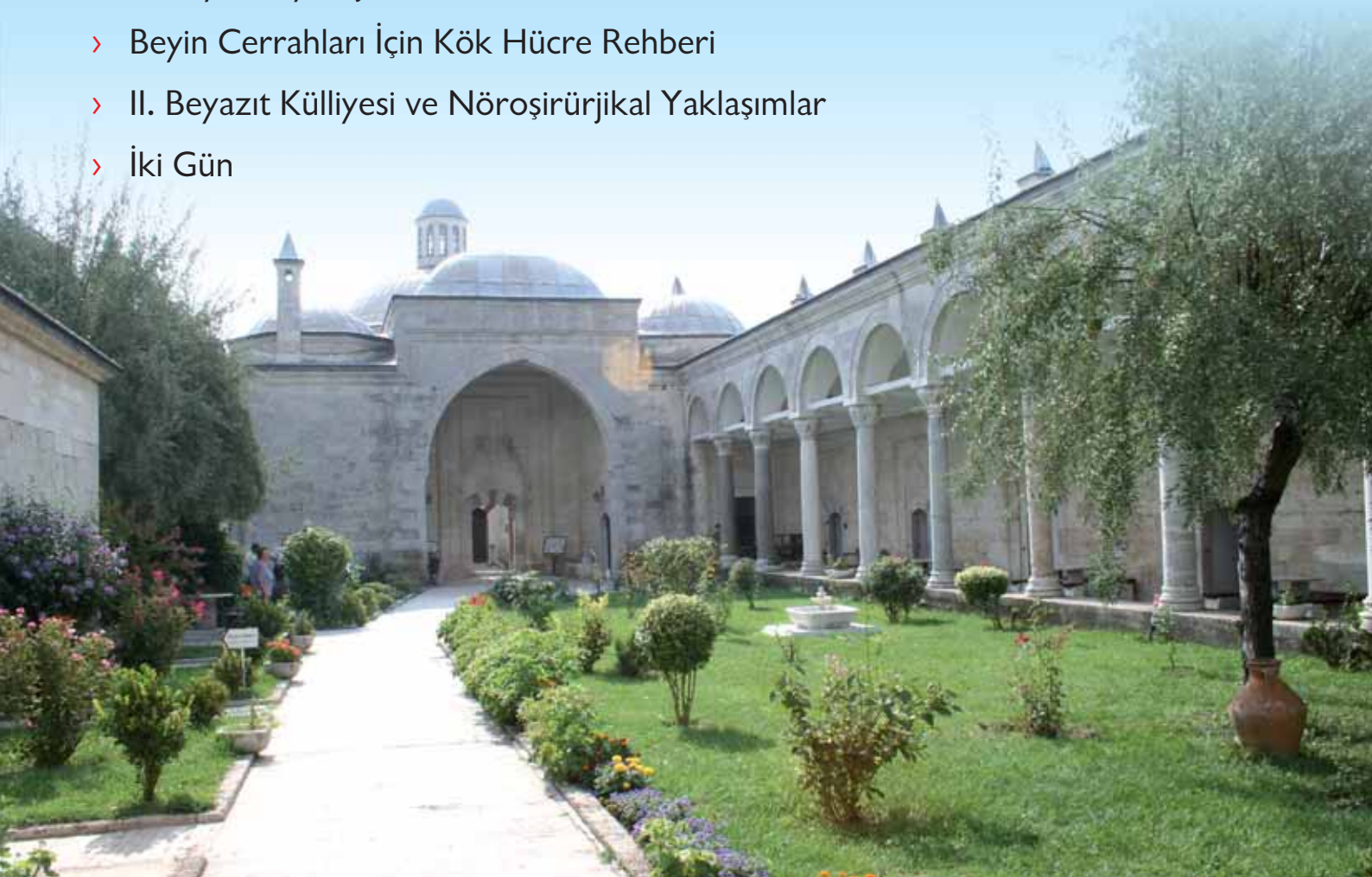


genç nöroşirürjiyenler

Türk Nöroşirürji Derneği Genç Nöroşirürjiyenler Grubu Bülteni

- › Serebral Arteriovenöz Malformasyonların Hücre ve Moleküler Düzeyde Biyolojisi
- › Beyin Cerrahları İçin Kök Hücre Rehberi
- › II. Beyazıt Külliyesi ve Nöroşirürjikal Yaklaşımlar
- › İki Gün





TÜRK NÖRO RÜRJI DERNE YÖNETİM KURULU

Başkan

Dr. Ethem Be konaklı

2. Başkan

Dr. Murad Bavbek

Sekreter

Dr. A hah an Ünlü

Muhasip

Dr. Mehmet Ya ar Kaynar

Vezenedar

Dr. Süleyman R. Çaylı

TÜRK NÖRO RÜRJI DERNE YÖNETİM KURULU YEDEK ÜYELER

Dr. Tuncer Süzer

Dr. Ahmet Bekar

Dr. Kadir Kotil

Dr. Hsan Solaro lu

Dr. Ba ar Atalay

TÜRK NÖRO RÜRJI DERNE GENÇ NÖRO RÜRJI YENLER YÖNETİM KURULU

Başkan

Dr. Hakan Emmez

Başkan Yardımcısı

Dr. Soner ahin

Sekreteryas

Dr. Reza Dashti

Yedek üye

Dr. Cem Atabey

Yedek üye

Dr. Alper Karao lan

Üyeler

Dr. Ba ak Caner

Dr. Dervi Mansuri Yılmaz

Dr. Erkin Özgiray

Dr. Gökmen Kahilo ulları

Dr. Hakan Sabuncuo lu

Dr. Iker Solmaz

Dr. Kadir Kotil

Dr. Kazım Yi itkanlı

Dr. Mehmet Alptekin

Dr. Murat Vural

Bu yayın yılda iki kez yayımlanır.

Kapak Resmi: II. Yıldırım Beyazıt Külliyesi

BAŞKANIN MESAJI

De erli Meslekta larım,

Genç Nöro irürjiyen Kurulu olarak, bu ilk bültenle tüm nöro irürji camiasına 'MERHABA' diyoruz. Öncelikli hedefimiz olan genç nöro irürjiyenleri ortak bir platformda buluşturmak için gerekli internet ortamı dernek yönetimi tarafından sağlanmıştır ve TNDER web sitesi içinde genç nöro irürjiyenler için bir sayfa hazırlanmıştır. Bu sayfayı olgu sunumları, anketler, forumlar, sosyal ve bilimsel duyurular ve raporlarla zenginleştirmek arzusunuzdayız. Ayrıca mecburi hizmetini sürdüren veya bitiren meslekta larımızın çalı tıkları klinik-hastane- ehir hakkındaki bilgileri derleyerek, mecburi hizmet kurasına katılacak meslekta larımız için bir veri bankası oluşturulmasını istiyoruz; bu amaçla öncelikle halen mecburi hizmetini sürdüren arkadaşlarla iletişime geçilmeye başlanmıştır. Bu konuda kendilerine ulaşılamayan meslekta larımızdan bizlerle iletişime geçmelerini önemle rica ediyoruz. Önem verdiğimiz bir başka konu da, yurt dışına emtim ve/veya ara tırma için gitmek isteyen meslekta larımıza yol göstermek ve kolaylık sağlamak için daha önce yurt dışı nda çe itli merkezlerde bulunmuş hocalarımız ve arkadaşlarımızdan tecrübelerini ve buldukları merkezle ilgili görüşlerini derleyip, sayfamızda yayınlamaktır.

Kurulumuza sadece bir temsil görevi verilmiştir, kurulumuz yönerge ve hedefler doğrultusunda tüm meslekta larımızın görüşü , katkı, yorum ve eleştirilerine açıktır. Özellikle genç meslekta larımızın istek ve beklentileri bizim için çok önemlidir ve yol göstericidir. Bu nedenle sadece bu web sayfasının zenginleştirmesinde ve devamlılığında de il, hedeflerimize ulaşmada sizlere ihtiyaç duymaktayız ve katkılarınızı bekliyoruz.

İlk bültenimizde Dr. Hakan Sabuncuo lu ve Dr. Selçuk Özdo an'ın büyük gayretle ve titizlikle hazırladığı nöro irürji ile ilgili ulusal ve uluslararası dergilerin listesi, Dr. Gökmen Kahilo ulları'nın gezi yazısı, Dr. Mehmet Töng'e'nin Zürih Üniversitesi Nöro irürji kliniğindeki izlenimleri, bir öykü ve iki makale çevirisi yer almaktadır. Bundan sonraki bültenler için katkılarınıza açığız. Çalı tılarınız kliniklerle ilgili soruların yer aldığı anket formu TNDER web sayfasından da elde edilebilir ve bu formu doldurarak a a ıdaki e-posta adreslerinden birine göndermenizi önemle rica ediyoruz.

Yrd. Doç. Dr. Hakan Emmez

Türk Nöro irürji Derneği

Genç Nöro irürjiyen Kurulu Başkanı

İletişim Adresleri:

hakanemmez@gmail.com

sonersahin16@hotmail.com

rdashti@istanbul.edu.tr

BEYİN CERRAHLARI İÇİN KÖK HÜCRE REHBERİ

› Dr. ALP ÖZGÜN BÖRCEK › Batman Bölge Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Orijinal makale: Cheshier SH, Kalani MYS, Lim M, Ailles L, Huhn SL, Wissman IL A Neurosurgeon's Guide to Stem Cells, Cancer Stem Cells and Brain Tumor Stem Cells. Neurosurgery 65: 237 – 250, 2009

Kök hücreler ve tıp alanındaki potansiyel uygulamaları günümüzde bilimsel, politik ve etik tartışmaların önde gelen konuları arasındadır. Gelişim ve evrimin önemli parçaları olarak kabul edilen kök hücrelerin onkogeneze de önemli roller aldıklarına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Her ne kadar kök hücre biyolojisi hakkındaki bilgiler hızla artsa da elde edilen veriler henüz doktorların bu bilgileri hastaları üzerinde kullanmasına izin verecek seviyede değildir. Bu makalede kök hücre ve kanser kök hücreleri biyolojisi üzerine kısa bir özet sunmak ve son dönemde elde edilen bilimsel ve klinik veriler ışığında beyin tümörlerinin oluşumunda rol alan kanser yapıcı kök hücreler hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Beyin tümörü, Beyin tümörü kök hücresi, Kanser kök hücresi, Kök hücre

Gelişimsel biyoloji üzerine elde edilen veriler kök hücreleri bilimsel, politik ve etik tartışmaların baş köşesine yerleştirir. Birçok klinisyenin kök hücrelerin ne olduğu hakkında sezgisel bir görüşü vardır ancak kendi klinik pratiklerinde kök hücre biyolojisinin ne önemi olabileceği hakkında yeterli bilgileri bulunmamaktadır. Kök hücreleri kanserlerin kaynağı olarak gösteren son deneyler onkogenezin mekanizmaları hakkında olduğu kadar tedavi stratejileri hakkında da birçok soruyu gündeme getirmektedir. Bu makalede normal ve kanser kök hücre biyolojisi hakkında genel bir özet sunulmakta ve klinik veriler ışığında beyin tümörlerinin oluşumunda rol alan kanser yapıcı kök hücreler hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

KÖK HÜCRELER

Çok hücreli bir sistemin nasıl olup da tek bir hücreden veya hücre türünden oluştuğunun anlaşılması modern biyolojinin temelini oluşturmaktadır. Yunanlı filozof Aristoteles'in insan embriyosunun daha önceden oluşmuş bir bireyden mi (bir homonkulus) yoksa zaman içinde insana dönüşen farklılaşmamış bir yapıdan mı oluştuğunu sorgulaması belki de kök hücre konusunun gündeme geldiği ilk tartışmadır. Her ne kadar sonuçta Aristoteles

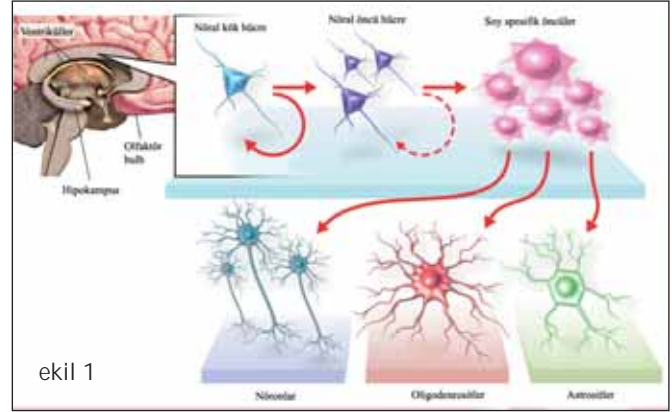
homonkulus fikrini benimsese de insan embriyosunun kökenleri hakkındaki tartışmalar ve çelişkiler modern çağa kadar devam etmiştir. Bir organizmanın hücresel yapısının doğru bir şekilde tanımlanması 1665 yılında Robert Hooke tarafından mantar hücrelerinin mikroskop altında incelenmesine kadar yapılamamıştır. Bu tarihten başlayarak hücrelerin bir organizmanın alt birimleri olduğu ve organları oluşturdukları kabul edilmektedir. Organizmalar, içerdikleri farklılaşmamış hücrelerden daha uzun yaşadıkları için doku ve organ rejenerasyonu kaçınılmaz bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Artık biliyoruz ki bir doku veya organdaki hücreler bölündükleri zaman farklılaşmaktadırlar. Bu nedenle bir hücre dizisi içindeki hücrelerin sonsuz bir yaşam döngüsüne sahip oldukları söylenebilir. Kök hücreler kaybolan hücrelerin yerini alarak kendilerine has bir şekilde yenilenerek doku ve organlar için sınırsız bir kaynak oluştururlar.

Bazıları kromozomal olarak değiştirilmemiş sınırlı sayıda kemik iliği hücresini içeren farelere naklettikleri deneyleri ile 1960'larda Till ve McCulloch kök hücre konseptini resmi olarak ortaya koymuşlardır. Nakilden 10 gün sonra 7000 kemik iliği hücresinden 1 tanesi farenin dalağında myeloeritrositer (lenfoid dalağı) koloniler

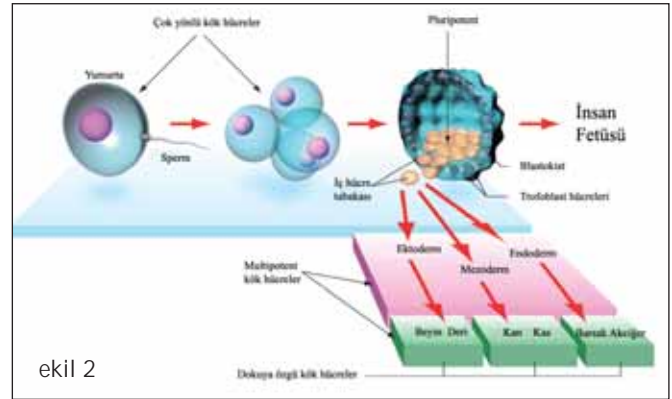
olu masına neden olmu tur. Her bir koloni tek bir hücreden meydana gelmiş ve bazı koloniler de içlerinde nadiren de olsa lenfoid seriyi de içeren, daha fazla kolonili olu turan hücre olu masını sağlamıştır. Günümüzde bu kan kolonisi olu turan hücreleri hematopoetik *erişkin doku kök hücreleri* olarak adlandırmaktayız. Bu deneyler sonucunda kök hücreler a a ıdaki üç karakteristik özelliği gösterebilen hücreler olarak ortaya çıkmıştır: 1) kendi kendini yenileyebilme, 2) o dokuda üretilen tüm hücreleri olu turabilme yeteneği ve 3) bu özelliklerini konakçıya am süresinin önemli bir bölümünü boyunca sürdürebilme. Bu tanımlama bir kök hücreyi tespit etmede standart kriterler sunmaktadır. ekil 1 sinir sistemine ait bir kök hücreyi tanımlamaktadır. Nöral kök hücre kendi kendini yenileme potansiyeli sınırsız olan bir hücredir. Asimetrik hücre bölünmesi sayesinde kök hücre belli bir göreve adanmış soylar veya progenitörler üretir. Bu hücrelerinde kendi kendilerini yenileme ve santral sinir sisteminin (SSS) farklı tipteki hücrelerine farklılaşma becerileri vardır ancak bu beceri ana kök hücreye kıyasla daha sınırlı seviyededir.

Omurgalılar, bazıları sadece gelişimin belli noktalarında; bazıları da organizmanın yaşamı boyunca fonksiyon gören birçok farklı tipte kök hücreye sahiptir. Bu kök hücrelerden en primitif olanları (totipotent (her yöne gelişebilen) kök hücreler) hem embriyonik hem de ekstraembriyonik dokuları olu tururlar. Totipotent kök hücreleri döllenmiş yumurtayı ve ilk bölünmeler sonrasında olu an hücreleri içerir. Bu bölünmeler sonrasında ortaya çıkan ürün, uterus implantasyonundan önce olu an, blastokisttir. Blastokist dış katmanında, uterusu bağlama ve plasentayı olu turma kapasitesi olan trofoblast hücrelerini içerir (ekil 2). İç kısmında ise iç hücre kümesi olarak adlandırılan ve 10 ile 20 adet pluripotent hücreden olu an katman bulunur. Uterusa implantasyondan sonra bu iç hücre kitlesi gelişen embriyonun doku ve organlarının üretilmesini sağlar. Bu pluripotent hücreler organizmadaki herhangi bir hücreye dönüşebilirler de trofoblast hücrelerini olu turamazlar.

En iyi bilinen pluripotent kök hücre embriyonik kök hücredir (EK) Her ne kadar EK hücreleri olarak adlandırılırsa da bu bir isimlendirme hatasıdır. *Dorland Tıp Sözlüğü*'ne göre gelişimin embriyo basamağı, blastokist olu umundan hayli sonraki bir aşamadır: insanlarda, hücre kitlesinin uzun ekseninin primitif yarı olu turdu u ikinci haftadan başlayıp organogenezin başladığı sekizinci haftaya kadar olan süre embriyo safhası olarak adlandırılır. Farede EK ların başlangıcı bir fare blastokistine verilmesi gametler dahil tüm



ekil 1



ekil 2

dokuların imerik olmasına neden olmaktadır. Bu ekilde üretilen fareler çiftle tirildiklerinde EK donorü olan farenin soyundan gelen yeni fareler üretilebilir. EK hücreleri blastokistlerin iç hücre kitlesinden elde edilir. Bu hücreler embriyonik gelişim süresince kısa bir zaman aralığında ortaya çıkmaktadırlar. EK hücreleri, yeni genler eklemek veya genomlarında var olan genleri de i tirmek üzere laboratuvar ortamında (in vitro) farklıla tırılabilirler. Bunun en geni uygulaması çe itli ara tirmalarda kullanmak üzere seçilmiş genleri de i tirilmiş fareler üretmektir. Bu farelere "knock-out" fareler adı verilir. EK hücrelerinin eri kin bir organizmadaki herhangi bir hücreyi olu turma potansiyeli dü ünüldü ünde bu hücreler, insano lunu etkileyen birçok hastalığın çözümü için gerekli olan ara tirmalar için en ideal araçlar olarak kar ımıza çıkmaktadırlar. Halihazırda EK hücre teknolojisi, ke iflerine öncü olan Dr. Mario Capecchi' nin Nobel Ödülü kazanması ile birlikte mevcut bilimsel kanılar üzerinde etki göstermektedir. Ancak, bu seçilmiş hücreleri elde etmek için blastokistlerin (canlı bir organizma olu umunu sağlayabilen) harap edilmek zorunda olu u toplumun bazı kesimlerine ciddi tartışmaları alevlendirmi tir. Tartışmalar EK hücrelerin embriyo

kaynaklı hücreler olması üzerinde yoğunlaştırmaktadır. Bu konunun savunucuları, döllenmiş bir yumurtanın dünyaya gelmesi bir insanla eşit haklara sahip olduğunu iddia etmektedirler. Benzer tartışmalar çekirdeğin, trofoblast gelişimini engelleyen ajanlarla birlikte, yumurtaya transfer edildiği ve böylece uterusu yerleşme kabiliyetinden yoksun blastokistlerin oluşturulduğunu üretim tekniklerinin gelişimini sağlamıştır. Benzer şekilde erken hücrelerden EK hücreleri oluşturulmasını sağlayan tekniklerde geliştirilmiştir. Bir diğer teknik ise 8 hücreli morulanın bir hücresinin alınıp blastokist geliştirme kabiliyetine izin veren 7 hücrenin korunması ve alınan hücrenin EK hücre olarak kullanılması yöntemidir. Embriyonik germ hücreleri olarak adlandırılan fetal dokulardaki gonad prekürsörleri ve oldukça düzensiz bir şekilde de olsa her türlü hücreyi oluşturma potansiyeline sahip olan embriyonik karsinoma hücreleri (örneğin teratokarsinomlar) diğer pluripotent kök hücre çeşitleridir. Kök hücrelerin en son sınıfını da multipotent kök hücreler oluşturur. Sadece belli sayıda hücreye dönüşme kabiliyeti olan bu hücreler doku spesifik (örneğin mezenkimal kök hücreler, deri kök hücreleri veya kan kök hücreleri) veya organ spesifik (örneğin nöral kök hücreler) olabilirler. Multipotent kök hücreler birçok organda bulunurlar, organların büyümesinden ve varlıklarının idamesinden sorumludurlar.

En iyi tanımlanmış multipotent kök hücreler, kan hücrelerinin üretiminden sorumlu olan, hematopoetik kök hücrelerdir (HKH). HKHlerin nispeten kolay izole edilebilir olmaları hematopoezi, kök hücre biyolojisini hedef alan çalışmalar için, önemli bir model haline getirmiştir. HKHlerin kolaylıkla izole edilebilmeleri her türlü kan hücresi kolonisinin ve kemik iliğindeki monoklonal antikörlerin tespitini sağlayan tekniklerin ve de yüksek-hızlı hücre ayırıcılarının gelişimini gerekli kılmaktadır.

