1,247$ oranda ve;

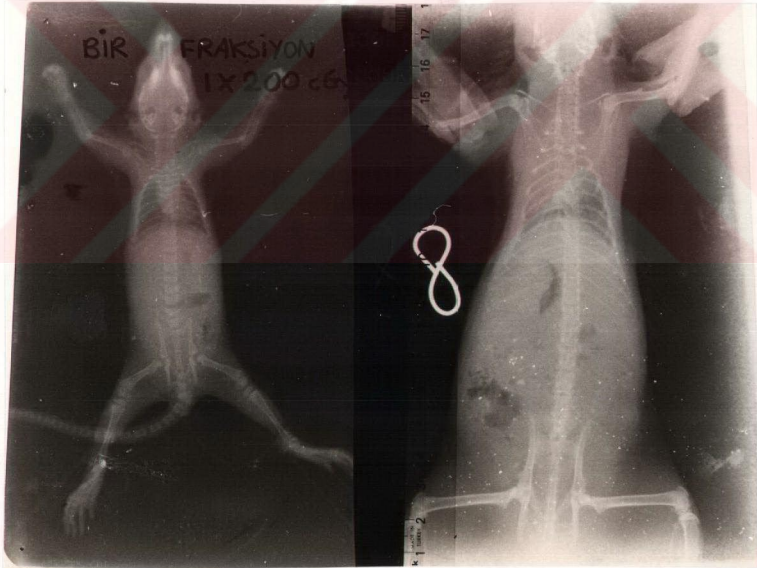
$1,247/1,114 = 1,12$, yani erken cevap veren doku ve tümör dokusunda % 12'lik oranda tedavi açısından yarar sağlanmış olunur.

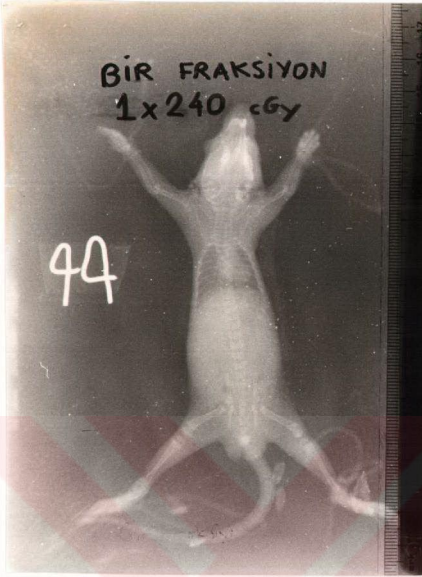
Yukarda ki 1,15 Gy'lik hiperfraksiyone radyoterapi 60 fraksiyonda 6 haftada uygulansaydı ve klasik 2 Gy'lik fraksiyone 6 haftalık radyoterapi ile karşılaştırılısaydı, yine erken cevap verer ve tümör dokusunda etki açısından yaklaşık % 12'lik bir yarar sağlanmış olacaktı.

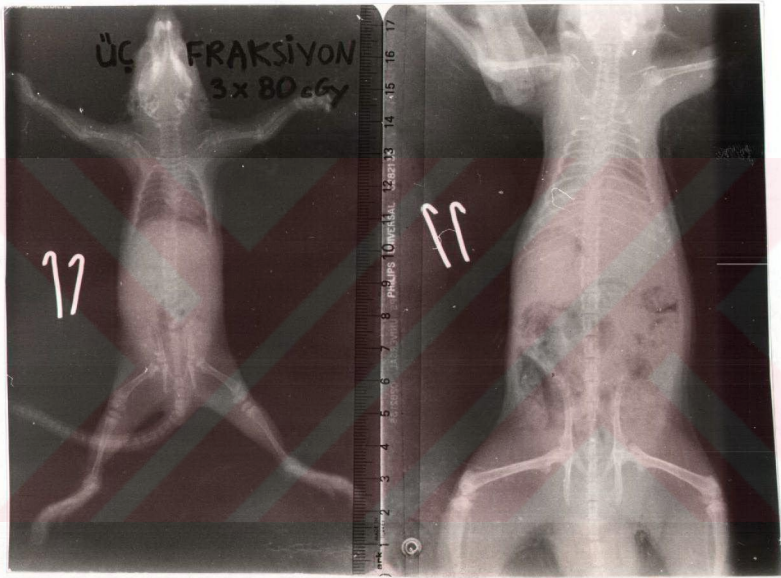
Toplam tedavi süresi değişmeden günlük fraksiyonların bir kere yerine iki veya üç kereye bölünerek uygulandığı hiperfraksiyone radyoterapi özellikle geç cevap veren dokularda daha az hasar meydana getirirken erken cevap veren doku ve tümörlerde daha etkin bir biyolojik efektif doz elde edilebilir. burada erken cevap veren dokulardaki yan etkiler radyoterapi sırasında uygulanan iyi tıbbi bakım ile kısa süre sonra normal klinik ölçülere geri döner.