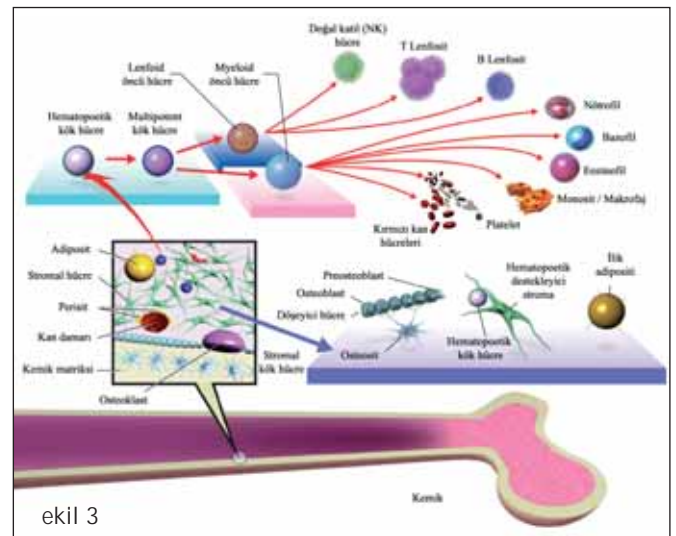
Monoklonal antikor teknolojisindeki gelişmeler 1980'lerde floresan yönteminin kullanıma girmesiyle hızlanmıştır. Hücre zarındaki proteinleri floresan yöntemiyle işaretleyen antikörler kullanan bilim adamları bu teknolojiyle hematopoetik kök hücreleri sınıflandırmışlardır. Örneğin, hücre yüzey moleküllerinin farklı kombinasyonları kullanılarak T hücreleri, B hücreleri ve myeloid seri hücreleri ayrırtılabilir. 1988 yılında Spangrude ve ark. erken kan hücrelerini boyayan monoklonal antikörleri kullanarak, fare kemik iliğindeki hematopoetik multipotent kök hücreleri ve öncü

(progenitor) hücre popülasyonunu saf olarak ayırmayı başarmışlardır. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hayvanların sonuçlarını takip ederek HKHlerin indirekt olarak incelendiği eski yöntem bu yeni teknolojiyle terk edilmiş ve hücrelerin direkt olarak analiz edilebilmesi mümkün olmuştur. Öte yandan bu teknikler sayesinde tüm kök hücrelerin aynı olmadığı; bazılarının neredeyse sonsuza kadar üreyebilirken ("gerçek" kök hücreler) bazılarının yenilenme yeteneklerinin sınırlı olduğunu ortaya çıkmıştır (ekil 3).

Kandaki her hücre tipinin izole edilebilmesi (kök hücreler, kısıtlı öncüller, erken hücreler) bilim adamlarının hematopoetik sistemin hiyerarşik organizasyonunu tanımlamasını sağlamıştır (ekil 3). Benzer hiyerarşik sistemler SSS'nin içinde olduğu diğer organ sistemlerinde de bulunmaktadır. Kendini yenileyebilme, proliferasyon ve farklılaşma arasındaki bağı denge yüksek seviyede bir doreluluk gerektirmektedir. Bu sistemdeki en ufak bir bozulma hastalıklara yol açmaktadır.

NÖRAL KÖK HÜCRELER

Yakın zamana kadar, hematopoetik sistemdeki hiyerarşik yapının SSS'de de olup olmadığı bilinmemektedir. Hematopoetik sistemde bulunan yüksek seviyede proliferasyon ve kendi kendini yenileme kapasitesine sahip multipotent kök hücreler, daha az çoğalma yeteneğine sahip soylar oluşturmaktadır (ekil 3). Günümüzde, SSS'nin de hematopoetik sistemdekine benzer şekilde kendini yenileme ve farklılaşma yeteneğine sahip bir hücresel organizasyona sahip olduğunu dair kanıtlar artmaktadır.



(ekil 1). SSS biyolojisi ile ilgili temel ve tarihsel inanç (do ma) eri kin vertebralıların SSS içinde hiç de ilse bile çok dü ük seviyede bir yenilenme oldu u yönündeydi. Bu varsayım ilk olarak kanaryaların hiperstriatum ventrale, pars kaudalislerinin hormonlara cevap olarak büyümesi ile sarsılmı tır. Daha yakın zamanda yapılan çalı malarda, insan ve kemirgen SSS dokularındaki nöron, oligodendrosit ve astrosit üretme kapasitesine sahip hücre topluluklarının varlı ı kanıtlanmı tır. Aslında birçok bilim adamı grubu benzer hücre topluluklarının izolasyonu için çe itli metotlar ke fetmi lerdir. Bu tekni in hücreleri elde etmek, üretmek, de i tirmek ve tekrar hastalara nakletmek üzere ciddi bir potansiyeli bulunmaktadır. Her ne kadar bu öncü/kök hücreler tekli tabakalar halinde büyüseler de bunların en önemli in vitro karakteristikleri yuvarlak kümeler halinde büyüebilmeleridir. Bu hücrelere nörosferler adı verilmektedir. Nörosferlerden elde edilen tek bir hücre kemirgen beynine nakledildi inde hem nöronal hem de glial hücre üretebilmektedir. Bu in vivo deneyler in vitro ortamlarda nörosferlerden elde edilen SSS hücre kolonilerinin nöral dokuya özgü öncü/kök hücreler içerdi ini kanıtlamaktadır. Eri kin insan beyninde SSS kök hücrelerini içeren nörosferler ön-beynin periventriküler bölgesindeki subventriküler alandan ve hipokampusun Dentat girusundan elde edilmektedir. Nörosferler aynı zamanda eri kin sıçanlardan ve insan fetüsünden de elde edilebilmektedir.

nsan SSS kök hücrelerinin sürekli olarak üretimi ilk kez Uchida ve ark tarafından HKH izolasyon tekniklerinin fetal subventriküler sahaya uygulanması ile ba arılmı tır. Floresan tekni i kullanılarak özel hücre yüzey antijeni kombinasyonları içeren hücreler izole edilmektedir: CD133⁺, 5E12⁺, CD24^{neg/lo}, CD45^{neg} (kan hücresi soyu) ve CD34^{neg} (kan damarı soyu ve gezgin HKHler). Bu fenotipe sahip kolonilerden üretilen nörosferler kültür ortamında yeni nörosferlerin üretimine imkan vermekte ve nöronlara, astrositlere ve oligodendrositlere farklıla abilmektedirler. Aynı hücreler immün sistemi baskılanmı farelerin beyinlerine nakledildiklerinde a ılama, migrasyon ve farklıla ma özellikleri gösterebilmektedirler. Bu hücreler halihazırda kendilerine klinik uygulama alanları bulmu lardır. Bu hücreler SSS lizozomal depo hastalıklarına (örn. Batten hastalı ı) sahip mutant farelerin beyinlerine nakledildiklerinde nörolojik defisitlerin olu masını engellemekte, travmatik spinal kordlara enjekte edildiklerinde motor aktivite kapasitesini arttırmakta ve iskemik kemirgen beyninde yeni nöronlar üretmektedirler.

SSS kök hücrelerinin sürekli olarak izole edilebilmesi hem normal hem de anormal SSS geli imi hakkındaki bilgi birikimimizi geni letecektir. SSS kök hücre biyolojisinin geli imi potansiyel tıbbi uygulamaların gündeme gelmesini sa layacaktır. üphesiz, bu yolculukta elde edilecek bilgiler nöroloji klini i ile u ra an doktorların SSS hastalıklarına kar ı ellerindeki silahları arttıracaktır.

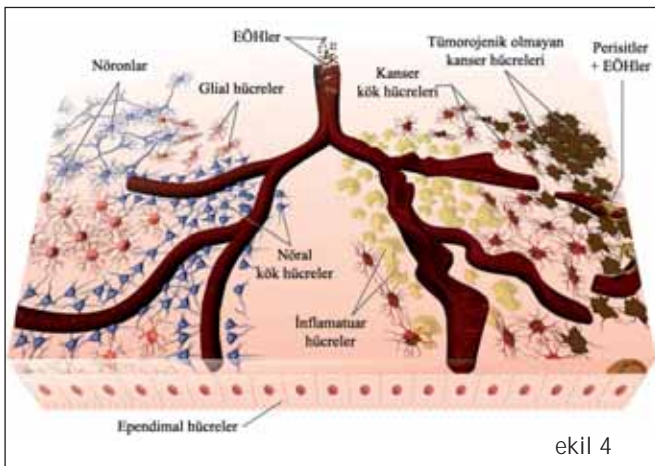
SSS kök hücrelerinin tanımlanması aynı zamanda primer beyin tümörlerinin geli imi hakkında da yeni ufuklar açabilir.

KANSER KÖK HÜCRELERİ

Kanser biyolojisi halen bilimsel ara tırmaların en çok ra bet gören konu ba lı ı olmayı sürdürmektedir. Her ne kadar temel ara tırmalar artık bizlere normal bir hücrenin nasıl olup da kanserli bir hücreye dönü tü ü hakkında oldukça çok miktarda bilgi sa lamı olsa da neoplazilerin hücre biyolojileri hakkında bildiklerimiz oldukça sınırlıdır. Neoplazilerin hücre yapı ları arasında hem tümoral hücreler hem de kan damarları, fibroblastlar, hematopoetik hücreler ve orijinal dokudaki dönü üme u ramamı hücrelerin olu turdu u stromal hücreler bulunmaktadır. Yakın zamana kadar neoplastik tümör hücrelerinin daha çok sayıda kanser hücresi ve metastatik odak üretme kapasitesine sahip, nispeten homojen bir hücre grubu oldu u dü ünülmekteydi. Yapılan çalı malar, kanserlerin, tek bir hücrenin tümör hücresine dönü mesinden kaynaklandı ını ortaya koymu tur. Bu hipoteze göre dönü üme u ramı hücre ço alarak benzer biyolojik özelliklere sahip tümör hücreleri üretmektedirler. Arka arkaya olu an mutasyonların kanseröz büyümeye yol açması ile ortaya çıkan retinoblastomlar ve de kolon kanserleri bu hipotezin önemli kanıtlarını olu turmaktadırlar. Kanser olu umunu açıklamaya çalı an bu standart model, kanser ara tırmaları çerçevesinde tümör hücresi dizileriyle u ra an ara tırmacılar tarafından da güçlendirilmektedir. Öte yandan bu standart model ile çeli en birçok çalı ma da bulunmaktadır. Ara tırmalar, tek bir kanser hücresinin hücre kültüründe daima aynı düzende büyüme göstermedi ini, kanser hücrelerinin hem in vitro hem de in vivo ortamda terapötik ajanlara kar ı her zaman aynı yanıtı vermediklerini ve hayvan modelleri olu turabilmek için tek bir hücrenin yeterli olmadı ını, oldukça büyük miktarda tümörün hayvanlara nakledilmesi gerekti ini göstermektedir. Her ne kadar bu çalı malarda incelenen kanser hücrelerinin gösterdi i farklılıklar ölçüm ve analiz yöntemlerinin yetersizli inden

kaynaklanıyor olabilir gibi görünse de gözlemler her bir kanser hücrelerinin de erinden farklı yapıda oldu unu ve çalı malarda elde edilen farklılıkların kanser biyolojisinin karma ık yapısının bir sonucu oldu unu dü ündürmektedir. Kanser hücreleri arasındaki bu farklılıklar SSS kök hücre biyolojisi ile açıklanabilir.

Kanser biyolojisi ile kök hücre biyolojisi arasındaki benzerlikler dikkat çekici boyuttadır. Hem doku kök hücreleri hem de kanser hücreleri ço alma, kendini yenileme ve farklıla mı soylar olu turma kapasitesine sahip hücrelerdir. Doku kök hücreleri söz konusu oldu unda farklıla ma ve ço alma arasındaki denge oldukça ciddi bir ekilde düzenlenmelidir (ekil 4) Normal artlar altında, vasküler endotele yapı ık halde bulunan nöral kök hücreler nöronal ve glial soylar üretmek üzere farklıla ırlar. Kanser söz konusu oldu unda proliferasyon ve farklıla ma arasındaki bu denge bozulur ve bu durum tam olarak farklıla mamı tümör hücrelerinin büyümesi ile sonuçlanır. Kanser kök hücreleri de benzer ekilde damar endoteline yakın yerle imde bulunurlar ve hem yeni kanser kök hücreleri hem de kanser kök hücresi olmayan tümör hücrelerini olu tururlar. Tümör içindeki kan damarlarının sızdırma özelli i tümör içerisinde yüksek miktarda inflamatuvar öncü hücrenin birikmesine yol açar. Ek olarak kanser hücreleri ve kök hücreler tüm bu karma ık süreçleri yöneten benzer moleküler mekanizmaları payla maktadırlar. Örne in, hücre döngüsü mekani i, kendi kendini yenileme genleri ve normal kök hücre devamlılı ı için gerekli olan büyüme faktörleri ile ilgili olan genetik yapı birçok kanser hücresi tarafından kullanılmaktadır.



Kanser hücreleri ve normal kök hücreler arasındaki belirgin benzerlikler Reha ve ark tarafından ortaya atılan Kanser Kök Hücresi Hipotezi'nin ortaya çıkmasına yol açtı. Bu hipotez iki bile enden olmaktadır. Bunlardan ilki normal kök hücrelerin mutasyonların ve tümör olu umuna neden olan süreçlerin hedefi oldu u postulatıdır. İkinci bile en ise her kanser kitlesinin içinde sürekli olarak di er kanser hücrelerinin olu umunu sa layan özelle mi hücre gruplarının varlı ıdır. Bu hücre grubu kanser kök hücreleridir ve tümör içerisinde kendini yenileme, sürekli ço alma ve metastazlara neden olabileme yetene ine sahip olan tek hücre grubudur. Her ne kadar bazı tümör hücrelerinin ço alma yetene i olsa da sadece kanser kök hücrelerinin kendilerini yenileme ve di er yenilenemeyen tümör hücrelerini olu turma yetene i bulunmaktadır. Ayrıca, tümörler klonal yapılar oldu undan, bir tümör içindeki tüm heterojenite di er kök hücreler tarafından olu turulmaktadır. Her ne kadar tümör hücreleri arasındaki farklılıklar arka arkaya gerçekle en mutasyonlardan kaynaklansa da kanserler arasındaki heterojenitenin, aynı kök hücrelerde oldu u gibi, normal farklıla ma süreçlerinin bir sonucu oldu una dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bir ba ka deyi le, bir kanserin histobiyolojik özellikleri köken aldı ı dokunun özelliklerini yansıtmaktadır, çünkü kanser kök hücreleri ve bunların soyları, her ne kadar düzensiz bir ekilde olsa da, orijinal dokunun fenotipini yinelerler. Sonuç olarak, bir tümör, fonksiyon görmeyen bir organ sistemi olarak de erlendirilebilir.

Öte yandan son dönemde Morrison ve ark tarafından yapılan çalı malar kanser kök hücresi hipotezinin bazı önemli bile enlerini sorgulamaktadır. Melanomayı model olarak kullanan ara tırmacılar, yakla ık olarak her dört kanser hücresinden yalnızca birinin ço alma özelli i gösterdi ini ortaya koymu lardır. Her ne kadar son söz henüz söylenmediyse de muhtemelen kanser kök hücresi hipotezi bazı tümörlere uygulanabilirken melanoma bazılarına uygulanamamaktadır.

Normal Kök Hücrelerde Biriken Mutasyonlar Kansere Yol Açmaktadır

Kanser biyolojisinde geni oranda kabul görmü kavramlardan birisi zaman içerisinde gerçekle en genetik mutasyonların normal bir hücrenin kanser hücresine dönü ümüne yol açtı ıdır. Bu mutasyonlar hücre döngüsünü, hücre büyümesini ve inhibisyonunu, apoptozisi, genetik stabiliteyi, farklıla mayı ve kendi

kendini yenilemeyi kontrol eden hücrel mekanizmaları bozmaktadır. Mutasyonlar sadece hücre bölünümünde değil, aynı zamanda diğer hücrelere de geçebilirler. Bu nedenle mutasyonlar sıklıkla, hücre çoğalmasının belirgin olduğu gelişim evresinde görülürler. Erikin organizmalardaki sıklıkları daha azdır. Bu durum birçok kanserin neden pediatrik yaş grubunda görüldüğünü açıklamaktadır (birim zamanda bölünen hücre sayısı daha fazladır). Normal doku kök hücrelerinin kanser hücrelerine dönüşümüne neden olan genetik mutasyonların bu hücrelerde biriktiği fikri hematopoetik hücrelerin hücrel organizasyonunu inceleyen çalışmalarından kaynaklanmaktadır. Fare ve insanların hem fetal hem de erişkin dokularında sadece uzun ömürlü HKH'leri myeloid-eritroid hücrelerin sürekli üretimini sağlayabilir. Yaşam döngüleri yıllarla ölçülen uzun ömürlü HKH'lerin aksine kısa ömürlü HKH'leri, myeloid veya lenfoid seriyeye sınırlı öncül hücrelerin sadece haftalar veya aylarla ölçülen yaşam döngüleri bulunmaktadır. Sonuç olarak yalnızca uzun ömürlü HKH'ler kanser oluşumuna yol açabilecek mutasyonları biriktirme potansiyeline sahiptirler. Daha basit bir şekilde anlatacak olursak bir doku kök hücrelerinin uzun ömürlü olması bu hücrenin mutasyonlara maruz kalma riskini arttırmaktadır.

Her ne kadar kanser oluşumu için normal kök hücrelerin mutasyonları biriktirmesi gerekse de uzun ömürlü bir kök hücreden türemesi olan daha iyi farklılaşma bir soyda da farklılaşma olayları oluşabileceği veya biriken mutasyonların etkilerini daha ileri soylarda gösterebileceği unutulmamalıdır. Bu çıkarımda fare ve insanlarda lökomojenezis ve nöroepitelyal tümör oluşumu üzerine yapılmış deneylerle desteklenmektedir. Ayrıca lenfositlerdeki genetik değişikliklerin farelerde HKH'lerden başlımsız olarak T hücreli lenfoma oluşumuna neden olduğunu gösteren kanıtlar da bulunmaktadır. Bu kanıtlar kök hücre hipotezi ile çelişmemektedir çünkü antijen stimülasyonu sırasında lenfositler kök hücrelerde bulunan proliferasyon ve kendi kendini yenileme özelliklerini geri kazanmaktadırlar. Böylece bir lenfosit immün reaksiyonlarda kullanılmak üzere alt soylar oluşuma kapasitesine sahip (unipotent) bir kök hücre olarak kabul edilebilir. Kök hücrelerin kanser mutasyonlarının fokal odakları olarak kabul edilmesi, kanser oluşumu için herhangi bir hücrenin mutasyona uğramasının yeterli olacağını ön gören geleneksel modellere karşı oldukça farklı bir fikir ortaya koymaktadır. Öte yandan, kendi kendini yenileme ve çoğaltma kapasitesine sahip kök hücrelerin bu

özelliklere sahip olmayan tamamen farklılaşma kök hücrelere kıyasla kanser gelişimi için daha uygun odaklar olduğu fikri de oldukça çimri bir yaklaşımdır.

Kanser Kök Hücreleri Tümörleri Oluşturup Çoğaltırlar

Kanser kök hücreleri teorisinin ikinci bileşeni tümör hücrelerinin yalnızca bir bölümünün, yani kanser kök hücrelerinin, sürekli olarak tümör hücreleri üretmeye yeteneğine sahip olduğudur. Standart kanser hücreleri organizasyonu modelindeki kanser hücrelerinin homojenliği fikrine rağmen tümör gerçeğinden biraz daha farklıdır. Histolojik açıdan tümör hücreleri ciddi görünüm farklılıkları gösterebilirler ancak genellikle köken aldıkları dokunun farklılaşma kök hücrelerine benzerler. Ek olarak çok sınırlı sayıdaki kanser hücreleri in vitro veya in vivo halde hayvan transplantasyon modellerinde büyüme özelliğindedir. Araştırmalar primer tümör hücrelerinin sadece yüzde biri ile on binde birinin in vivo olarak üreme özelliğini gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Standart modele göre tüm kanser hücreleri birbirinin aynıdır ve her hücrenin deneysel ortamda, düşük bir olasılıkla da olsa, çoğalma ihtimali bulunmaktadır. Öte yandan, kanser kök hücreleri teorisine göre yalnızca kanser kök hücreleri yeni hücreler oluşturabilir. Bu hücrelerin sayısı da az olduğundan, tümör içindeki hücrelerin tamamı göz önüne alındığında, kök hücrelerin hücre başına düzenli aktivite gösterdikleri düşünülmektedir. Kanser kök hücreleri teorisine göre bu özel kök hücreler genel tümör hücreleri popülasyonundan ayırt edilebilirse belirgin olarak proliferasyon gösterebilirler.

Kanser kök hücreleri teorisinin deneysel kanıtı ilk olarak AML üzerinde çalışan Bonnet ve Dick tarafından ortaya konulmuştur. Araştırmacılar kanser normal kök hücrelerden oluşan kanser kök hücrelerinin kendi hücre zarlarında normal kök hücrelere benzer bir fenotip taşıması gerektiğini savunmaktadırlar. Normal insan HKH'lerinin izole etmek için kullanılan bir dizi monoklonal antikor kullanarak hastalardan elde edilen AML hücrelerinden yalnızca CD34⁺ ve CD38⁻ pozitif olanların hastalığına immün sistemi baskılanmış farelere nakledebildiğini keşfetmişlerdir. Bu özellikteki AML kök hücreleri tümör hücrelerinin oldukça küçük bir kesimini temsil etmektedirler. Daha sonraları yapılan gözlemler AML kök hücrelerinin CD90⁻ pozitif olduklarını göstermiştir. Bu kök hücreler CD90⁺ pozitif olan insan HKH'lerinden farklıdırlar. Sonuç olarak AML kök hücrelerinin normal kök hücrelerle karıştırıldığında kendilerine has bir hücre yüzeyi fenotipleri olduğu kanıtlanmıştır. Birçok araştırmacı

kronik myeloid lösemi ve myeloproliferatif bozukluk gibi farklı lösemi türlerinden kanser kök hücrelerini izole etmeyi başarmıştır. Her bir durumda kanser kök hücreleri normal kök hücrelere kıyasla kendine has özellikler sergilemektedir.

Solid tümörlerde kanser kök hücrelerinin varlığı Al-Hajj ve ark tarafından kanıtlanmıştır. Araştırmacılar meme kanseri hücreleri ile yaptıkları araştırmalarda CD44⁺ ve CD24^{neg/lo} pozitif olan az sayıdaki kanser hücrelerini tanımlamışlardır. İmmün sistemi baskılanmış fare meme bezlerine verildiğinde yalnızca bu hücre yüzeyi fenotipindeki hücrelerin yeni tümörler oluşturabildiğini göstermişlerdir. Devam eden çalışmalarda kanser kök hücrelerinin varlığı birçok nöroepitelyal tümörde, baş ve boyun skuamöz hücre karsinomunda ve kolon kanserinde kanıtlanmıştır.

BEYİN TÜMÖRÜ KÖK HÜCRELERİ

Beyin cerrahisi ile ilişkili olan kanser kök hücreleri nöroepitelyal tümör oluşumuna neden olan hücrelerdir. Beyin tümörlerinin öncü bir hücreden kaynaklandığı ilk olarak Bailey ve Cushing tarafından telaffuz edilmiştir. Araştırmacılara göre beyin tümörleri periventriküler zondaki öncü hücrelerden köken almaktaydı. Beyin tümörü kök hücrelerinin (BTKH) varlığını ortaya koyan ilk deneysel kanıt – her ne kadar elimizdeki veriler 1980lere kadar uzansa da – Hemmati ve ark tarafından 2003 yılında yayımlanmıştır. Beyin tümörü hücrelerinin epitelyal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü-2 içeren ortamlarda kümeler halinde büyüdüğü bilinmektedir. Bu özelliği kümelere tümörosfer (TS) adı verilmektedir. Bu küme oluşumu, normal SSS kök hücrelerinin in vitro ortamda oluşturdukları ve içinde kök hücreleri, öncülleri, nöronları, astrosit ve oligodendroglia hücrelerini içeren kümelerle büyük benzerlik göstermektedir. Tümörosfer veya nörosfer oluşumu kültür ortamı ile ilgili bir fenomendir ancak küre içindeki hücrelerin farklılaşmasına olanak veren sinyalizasyon yolları hakkında ilginç mekanizmalar sunmaktadır. Hemmati ve ark medulloblastom ve ependimomlardan elde edilen hücrelerin çok az bir kısmının TS oluşturabildiğini göstermiştir. Dahası bu TSlerden elde edilen hücreler yeni küre oluşturabilmekte ve immün sistemi baskılanmış fare beyinlerine yerleştirildiklerinde yeni tümörler ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu deneyler tümör içerisindeki hücrelerden yalnızca küçük bir kısmının kendi kendini yenileme ve çoğalma yeteneğine sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Bu gözlemler kanser kök hücresi kavramının temel yapıtaşlarını oluşturmaktadır.

Tümör oluşuma kapasitesine sahip bir dizi hücre glioma hücre dizilerinden de izole edilmiştir. In vitro ortamda çoğalan C6 glioma hücreleri DNA'nın boyandığı bir floresan yöntemi ile ayırt edilebilen ender bir hücre grubu içermektedirler. Bu hücrelerin in vitro ve in vivo çoğalma potansiyelleri var gibi görünmektedir. Bu gözlem kanser kök hücrelerinin hali hazırda tümör hücre dizisi içinde normal yollarını sürdürdüklerini düşündürmektedir.

Kanser kök hücresi topluluklarını tümörün geri kalanından ayırmak için hücre yüzeyi araştırmacılarının kullanılması ilk kez Singh ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir ve 2004 yılında bir dizi makale ile duyurulmuştur. Singh ve ark. normal SSS kök hücre yüzey antijeni olan CD133'ü medulloblastoma ve GBM örneklerini ayırmak için kullanmışlardır. Deneyler CD133 pozitif hücrelerin tümör hücrelerinin sadece küçük bir kısmında görüldüğünü ve CD133 pozitif bu nadir hücrelerin in vitro ortamdaki TS oluşum kabiliyetlerinin oldukça yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bunun arkasından yapılan deneylerde sadece bu CD133 pozitif hücrelerin immün sistemi baskılanmış farelerde yeni tümör oluşuma yeteneklerinin olduğu bulunmuştur. Singh ve ark. in vivo ortamda sadece 100 adet CD133 pozitif hücrenin yeni bir tümör oluşturmak için yeterli olduğunu öte yandan 100 000 adet CD133 negatif hücrenin tümör oluşturamadığını göstermişlerdir. CD133 pozitif hücreleri benzer şekilde ependimomlarda da denemeleri ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu araştırmalar olası BTKHlerinin varlığını destekleyen ilk çalışmalardır.

Bu sonuçları doğrulamak ve tümör kök hücrelerinin tüm özelliklerini ortaya koymak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Şu ana kadar yalnızca HKHler ve normal SSS kök hücreleri tarafından da paylaşılan CD133 araştırmacıları kullanılabilmektedir. Ne var ki hiçbir kök hücre popülasyonu tek bir yüzeyi araştırmacısına dayanılarak sürekli olarak homojen bir şekilde izole edilemez.

Genel olarak, doku kök hücrelerini izole etmek için birden fazla araştırmacıya ihtiyaç duyulmaktadır. HKHler söz konusu olduğunda pur bir kök hücre popülasyonunu izole etmek için 10 ile 15 adet ayrı monoklonal antikor kullanılması gerekmektedir. İnsan fetal SSS kök hücreleri için ise bu sayı 4'dür. Hücrelerin saf olması ihtiyacı gereksiz bir istek değildir. Bu homojenlik ve saflık BTKHlerinin gen yapısını ve protein ekspresyon profillerini tam olarak belirleyebilmek için gereklidir. Lösemi gibi verilerin güçlü ve birden çok araştırmacının kullanıma hazır olduğu hastalıklarda hastalıktan sorumlu olan hücreleri saf bir

ekilde elde etmek mümkün olmaktadır. Aretçilerin yeterli sayıda olmaması nedeni ile beyin tümörlerindeki – özellikle GBM – kök hücreleri izole etmek oldukça güçtür. Aretçiler az olduğu bu gibi durumlarda tümörün nakledildiği dokuda – deneysel olarak – büyümesini sağlamak için kök hücrelerinin yanı sıra büyük miktarda kanser kök hücresi olmayan kök hücrelerin de dokuya verilmesi gerekmektedir. Diğer aretçilerin kefi ile birlikte beyin tümörünü başlatan kök hücrelerin saf bir şekilde elde edilmesi mümkün olacak ve ksenograftlarda tümör oluşumuna katkı sağlanabilir. Enjekte edilmesi gereken hücre sayısı azalacaktır. BTKHlerine has gen ve protein profillerinin belirlenmesi ile BTKHlerine has tedavi protokolleri geliştirilebilecektir.

Farklı aretçiler kullanarak Ogden ve ark. insan GBM'sini A2B5 ve CD133 hücre yüzey aretçileri temelinde ikiye ayırmışlardır. Bu çalışmanın anahtar bulgusu tümör hücresi oluşumunun A2B5 pozitif hücrelerce gerçekleştirildiği olmasıdır. Çalışmada hem A2B5 hem CD133 pozitif hücreler ile A2B5 pozitif; CD133 negatif hücreler nakledildikleri fare beyinlerinde yeni tümörler oluşmuştur. Bu sonuçlar sonrasında birçok araştırmacı CD133'ün BTKHleri için kullanılabilir bir aretçi olup olmadığını sorgulamışlardır. Ek olarak bizim henüz yayımlanmamış araştırmalarımıza göre GBM ve medulloblastom hücrelerinde CD133 yüzey antijeni tespit edilebilir düzeylerde de vardır. Tümör kök hücreleri ile ilişkili hücre yüzey antijenlerinin tüm hastalardan alınan örneklerde ölçülebilir oranlarda bulunması gerektiğini düşünmek mantıksız değildir. Dahası erişkin GBM tümörlerinden alınan CD133 pozitif ve negatif hücreler üreme özelliği göstermişler ve en az iki çalışmada CD133 negatif hücreler ile farelerde ksenotransplantasyon modeli başarıyla oluşturulabilmiştir. Bu bilgiler ışığında CD133'ün potansiyel bir BTKH aretçisi olmadığını iddia etmemekteyiz. Bize göre CD133 tek bir tümör popülasyonu içinde önemli bir aretçidir ancak bu durum farklı tümörler arasında geçerliliğini yitirmektedir. Belli başlı tüm beyin tümörü örneklerinden BTKHleri izole etmemize yarayacak bir aretçi bulunmalıdır. Bu nedenle bu aretçileri kefedecek çalışmalara ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır.

BTKHlerinin kefinden sonra birçok laboratuvar bu hücrelerin işlevlerinin arkasındaki mekanizmalara odaklanmıştır. SSS kök hücreleri ve BTKHleri birçok benzer özellik taşımaktadır (Tablo 1). Normal

SSS kök hücrelerine benzer şekilde BTKHleri de kan damarlarının yakınında yer almaktadırlar. Kök hücre çalışmaları bu hücrelerin büyümesini ve gelişimini düzenleyen Wnt, sonic hedgehog ve transforme edici büyüme faktörü – β üyesi molekülleri ortaya koymuştur. İginç olarak damar yatağındaki hücrelerde de bu faktörler üretilmektedir. Hopkins grubu tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada BTKHlerinin biyolojisinde transforme edici büyüme faktörü- β ailesi üyesi olan kemik morfogenetik proteinin önemi ortaya konulmuştur. Araştırmacılar, kemik morfogenetik protein 4' ün aktivasyonunun doğrudan BTKH büyümesini inhibe ederek tümör büyümesini durdurduğunu göstermişlerdir. Bir başka deneyde, önemli bir sinyalizasyon yolu olan GBM tümör kürelerinin in vivo büyüme yeteneğini önemli ölçüde azaltmış ve CD133 pozitif GBM hücrelerinin küre oluşumuna özelliğini ortadan kaldırmıştır. Sonic hedgehog proteinlerinin hücreleri farklılaşmamış bir halde tutmakta önemli olduğu dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu sinyali engelleyebilen moleküllerin potansiyel olarak BTKHlerinin farklılaşmasını indükleyebileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde Wnt sinyalizasyon yolu da nöral kök hücrelerin kendi kendilerini yenilemesinde önemli bir sistem olarak gösterilmiştir ve beyin tümörlerinin tedavisinde benzer roller üstlenebilir. Bunlara ek olarak, tıpkı normal kök hücrelerin radyasyona ve kemoterapiye dirençli olmaları gibi BTKHleri de bu tedavilere dirençli görünmektedirler. Örneğin Rich ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada CD133 pozitif kök hücrelerin radyasyon direncinin oldukça yüksek olduğu ve bu direncin DNA tamir mekanizmalarının artmış regülasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, CD133 pozitif GBM tümör kürelerinin in vitro ve in vivo büyümeleri temozolamid gibi ilaçların da dahil olduğu bir dizi kemoterapötik ile sadece düşük bir düzeye kadar baskılanabilmiştir.

Kanser büyümesi bir kök hücrenin çoğalmasına mı yoksa kendisini bu hücreye adamasıyla mı bir öncül hücreye mi bağlıdır? Birçok sistemde, onkogeneze sorumlu olan olayların “kök hücrelerden” mi yoksa “öncül hücrelerden” mi kaynaklandığı belli değildir. Bu sorudaki problemin bir kısmı kök hücre ve öncül hücre ayrımının fonksiyonel bir ayrım olmasından kaynaklanmaktadır. Normal ve kanseröz kök hücreleri ayırabilecek aretçilerin eksikliği de problemin çözümünü daha da zorlamaktadır. Medulloblastoma ile ilgili 2 yeni makale özellikle bir öncülde biriken mutasyonların bu tümörün oluşum ve gelişiminde rol aldığını ortaya koymaktadır. Yazarlar Olig2

Tablo 1: Kanser ve nöral kök hücrelerin özellikleri*

	Nöral kök hücre	Kanser kök hücresi
Hücre yüzey i aretçisi	CD133	CD133 A2B5
Kendi kendini yenileme	Sınırsız	Sınırsız
Proliferasyon	Dü ük	De i ken
Yerle im yeri	Hipokampusun SVZ ve SGZ	De i ken
Damara yakınlı ı	Hemen yanında	Hemen yanında
Hücrenin kaderini belirleyen sinyalizasyon yola ı	EGF, bFGF, Wnt, Shh, TGF β	EGF, bFGF, PDGF Wnt, Shh, TGF β
Kemoterapi duyarlılı ı	Duyarlı	De i ken, belli bir direnç var
Radyasyon duyarlılı ı	Duyarlı	De i ken, belli bir direnç var

* SVZ, subventriküler zon; SGV, subgranüler zon; Egf, epidermal büyüme faktörü; bFGF, temel fibroblast büyüme faktörü; Shh, sonik hedgehog; TGF, transforming growth faktör

öncül hücreleri i aretlemek için deneyler gerçekte tirmi ler ve mutasyonların bu hücre toplulu unda ve sadece bu hücre toplulu unda birikmesinin medulloblastoma olu umuna neden oldu unu göstermi lerdir. Sonuç olarak, muhtemelen bazı tümörler bir öncü hücrede biriken mutasyonlar neticesinde olu urken bazı tümörler de ana kök hücredeki bir mutasyon sonucunda olu maktadır. Bu bulgular, kök hücre perspektifi ile bakıldı nda, beyin kanserleri ile ilgili çalı malar sonucunda elde edilebilecek verilerin önemini gözler önüne sermektedir.

NEDEN HER BEYİN CERRAHI BTKHleri ÖNEMSEMELİDİR ?

Kanser moleküler biyolojisindeki, cerrahi teknikteki, radyoterapideki ve kemoterapideki tüm ilerlemeler emen SSS tümörlerine ba lı mortalite hızları dü ürülenmektedir. Tarihsel kanser modeline göre tüm tümör hücreleri nispeten homojendir ve proliferasyon ve kendi kendilerini yenileme özelliklerine sahiptirler. Kanser kök hücresi teorisi bu tarihi modelin yetersiz oldu unu ve bu yetersizli in kanser tedavisinde bazı eksikliklere neden oldu unu öne sürmektedir. Günümüzdeki tedavi yakla ımları özellikle tümör yükünün ve hacminin azaltılmasındaki ba arıları ile de erlendirilmektedirler ancak bu yakla ıma göre, kanser kök hücrelerinin – tabii ki e er gerçekten varsalar – yok edilip edilmedi i belirlenememektedir. Kanser kök hücresi teorisinin do ru oldu unu varsayarsak, tümör yükünün azaltılması BTKHlerinin tespiti ve yok edilmesine kıyaslandı nda oldukça verimsiz bir yöntemdir. Çünkü

ikinci yöntemle kanserin tamamen ortadan kaldırılması garanti edilmektedir. BTKHlerinin kolay bir ekilde izole edilmesini ba ardı ımızda kanser tedavileri için de yeni hedefler ortaya koymu olaca ız. Yeni tedaviler, normal hücrelerdeki karma ık yolları veya ço alamayan tümör hücresi kütesinden ziyade basitçe bu hücrelerin büyümesini sa layan moleküler mekanizmaları hedef alabilirler. Örne in, BTKHlerinin izolasyonu kanser kök hücrelerine has sinyalizasyon yollarını hedef alabilir. Ek olarak, do rudan BTKH antijenlerini hedef alan immün-tabanlı tedavi protokolleri geli tirilebilir. Buna benzer yöntemler halihazırda hematolojik kanserler için deneme a amasındadır. Nörolojik kanserlerin yok edici do ası göz önüne alındı nda saf BTKHlerin izolasyonu ile faz 1 çalı malar arasında geçecek sürenin kısa olmasını umut etmekteyiz. u an elimizde olan moleküler görüntüleme ve biyoi aretçi yöntemleri ile BTKHlerinin tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedavi sonrasındaki miktarını ve yerle im yerini tespit edebilmekteyiz.

Peki bir beyin cerrahının BTKHlerine özgü tedavi protokolleri içindeki yeri nedir? Beyin cerrahları hali hazırda bu hücreleri izole etmeye çalı an ara tırmaların en ön saflarında çalı maktadırlar. Hasta tümör örneklerinin toplanması, BTKHlerini izole etmeyi planlayan her çalı manın ilk adımıdır ve bu konu ile ilgili bir beyin cerrahının de eri tartışılmaz. Kullanılan cerrahi teknik tümör örne inin ve sonuç olarak da potansiyel BTKHlerinin kalite ve miktarını do rudan etkilemektedir. Malign nöroepitelyal tümörlere kar ı tedavi protokollerinin

ilk basamağı öngörülebilir bir geleceğe kadar cerrahi eksizyon olacaktır ancak geride kalan BTKHlerine karşı kullanılacak potansiyel tedavilerin uygulanması da beyin cerrahinin krallığına kalabilir. Tümörlerin genetik ve protein profillerinin hızlı bir şekilde tanımlanması ve belki de tümör kök hücrelerinin izole edilmesi hastaya has tedavi protokollerinin geliştirilebilmesi için büyük bir potansiyel içermektedir. Üpşesiz kanser ve kök hücre biyolojisi, hastalıkları ve potansiyel tedavi yöntemlerini anlamamıza yardımcı olacaktır. Cerrahi ve hücresele terapiler ı ı ı altında gelişimini sürdüren beyin cerrahisi pratiğini, beyin cerrahlarına heyecanlı bir gelecek sunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aikawa R, Komuro I, Yamazaki T, Zou Y, Kudoh S, Tanaka M, et al: Oxidative stress activates extracellular signal-regulated kinases through Src and Ras in cultured cardiac myocytes of neonatal rats. *J Clin Invest* 100:1813–1821, 1997
2. Avraham HK, Lee TH, Koh Y, Kim TA, Jiang S, Sussman M, et al: Vascular endothelial growth factor regulates focal adhesion assembly in human brain microvascular endothelial cells through activation of the focal adhesion kinase and related adhesion focal tyrosine kinase. *J Biol Chem* 278:36661–36668, 2003
3. Award IA, Robinson JR Jr, Mohanty S, Estes ML: Mixed vascular malformations of the brain: clinical and pathogenetic considerations. *Neurosurgery* 33:179–188, 1993
4. Baron M: Induction of embryonic hematopoietic and endothelial stem/progenitor cells by hedgehog-mediated signals. *Differentiation* 68:175–185, 2001
5. Beck L Jr, D'Amore PA: Vascular development: cellular and molecular regulation. *FASEB J* 11:365–373, 1997
6. Berg JN, Guttmacher AE, Marchuk DA, Porteous ME: Clinical heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: are pulmonary arteriovenous malformations more common in families linked to endoglin? *J Med Genet* 33:256–257, 1996
7. Bergeron P, Carrier R, Roy D, Blais N, Raymond J: Radiation doses to patients in neurointerventional procedures. *AJNR Am J Neuroradiol* 15:1809–1812, 1994
8. Blanc A, Pandey NR, Srivastava AK: Synchronous activation of ERK 1/2, p38mapk and PKB/Akt signaling by H₂O₂ in vascular smooth muscle cells: potential involvement in vascular disease. (review) *Int J Mol Med* 11:229–234, 2003
9. Brassard DL, Maxwell E, Malkowski M, Nagabhushan TL, Kumar CC, Armstrong L: Integrin alpha(v)beta(3)-mediated activation of apoptosis. *Exp Cell Res* 251:33–45, 1999
10. Breier G, Albrecht U, Stenroos S, Risau W: Expression of vascular endothelial growth factor during embryonic angiogenesis and endothelial cell differentiation. *Development* 114:521–532, 1992
11. Brooks PC: Role of integrins in angiogenesis. *Eur J Cancer* 32A:2423–2429, 1996
12. Bruick RK, McKnight SL: Building better vasculature. *Genes Dev* 15:2497–2502, 2001
13. Carmeliet P: Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 6:389–395, 2000
14. Carmeliet P: Integrin indecision. *Nat Med* 8:14–16, 2002
15. Carmeliet P, Collen D: Molecular basis of angiogenesis. Role of VEGF and VE-cadherin. *Ann NY Acad Sci* 902:249–262, 2000
16. Carmeliet P, Jain RK: Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 407:249–257, 2000
17. Christman KL, Vardanian AJ, Fang Q, Sievers RE, Fok HH, Lee RJ: Injectable fibrin scaffold improves cell transplant survival, reduces infarct expansion, and induces neovascularity formation in ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol* 44:654–660, 2004
18. Conforti P: Spontaneous disappearance of cerebral arteriovenous angioma. Case report. *J Neurosurg* 34:432–434, 1971
19. Cymerman U, Vera S, Pece-Barbara N, Bourdeau A, White RI Jr, Dunn J, et al: Identification of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 in newborns by protein expression and mutation analysis of endoglin. *Pediatr Res* 47:24–35, 2000
20. Damsky CH, Ilic D: Integrin signaling: it's where the action is. *Curr Opin Cell Biol* 14:594–602, 2002
21. Darby I, Skalli O, Gabbiani G: Alpha-smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Lab Invest* 63:21–29, 1990
22. Dasu MR, Barrow RE, Spies M, Herndon DN: Matrix metalloproteinase expression in cytokine stimulated human dermal fibroblasts. *Burns* 29:527–531, 2003
23. Dejana E, Lampugnani MG, Giorgi M, Gaboli M, Marchisio PC: Fibrinogen induces endothelial cell adhesion and spreading via the release of endogenous matrix proteins and the recruitment of more than one integrin receptor. *Blood* 75:1509–1517, 1990
24. Delitala A, Delfini R, Vagnozzi R, Esposito S: Increase in size of cerebral angiomas. Case report. *J Neurosurg* 57:556–558, 1982
25. Derkinderen P, Enslin H, Girault JA: The ERK/MAP-kinases cascade in the nervous system. *Neuroreport* 10:R24–R34, 1999
26. Du R, Hashimoto T, Tihan T, Young WL, Perry V, Lawton MT: Growth and regression of arteriovenous malformations in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report. *J Neurosurg* 106:470–477, 2007
27. Eisenman JI, Alekoubides A, Pribram H: Spontaneous thrombosis of vascular malformations of the brain. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 13:77–85, 1972
28. Eliceiri BP: Integrin and growth factor receptor crosstalk. *Circ Res* 89:1104–1110, 2001
29. Ferroni P, Basili S, Martini F, Cardarello CM, Ceci F, Di Franco M, et al: Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation. *J Investig Med* 51:295–300, 2003
30. Fuwa I, Wada H, Matsumoto T: [Recurrence of AVM after disappearing on postoperative angiography: Report of two cases.] *No Shinkei Geka* 16:887–891, 1988 (Jpn)
31. Gabriel EM, Sampson JH, Wilkins RH: Recurrence of a cerebral arteriovenous malformation after surgical excision. Case report. *J Neurosurg* 84:879–882, 1996
32. Garbisa S, Negro A: Macromolecular organization and functional architecture of basement membranes. *Appl Pathol* 2:217–222, 1984
33. Gault J, Sarin H, Awadallah NA, Shenkar R, Awad IA: Pathobiology of human cerebrovascular malformations: basic mechanisms and clinical relevance. *Neurosurgery* 55:1–17, 2004