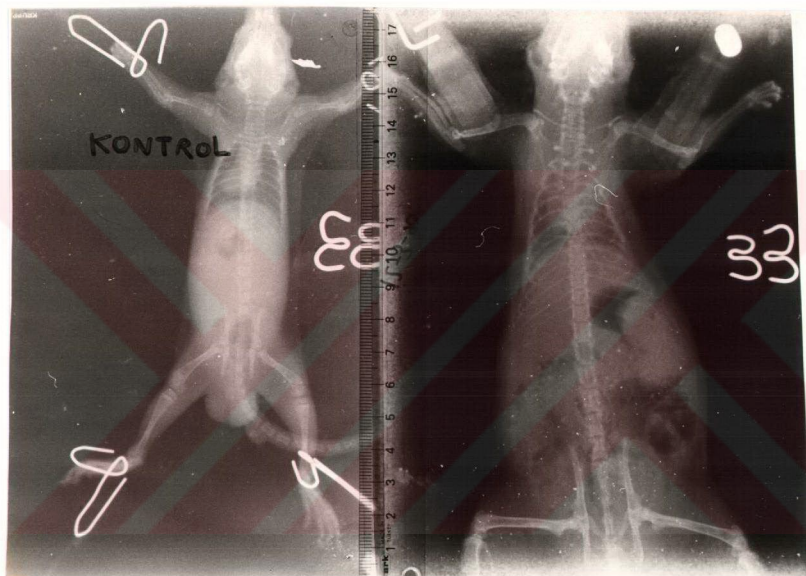
MATERYAL VE METHOD

Bu çalışmada 40 adet rat doğduktan itibaren takibe ve deneye alındı. Her bir rat doğduktan 27 gün sonra dört ekstremit ve kafasından tesbit edilerek magnifikasyonu minimuma indirmek için film kaseti hemen deney hayvanının altına yerleştirilerek ön-arka grafileri çekildi. Gamatron Co-60'ın sahası 5x5 cm. açılarak kenarlardan uygun kurşun bloklar ile saha 1x5 cm.'e ayarlandı ve deney hayvanı tekrar dört ekstremit ve kafasından tesbit edilerek sadece sırttan birinci servikal ve ikinci sakral vertebrayı içine alan bölge 75 cm. uzaklıktan given-dose verilecek şekilde ışınlamaya tutuldu (Şekil 5).









Toplam 40 hayvan sekizerlik beş gruba ayrıldı. Hiç bir hayvan deney sonuna kadar anestezi veya başka bir yöntem ile uyuşturulmadı. Bütün hayvanlar için aynı beslenme ve barınma şartları sağlanıp, her gün kontrol yapıldı.

Radyoterapiden 100 gün sonra fareler eter genel anestezi ile öldürülerek aynı yöntem ile tesbit edilip tüm vertebral kolonu içeren ön-arka pozusyon grafileri tekrar çekildi.

Sekizerlik beş gruba ayrılan hayvanlara aşağıdaki dozlar da radyoterapi yapıldı (Tablo 2).

TABLO 2: Grupların radyoterapi şeması			
Grup	Fraksiyon	Süre	T.doz
I	1x200	10 gün	2000 cGy
II	1x240	10 gün	2400 cGy
III	2x120	10 gün	2400 cGy
IV	3x80	10 gün	2400 cGy
V	KONTROL		

I. Grup: Günde tek fraksiyonda 200 cGy olacak şekilde peşpeşe 10 gün içinde 2000 cGy almıştır.

II. Grup: Günde tek fraksiyonda 240 cGy olacak şekilde peşpeşe 10 gün içinde 2400 cGy almıştır.

III. Grup: Günde iki fraksiyonda, her fraksiyonda 120 cGy

olacak şekilde günde 240 cGy ve 10 gün peşpeşe toplam 2400 cGy almıştır.

IV. Grup: Günde üç fraksiyonda, her fraksiyonda 80 cGy olacak şekilde günde 240 cGy ve 10 gün peşpeşe toplam 2400 cGy almıştır.