34. Giancotti FG: A structural view of integrin activation and signaling. *Dev Cell* 4:149–151, 2003
35. Giancotti FG, Ruoslahti E: Integrin signaling. *Science* 285:1028–1032, 1999
36. Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC, Bergwerff M, Poelmann RE: Smooth muscle cell origin and its relation to heterogeneity in development and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1589–1594, 1999
37. Gong C, Hoff JT, Keep RF: Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat. *Brain Res* 871:57–65, 2000
38. Hall CJ, Flores MV, Davidson AJ, Crosier KE, Crosier PS: Radar is required for the establishment of vascular integrity in the zebrafish. *Dev Biol* 251:105–117, 2002
39. Hashimoto N, Nozaki K: Do cerebral arteriovenous malformations recur after angiographically confirmed total extirpation? *Crit Rev Neurosurg* 9:141–146, 1999
40. Hashimoto T, Emala CW, Joshi S, Mesa-Tejada R, Quick CM, Feng L, et al: Abnormal pattern of Tie-2 and vascular endothelial growth factor receptor expression in human cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 47:910–919, 2000
41. Hashimoto T, Lam T, Boudreau NJ, Bollen AW, Lawton MT, Young WL: Abnormal balance in the angiopoietin-tie2 system in human brain arteriovenous malformations. *Circ Res* 89:111–113, 2001
42. Hashimoto T, Mesa-Tejada R, Quick CM, Bollen AW, Joshi S, Pile-Spellman J, et al: Evidence of increased endothelial cell turnover in brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 49:124–131, 2001
43. Hashimoto T, Wen G, Lawton MT, Boudreau NJ, Bollen AW, Yang GY: Abnormal expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in brain arteriovenous malformations. *Stroke* 34:925–931, 2003
44. Hatva E, Jaaskelainen J, Hirvonen H, Alitalo K, Haltia M: Tie endothelial cell-specific receptor tyrosine kinase is upregulated in the vasculature of arteriovenous malformations. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:1124–1133, 1996
45. Higuchi M, Bitoh S, Hasegawa H, Obashi J, Hiraga S: [Marked growth of arteriovenous malformations in 19 years after resection: a case report.] *No Shinkei Geka* 19:75–78, 1991 (Jpn)
46. Hook O, Johanson C: Intracranial arteriovenous aneurysms: a follow-up study with particular attention to their growth. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 80:39–54, 1958
47. Hoya K, Asai A, Sasaki T, Kimura K, Kirino T: Expression of smooth muscle proteins in cavernous and arteriovenous malformations. *Acta Neuropathol (Berl)* 102:257–263, 2001
48. Hoya K, Asai A, Sasaki T, Nagata K, Kimura K, Kirino T: Expression of myosin heavy chain isoforms by smooth muscle cells in cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neuropathol (Berl)* 105:455–461, 2003
49. Hynes RO: Cell adhesion: old and new questions. *Trends Cell Biol* 9:M33–M37, 1999
50. Hynes RO, Bader BL, Hodivala-Dilke K: Integrins in vascular development. *Braz J Med Biol Res* 32:501–510, 1999
51. Jakeman LB, Armanini M, Phillips HS, Ferrara N: Developmental expression of binding sites and messenger ribonucleic acid for vascular endothelial growth factor suggests a role for this protein in vasculogenesis and angiogenesis. *Endocrinology* 133:848–859, 1993
52. Jakeman LB, Winer J, Bennett GL, Altar CA, Ferrara N: Binding sites for vascular endothelial growth factor are localized on endothelial cells in adult rat tissues. *J Clin Invest* 89:244–253, 1992
53. Jones N, Iljin K, Dumont DJ, Alitalo K: Tie receptors: new modulators of angiogenic and lymphangiogenic responses. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:257–267, 2001
54. Kader A, Goodrich JT, Sonstein WJ, Stein BM, Carmel PW, Michelsen WJ: Recurrent cerebral arteriovenous malformations after negative postoperative angiograms. *J Neurosurg* 85:14–18, 1996
55. Kalimo H (ed): *Pathology & Genetics. Cerebrovascular Diseases*. Basel: ISN Neuropath Press, 2005, pp 2–8
56. Kearney JBAC, Monaco KA, Johnson N, Rapoport RG, Bautch VL: Vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 negatively regulates developmental blood vessel formation by modulating endothelial cell division. *Blood* 99:2397–2407, 2002
57. Kilic K, Konya D, Kurtkaya O, Sav A, Pamir MN, Kilic T: Inhibition of angiogenesis induced by cerebral arteriovenous malformations using gamma knife irradiation. *J Neurosurg* 106:463–469, 2007
58. Kilic T, Pamir MN, Kullu S, Eren F, Ozek MM, Black PM: Expression of structural proteins and angiogenic factors in cerebrovascular anomalies. *Neurosurgery* 46:1179–1191, 2000
59. Kim I, Kim JH, Moon SO, Kwak HJ, Kim NG, Koh GY: Angiopoietin-2 at high concentration can enhance endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3' kinase/Akt signal transduction pathway. *Oncogene* 19:4549–4552, 2000
60. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al: Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 362:841–844, 1993
61. Kittelberger R, Davis PF, Stehens WE: Distribution of type IV collagen, laminin, nidogen and fibronectin in the haemodynamically stressed vascular wall. *Histol Histopathol* 5:161–167, 1990
62. Koizumi T, Shiraishi T, Hagihara N, Tabuchi K, Hayashi T, Kawano T: Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors in and around intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 50:117–124, 2002
63. Kondziolka DH, Humphreys RP, Hoffman HJ, Hendrick EV, Drake JM: Arteriovenous malformations of the brain in children: a forty year experience. *Can J Neurol Sci* 19:40–45, 1992
64. Krabenbuhl HA: Angiographic contribution to the problem of enlargement of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 36:215–242, 1977
65. Krum JM, More NS, Rosenstein JM: Brain angiogenesis: variations in vascular basement membrane glycoprotein immunoreactivity. *Exp Neurol* 111:152–165, 1991
66. Kumar CC: Integrin alpha v beta 3 as a therapeutic target for blocking tumor-induced angiogenesis. *Curr Drug Targets* 4:123–131, 2003
67. Kuwahara S, Shima T, Ishikawa S, Uozumi T, Miyazaki M: A clinical study of intracranial AVMs with reference to their enlargement and regression: a follow-up study with angiography and CT scan. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 19:149–161, 1979

68. Kuwayama N, Takaku A, Endo S, Nishijima M, Kamei T: Radiation exposure in endovascular surgery of the head and neck. *AJNR Am J Neuroradiol* 15:1801–1808, 1994
69. Lebrin F, Goumans MJ, Jonker L, Carvalho RL, Valdimarsdottir G, Thorikay M, et al: Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF-beta/ALK1 signal transduction. *EMBO J* 23:4018–4028, 2004
70. Lee CZ, Yao JS, Huang Y, Zhaj W: Liu, Weizhong, Guglielmo, JB, Lin, E, Yang GY, Young, WL: Dose-response effect of tetracycline on cerebral matrix metalloproteinase-9 after vascular endothelial growth factor hyperstimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 26:1157–1164, 2006
71. Lennmyr F, Ata KA, Funa K, Olsson Y, Terent A: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (Flt-1 and Flk-1) following permanent and transient occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J Neuropathol Exp Neurol* 57:874–882, 1998
72. Levine J, Misko JC, Seres JL, Snodgrass RG: Spontaneous angiographic disappearance of a cerebral arteriovenous malformation. Third reported case. *Arch Neurol* 28:195–196, 1973
73. Lim M, Cheshier S, Steinberg GK: New vessel formation in the central nervous system during tumor growth, vascular malformations, and Moyamoya. *Curr Neurovasc Res* 3:237–245, 2006
74. Lim M, Haddix T, Harsh GR, Vogel H, Steinberg GK, Guccione S: Characterization of the integrin alpha v beta3 in arteriovenous malformations and cavernous malformations *Cerebrovasc Dis* 20:23–27, 2005
75. Lussenhop A: Natural history of arteriovenous malformations, in Wilson CB SB (ed): *Intracranial Arteriovenous Malformations*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984, pp 12–23
76. Mabe H, Furuse M: Spontaneous disappearance of a cerebral arteriovenous malformation in infancy. Case report. *J Neurosurg* 46:811–815, 1977
77. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al: Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 277:55–60, 1997
78. Martin N, Vinters HV: Arteriovenous malformations, in Carter LP SR, Hamilton MG (ed): *Neurovascular Surgery*. New York: McGraw-Hill, 1995, pp 875–904
79. Massague J: TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 67:753–791, 1998
80. McKissock W, Paterson JH: A clinical survey of intracranial angiomas with special reference to their mode of progression and surgical treatment: a report of 110 cases. *Brain* 79:233–266, 1956
81. Mendelow AD, Erfurth A, Grossart K, Macpherson P: Do cerebral arteriovenous malformations increase in size? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:980–987, 1987
82. Merei FT, Gallyas F, Horvath Z: Elastic elements in the media and adventitia of human intracranial extracerebral arteries. *Stroke* 11:329–336, 1980
83. Mikkola HKOS: The search for the hemangioblast. *J Hematother Stem Cell Res* 11:9–17, 2002
84. Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H, Martinez R, Moller NP, Risau W, et al: High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 72:835–846, 1993
85. Minakawa T, Tanaka R, Koike T, Takeuchi S, Sasaki O: Angiographic follow-up study of cerebral arteriovenous malformations with reference to their enlargement and regression. *Neurosurgery* 24:68–74, 1989
86. Mori K, Murata T, Hashimoto N, Handa H: Clinical analysis of arteriovenous malformations in children. *Childs Brain* 6:13–25, 1980
87. Navaratnam V: Organisation and reorganisation of blood vessels in embryonic development. *Eye* 5:147–150, 1991
88. Newcomb PM, Herman IM: Pericyte growth and contractile phenotype: modulation by endothelial-synthesized matrix and comparison with aortic smooth muscle. *J Cell Physiol* 155:385–393, 1993
89. Nishida E, Gotoh Y: The MAP kinase cascade is essential for diverse signal transduction pathways. *Trends Biochem Sci* 18:128–131, 1993
90. Nukui H, Miyagi O, Tamada J, Mitsuka S, Kawafuchi J: [Long-term follow-up study by cerebral angiography in cases with arteriovenous malformation of the brain. With special reference to spontaneous disappearance of arteriovenous malformation in cerebral angiography. (author's transl)] *Neurol Med Chir (Tokyo)* 22:125–132, 1982
91. Nussbaum ES, Heros RC, Madison MT, Awasthi D, Truwit CL: The pathogenesis of arteriovenous malformations: insights provided by a case of multiple arteriovenous malformations developing in relation to a developmental venous anomaly. *Neurosurgery* 43:347–351, 1998
92. Pardanaud L, Luton D, Prigent M, Bourcheix LM, Catala M, Dieterlen-Lievre F: Two distinct endothelial lineages in ontogeny, one of them related to hemopoiesis. *Development* 122:1363–1371, 1996
93. Pellettieri L, Svendsen P, Wikholm G, Carlsson CA: Hidden compartments in AVMs—a new concept. *Acta Radiol* 38:2–7, 1997
94. Plate KH, Breier G, Millauer B, Ullrich A, Risau W: Up-regulation of vascular endothelial growth factor and its cognate receptors in a rat glioma model of tumor angiogenesis. *Cancer Res* 53:5822–5827, 1993
95. Plate KH, Breier G, Risau W: Molecular mechanisms of developmental and tumor angiogenesis. *Brain Pathol* 4:207–218, 1994
96. Plate KH, Breier G, Weich HA: Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature* 259:845–848, 1992
97. Pollock BE, Gorman DA, Coffey RJ: Patient outcomes after arteriovenous malformation radiosurgical management: results based on a 5- to 14-year follow-up study. *Neurosurgery* 52:1291–1297, 2003
98. Price RJ, Owens GK, Skalak TC: Immunohistochemical identification of arteriolar development using markers of smooth muscle differentiation. Evidence that capillary arterialization proceeds from terminal arterioles. *Circ Res* 75:520–527, 1994
99. Putman CM, Chaloupka JC, Fullbright RK, Awad IA, White RI Jr, Fayad PB: Exceptional multiplicity of cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *AJNR Am J Neuroradiol* 17:1733–1742, 1996
100. Pyo R, Lee JK, Shipley JM, Curci JA, Mao D, Ziporin SJ, et al: Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest* 105:1641–1649, 2000

101. Risau W: Developing brain produces an angiogenesis factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:3855–3859, 1986
102. Risau W, Lemmon V: Changes in the vascular extracellular matrix during embryonic vasculogenesis and angiogenesis. *Dev Biol* 125:441–450, 1988
103. Rodriguez-Arias C, Martinez R, Rey G, Bravo G: Recurrence in a different location of a cerebral arteriovenous malformation in a child after radiosurgery. *Childs Nerv Syst* 16:363–365, 2000
104. Rossant J, Howard L: Signaling pathways in vascular development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 18:541–573, 2002
105. Rothbart D, Awad IA, Lee J, Kim J, Harbaugh R, Criscuolo GR: Expression of angiogenic factors and structural proteins in central nervous system vascular malformations. *Neurosurgery* 38:915–924, 1996
106. Rupp PA, Little CD: Integrins in vascular development. *Circ Res* 89:566–572, 2001
107. Sano K, Ueda Y, Saito I: Subarachnoid hemorrhage in children. *Childs Brain* 4:38–46, 1978
108. Satchell SC, Harper SJ, Tooke JE, Kerjaschki D, Saleem MA, Mathieson PW: Human podocytes express angiopoietin 1, a potential regulator of glomerular vascular endothelial growth factor. *J Am Soc Nephrol* 13:544–550, 2002
109. Seker A, Yildirim O, Kurtkaya O, Sav A, Gunel M, Pamir MN, et al: Expression of integrins in cerebral arteriovenous and cavernous malformations. *Neurosurgery* 58:159–168, 2006
110. Sgambato V, Pages C, Rogard M, Besson MJ, Caboche J: Extracellular signal-regulated kinase (ERK) controls immediate early gene induction on corticostriatal stimulation. *J Neurosci* 18:8814–8825, 1998
111. Shenkar R, Elliott JP, Diener K, Gault J, Hu LJ, Cohrs RJ, et al: Differential gene expression in human cerebrovascular malformations. *Neurosurgery* 52:465–468, 2003
112. Shenkin HASE, Grant FC, Kety SS: Physiological studies of arteriovenous anomalies of the brain. *J Neurosurg* 5:165–172, 1948
113. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, et al: Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 103:2776–2779, 2001
114. Sonstein WJ, Kader A, Michelsen WJ, Llana JF, Hirano A, Casper D: Expression of vascular endothelial growth factor in pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations: an immunocytochemical study. *J Neurosurg* 85:838–845, 1996
115. Sorgo W: [Klinik, Histologie und Operation eines Angioma arteriovenosum congenitale der A. cerebri posterior.] *Zbl Neurochir* 9:108–114, 1949 (Ger)
116. Spetzler RF, Wilson CB: Enlargement of an arteriovenous malformation documented by angiography. Case report. *J Neurosurg* 43:767–769, 1975
117. Stehbens W: Telangiectasias, hemangiomas, arteriovenous malformations, and allied disorders. *Pathology of the Cerebral Blood Vessels*. St. Louis: Mosby, 1972, pp 471–558
118. Stein B: Arteriovenous malformations of the brain and spinal cord. *Practice of Surgery*. Hagerstown: Harper and Row, 1979, pp 140
119. Stein I, Neeman M, Shweiki D, Itin A, Keshet E: Stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by hypoxia and hypoglycemia and coregulation with other ischemia induced genes. *Mol Cell Biol* 15:5363–5368, 1995
120. Sternlicht MD, Werb Z: How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 17:463–516, 2001
121. Sure U, Butz N, Schlegel J, Siegel AM, Wakat JP, Mennel HD, et al: Endothelial proliferation, neoangiogenesis, and potential de novo generation of cerebrovascular malformations. *J Neurosurg* 94:972–977, 2001
122. Takagi Y, Hattori I, Nozaki K, Ishikawa M, Hashimoto N: DNA fragmentation in central nervous system vascular malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 142:987–994, 2000
123. Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Fujimoto M, Hayashi J, Hashimoto N: Neuronal expression of Fas-associated death domain protein and caspase-8 in the perinidal parenchyma of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 106:275–282, 2007
124. Takagi Y, Kikuta K, Sadamasa N, Nozaki K, Hashimoto N: Proliferative activity through extracellular signal-regulated kinase of smooth muscle cells in vascular walls of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 58:740–748, 2006
125. Tanaka S, Mori M, Sakamoto Y, Makuuchi M, Sugimachi K, Wands JR: Biologic significance of angiopoietin-2 expression in human hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* 103:341–345, 1999
126. Uranishi R, Baev NI, Kim JH, Awad IA: Vascular smooth muscle cell differentiation in human cerebral vascular malformations. *Neurosurgery* 49:671–680, 2001
127. van der Loop FT, Schaart G, Timmer ED, Ramaekers FC, van Eys GJ: Smoothelin, a novel cytoskeletal protein specific for smooth muscle cells. *J Cell Biol* 134:401–411, 1996
128. Vikkula M, Boon LM, Carraway KL 3rd, Calvert JT, Diamonti AJ, Goumnerov B, et al: Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell* 87:1181–1190, 1996
129. Waltimo O: The change in size of intracranial arteriovenous malformations. *J Neurol Sci* 19:21–27, 1973
130. Wang Q: Update on the molecular genetics of vascular anomalies. *Lymphat Res Biol* 3:226–233, 2004
131. Wautier MP, Boval B, Chappey O, Enjolras O, Wernert N, Merland JJ, et al: Cultured endothelial cells from human arteriovenous malformations have defective growth regulation. *Blood* 94:2020–2028, 1999
132. Wilson CB: Cryptic vascular malformations. *Clin Neurosurg* 38:49–84, 1992
133. Wohlwill FJ, Yakovlev PI: Histopathology of meningo-facial angiomatosis (Sturge Weber's disease): report of four cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 16:341–364, 1957
134. Xu L, Fukumura D, Jain RK: Acidic extracellular pH induces vascular endothelial growth factor (VEGF) in human glioblastoma cells via ERK1/2 MAPK signaling pathway: mechanism of low pH-induced VEGF. *J Biol Chem* 277:11368–11374, 2002
135. Ya argil M: History, in *Microneurosurgery*. New York: Thieme, 1987, pp 3–21
136. Ya argil M: AVMs of the brain, in *Verlag GT (ed): Microneurosurgery: AVM of the Brain, Clinical Considerations, General and Special Operative Techniques, Surgical Results, Nonoperated Cases, Cavernous and Venous Angiomas, Neuroanesthesia*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1988, pp 49–51, 376–379
137. Zagzag D: Angiogenic growth factors in neural embryogenesis and neoplasia. *Am J Pathol* 146:293–309, 1995

SEREBRAL ARTER<OVENÖZ MALFORMASYONLARIN HÜCRE VE MOLEKÜLER DÜZEYDE B<YOLOJ<S<

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı < Dr. BARI KÜÇÜKYÜRÜK <

Orijinal Makale: Cerebral arteriovenous malformations. Part 1: cellular and molecular biology *Neurosurgical Focus* May 2009 Volume 26, Number 5

Yazarlar: Parham Moftakhar, M.D.¹, Jason S. Hauptman, M.D.², Dennis Malkasian, M.D., Ph.D.², and Neil A. Martin, M.D.²

¹Department of Neurosurgery, Cedars Sinai Medical Center; and ²Department of Neurosurgery, David Geffen School of Medicine at the University of California, Los Angeles, California

Özet

Amaç: Beyin arteriovenöz malformasyonların (AVM) doğal seyri üzerine bilgi düzeyi giderek artmaktadır. AVM'lerin kendilerine çeşitli ekillerde – büyüme, ekilde i tirme ve gerileme - yol çizebilecekleri günümüzde bilinmektedir ve bu yol ayrımında hem fizyolojik hem de moleküler süreçler rol oynamaktadır. Bu karışık süreçlerin topluca gözden geçirilmesi gelecekteki tedavi olanaklarına yönelik için mutlaka gereklidir. Yazarlar, AVM'lerin genetik, patofizyolojisi ve davranış ekillerini üzerine olan literatür bilgisini açıklayıcı bir şekilde sunmaktadırlar.

Yöntem: PubMed'in kullanımı ile AVM'lerin moleküler biyolojisi üzerine yayınlar taranarak AVM'lerin karmaşık büyüme ve davranış tarzları hakkındaki bilgi birikimine ulaşılmıştır.

Değerlendirme: AVM'lerde görülen büyüme faktörleri, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, transforming growth factor β , anjiopöietinler, fibronektin, laminin, integrin ve matriks metalloproteinazlarıdır.

Sonuç: AVM'lerin doğal seyrinin kavranabilmesi için, karmaşık moleküler süreçlerin anlaşılabilmesi gereklidir. Büyüme faktörleri, ekstrasellüler matriks proteinleri ve diğer moleküler markerler, bu lezyonların tedavisini amaçlayan yeni ilaçların bulunması için anahtar olacaktır.

GİRİŞ

Beyin yerleşimli AVM'ler, 200 yıl önce ilk olarak "erektil tümörler" adı altında; arterlerin, ara kılcal damarlar olmadan kıvrımlı ve genilemiş venler ile birleşmesi olarak tanımlanmışlardır.¹³⁵ Genellikle tanıdan kısa süre sonra tedavi edildikleri için, bu malformasyonların doğal gidiatı tam olarak bilinmemektedir. Geleneksel olarak, anormal damar gelişmesi ile seyreden bir konjenital lezyon oldukları düşünülmektedir ve ataksi telenjiektazi, Wyburn-Mason sendromu, Osler-Weber-Rendu hastalığı ve Sturge-Weber sendromu gibi genetik düzensizliklerle birliktelikleri de bu görüşü desteklemektedir.^{7,68,78,91,117,133}

Diğer taraftan birçok yazar, bu lezyonların statik konjenital lezyonlar olmadığını, tam tersine büyüme, gerileme ve hatta tam rezeksiyon ya da radyocerrahi sonrası de novo beyin AVM'si olarak tekrar ortaya çıkmak gibi dinamik özelliklere sahip olduklarını ileri sürmektedirler.^{30, 31, 39, 45, 46, 54, 63, 64, 67, 81, 85, 90, 93, 107, 118, 129, 136} Bu davranış özellikleri sayesinde yıllar içinde AVM'ler "proliferatif kapilleropatiler", "erektil tümörler", "metamorfotik displastik damarlar" veya "otonom büyüme gösteren lezyonlar" olarak isimlendirilebilirlerdir.

1966 ve 1998 yılları arasında literatürde on iki rekürren beyin AVM'si bildirilmiştir.³⁹ Eğer rekürrens, cerrahi

yolla (endovasküler tedavi ile birlikte ya da endovasküler tedavi ile birlikte) veya radyocerrahi sonrası yapılan anjiyografide AVM'nin tam olarak kapatıldığı saptandıktan sonra, takiplerde AVM'nin tekrar ortaya çıkması olarak tanımlanırsa, bu sayıya 22 vaka eklenebilir (1998-2007). Bir vakada ise radyocerrahi sonrası, AVM ilk yerle im yerinden başka bir yerde tekrar ortaya çıkmıştır.¹⁰³ Bu bilgiler tekrarlayan AVM'lerin varlığını gösterse de, uzun süreli takiplerin yetersiz olması nedeniyle rekürrens tam oranı bilinmemektedir.

Beyindeki sporadik bir AVM'nin büyümesi ya da küçülmesi; bu malformasyonların statik lezyonlar olduğu düşünüldüğünde çıkarılarak, birçok vaka sunumunda bildirilmiştir.^{18, 24, 27, 47, 64, 72, 75, 76, 80, 81, 85, 86, 90, 112, 116, 118} 106 vakadan oluşan bir AVM serisinde, girişim olmadan yapılan 8 yıllık takipte, AVM'lerin >%50'sinde boyut artışı, %9'unda ise boyutta küçülme olduğu saptanmıştır. Bu lezyonlarda zaman içinde anjiyografik görünümünde değişiklik olabilir.

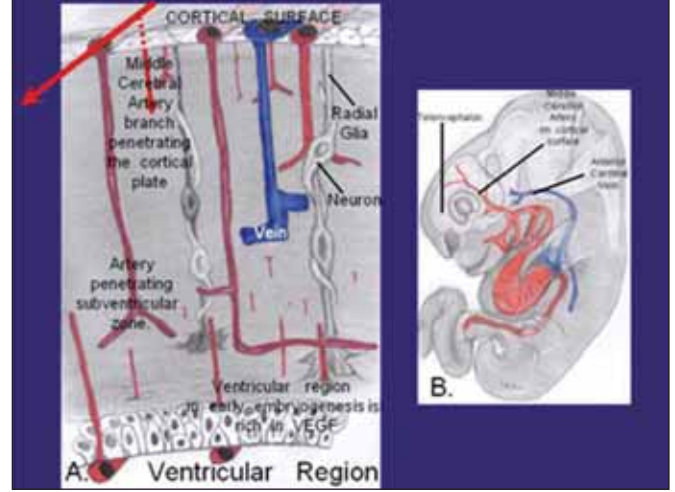
Bu değişikliklerin nedenini anlamak için, AVM'lerin büyümesinde ve davranışlarının ekillenmesinde rol oynayan farklı faktörleri gözden geçirmek gerekmektedir. Henüz fetal beyindeki vaskülogenez ve anjiogenez esnasında, bazı hücrel durumların (apoptosis, migra-

syon, differensiasyon ve proliferasyon) vasküler lezyonların gelişimini etkilemesi ile bu faktörler rol almaya başlarlar. Bu yayında, vasküler gelişim ile ilgili embriyolojinin yanı sıra büyüme faktörleri ve ekstrasellüler proteinler de dahil olarak moleküler faktörler gözden geçirilecektir. Son olarak, beyin AVM'leri konusunun etrafında ilgili fizyoloji ve damarsal yapı tartışılacaktır.

Vaskülojenez ve Anjiogenez

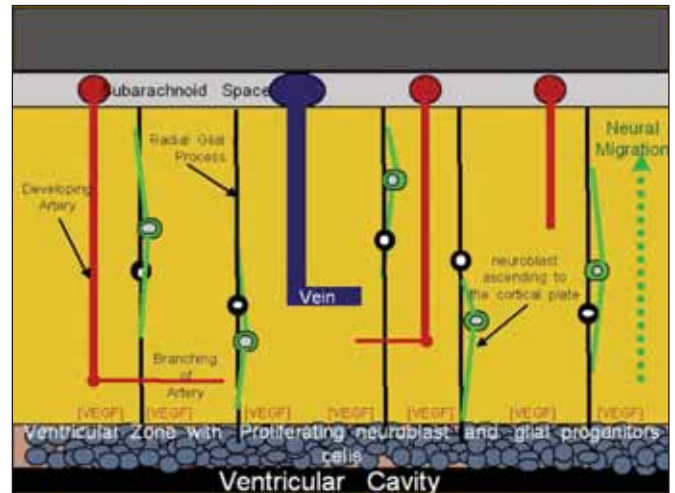
Vasküler ve sinir sistemleri, vertebralarda en erken gelişen iki sistemdir. Göç eden iki adet nöronal serebral topluluk vardır: radyal ve tanjansiyal. Serebral korteksin vasküler gelişiminin 2 bileşeni vardır: ventrikülopetal (öncelikli) ve ventrikülofugal (daha az öncelikli). İkisi de radyal nörogenezle paralel ve boyunca gelişirler. Kortikogenezin erken aşamalarında, ventriküler alanda VEGF ailesinin hücre titreleri yüksektir. Bu sentripetal yönelimli damarların göçü için önemli bir faktördür. Moleküler bileşenler, hücrenin kaderi ve damar gelişimi için hayati önem taşırlar (ekil 1A ve B ve 2).

Vasküler gelişimin iki aşaması vardır: vaskülojenez ve anjiogenez. Vaskülojenez primitif endotelial hücrelerin



ekil 1A: ki nöronal kortikal göç popülasyonlarının ematik gösterildiği: radyal ve tanjansiyal. Genellikle radyal glia ve radyal nöronal göç kortikal yüzeyin tanjantına diktir. Radyal nöronal göç, kortikal tabakanın ventriküler yüzeyinden marjinal tabakanın piasına yönelir. Tanjansiyal nöronal göç ise, striatumun ganglionik eminensinden kortikal yüzeye paralel ilerler ve önemli herhangi damarsal gelişim noktası ile ilişkisizdir. Serebral kortikal damar gelişimi 2 farklı aşamadan oluşur. Ventrikülopetal (daha baskın) ve ventrikülofugal (daha az baskın). İkisi gelişim, radyal nörogenez boyunca ve ona paralel uzanır. Bundan dolayı, erken serebral vasküler sistem gelişimi; ve kortikal glial/nöronal gelişim, ventriküler, subventriküler, subkortikal tabaka ve kortikal tabaka alanları morfogenezde paralel dizilmiş olarak gelişirler. Ventriküler alandaki VEGF ailesinin hücrel belirleyicileri, sentripetal yerleşimli damarların göçünde önemli bir faktör olan kortikogenezin erken aşamasında yüksektir.

B: Erken serebral vasküler ve embriyodaki nöronal sistemin tasviri



ekil 2: Erken serebrovasküler ve glial/nöronal gelişimin ematik gösterimi. Her iki süreç birbirine paralel olarak ilerlemektedir. Diğer bir deyişle, arterler ve venler ortaya çıkar ve ekillenirken, nöronal ve glial hücreler göç etmekte.

dizilimidir (VEGF, en erken dönemde ortaya çıkan faktördür). Anjiogenez, prematüre damar ağının "budanması" a amasında devam eden morfojenik de i imlerle, yeni damarsal dalların oluşmasıyla ve son a amada damarların stabilizasyonu ile karakterizedir. Geride bıraktığımız 20 yılda, edindiğimiz bilgiler sayesinde, vaskülojenetik ve anjiogenezde kritik rol oynayan bazı kimyasal ve moleküler faktörleri ortaya koyulmuştur (Tablo 1).¹⁰⁴ Anjioblastik hücrelerin progenitör hücrelere evrimleşmesi FGF tarafından eklenmektedir. HIF ve sonic hedgehogun rollerinin endotelial ve hematopoietik hücrelere dönüşecek olan vasküler progenitör hücrelerin indüksiyonunu etkilemek olduğu düşünülmektedir. Hemanjioblastik progenitör hücreler bir araya gelerek kümelenirler ve VEGF-A ligandlarını ve VEGFR-2'yi ilk sentezleyen hücreler olurlar. Bu anjioblastik hücreler, göç edip birbirleriyle kaynakarak primitif kapiller ağın oluşturan anjiositlere dönüşürler. Bu olgunlaşma süreci, VEGF/VEGFR – pozitif vasküler ağ vaskülojenetik sonunu ve VEGF'nin downregülasyonunu simgeler. Aynı alanlarda yeni damar dallanmaları ya da apoptosis sonucu ortaya çıkan primitif ağ radikallerinin ortadan kaldırılması gerçekleşir. Damarların ortadan kaldırılması işlemi, anjiogenez geçişini temsil eder.¹⁰⁴

Primitif kapiller ağın 3 temel özelliğine sahiptir. Çevredeki mezodermal hücreler primitif kapiller ağına göç ederler, ve DKH'lere ve perisitlere farklılaşır. Önceden bahsedildiği gibi, primitif kapiller ağın belirli yerlerine yönelik, damar yapılarının remodellingine neden olan, programlanmış hücre ölümü söz konusudur. Son olarak, yeni dallar oluşur ve olgun damarsal yapılar oluşurlar. Vaskülojenetik ve anjiogenezin moleküler formülü karmaşıktır; fakat normal moleküler sinyallerdeki yanlışları anormal damar gelişimine sebep olabilirler.⁵⁵

Normal embriyogenez; anti- ve proapoptosis, hücre itimi ve çekimi, hücre göçü ve hücrenin sabit olması ve hücre proliferasyonu ve hücre diferansiyasyonu arasındaki dengenin sürdürülebilmesine bağlıdır. Endotelial hücrelerin organogenez alanlarına girebilmesi için; göç, dallanma ve proliferasyon faktörlerinin ve tepkimelerde kullanılacak malzemelerin aktive edilmesi gerekmektedir. Diğer taraftan, daha kararlı ve olgun durumdaki vasküler elemanlara proliferasyonun bu fazında farklılaşma gerçekleşmez. Bundan dolayı, bu olaylardan sorumlu karmaşık süreçlerin downregülasyonu gerçekleşmelidir. Bu basamağın ardından, diferansiyasyonu ve olgunlaşmayı

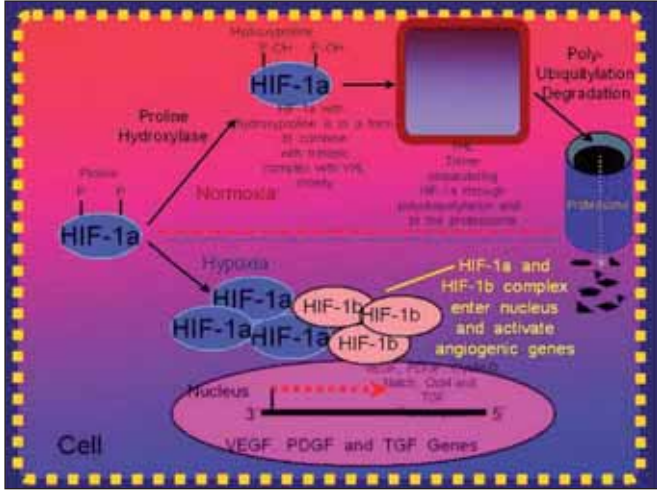
sağlayan faktörlerin upregülasyonunun ön plana çıkması gerekmektedir. Büyüme faktörlerinin, morfojenlerin ve sitokinlerin; upregülasyonun ve downregülasyonun hassas zamanlamasının ve aktivatör ya da inhibitör gruplara ait izoformların vaskülojenetik ve anjiogenezdeki etkilerinin büyüklüğü ve karmaşık yapıda oynadıkları roller güncel olarak anlaşılmalıdır.

AVM'lerin Moleküler Biyolojisi: VEGF, TGFβ ve ANGler

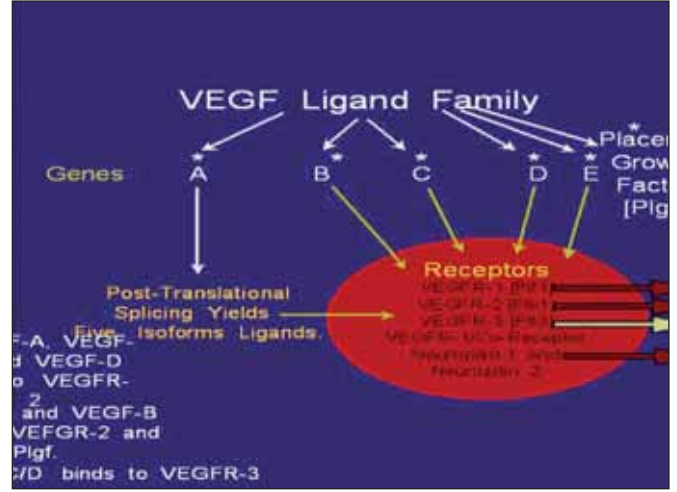
AVM'lerde yaklaşık 900 kadar genin normal dışı ekspresyonu saptanmıştır.⁷³ Belki de, serebral vasküler malformasyonlarda 300'den fazla gen upregülasyona uğruken, hemen hemen 560 kadarı downregülasyona maruz kalmaktadır.¹¹¹ Bu genler, büyüme faktörlerini, hücre adezyon ve ECM faktörlerini, inflamatuvar faktörleri, MMP'leri ve endokrin hormonları kodlamaktadırlar. Endotelial hücrelerin, vasküler DKH'lerin ve inflamatuvar hücrelerin de dahil olduğu farklı hücre tipleri, AVM'lerin patogenezi ortaya koymak amacıyla incelenmiştir.¹¹¹ Tablo 1-3, vasküler gelişimde rol oynayan bazı moleküler faktörleri ve AVM'lerdeki etkilerini birlikte göstermektedir.

Vasküler endotelial faktörler, VEGF-A'dan VEGF-E'ye kadar isimlendirilmiş 6 tip faktörü ve plasental büyüme faktörlerini içerirler. Ana tip VEGF-A'dır. Ayrıca, her alt tip kendi alt tiplerini barındırabilir.^{56, 73, 83, 92} Vasküler endotelial büyüme faktörü – A (VEGF-A) AVM'nin komşuluğundaki astroglialar tarafından salgılanırken, VEGF-C ve D ise daha çok büyük niduslu malformasyonlarda salgılanmaktadır. Ek olarak, VEGF-C ve -D'nin AVM'nin büyümesine katkısı olabilir.⁶² Tüm VEGF tipleri ve alt tipleri vasküler endotelial tirozin kinazları (VEGFRs) bağlarlar. Flt-1 (VEGFR-1) ve KDR (VEGFR-2) bunlara özel reseptörlerdir. Ligand bağlanmasındaki aktive edilmiş yol; replikasyonu, göçü, diferansiyasyonu ve endotelial hücrelerin hayatta kalmasını sağlar (Fig. 3-5).³³

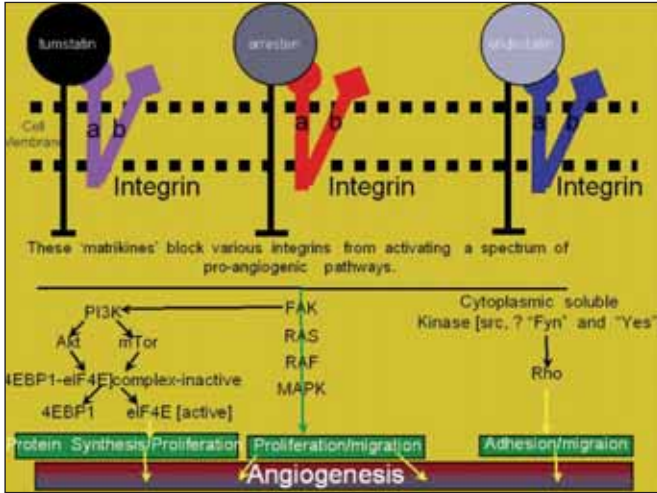
Vasküler endotelial büyüme faktörü, hem in vivo hem de in vitro ortamlarda, büyük ve küçük damarlarda güçlü mitojenik etkiye sahip çözünme özelliğine sahip bir faktördür.^{10, 60, 96} Embriyonik vasküler sistemin gelişimi, yüksek oranda çözünür faktörlerin etkilemlerine bağlıdır.^{10, 51, 52, 84, 94, 95, 101, 137} Vasküler endotelial büyüme faktörleri, embriyonik gelişim süresince yüksek miktarlarda salgılanırlar; fakat erişkin serebral damarlarda salınımı baskılanmıştır.¹¹⁴ VEGF seviyelerinin, tekrarlayan beyin AVM'leri olan çocuklarda yüksek



ekil 3: VEGF ligand ailesinin ve VEGFR ailesinin ematik gösterimi. Vasküler endotelial büyüme faktörü/VEGFR-1 ve -2 öncelikle vaskülojenizde görevlidirler (ve bir dereceye kadar lenfogenizde). Vasküler endotelial büyüme faktörü 3 lenfogenizde çok önemlidir.



ekil 5: Erken embriyogenezde yer aldığı düşünülen süreçlerin ematik görünümü. Primitif kapiller ağının ve anjioblastların olmadığı görülmekte. VEGF-A'nın ve nöropilin'in ağırlıklı olarak salınımı gelmekte olan beyinde ağırlıklı miktarda damar oluşumuna neden olur. Bu damarlar, aynı zamanda, perisitler ve düz kaslı hücrelerin "kırımlı" damarlarıdır.



ekil 4: ekilde VEGF-A ligandının VEGFR-2'nin hemodimerizasyonuna bağlanması görülmektedir. Bu bir seri sitoplazmik ve membrana bağlı substratları (Grb, Ras, Raf ve MAPK) aktive eden VEGFR-2'nin sitodomain bölümündeki reseptör kinazları ve tirozinlerin otofosforilasyonunu aktive eder. MAPK'nin fosforilasyonu, nükleusa girişi ve bağırsak ve endotelial proliferasyon için transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu, endotelial hücrelerin devamlılığını, endotelial fenestrasyonu/geçirgenliğini ve primitif kapiller ağının gelişimini sağlar. PAL-2'nin bariyer olmayan damarlarda saptanırken, bariyer, kan-beyin bariyeri ya da retina-kan bariyeri gibi olan damarlarda saptanamadığına dikkat edilmelidir. VEGF-2'nin ağırlıklı salınımı ile PAL-2 endotelial üretilebilir miktarda kapiller geçirgenlik artışı ile ilişkili olarak artışı gösterir. Nöropilin-1/nöropilin-2, VEGF-A/VEGFR-2'yi arttıran önemli koreseptörlerdir. Diğer taraftan VEGFR-1'in, VEGFR-2 üzerinde bir miktar inhibitör etkisi vardır.

seyretmesi ilginçtir. ⁸⁵ VEGF salınımı AVM'lerin endotelial tabakasında ve damarların media katmanında yüksektir. ⁸⁵ Yetersiz embolizasyon sonrası cerrahi yöntemle tedavi edilen AVM'lerin dörtte üçünde VEGF ve Flk-1 salınımı patolojik çalışmaları gösterilmiştir; diğer taraftan embolize edilmemiş AVM'lerde bu oran dörtte birdir. ¹²¹ Bu bulgular, kısmen kapatılmış AVM'lerin neden tekrarladığını açıklamaya yardımcı olabilir.

Normal artlar altında damarların endotelial hücrelerinden ve DKH'lerin vasküler duvarlarından sekrete edilen vasküler endotelial büyüme faktörlerinin reseptörleri önemli bir rol oynamaktadırlar. ^{62,121} AVM'lerin çevresindeki dokularda, Flt-1, Flt-4 ve Flk-1 reseptör alt tiplerinin artmış salınımı mevcuttur. Flk-1 epitopu özellikle AVM nidusunun endotelial hücrelerinden salınmaktadır. İlginciler olarak, VEGF-D'nin reseptörü olan Flk-1'in, normalde sadece gelişmekte olan fetal beyinde vasküler endotelial hücrelerden salındığı bilinmektedir. ¹²¹ AVM'lerin embriyolojik maddeleri salgıladığı bilgisi, bu lezyonların oluşumunun in utero başlayıp çocukluk süresince devam eden aktif bir süreç olduğunu göstermektedir. ⁵⁴

Vasküler gelişimde TGF ailesinin rolü karmaşık ve birden çok boyutludur; örneğin, TGFβ bifaziktir. Gelişimin erken safhalarında TGFβ vasküler endotelial proliferasyonu azaltmaktadır; daha geç safhalarda mezenkimal hücrelerin perisitlere ve DKH'lere diferansiyasyonunu

Tablo 1: Vaskülojeniz ve anjiojenizdeki önemli kimyasal ve moleküler faktörler

Faktör	Reseptör	
VEGF alttipleri: A–E ve plasental büyüme faktörü)†	TKR: FLT1, KDR	Endotelial hücre replikasyonu, göçü, differansiyasyonu, hayatta kalma
TGF‡	Tip I/II	iki farklı etki: geli imin erken a amalarında, TGF α vasküler endotelial proliferasyonu inhibe ederken; daha geç a amalarda stimülasyon etkisi yaparak, intersellüler matrikstekki çevre mezenkimal hücrelerin perisitlere ve DKH'lerine differansiyasyonu ve göçünü aktive eder.
TGF α §	EGF	Hücre büyüme yollarını çalı tırır.
bFGF¶	TKR: FGFR-1 (en yüksek afinite)	MAPK'lerin de dahil oldu u ikincil mesajcılar aracılı ıyla anjiojenizi ba latır; fibrositler, miyositler, endotelial hücreler ve nöronal hücreler üzerinde etki gösterir.
ANG-1**	TIE2 agonist	Perisitlerin ve düz kas prekürsörlerinin bir araya gelmesini düzenler; endotelial hücreler ve destek hücreler arası ili kiyi destekleyerek damarları stabilize eder; VEGF gibi anjiojenizde önemli rolü vardır
ANG-2**	TIE2 antagonist	Perisitlerin ve düz kas prekürsörlerinin bir araya gelmesini düzenler; vasküler remodelling / destabilizasyonda yeniden ekillendirici sinyaldir
Delta††	Notch	Arteriyel geli me; mutasyona u ramı delta/notch, CADASIL ile ili kilidir.
endoglin‡‡	TGF α ve SMADS'a cevap	Endotelial proliferasyonu artırır; intersellüler matrikstekki mezenkimal hücrelerin perisitlere DKHlere diferansiyasyonunu aktive eder; bunlar TGF α etkisine ikincil olarak göç ederler ve endotelial kanalları çevrelerler
neuropilin 1 & 2§§	KDR için kofaktör	nöropilin-1 arteriyel geli imde rol alırken, nöropilin-2 is venöz geli imde rol alır.
ephrin B2¶¶	efrin B4	Anjiojenizin Eph/ephrin "uzakla tırıcı" etkile inleriyle regüle edilmesi.