V. Grup: Kontrol grubudur ve radyoterapi almamıştır.

Fraksiyon araları en az 4 saat, en çok 6 saati geçmeyecek şekildedir.

Çalışmanın istatistik değerlendirmesinde tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Analiz sonunda farklılık yaratan grup veya grupları tesbit etmek için Duncan testi kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Deney hayvanlarının radyoterapi öncesi ve radyoterapi-den 100 gün sonrası çekilen vertebral kolon grafileri incelendi, ölçümler yapıldı. Hesaplar I. servikal vertebra ile II. sakral vertebra dahil olacak şekilde yapıldı. Radyoterapiden hemen önce ve radyoterapiden 100 gün sonra elde edilen ölçümler değerlendirilerek karşılaştırıldı (Tablo 3).

TABLO 3: Grupların uzunluk ölçümleri			
Grup	İlk (mm.)	Son (mm.)	Fark (mm.)
I	61,95	105,41	43,46
II	61,93	104,10	42,17
III	61,88	110,64	48,76
IV	63,00	113,00	50,00
V	63,20	116,50	53,30

I. Grubun radyoterapi öncesi boy ortalaması 61,95 mm. olup deney sonunda 105,41 mm.'dir. Aradaki fark 43,46 mm.'dir.

II. Grubun radyoterapi öncesi boy ortalaması 61,93 mm. olup deney sonunda 104,1 mm.'dir. Aradaki fark 42,17 mm.'dir.

III. Grubun radyoterapi öncesi boy ortalaması 61,88 mm. olup deney sonunda 110,64 mm.'dir. Aradaki fark 48,76 mm.'dir.

IV. Grubun radyoterapi öncesi boy ortalaması 63,00 mm. olup deney sonunda 113 mm.'dir. Aradaki fark 50,00 mm.'dir.

V. Grubun deney öncesi boy ortalaması 63,2 mm. olup deney sonunda 116,5 mm.'dir. Aradaki fark 53,3 mm.'dir.

Bu sonuçlara göre gruplar içinde kontrol grubuna (V. Grup) en yakın boy uzunluğuna sahip olan grup, deney sonunda günde üç fraksiyonda toplam 240 cGy alan gruptur. Sonra günde iki fraksiyonda toplam 240 cGy alan grup, daha sonra ise günde tek fraksiyonda toplam 200 cGy alan grup gelmektedir. Günde tek fraksiyonda 240 cGy alan grup, en kısa kalan grup olmuştur.

İstatistik olarak radyoterapiden 100 gün sonra boy ortalamaları gruplar halinde değerlendirildiğinde farklılık yaratan gruplar, Grup I. ve II.'dir, yani günde tek fraksiyonda 200 cGy ve 240 cGy alan gruplardır (Tablo 4).

TABLO 4: Vertebra Boy Uzunluklarının Karşılaştırılması			
Grup	Son Uzunluk (mm.)	S. Sapma	ve İstatistik Anlam
I	105,41	± 4,905	
II	104,10	± 4,905	
III	110,64	± 4,905	
IV	113,00	± 2,121	
V	116,50	± 4,485	

İstatistik olarak grup I. ile grup V. arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,01$).

Grup II. ile grup V. arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,01$).

Gurup I. ile grup IV. arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,01$).

Grup II. ile grup IV. arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,01$).

Grup I. ile grup III. arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

Grup II. ile grup III. arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

Grupların diğer ihtimaller ile karşılaştırmalarında istatistik anlam bulunamamıştır ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Megavoltaj ışınlamalar, vertebralar üzerinde orta-voltaj ışınlamalar ile oluşan zararlardan fazla farklı olmayan etkiler yapmaktadır (21).

Bir fraksiyonda verilen doz 150 cGy'den 500 cGy'e yükseldikçe radyasyonun kemik gelişimi üzerine olan olumsuz etkisi artmaktadır (10). 2000 cGy altındaki ışınlamalarda vertebra kemik gelişimi az bozulurken 100 cGy altındaki ışınlamalarda bu etki hemen hemen olmamaktadır. Probert ve arkadaşlarının (20), lenfoma, medulloblastome ve ALL için yaptıkları megavoltaj spinal ışınlama ile büyüme durumunda olan vertebralarda belirgin duraklama bulunmuştur. Dozlar 2000 cGy altına indirildiğinde bu etki azalmaktadır, ancak tümör kontrolü sağlanması için 2000 cGy altındaki ışınlamalar etkisiz olmaktadır.