* CADASIL = subkortikal enfarktlarla ve lökensefalopati ile seyreden serebral otozomal dominant arteriopati; EGF = epidermal büyüme faktörü; FGFR-1 = fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1; FLT1 = aynı zamanda VEGFR-1 olarak isimlendirilir; KDR = aynı zamanda FLK1 veya VEGFR-2 olarak isimlendirilir; TIE2 = aynı zamanda TEK olarak isimlendirilir; TKR = tirozin kinaz reseptörü

† 46, 59, 71. referanslar ‡ 78. referans § 1. referans ¶ 5, 44, 67. referans ** 45, 81, 92. referans
†† 69. referans ‡‡ 54. referans §§ 81. referans ¶¶ 49. referans

Tablo 2: Vasküler geli ime katkısı olan moleküler faktörler*

Faktör	lev
fibronektin ve laminin†	Damar yata ının Bmsinde bulunur. Endotelial hücreleri alttaki internal elastik membrana ve DKH'lere ba layarak damar duvarına yapısal destek sa lar, laminin fibronektin oranı damar duvarının olgunlu unun göstergesidir.
integrinler‡	ECMden hücre içine giden, ECM ve transdüser sinyallerine ba lanırlar; hücre adezyonunu, göçünü, invazyonunu, proliferasyonunu, hayatta kalmasını ve apoptosisini düzenlerler.
MMP§	Birçok ECM proteininin bozulmasını sa layan çinko-ba ımlı endopeptidazlardır.

* BM = basement membran. † 23, 28, 52, 54, 63, 65, 77. referanslar ‡ 12–14, 30, 31, 42, 43, 80. referanslar § 88. referans

Tablo 3: Beyin AVM'lerinde rol alan diğer faktörler

Faktör	Beyin AVM'lerinde rolü
TGF*	AVMlerin endotelial tabaka ve damar çevresi dokulardan salınır; TGF α ve VEGF salınımlarında çakı ma, TGF α 'ye olan anjiyojenik cevabın VEGF'nin transkripsiyonel upregülasyonu ile ayarlanabilece i gerçe ini sunmaktadır; bu büyüme faktörleri ortak bir yola ı kullanmaktadırlar.
bFGF	AVM'lerin media tabakası ve damar çevresi dokulardan salınır; VEGF'nin salınımı arttırma yoluyla VEGF'nin etkilerini arttırır; aynı zamanda AVM'lerin venlerinin olu ma süreçlerinde fibroblastların DKH'lere dönü mesinde etkilidir; kavernöz malformasyonlarda, endotelial hücreler bFGF salınımı yaparak, "otokrin döngü" yaparak, kendi büyümelerini desteklerler; benzer bir mekanizma AVM'lerde desöz konusu olabilir.
Delta/Notch†	Yapısal olarak aktif olan Notch4, eri kin sıçanlarda geri dödürülebilir AVM'ler ortaya çıkarmaktadır.

* 49. referans † 11. referans

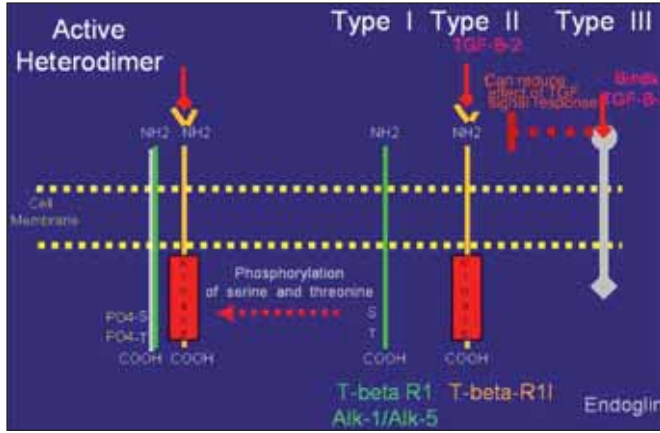
destekler. PDGF, ANG ve TIE reseptörleri sayesinde bu hücreler, anjiyoenezin bir parçası olarak, primitif vasküler endotelial çevrelerdir.¹⁰⁴

Transforming growth faktör- β , birçok sitoplazmik ve nükleer faktörlerin aktivasyonunu sağlayan Tip I ve Tip II reseptörlerin dimerizasyonunu başlatır.⁷⁹ TGF β 1 reseptör kompleksinde protein kodlayan ENG geni, herediter hemorajik telenjiektazi hastalığında mutasyona uğramış olarak bulunur. Bu genetik bozukluğa sahip kişilerde %10-25 gibi oranlarda serebral AVM'ler saptanır.⁹⁹ ENG mutasyonu, yüksek serebral AVM prevalansı ile ilişkilidir.^{6,19} Tepkimelerdeki önemli bir kofaktör olan endoglin, ALK1'in endotelial proliferasyon üzerindeki etkilerini arttırır. Endoglin ve/veya ALK1'deki mutasyonların sonucunda herediter hemorajik telenjiektazi ve arteriovenöz fistüller gibi vasküler anomaliler ortaya çıkabilir.^{69,130} Normal arterler altında endotelial gelişimde pozitif yönde etkisi olan ALK5/endoglinin kaybı, arterlerle venler arasında geçici kademesi olan kapiller pleksusun maturasyonunda bozukluk yaratarak arteriovenöz fistüllerin oluşumuna neden olabilir. ALK5 aktivasyonu proliferasyon ve göç üzerindeki endotelial hücre inhibisyonunu ayarlar. TGF β 'nin anjiyoenezde komplike bir rolü vardır ve de novo AVM gelişiminde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. (ek. 6-8)

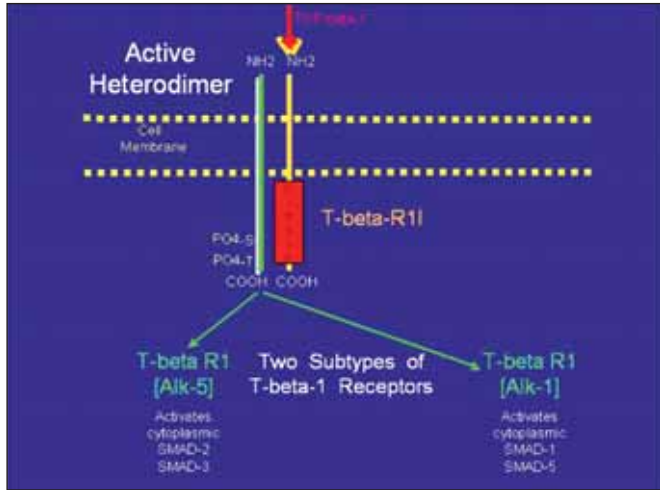
Anjiopoetinler, perisitlerin ve düz kas prekürsörlerinin bir araya toplanmasını düzenlemektedir ve anjiyoenez ve damar stabilizasyonunda rol oynar. Daha ayrıntılı olarak, ANG-1 bir endotelial hücre spesifik tirozin kinaz (TIE2 veya TEK) aracılığıyla, ANG-2 ise bir TIE2 antagonistidir.

Anjiopoetin 1, endotelial ve destek hücreleri arasındaki ilişkiyi düzenleme yoluyla damarları stabilize ederken, ANG-2 ise vasküler remodellingi ve yıkımı uyaran bir sinyaldir.^{53, 108, 125} Yeti kin damar yapısında baskılanmış olarak bulunan ANG-2 salınımı AVM'lerde artmış olarak saptanır.⁴¹ ANG-2'nin artmış salınımı nedeniyle in vivo takip edilen fenotip örnekleri, beyin AVM'lerinin anormal genilemi ve olgunlaşmış periekstrasellüler destek dokudanyoksun, damar yapılarına benzemektedir.⁷⁷ Ayrıca, TIE2'nin otofosforilasyonu AVM'lerde artmıştır (ek.9)⁵ Bununla birlikte, AVM'lerle birçok benzerlik taşıyan, sistemik ailesel venöz malformasyon sendromunda mutasyona uğramış olarak bulunur.¹²⁸ Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, AVM saptanan beyinlerde, ANG-1 protein seviyesi %30 düşük, ANG-2 protein seviyesi %800 yüksek, ve ANG-2 mRNA seviyesi %40 yüksek saptanmıştır.⁴¹

AVM'lerin büyüme potansiyelleri ve küçülmeleri, anjiyoenez ve damar remodellingini destekleyen ya da inhibe eden birbirine zıt kuvvetleri içerebilir. Tümör anjiyoenezinde saptanmış bir fenomen hem VEGF hem de ANG-2'ye ihtiyaç duyulmasıdır; eğer ki VEGF yoksa, ANG-2'nin varlığında damar yapıları gerileyecektir.⁷⁷ Ek olarak, ANG'lerin iki zıt yönde ilerleyen gösteren türleri, ANG-1 ve ANG-2, damar boyutuna ve konsantrasyon düzeylerine göre değerlendirilebilir. Örneğin, yüksek düzeylerdeki ANG-2, TIE2 reseptörleri için antagonist konumdan agonist konuma geçebilir.⁵⁹ Genel olarak, ANG-1 ve ANG-2 zıt etkilere sahip görünmektedirler: Biri damar ağının yapısının düzgün olmasını sağlarken, diğeri bozuk yapıda damarların oluşmasına neden olmaktadır.



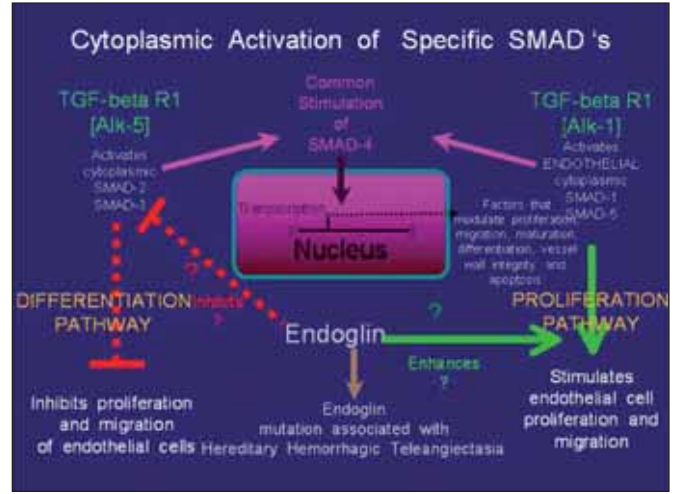
ekil 6: Ligand TGFβ'nin, Tip I transmembran reseptörünü (Tip I reseptörün ALK-1 ve ALK-5 olmak üzere 2 tipi vardır.) fosforilleyerek onunla bir heterodimer olu turan, Tip II reseptörü aktive etmesinin (sitoplazmik domain kinaz) ematik görünümü Tip III reseptörler inhibitördür.



ekil 7: TGF-1/reseptör kompleksinin, Tip 1 reseptörlerinin iki tipini aktive etmesi görülmektedir: ALK 1 ve ALK5. Farklı sitoplazmik SMAD'ların aktivasyonu, özel nükleer transkripsiyonu aktive etmektedir. Endotelial spesifik alt tip ALK1 TGFβ reseptör Tip I, SMAD1/SMAD5'ı aktive etmektedir. Alt tip ALK5 TGFβ reseptör Tip I, SMAD2/SMAD3'ı aktive etmektedir.

Hiperanjiojenik Ortam:

AVM'yi çevreleyen hipoksik çevre dokuların önceden bahsedilen tüm anjiojenik faktörlerin salınımını arttırdı ve ünlülmektedir. Hem hipoksinin hem de iskeminin VEGF, VEGF reseptörleri ve diğer büyüme faktörlerinin salınımını körüklediği bilinmektedir.^{71,119} Hipoksik ortama maruz kalan astrositlerin VEGF salgıladığı gösterilmiştir.

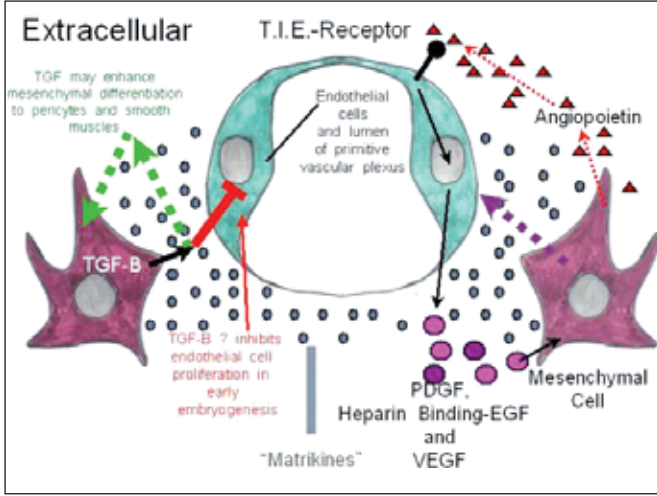


ekil 8: SMAD1/SMAD5 ve SMAD2/SMAD3'ın her ikisinin de, nükleusa girerek özel transkripsiyon faktörlerini ifade eden SMAD4'ü aktive etmesi görülmektedir. Endotelial-özel alt tip ALK1 TGFβ reseptör Tip I, endotelial göçü ve proliferasyonu artırır. ALK5 TGFβ reseptör Tip I ise, endotelial göçü ve proliferasyonu azaltır. Endoglin, ALK5 yolunu bloklar, ALK1 yolunun çok çalmasıyla.

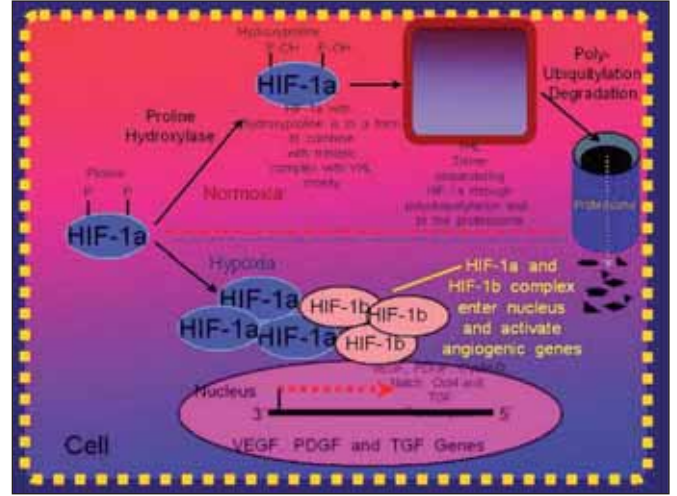
VEGF gen promoteri, hipoksik ortamlara maruz kaldıktan sonra dakikalar içerisinde VEGF salınımı 30 kat arttıran HIF-1 isminde bir element içermektedir. (ek. 10)^{4, 36, 38, 113} Bu hipoksik ortam, AVM'deki arteriovenöz anıttan dolayı oluşmakta olabilir.

Bazı çalışmalar, beyin AVM'lerinde hipoksik/iskemik anjiojenik stimülasyon düzeyini desteklemektedir. Vasküler endotelial growth faktör ve HIF, embolize edilmiş AVM'lerde, lokal AVM ortamındaki VEGF'nin hipoksik stimülasyonu ürettiler ederek, acil olarak cerrahi yöntemle tedavi edilmiş AVM'lerden çok daha yüksek oranda salınmaktadır. Parsiyel embolizasyon (ya da tıkanma) durumlarında, AVM'nin nidusunun tıkanmış bölümünde lokal endotelial hipoksi ortaya çıkabilir.¹² Bahsedilen hipoksik durum, yeni damar oluşumunu tetikleyebilir, bu durum nidusun tam tıkanmasının gerekliliğinin altını çizmektedir. Diğer taraftan, VEGF ve HIF'in salınımının embolizasyondan bağımsız olarak, diğer mekanizmalar tarafından da artırılabilirdiği akılda tutulmalıdır.⁵⁷

AVM'yi çevreleyen dokunun hipoksi tehlikesi altında bulunduğu gerçeği mevcutken, nidusun yüksek akımlı arteriel kan ile çok iyi beslenmediği unutulmamalıdır. Nidusun genel olarak herhangi nöronal doku içermemesi ve bu nedenle iskemi riski taşıması sebebiyle, nidus ve çevredeki damar dokunun büyümesini/gerilemesini



ekil 9: TIE2 ile ili kili süreçler görülmektedir. TIE2 reseptör protein kinaz, ANG-1 ligand tarafından aktive edilir, ANG-2 tarafından inhibe edilir. Endotelial protein tirozin kinazın aktivasyonu, muhtemelen PDGF, EGF ve VEGF'nin transkripsiyonunu aktive etmektedir. Bu mesenkimal hücrelerin primitif damarlara yönelmesini ba latır, ve ANG isoformlarının ortaya çıkmasına ön ayak olur. Transforme edici büyüme faktörü-β, mezenkimal hücreler tarafından salınır ve erken embriyogenez esnasında endotelial proliferasyonu inhibe eder. Ek olarak, otokrin olarak mesenkim, DKHlere ve perisitlere differansiyasyonuna katılır. TIE2 bulunmayan hayvanlarda (-/-), VEGF-A/VRGFR-2 varlığına, daha az uç daha sahip geni damarlar, endotelial hücre kümelenmesi, destek doku hücrelerinde azalma saptanır. Aynı durum, ANG-1 ligandı bulunmayan hayvanlarda da görülür. Anjiopoetin-2, aynı zamanda TIE-2'ye de yüksek afinite ile ba lanır; fakat tirozin kinaz reseptörlerini aktive etmez. Ancak reseptörü inaktive eder ve ANG-1 ligandı için uygunluğu engeller. Eğer ANG-1 genetik olarak arı salınıyorsa, ANG-1 bulunmayan hayvanlarını fenotipine e de er fenotipte olacaktır. ANG-1 ve -2'nin TIE reseptörleri ile bu karı ık ili kisi, anjiyojenik defektler ve beyin AVM'leri ile ili kili olabilir.



ekil 10: ekilde hipoksi ve normoksidedeki basamaklar görülmektedir. Geli mekte olan embriyoda hiç damarlanma olmadı ı göz önüne alındı ında, periferik embriyonik diskin relatif hipoksidede olması, VEGF ve di er faktörleri arttıran HIF-1a'yı ço altabilir. Normal oksijen basıncı olan bir ortamda, HIF-1a molekülündeki 2 prolin amino asidinin spesifik prolin hidroksilaz tarafından hidroksile edilmesi mümkündür. HIF-1a prolinin hidroksiprolin dönüşümü, molekölü VHL (Von Hippel-Lindau tümör baskılayıcı protein) ile birle meye daha yatkın yapar. HIF-1a hidroksiprolin ile üç parçalı bir yapı ortaya çıkar; bu yapı poliubikuitilasyona girer ve nihayetinde protosomda bozulmaya u rar. Tam tersine; hipoksik çevrede, HIF-1a protosomda gerçekte en bozulmadan uzak kalır. Bu yapı, çekirdek membranından geçebilen HIF-1b ile birle erek çekirdek içine geçecektir. VEGF için bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar. Aynı zamanda, PDGF, TGF, Notch, Oct4 (kök hücre proliferasyonunu stimüle eder) ve Siklin D (hücrenin, hücre siklusunun G-1 ve S fazına geçmesini sa lamak yoluyla mitozu aktive eder). Bundan dolayı, dü ük oksijen basıncı olan çevre, damar olu umunun ön maddelerini arttırır.

etkileyen faktörler birbirinden farklıdır. Aynı zamanda mikro ya da büyük boyutlarda hemorajiler de anjiyenez için uyarıcı olabilir. "Hemorajik anjiyojenik proliferasyon" olarak isimlendirilen bir süreçte, hemosiderin, fibrin ve fibrin türevleri gibi bazı kan faktörlerinin, deneysel olarak, damar büyümesini arttırdı ı gösterilmiştir.^{3, 17, 132}

Yapısal proteinler ve ECM integrinler, immunoglobulinler, cadherinler ve selektinlerle birlikte ECM türevlerinin anjiyenez, vaskülojenez ve beyin AVM'lerinin büyümesi üzerine önemli etkileri vardır. Beyin yerle imli arteriovenöz malformasyonlar, internal elastik laminada ve çevresinde saptanan yüksek miktarda laminin salınımı ve fibronektin

salınımının olmamasının da ispat etti i, olgun damar duvarı fenotipi gösterir.^{58,105} Fibronektin ve laminin, normal damar duvarında basement membranında bulunurlar ve endotelial hücreleri alttaki internal elastik membran ve dü z kas katmanlarına yapısal destek sa larlar. Laminin salınımının fibronektin salınımına göreceli oranı, damar olgunlaşmasının kısmi göstergesidir. Olgunlaşmamış damarlarda fibronektinden zengin olan matriks dokusu laminin yönünden fakirdir. Olgunlaşmış damarlardaki laminin salınımı daha istikrarlıdır ve matriksteki fibronektin oranı az ya da hiçtir.^{23, 32, 61, 65, 82, 87, 102} AVM'lerdeki laminin varlığı, hemorajik durumlarında, kavernoöz malformasyonlarla (olgunlaşmamış damarlar) –tekrarlayan

gelmesi veya differansiye olmasını içerir.¹²⁷ Özellikle, 3 tip proteinin farklı düzeylerde salınımları - α -SMA, miyozin a ır zincirleri (mRNA, SM1, ve SM2, ve SMemb ve NMHC-A isimli di er iki izoform da dahil olmak üzere) ve yeni tanımlanmış bir sitoskeleton proteini olan smoothelin-farklı morfolojide damar düz kaslarının oluşmasına sebep olur. α -SMA, vasküler DKH diferansiyasyonunun her a amasında salınırken, miyozin a ır zincirleri sadece geç a amalarda salınır. Miyozin a ır zincir ailesinde SM2, SM1'den daha sonra salınmaktadır. Smoothelin, a ırlıklı olarak olgunlaşmış DKH'lerde bulunur ve kasılma özelliği göstermektedir.^{21, 88, 98, 127}

Parafinde fikse edilmiş beyin AVM'lerindeki büyük damarlarda smoothelin salınımı önemli ölçüde azalmıştır.¹²⁶ Beyin AVM'lerinden alınmış hücre kültürlerinde, smoothelin'e rastlanmamıştır. Bu lezyonlarda görülen, hemodinamik stres kaynaklı kasılma özelliğinin, AVM'lerde kaybı smoothelin'in saptanmamasına bağlıdır. Diğer taraftan, serebral AVM'lerin venöz komponentleri, yeni "arterle tirilmelerine" atfen, önemli miktarlarda α -SMA ve miyozin salınımı yaparlar.^{47, 48, 126} Bu proteinlerin (özellikle smoothelin) seviyesi AVM'ye bağlı kanamaların oranlarını etkileyebilir.