Biyolojik dokulara verilen radyasyonun, özellikle geniş alan ışınlamalarda lokal doku hasarı ile beraber sistemik ve metabolik bozukluklara yol açacağı bilinir, örneğin iştah azalması, bulantı, kusma, ishal, anemi gibi neticeler dahi beslenme bozukluğu, hormonal dengesizlik ve immun yetersizliklere yol açabilecek, hem lokal doku hasarının tamiri, hem de genel metabolizma için gerekli homeostazisin daha zor sağlanmasına ve bu arada kemik gelişiminin bozulmasına neden olacaktır (14).

Lyons (15), monozigotik ikizlerden birinde oluşan Wilm's tümörü nedeni ile postoperatif megavoltaj 2500 cGy ışınlamadan sonra uzun takipte ikiz eşine göre vertebralarda belirgin boy kısalığı saptamıştır.

Brand (2), medulloblastomalı çocuklarda spinal aksa ve-

rilen dozun büyüme üzerinde görülen geç etkisi nedeni ile total dozun 2500 cGy ve fraksiyon dozlarının azaltılması ile (hiperfraksiyon) tümör kontrolünü bozmadan geç etkilerin önlenebileceğinden bahsetmiştir.

Hartsell (14), ratlarda kranio-spinal megavoltaj 2500 cGy hiperfraksiyone ışınlamasında günlük iki fraksiyonda veya üç fraksiyonda fraksiyon başına 1,0 ve 1,25 Gy'lik ışınlamalarla, günlere göre 1,2 veya 3 fraksiyonlarda toplam 25 Gy'lik ışınlamanın 1,5-1,8 Gy'lik günlük fraksiyonlarla verilen grupları karşılaştırdığında ilk grubun yani 1,0-1,25 Gy'lik 2,3 fraksiyonlarla radyoterapi gören grubun diğer gruba göre daha iyi bir boy uzamasına ulaştığını bildirmiştir.

Eifel (5), ratlarda bilateral diz bölgesine ortavoltaj x-ışınları ile ışınlayarak yaptığı çalışmada günlük 2 ve 3 fraksiyonlarda 2000 cGy'lik hiperfraksiyone radyoterapi ile kemik gelişiminin standart günlük 200 cGy veya daha yüksek dozların tek fraksiyonda verilmesi ile elde edilen kemik gelişiminden daha iyi olduğunu bildirmiş ve pediyatrik tümörlerde iskelet sahalarının radyoterapi sahasına girdiği durumlarda hiperfraksiyone radyoterapinin düşünülmesini ve uygulanmasını önermiştir.

Bu çalışmada günlük fraksiyon sayısının artışı ile ve fraksiyonlardaki doz miktarının azaltılması ile kemik büyümesinin daha az engellendiği görülmektedir. Ancak radyoterapiden 100 gün sonra grupların boy ortalamaları karşılaştırıldığında istatistik olarak günlük tek fraksiyon radyoterapi alan grupların (200 ve 240 cGy) diğer gruplar ile karşılaştırmasında anlamlı farklar bulunmuştur. Grupların diğer ihtimaller ile karşılaştırılmasında bir anlam bulunmamıştır. Bununla beraber matematiksel olarak hiç radyoterapi görmeyen kontrol grubunun vertebral kolon boy uzunluğuna en yakın olan grup, günde üç fraksiyon radyoterapi gören gruptur,

sonra günde iki fraksiyon radyoterapi gören grup gelmekte, daha sonra günde tek fraksiyonda 200 cGy alan grup gelmektedir. En kısa olan grup ise günde tek fraksiyonda 240 cGy alan grup olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, pediyatrik çağda görülen medulloblastoma, nöroblastoma, Wilm's tümörü ve lenfoma gibi malign hastalıklarda radyoterapi sahası içine vertebralar girmektedir. Kür şansları yüksek olan bu hastalıklarda ileri yaşlarda büyüme bozuklukları radyasyonun bir yan etkisi olarak gelişmektedir. Tedavide tümör kontrolünü bozmayacak hiperfraksiyone radyoterapi kemik büyüme ve gelişim bozukluklarını daha aza indirmek için düşünülebilir.



ÖZET

Radyasyonun kemik büyümesi üzerine olan etkisi özellikle iki yaş altında 2000 cGy ışınlama ile fazla etkili olmakla birlikte diğer pediatrik yaş gruplarında daha fazla dozlarda belirgin büyüme duraksamasına yol açmaktadır.