Güncel olarak, beyin AVM'lerinin vasküler DKH'lerdeki MAPK yolunun rolü aydınlanmıştır. MAPKler, çeşitli uyarılarla salınımı olan serin/tirozin kinaz ailesidir. Özellikle, MAPK ailesinin üyesi olan ERK'lar, beyin AVM'lerinin dinamiklerini açıklamakta yardımcı olabilir. Önceki çalışmalar ERK'ların büyüme faktörleri, oksidatif stres durumlarında, intrasellüler kalsiyum seviyelerine artışı ve/veya glutamat reseptör stimülasyonu ile aktive olduklarını göstermektedir.^{1, 8, 25, 89} Stimüle edildiklerinde ERK, hücre proliferasyonunu ve transformasyonunu artırıcı etkiye sahiptir.^{25, 89, 110, 134}

Takagi ve ark.¹²⁴, ERK yolunun aktivasyonu damar yapılarındaki kan akımında kronik artışa bağlı olduğunu göstermiştir. Kan akımındaki kronik artış, damar remodellingini arttıran genleri aktive eder.¹⁴³ Beyin AVM'lerinde, intranidal damarların anormal yüksek akıma maruz kalması benzer şekilde shear-induced genleri aktive eder.⁴⁰ Takagi ve ark., fosforile ERK'nin beyin AVM'lerinin media tabakalarının DKH'lerinde salınımının arttığını göstermiştir. Bu yolunun aktivasyonu, damar remodellingini ve bu lezyonların büyüme/küçülmesini etkileyen DKH proliferasyonuna bağlıdır.

Beyin AVM'lerinde inflammatuar hücrelerin rolünün varlığı öncesi 1949 yılına, Sorogo'nun¹¹⁵ "sirkülasyon faktörleri ve perivasküler lökositlerin" kombinasyonunun bu lezyonlardaki damarların büyümesine sebep olduğu hipotezini dayanır. Hem kanama hem de kanamamı serebral AVM'lerde, inflammatuar hücre infiltrasyonu bulunur.^{26, 33} Kanama sonrası, beyindeki inflammatuar cevap 4 haftaya kadar makrofaj/mikroglia hücrelerini içerir.³⁷ Bu inflammatuar hücreler, AVM damar duvarının içinde ve etrafında bulunduğu gibi, etraf beyin dokusunda da saptanmaktadır. AVM damarlarının çevresinde inflammatuar hücrelerin bulunması, büyümeleri veya remodellingleri için bir kıstastır.

Interlökin-6 (IL-6), AVM duvarının remodelinginde muhtemel rolü olan inflammatuar bir sitokindir, ve AVM nidusunun yapısındaki endotel hücreler tarafından salınır. Interlökin-6, MMP salınımını stimüle ederek damar duvarı instabilitesine katkıda bulunabilir.^{22, 29} IL6-174G allel isimli tanımlanmış bir polimorfizmin, beyin AVM'li hastalarda kanama riskini arttırdığı rapor edilmiştir.⁹⁷

Beyin AVM'lerinde Apoptosis

Apoptosis hücre proliferasyonunu dengeler. Beyin AVM'lerinde proapoptotik yolları aktive eden muhtemel uyarılar şunlardır: 1) serbest oksijen radikalleri, NO ve okside edilmiş a ırlıklı lipoproteinler gibi oksidanların yüksek konsantrasyonları; 2) interlökin-1 β , tümör nekroz faktör- α , ve interferon- γ gibi inflammatuar sitokinler; 3) özellikle T lenfositler ve makrofajlar gibi inflammatuar hücrelerle direkt temas; ve 4) nidus çevresindeki serebral kan akımında hemodinamik stres ve değişiklikler.

In situ DNA fragmentasyonu, beyin AVM'lerinin içinde ve çevresinde apoptotik aktivitenin izlerini göstermektedir.¹²² AVM'ler için iki ana apoptotik yol bilinmektedir: caspas-8'in dahil olduğu ölüm reseptörleri yolu ve oksidatif stres, sitokrom-C'nin salınımı ve caspas-9'un aktivasyonunun katıldığı mitokondriyal yolak. AVM'nin nidusunun çevresindeki nöronal hücre kaybı, Fas-ili kili ölüm proteinleri ve caspas-8 ile ilgilidir.¹²³ Apoptotik yollarda bir faktör olan caspas-3'ün salınımı endotel hücrede, mediada ve damar çevresindeki dokuda saptanmıştır.

Beyin AVM'lerinden cerrahi yöntemlerle alınan hücre kültürlerinde insan umbilikal veninden, insan arter endotel hücreleri ve insan mikrovasküler hücrelerden 1,8-6,4 defa daha fazla proliferasyon oranına sahiptir. Ayrıca,

bu yüksek proliferasyon hızı, deksametazon gibi iyi bilinen proliferasyon inhibitörlerine dayanıklıdır.¹³¹ Beyin AVM'leri aynı zamanda ets-1 protoonkogen ile ili kildir; ve ets-1'in proliferasyon ve apoptotik süreçlerin ili kili oldu u genleri regüle etti i gösterilmi tir. Sitokinlere dü ük cevap, proliferasyona yüksek e ilim ve ets-1 salınımının hepsi beyin AVM'lerinin düzensiz apoptotik süreçler nedeniyle proliferere oldu unu göstermektedir. Düzensiz proliferasyon/apoptozisin beyin AVM'lerinin içinde ve çevresindeki rolü tam olarak belli olmamakla beraber, bu lezyonların zaman içindeki remodellinglerinde görev alıyor olabilirler.

SONUÇ

Vasküler malformasyonların patogeneğinde 900'den fazla gen rol almaktadır. Bundan dolayı bu lezyonların moleküler karakteristiklerini ve büyüme davranı larını anlamak zordur.⁷³ Beyin AVM'leri üzerine olan çalı maların ço u, immunohistokimyasal çalı malarla kısıtlıdır. Bundan dolayı, sonuçlar biyolojik olarak inaktif bir sisteme kısıtlı kalmı tir. Endotelial hücre kültürleri ve AVM'lerden alınmı fibrosit kültürleri gibi dinamik in vivo modeller, potansiyel ara tırma alanlarıdır. ntegrinler, ANG'ler, VEGF, HIF ve TGFβ gibi moleküler hedeflerin tanımlanması, hedeflenmi ilaçların ke fi için hayat önem ta ımaktadır. Endovasküler tedavinin için gelecekte, antianjiogenetik ajanların direkt infüzyonu ya da antianjiogenetik faktörlerle kaplanmı materyalle embolizasyon yapılması gündeme gelebilir.

Yazıda kullanılan kısaltmalar:

ALK = aktivin benzeri kinaz; ANG = anjiopoetin; AVM = arteriovenöz malformasyon; bFGF = temel fibroblast büyüme faktörü; CM = kavernoöz malformasyon; ECM = ekstrasellüler matriks; ERK = ekstrasellüler signal-regulated kinaz; Flt-1 = fms-ili kili tirozin kinaz 1; HIF = hipoksi inducible factor; KDR = kinaz giri bölgesi reseptörü; MAPK = mitojen-activated protein kinaz; MMP = matriks metalloproteinaz;

PDGF = platelet-derived büyüme faktörü; DKH = düz kas hücresi; TGF = de i tirici büyüme faktör; TIE = endotelial hücre spesifik tirozin kinaz; VEGF = vasküler endotelial büyüme faktör; VEGFR = VEGF reseptörü; α-SMA = α-düz kas aktini.

KAYNAKLAR

1. Aikawa R, Komuro I, Yamazaki T, Zou Y, Kudoh S, Tanaka M, et al: Oxidative stress activates extracellular signal-regulated kinases through Src and Ras in cultured cardiac myocytes of neonatal rats. J Clin Invest 100:1813–1821, 1997
2. Avraham HK, Lee TH, Koh Y, Kim TA, Jiang S, Sussman M, et al: Vascular endothelial growth factor regulates focal adhesion assembly in human brain microvascular endothelial cells through activation of the focal adhesion kinase and related adhesion focal tyrosine kinase. J Biol Chem 278:36661–36668, 2003
3. Award IA, Robinson JR Jr, Mohanty S, Estes ML: Mixed vascular malformations of the brain: clinical and pathogenetic considerations. Neurosurgery 33:179–188, 1993
4. Baron M: Induction of embryonic hematopoietic and endothelial stem/progenitor cells by hedgehog-mediated signals. Differentiation 68:175–185, 2001
5. Beck L Jr, D'Amore PA: Vascular development: cellular and molecular regulation. FASEB J 11:365–373, 1997
6. Berg JN, Guttmacher AE, Marchuk DA, Porteous ME: Clinical heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: are pulmonary arteriovenous malformations more common in families linked to endoglin? J Med Genet 33:256–257, 1996
7. Bergeron P, Carrier R, Roy D, Blais N, Raymond J: Radiation doses to patients in neurointerventional procedures. AJNR Am J Neuroradiol 15:1809–1812, 1994
8. Blanc A, Pandey NR, Srivastava AK: Synchronous activation of ERK 1/2, p38mapk and PKB/Akt signaling by H2O2 in vascular smooth muscle cells: potential involvement in vascular disease. (review) Int J Mol Med 11:229–234, 2003
9. Brassard DL, Maxwell E, Malkowski M, Nagabhushan TL, Kumar CC, Armstrong L: Integrin alpha(v)beta(3)-mediated activation of apoptosis. Exp Cell Res 251:33–45, 1999
10. Breier G, Albrecht U, Sterrer S, Risau W: Expression of vascular endothelial growth factor during embryonic angiogenesis and endothelial cell differentiation. Development 114:521–532, 1992
11. Brooks PC: Role of integrins in angiogenesis. Eur J Cancer 32A:2423–2429, 1996
12. Bruick RK, McKnight SL: Building better vasculature. Genes Dev 15:2497–2502, 2001
13. Carmeliet P: Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nat Med 6:389–395, 2000
14. Carmeliet P: Integrin indecision. Nat Med 8:14–16, 2002
15. Carmeliet P, Collen D: Molecular basis of angiogenesis. Role of VEGF and VE-cadherin. Ann N Y Acad Sci 902:249–262, 2000
16. Carmeliet P, Jain RK: Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 407:249–257, 2000
17. Christman KL, Vardanian AJ, Fang Q, Sievers RE, Fok HH, Lee RJ: Injectable fibrin scaffold improves cell transplant survival, reduces infarct expansion, and induces neovascularity formation in ischemic myocardium. J Am Coll Cardiol 44:654–660, 2004

18. Conforti P: Spontaneous disappearance of cerebral arteriovenous angioma. Case report. *J Neurosurg* 34:432–434, 1971
19. Cymerman U, Vera S, Pece-Barbara N, Bourdeau A, White RI Jr, Dunn J, et al: Identification of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 in newborns by protein expression and mutation analysis of endoglin. *Pediatr Res* 47:24–35, 2000
20. Damsky CH, Ilic D: Integrin signaling: it's where the action is. *Curr Opin Cell Biol* 14:594–602, 2002
21. Darby I, Skalli O, Gabbiani G: Alpha-smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Lab Invest* 63:21–29, 1990
22. Dasu MR, Barrow RE, Spies M, Herndon DN: Matrix metalloproteinase expression in cytokine stimulated human dermal fibroblasts. *Burns* 29:527–531, 2003
23. Dejana E, Lampugnani MG, Giorgi M, Gaboli M, Marchisio PC: Fibrinogen induces endothelial cell adhesion and spreading via the release of endogenous matrix proteins and the recruitment of more than one integrin receptor. *Blood* 75:1509–1517, 1990
24. Delitala A, Delfini R, Vagnozzi R, Esposito S: Increase in size of cerebral angiomas. Case report. *J Neurosurg* 57:556–558, 1982
25. Derkinderen P, Enslin H, Girault JA: The ERK/MAP-kinases cascade in the nervous system. *Neuroreport* 10:R24–R34, 1999
26. Du R, Hashimoto T, Tihan T, Young WL, Perry V, Lawton MT: Growth and regression of arteriovenous malformations in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report. *J Neurosurg* 106:470–477, 2007
27. Eisenman JI, Alekoumbides A, Pribram H: Spontaneous thrombosis of vascular malformations of the brain. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 13:77–85, 1972
28. Eliceiri BP: Integrin and growth factor receptor crosstalk. *Circ Res* 89:1104–1110, 2001
29. Ferroni P, Basili S, Martini F, Cardarello CM, Ceci F, Di Franco M, et al: Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation. *J Investig Med* 51:295–300, 2003
30. Fuwa I, Wada H, Matsumoto T: [Recurrence of AVM after disappearing on postoperative angiography: Report of two cases.] *No Shinkei Geka* 16:887–891, 1988 (Jpn)
31. Gabriel EM, Sampson JH, Wilkins RH: Recurrence of a cerebral arteriovenous malformation after surgical excision. Case report. *J Neurosurg* 84:879–882, 1996
32. Garbisa S, Negro A: Macromolecular organization and functional architecture of basement membranes. *Appl Pathol* 2:217–222, 1984
33. Gault J, Sarin H, Awadallah NA, Shenkar R, Awad IA: Pathobiology of human cerebrovascular malformations: basic mechanisms and clinical relevance. *Neurosurgery* 55:1–17, 2004
34. Giancotti FG: A structural view of integrin activation and signaling. *Dev Cell* 4:149–151, 2003
35. Giancotti FG, Ruoslahti E: Integrin signaling. *Science* 285:1028–1032, 1999
36. Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC, Bergwerff M, Poelmann RE: Smooth muscle cell origin and its relation to heterogeneity in development and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1589–1594, 1999
37. Gong C, Hoff JT, Keep RF: Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat. *Brain Res* 871:57–65, 2000
38. Hall CJ, Flores MV, Davidson AJ, Crosier KE, Crosier PS: Radar is required for the establishment of vascular integrity in the zebrafish. *Dev Biol* 251:105–117, 2002
39. Hashimoto N, Nozaki K: Do cerebral arteriovenous malformations recur after angiographically confirmed total extirpation? *Crit Rev Neurosurg* 9:141–146, 1999
40. Hashimoto T, Emala CW, Joshi S, Mesa-Tejada R, Quick CM, Feng L, et al: Abnormal pattern of Tie-2 and vascular endothelial growth factor receptor expression in human cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 47:910–919, 2000
41. Hashimoto T, Lam T, Boudreau NJ, Bollen AW, Lawton MT, Young WL: Abnormal balance in the angiotensin-tie2 system in human brain arteriovenous malformations. *Circ Res* 89:111–113, 2001
42. Hashimoto T, Mesa-Tejada R, Quick CM, Bollen AW, Joshi S, Pile-Spellman J, et al: Evidence of increased endothelial cell turnover in brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 49:124–131, 2001
43. Hashimoto T, Wen G, Lawton MT, Boudreau NJ, Bollen AW, Yang GY: Abnormal expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in brain arteriovenous malformations. *Stroke* 34:925–931, 2003
44. Hatva E, Jaaskelainen J, Hirvonen H, Alitalo K, Haltia M: Tie endothelial cell-specific receptor tyrosine kinase is upregulated in the vasculature of arteriovenous malformations. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:1124–1133, 1996
45. Higuchi M, Bitoh S, Hasegawa H, Obashi J, Hiraga S: [Marked growth of arteriovenous malformations in 19 years after resection: a case report.] *No Shinkei Geka* 19:75–78, 1991 (Jpn)
46. Hook O, Johanson C: Intracranial arteriovenous aneurysms: a follow-up study with particular attention to their growth. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 80:39–54, 1958
47. Hoya K, Asai A, Sasaki T, Kimura K, Kirino T: Expression of smooth muscle proteins in cavernous and arteriovenous malformations. *Acta Neuropathol (Berl)* 102:257–263, 2001
48. Hoya K, Asai A, Sasaki T, Nagata K, Kimura K, Kirino T: Expression of myosin heavy chain isoforms by smooth muscle cells in cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neuropathol (Berl)* 105:455–461, 2003
49. Hynes RO: Cell adhesion: old and new questions. *Trends Cell Biol* 9:M33–M37, 1999
50. Hynes RO, Bader BL, Hodivala-Dilke K: Integrins in vascular development. *Braz J Med Biol Res* 32:501–510, 1999
51. Jakeman LB, Armanini M, Phillips HS, Ferrara N: Developmental expression of binding sites and messenger

- ribonucleic acid for vascular endothelial growth factor suggests a role for this protein in vasculogenesis and angiogenesis. *Endocrinology* 133:848–859, 1993
52. Jakeman LB, Winer J, Bennett GL, Altar CA, Ferrara N: Binding sites for vascular endothelial growth factor are localized on endothelial cells in adult rat tissues. *J Clin Invest* 89:244–253, 1992
 53. Jones N, Iljin K, Dumont DJ, Alitalo K: Tie receptors: new modulators of angiogenic and lymphangiogenic responses. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:257–267, 2001
 54. Kader A, Goodrich JT, Sonstein WJ, Stein BM, Carmel PW, Michelsen WJ: Recurrent cerebral arteriovenous malformations after negative postoperative angiograms. *J Neurosurg* 85:14–18, 1996
 55. Kalimo H (ed): *Pathology & Genetics. Cerebrovascular Diseases*. Basel: ISN Neuropath Press, 2005, pp 2–8
 56. Kearney JBAC, Monaco KA, Johnson N, Rapoport RG, Bautch VL: Vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 negatively regulates developmental blood vessel formation by modulating endothelial cell division. *Blood* 99:2397–2407, 2002
 57. Kilic K, Konya D, Kurtkaya O, Sav A, Pamir MN, Kilic T: Inhibition of angiogenesis induced by cerebral arteriovenous malformations using gamma knife irradiation. *J Neurosurg* 106:463–469, 2007
 58. Kilic T, Pamir MN, Kullu S, Eren F, Ozek MM, Black PM: Expression of structural proteins and angiogenic factors in cerebrovascular anomalies. *Neurosurgery* 46:1179–1191, 2000
 59. Kim I, Kim JH, Moon SO, Kwak HJ, Kim NG, Koh GY: Angiopoietin-2 at high concentration can enhance endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3' kinase/Akt signal transduction pathway. *Oncogene* 19:4549–4552, 2000
 60. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al: Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 362:841–844, 1993
 61. Kittelberger R, Davis PF, Stehens WE: Distribution of type IV collagen, laminin, nidogen and fibronectin in the haemodynamically stressed vascular wall. *Histol Histopathol* 5:161–167, 1990
 62. Koizumi T, Shiraishi T, Hagihara N, Tabuchi K, Hayashi T, Kawano T: Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors in and around intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 50:117–124, 2002
 63. Kondziolka DH, Humphreys RP, Hoffman HJ, Hendrick EV, Drake JM: Arteriovenous malformations of the brain in children: a forty year experience. *Can J Neurol Sci* 19:40–45, 1992
 64. Krayenbuhl HA: Angiographic contribution to the problem of enlargement of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 36:215–242, 1977
 65. Krum JM, More NS, Rosenstein JM: Brain angiogenesis: variations in vascular basement membrane glycoprotein immunoreactivity. *Exp Neurol* 111:152–165, 1991
 66. Kumar CC: Integrin alpha v beta 3 as a therapeutic target for blocking tumor-induced angiogenesis. *Curr Drug Targets* 4:123–131, 2003
 67. Kuwahara S, Shima T, Ishikawa S, Uozumi T, Miyazaki M: A clinical study of intracranial AVMs with reference to their enlargement and regression: a follow-up study with angiography and CT scan. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 19:149–161, 1979
 68. Kuwayama N, Takaku A, Endo S, Nishijima M, Kamei T: Radiation exposure in endovascular surgery of the head and neck. *AJNR Am J Neuroradiol* 15:1801–1808, 1994
 69. Lebrin F, Goumans MJ, Jonker L, Carvalho RL, Valdimarsdottir G, Thorikay M, et al: Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF-beta/ALK1 signal transduction. *EMBO J* 23:4018–4028, 2004
 70. Lee CZ, Yao JS, Huang Y, Zhaj W: Liu, Weizhong, Guglielmo, JB, Lin, E, Yang GY, Young, WL: Dose-response effect of tetracycline on cerebral matrix metalloproteinase-9 after vascular endothelial growth factor hyperstimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 26:1157–1164, 2006
 71. Lennmyr F, Ata KA, Funa K, Olsson Y, Terent A: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (Flt-1 and Fik-1) following permanent and transient occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J Neuropathol Exp Neurol* 57:874–882, 1998
 72. Levine J, Misko JC, Seres JL, Snodgrass RG: Spontaneous angiographic disappearance of a cerebral arteriovenous malformation. Third reported case. *Arch Neurol* 28:195–196, 1973
 73. Lim M, Cheshier S, Steinberg GK: New vessel formation in the central nervous system during tumor growth, vascular malformations, and Moyamoya. *Curr Neurovasc Res* 3:237–245, 2006
 74. Lim M, Haddix T, Harsh GR, Vogel H, Steinberg GK, Guccione S: Characterization of the integrin alpha v beta3 in arteriovenous malformations and cavernous malformations. *Cerebrovasc Dis* 20:23–27, 2005
 75. Lussenhop A: Natural history of arteriovenous malformations, in Wilson CB SB (ed): *Intracranial Arteriovenous Malformations*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984, pp 12–23
 76. Mabe H, Furuse M: Spontaneous disappearance of a cerebral arteriovenous malformation in infancy. Case report. *J Neurosurg* 46:811–815, 1977
 77. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al: Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 277:55–60, 1997
 78. Martin N, Vinters HV: Arteriovenous malformations, in Carter LP SR, Hamilton MG (ed): *Neurovascular Surgery*. New York: McGraw-Hill, 1995, pp 875–904
 79. Massague J: TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 67:753–791, 1998
 80. McKissock W, Paterson JH: A clinical survey of intracranial angiomas with special reference to their mode of progression and surgical treatment: a report of 110 cases. *Brain* 79:233–266, 1956