Radyasyona geç cevap veren dokular grubuna giren kemik ve kırıldak dokunun hiperfraksiyone radyoterapi ile standart günlük 200 cGy'lik dozlarla ışınlamaya göre daha az hasar meydana getirdiği ve kemik gelişiminin normal çocuklara yakın olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda kemik gelişimi devam eden deney hayvanları kullanılarak hiperfraksiyone radyoterapinin bu hayvanlar üzerinde büyümeye olan etkisi değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak hiperfraksiyone radyoterapinin kemik büyüme ve gelişim bozukluklarını daha aza indirdiği görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Arcangeli G., Multiple daily fractionations in radiotherapy : Biological Rationale and preliminary clinical experiences.
Europ. J. Cancer 15, 1077-83, 1979.
2. Brand WN., Long term results of a pilot study of low dose cranial spinal irradiation for cerebellar medulloblastoma
Int. J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 13, 1641-45, 1987.
3. Collis CH., The effect of dose rate and multiple fractions per day on radiation-induced lung damage in mice
The British J. of Radiology 57, 1037-39, 1984.
4. Cox JD., Time-dose and fractionation in radiation therapy, An historical perspective
Front, Radiat.Ther.Onc. 22, 14-18, 1988.
5. Dale RG., A graphical method to simplify the application of the linear quadratic dose-effect equation to fractionated radiotherapy
The British J. of Radiology 59, 1111-15, 1986.
6. Dale RG., The application of the linear-quadratic dose effect equation to fractionated and protracted radiotherapy
The British J. of Radiology 58, 515-528, 1985.
7. Dale RG., The application of the linear-quadratic model to fractionated radiotherapy when there is incomplete normal tissue recovery between fractions and possible implications for treatments involving multiple fractions per day

The British J. of Radiology 59, 919-27, 1986.

8. Dawson WB., Growth impairment following radiotherapy in childhood.
Clin. Radiol. 19, 241-256, 1969.
9. Deehan C., Biological equivalence between fractionated radiotherapy treatments using the linear quadratic model
The British J. of Radiology 61, 1187-1188, 1988.
10. Eifel JP., Decreased bone growth arrest with hyperfractionated in weaning rats
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 12, sup. 1, 180, 1986.
11. Elkind MM., Sutton GH.,
Rad.Res. 25, 359, 1965.
12. Fowler JF., The Linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy
The British J. of Radiology 62, 679-694, 1989.
13. Fowler JF., What next in fractionated radiotherapy
British J. Cancer 49, Sup. 6, 285-300, 1984.
14. Hartsell FW., Hyperfractionation decreases the deleterious effects of conventional radiation fractionation on vertebral growth in animals,
Cancer, 63, 2452-55, 1989.
15. Lyons AR., Growth impairment following irradiation in one of pair monozygotic twins
Clin.Radiol. 24, 370-373, 1973.
16. Mills JA., Biological equivalence between fractionated radiotherapy treatments

- The British J. of Radiology 62, 565-566, 1989.
17. Moss TW., Eric JH., Physical and biol. basis of radiation therapy, Radiation Oncology R.T. Results, The C.V. Mosby Comp, Toronto pg: 1-57, 1985.
 18. Neuhauser EBD., Irradiation effects of roentgen therapy on growing spine
Radiology 59, 637-650, 1952.
 19. Perez CA., Biologic basis of radiation therapy, P.P of Radiation Oncology, J.B. Lippincott Comp.Phil. pg: 89-91, 1987.
 20. Probert JC., Growth reterdation in children after megavoltage irradiation of the spine
Cancer 32, 634-639, 1973.
 21. Probert JC., The effects of radiation therapy on bone growth.
Radiology 114, 155-162, 1975.
 22. Rubin P. The significance of scoliosis in post irradiated Wilm's tumor and neuroblastoma
Radiology, 79, 539-558, 1962.
 23. Turesson I., The progression rate of late radiation effects in normal tissue and its impact on dose-responce relationships.
Radiotherapy and Oncology 15, 217-226, 1989.
 24. Whitehouse WM., Osseous damage in irradiation of renal tumors in infancy and childhood,
Am.J.Roentgenol 70,721-729, 1953.
 25. Withers HR., Biologic basis for altered fractionation Cancer, 55, 2086-2095, 1985.