81. Mendelow AD, Erfurth A, Grossart K, Macpherson P: Do cerebral cerebral arteriovenous malformations increase in size? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:980–987, 1987
82. Merei FT, Gallyas F, Horvath Z: Elastic elements in the media and adventitia of human intracranial extracerebral arteries. *Stroke* 11:329–336, 1980
83. Mikkola HKOS: The search for the hemangioblast. *J Hematother Stem Cell Res* 11:9 17, 2002
84. Millauer B, Witzmann-Voos S, Schnurch H, Martinez R, Moller NP, Risau W, et al: High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 72:835–846, 1993
85. Minakawa T, Tanaka R, Koike T, Takeuchi S, Sasaki O: Angiographic follow-up study of cerebral arteriovenous malformations with reference to their enlargement and regression. *Neurosurgery* 24:68–74, 1989
86. Mori K, Murata T, Hashimoto N, Handa H: Clinical analysis of arteriovenous malformations in children. *Childs Brain* 6:13–25, 1980
87. Navaratnam V: Organisation and reorganisation of blood vessels in embryonic development. *Eye* 5:147–150, 1991
88. Newcomb PM, Herman IM: Pericyte growth and contractile phenotype: modulation by endothelial-synthesized matrix and comparison with aortic smooth muscle. *J Cell Physiol* 155:385–393, 1993
89. Nishida E, Gotoh Y: The MAP kinase cascade is essential for diverse signal transduction pathways. *Trends Biochem Sci* 18:128–131, 1993
90. Nukui H, Miyagi O, Tamada J, Mitsuka S, Kawafuchi J: [Long-term follow-up study by cerebral angiography in cases with arteriovenous malformation of the brain. With special reference to spontaneous disappearance of arteriovenous malformation in cerebral angiography. (author's transl)] *Neurol Med Chir (Tokyo)* 22:125–132, 1982
91. Nussbaum ES, Heros RC, Madison MT, Awasthi D, Truwit CL: The pathogenesis of arteriovenous malformations: insights provided by a case of multiple arteriovenous malformations developing in relation to a developmental venous anomaly. *Neurosurgery* 43:347–351, 1998
92. Pardanaud L, Luton D, Prigent M, Bourcheix LM, Catala M, Dieterlen-Lievre F: Two distinct endothelial lineages in ontogeny, one of them related to hemopoiesis. *Development* 122:1363–1371, 1996
93. Pellettieri L, Svendsen P, Wikholm G, Carlsson CA: Hidden compartments in AVMs—a new concept. *Acta Radiol* 38:2–7, 1997
94. Plate KH, Breier G, Millauer B, Ullrich A, Risau W: Up-regulation of vascular endothelial growth factor and its cognate receptors in a rat glioma model of tumor angiogenesis. *Cancer Res* 53:5822–5827, 1993
95. Plate KH, Breier G, Risau W: Molecular mechanisms of developmental and tumor angiogenesis. *Brain Pathol* 4:207–218, 1994
96. Plate KH, Breier G, Weich HA: Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature* 259:845–848, 1992
97. Pollock BE, Gorman DA, Coffey RJ: Patient outcomes after arteriovenous malformation radiosurgical management: results based on a 5- to 14-year follow-up study. *Neurosurgery* 52:1291–1297, 2003
98. Price RJ, Owens GK, Skalak TC: Immunohistochemical identification of arteriolar development using markers of smooth muscle differentiation. Evidence that capillary arterialization proceeds from terminal arterioles. *Circ Res* 75:520–527, 1994
99. Putman CM, Chaloupka JC, Fulbright RK, Awad IA, White RI Jr, Fayad PB: Exceptional multiplicity of cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *AJNR Am J Neuroradiol* 17:1733–1742, 1996
100. Pyo R, Lee JK, Shipley JM, Curci JA, Mao D, Ziporin SJ, et al: Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest* 105:1641–1649, 2000
101. Risau W: Developing brain produces an angiogenesis factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:3855–3859, 1986
102. Risau W, Lemmon V: Changes in the vascular extracellular matrix during embryonic vasculogenesis and angiogenesis. *Dev Biol* 125:441–450, 1988
103. Rodriguez-Arias C, Martinez R, Rey G, Bravo G: Recurrence in a different location of a cerebral arteriovenous malformation in a child after radiosurgery. *Childs Nerv Syst* 16:363 365, 2000
104. Rossant J, Howard L: Signaling pathways in vascular development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 18:541–573, 2002
105. Rothbart D, Awad IA, Lee J, Kim J, Harbaugh R, Criscuolo GR: Expression of angiogenic factors and structural proteins in central nervous system vascular malformations. *Neurosurgery* 38:915–924, 1996
106. Rupp PA, Little CD: Integrins in vascular development. *Circ Res* 89:566–572, 2001
107. Sano K, Ueda Y, Saito I: Subarachnoid hemorrhage in children. *Childs Brain* 4:38–46, 1978
108. Satchell SC, Harper SJ, Tooke JE, Kerjaschki D, Saleem MA, Mathieson PW: Human podocytes express angiopoietin 1, a potential regulator of glomerular vascular endothelial growth factor. *J Am Soc Nephrol* 13:544–550, 2002
109. Seker A, Yildirim O, Kurtkaya O, Sav A, Gunel M, Pamir MN, et al: Expression of integrins in cerebral arteriovenous and cavernous malformations. *Neurosurgery* 58:159–168, 2006
110. Sgambato V, Pages C, Rogard M, Besson MJ, Caboche J: Extracellular signal-regulated kinase (ERK) controls immediate early gene induction on corticostriatal stimulation. *J Neurosci* 18:8814–8825, 1998
111. Shenkar R, Elliott JP, Diener K, Gault J, Hu LJ, Cohrs RJ, et al: Differential gene expression in human cerebrovascular malformations. *Neurosurgery* 52:465–468, 2003
112. Shenkin HASE, Grant FC, Kety SS: Physiological studies of arteriovenous anomalies of the brain. *J Neurosurg* 5:165–172, 1948

113. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, et al: Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 103:2776–2779, 2001
114. Sonstein WJ, Kader A, Michelsen WJ, Llana JF, Hirano A, Casper D: Expression of vascular endothelial growth factor in pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations: an immunocytochemical study. *J Neurosurg* 85:838–845, 1996
115. Sorgo W: [Klinik, Histologie und Operation eines Angioma arteriovenosum congenitale der A. cerebri posterior.] *Zbl Neurochir* 9:108–114, 1949 (Ger)
116. Spetzler RF, Wilson CB: Enlargement of an arteriovenous malformation documented by angiography. Case report. *J Neurosurg* 43:767–769, 1975
117. Stehbens W: Telangiectasias, hemangiomas, arteriovenous malformations, and allied disorders. *Pathology of the Cerebral Blood Vessels*. St. Louis: Mosby, 1972, pp 471–558
118. Stein B: Arteriovenous malformations of the brain and spinal cord. *Practice of Surgery*. Hagerstown: Harper and Row, 1979, pp 140
119. Stein I, Neeman M, Shweiki D, Itin A, Keshet E: Stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by hypoxia and hypoglycemia and coregulation with other ischemia induced genes. *Mol Cell Biol* 15:5363–5368, 1995
120. Sternlicht MD, Werb Z: How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 17:463–516, 2001
121. Sure U, Butz N, Schlegel J, Siegel AM, Wakat JP, Mennel HD, et al: Endothelial proliferation, neoangiogenesis, and potential de novo generation of cerebrovascular malformations. *J Neurosurg* 94:972–977, 2001
122. Takagi Y, Hattori I, Nozaki K, Ishikawa M, Hashimoto N: DNA fragmentation in central nervous system vascular malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 142:987–994, 2000
123. Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Fujimoto M, Hayashi J, Hashimoto N: Neuronal expression of Fas-associated death domain protein and caspase-8 in the perinidal parenchyma of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 106:275–282, 2007
124. Takagi Y, Kikuta K, Sadamasa N, Nozaki K, Hashimoto N: Proliferative activity through extracellular signal-regulated kinase of smooth muscle cells in vascular walls of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 58:740–748, 2006
125. Tanaka S, Mori M, Sakamoto Y, Makuuchi M, Sugimachi K, Wands JR: Biologic significance of angiopoietin-2 expression in human hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* 103:341–345, 1999
126. Uranishi R, Baev NI, Kim JH, Awad IA: Vascular smooth muscle cell differentiation in human cerebral vascular malformations. *Neurosurgery* 49:671–680, 2001
127. van der Loop FT, Schaart G, Timmer ED, Ramaekers FC, van Eys GJ: Smoothelin, a novel cytoskeletal protein specific for smooth muscle cells. *J Cell Biol* 134:401–411, 1996
128. Vikkula M, Boon LM, Carraway KL 3rd, Calvert JT, Diamonti AJ, Goumnerov B, et al: Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell* 87:1181–1190, 1996
129. Waltimo O: The change in size of intracranial arteriovenous malformations. *J Neurol Sci* 19:21–27, 1973
130. Wang Q: Update on the molecular genetics of vascular anomalies. *Lymphat Res Biol* 3:226–233, 2004
131. Wautier MP, Boval B, Chappey O, Enjolras O, Wernert N, Merland JJ, et al: Cultured endothelial cells from human arteriovenous malformations have defective growth regulation. *Blood* 94:2020–2028, 1999
132. Wilson CB: Cryptic vascular malformations. *Clin Neurosurg* 38:49–84, 1992
133. Wohlwill FJ, Yakovlev PI: Histopathology of meningo-facial angiomas (Sturge Weber's disease): report of four cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 16:341–364, 1957
134. Xu L, Fukumura D, Jain RK: Acidic extracellular pH induces vascular endothelial growth factor (VEGF) in human glioblastoma cells via ERK1/2 MAPK signaling pathway: mechanism of low pH-induced VEGF. *J Biol Chem* 277:11368–11374, 2002
135. Ya argil M: History, in *Microneurosurgery*. New York: Thieme, 1987, pp 3–21
136. Ya argil M: AVMs of the brain, in *Verlag GT (ed): Microneurosurgery: AVM of the Brain, Clinical Considerations, General and Special Operative Techniques, Surgical Results, Nonoperated Cases, Cavernous and Venous Angiomas, Neuroanesthesia*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1988, pp 49–51, 376–379
137. Zagzag D: Angiogenic growth factors in neural embryogenesis and neoplasia. *Am J Pathol* 146:293–309, 1995

II. BEYAZIT KÜLLİYESİ VE NÖROFİRÜRJİKAL YAKLAŞIMLAR

› Dr. GÖKMEN KAHALOULLARI



Resim 1: II. Beyazıt Külliyesi'nin görünümü.

'...Beyazıt devri (1481-1520) kültür bakımından Fatih zamanındaki cereyanlara bir tepkiyi simgeler.' diye niteliyor II.Beyazıt dönemini, dünyaca ünlü tarihçi Halil İnalcık (1). Gerçekten de II. Beyazıt, '-kardeşi olan- Cem tehlikesini bertaraf ettikten sonra'(1), babası Fatih Sultan Mehmet'in tersine fetihlerden çok imar, bayındırlık, kültür ve sanat işlerine daha çok önem vermiş ve dönemini daha sükunet içinde geçirmiştir. Edirne'de bulunan II. Beyazıt Külliyesi işte bu geçişin eserlerinden birisi. Yapılışı ile ilgili olarak yapının kitabesinde unlar yazıyor: 'Padişah Beyazıt Han, halkın sıına ıdır. Bu binayı elemeler gidermek için yaptı. Gaipten bir ses binanın yapım tarihini ilham etti. Burası hastalıklar için ifa yeridir.' İham tarihi: 1484, hizmete girişi tarihi: 1488. Mimarı: Mimar Hayrettin. Döneminde İstanbul, Amasya, Kayseri gibi bir kaç şehirde tıp medresesi (tıp fakültesi) ve darülfifa (hastane) mevcut. Yaklaşık 400 yıl boyunca Osmanlı İmparatorluğu'nun Avrupa yakasında bir tıp merkezi olmuş, ta ki 1877 yılında Osmanlı-Rus Savaşı'nda Edirne, Ruslar tarafından işgal edilene dek. Daha sonra atıl durumda kalan yapı, 1997'de Trakya Üniversitesi tarafından onarılmış ve 'Sağlık Müzesi'

adı altında çok güzel bir müze haline getirilmiştir. Müzenin aldığı birçok ödülün en prestijli olanı 2004 yılı Avrupa Konseyi Müze Ödülü (12).

Müzenin ilk kısmı tıp medresesi (tıp fakültesi); 18 öğrenci, 1 müderris (profesör), 1 müderris yardımcısı, 2 hizmetliden oluşuyor. Maaşlar; müderris-tatil günleri dahil-günde 60 akçe, müderris 7 akçe, hizmetli 2 akçe, öğrenci tüm ihtiyaçlarının karşılanması+2 akçe (12). Fakülteler içinde en fazla harç payını ödeyen tıp fakültesi öğrencilerinin bu durumu iyi okumaları gerekiyor! Müze içinde her odada bulunan insan model-heykelleri öğrencileri canlandırmışlar. Burada karımıza, Fatih döneminin ünlü cerrahı, ve literatürde resmedilen ilk bayan beyin cerrahından (5), Anadolu'da ilk siyatik tedavisi'ne (11) kadar biz Türk Beyin Cerrahlarıncı literatüre bir çok yazı da kazandırmamıza vesile olan, 'Cerrahiyyetü'l Haniyye' nin yazarı Amasyalı İbrahim İrefeddin Sabuncuoğlu çıkıyor (2-11). Model-heykeller ve olayların bu heykellerle tasvir edilmeyle bu kitaptan esinlenerek yapılmıştır. Lakin İrefeddin Sabuncuoğlu'nun bu medresede hiç çalışmadığını (1386-1470) ve burada okutulan 38 kitap içinde 'Cerrahiyyetü'l Haniyye'nin olmadığını medreseye ait verilen bilgilerden öğreniyoruz. Ama müze, döneminin büyük cerrahından ve onun kitabından faydalanmış tasvirleri yaparken. Müze için minicik bir ünlem koyuyoruz burada. Ne derler; 'O kadar kusur kadı kızında da olur...'

Cerrahi yaklaşımlarla ilgili birçok model-heykel var, biz gelelim nörofirürjikal olanlara; Hidrosefalinin ameliyatla tedavisi; '...Bu hastalık çocuklarda görülür. Su başın derisi altında ya da kafaderisi ile kemiğin arasında toplanır. Bazen de kemiğin altında birikir. Eğer su kemik üstünde ve deri altında ise o işi i yarmak gerekir. Kesiyi başın enine yapmak lazımdır. Açılan yara bir parmanın iki

bo umu boyunca olmalıdır. Su oradan akar, bo alır... E er su kemik altında ise parmakla basılınca anlaşılr. O zaman ba ın ortasından üç 3 yara açılır. Sonra ba bez ile sarılır ve arapla ve zeytinya ı ile dezenfekte edilir...'. Konunun tarihi ve teknik yorumu literatürde sunulmu (6).

Omurga kemiklerinin çıkıklarının tedavisi; 'Omurga kemi i kolondan tam ya da yarım olarak çıkabilir. E er tam çıkarsa onun ilacı yoktur. Tuvaletini tutamaz... Ancak sırttan yana çıkarsa tedavisi vardır. öyle ki düz bir yere yumu ak dö ek serilir, hasta yüz üstü yatırılır, koltuk altlarından ve kalçalarından geçirilen kuyuklarla alete ba lanıp hasta iki tarafa gerdirilir. Böylece omurga kemiklerinin araları açılır. Doktor iki eliyle çıkık kemi i a a ıya do ru bastırıp yerine oturtur...'. Olayın ayrıntısı ve tarih-teknik bilgisi literatürde (3-4).



Resim 2: Hidrosefali tanısıyla müdahale edilen çocu un tasviri.



Resim 3: Omurga kemi inde çıkık olan bir hastaya yapılan müdahalenin tasviri.

Müzenin ikinci kısmı Darü ifa, yani hastane. Buradaki maa durumunu da göz atalım; reis (ba tabip) günde 30 akçe, reis yardımcısı (doktorlar) 10 akçe, hastabakıcı 3 akçe (12). Ödeme oranları gayet mantıklı. Bu kısım da en ilgi çeken olay psikiyatri hastalarının müzikle tedavisi. O yıllarda dünyanın birçok yerinde içine eytan girmi diyerek yakılan psikiyatri hastaları için mükemmel bir alternatif! 1682'de külliyyeyi gezen Evliya Çelebi anlatıyor: '...Bazı odalarda ilkbaharda delilik mevsiminde Edirne'nin a k denizi derinli ine dü mü sevdalı a ıklar ço alıp hekimin emriyle bu tımarhaneye getirilerek altın ve gümü ten yaldızlı zincirlerle kerevetlere takılıp, her biri aslan yata ında yatar gibi kükreyip yatarlar...10 adet sazende haftada 3 kez gelerek hastalara ve delilere musiki faal ederler...' (12). uuri Hasan Efendi 'Tadil-Ül Emzice' isimli eserinde makamlara göre tedavi ekilleri önermi (12). Beyin cerrahlarının da alanına giren çe itli makamlar var; kulunç ve bel a rılarına buselik makamı, sırt ve eklem a rılarına zirefgent makamı, ba a rısına ise rehavi makamı iyi geliyormu . Ama asıl dinletilmesi gereken makam isfahan makamı. sfahan makamı zekâyı açıyormu ! Okuyucu endikasyon koydu una bu makamı dinletsin.

Bu külliyyeyi kurarak ve burada çalı arak yüzyıllarca insanlı a hizmet edenlere ve bu müzeyi 'müze' haline getirerek hem kültürümüze, hem de Türk Tıbbı'na katkıda bulunanlara sonsuz te ekkürler! Artık Edirne'nin ünlü ci er tavasını yeme vakti!



Resim 4: Darü ifa'nın (hastane) iç bahçesi.

KAYNAKLAR

1. Halil nalçık. Devlet-i Aliyye. Osmanlı mparatorlu u Üzerine Ara tırmalar-I. II: Beyazıd Dönemi (1481-1512): Fatih Dönemine Tepki. Sf: 129-136. Türkiye Bankası Kültür Yayınları, 2009.
2. Elmacı I. Color illustrations of neurosurgical techniques of Serefeddin Sabuncuoglu in the 15th century. Neurosurgery 2000;47: 951-954.
3. Naderi S, Acar F, Arda MN. History of spinal disorders and Cerrahiyat'ul Haniye (imperial surgery): a review of a Turkish treatise written by Serefeddin Sabuncuoglu in the 15th century. Historical vignette. J Neurosurg 2002; 96: 352-356.
4. Bademci G, Batay F, Sabuncuoglu H. First detailed description of axial traction techniques by Serefeddin Sabuncuoglu in the 15th century. Eur Spine J 2005; 14: 810-812.
5. Bademci G. First illustrations of female 'Neurosurgeons' in the fifteenth century by Serefeddin Sabuncuoglu. Neurocirugia 2006; 17: 162-165.
6. Hicdonmez T, Ozek MM. Hydrocephalus in Sabuncuoglu's Textbook of Surgery: Cerrahiyat'ul Haniye. Childs Nerv Syst 2006; 22: 545-546.
7. Turgut M. Illustrations of neurosurgical techniques in early period of Ottoman Empire by Serefeddin Sabuncuoglu. Acta Neurochir (Wien) 2007; 149: 1063-1069.
8. Turgut M. Surgical instruments utilized in foetal hydrocephalus to prevent the mother's death at the time of Serafeddin Sabuncuoglu (1385-1468 AD). Child Nerv Syst 2008; 24: 783.
9. Turgut M. Pediatric neurosurgical techniques in the 15th century. J Clin Neurosci 2008; 10: 1085-1090.
10. Turgut M. Serefeddin Sabuncuoglu (1385-1468) on pediatric skull fractures. Historical vignette. Pediatr Neurosurg 2008; 44: 264-268.
11. Aygen G, Karasu A, Oflluoglu AE, Pait G, Toplamoglu H. The first Anatolian contributions to treatment of sciatica by Serefeddin Sabuncuoglu in the 15th century. Surg Neurol 2009; 71: 130-133.
12. Trakya Üniversitesi Sa lık Müzesi bro ürleri ve duvar yazıları.

GENÇ NÖROŞİRÜRJİYENLER ÇİN DERGİLER LİSTESİ

Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı < Yrd. Doç. Dr. HAKAN SABUNCUOĞLU <

Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı < Ar. Gör. Dr. SELÇUK ÖZDOĞAN <

Değerli Genç Nöroşirürjiyenler,

Deneyimlerimizi aktarmak veya yaptığımız bilimsel çalışmaları sonuçlarını paylaşmak için yayın yapmak; meslek yaşamımızın ayrılmaz bir parçası. Bu nedenle zaman zaman yazımızı yayınlamak istediğimiz dergiye karar vermekte güçlük çektiğimiz anlar olur. Ancak burada ilk sayfa örneğini gördüğümüz çalışmalar, size dergi alternatifleri sunma konusunda yardımcı olmak için hazırlanmıştır. Listede 312 adet dergi bulunmaktadır. Tüm listeye ulaşmak için Türk Nöroşirürji Derneği internet sayfasında "Genç Nöroşirürjiyenler" (<http://www.turknorosirurji.org.tr/genc.php>) alt başlığına tıklamanız gerekmektedir.

Bu listedeki dergilerin seçimi yapılırken Türk Nöroşirürji Derneği üyelerinin yazılarını öncelikli olarak yolladıkları dergiler seçilmiştir ve dergilerin Science Citation Index (SCI), Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) ile TÜBİTAK 2009 Dergi Sınıflaması'ndan hangisine dahil oldukları bilgisi de listeye eklenmiştir. Liste birçok kez gözden geçirilmiştir olmasına rağmen, varsa gözden kaçan yanlışları ve önerilerinizi; lütfen hsabuncuoglu@gmail.com adresine gönderiniz. Liste sizden gelen geri bildirimler doğrultusunda 3 ayda bir güncellenecektir.

Saygılarımızla...

DERGİ ADI	DAHİL OLDUĞU İNDEKS	TÜBİTAK 2009 DERGİ SINIFLAMASI
Acta Chirurgica Belgica	SCI-EXPANDED	C
Acta Medica Okayama	SCI	C
Acta Neurobiologiae Experimentalis	SCI-EXPANDED	C
Acta Neurochirurgica	SCI	B
Acta Neurologica Belgica	SCI-EXPANDED	C
Acta Neurologica Scandinavica	SCI	B
Acta Neuropathologica	SCI	A
Acta Ophthalmologica	SCI	B
Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica	SCI-EXPANDED	C
Acta Orthopaedica Scandinavica	PUBMED	-
Acta Pharmacologica Sinica	SCI	B
Acta Radiology	SCI	C
Advances and Technical Standards in Neurosurgery	PUBMED	-
Advances in Therapy	PUBMED	C
Acta	PUBMED	-
AJNR-American Journal of Neuroradiology	SCI-EXPANDED	B
American Journal of Forensic Medicine and Pathology	SCI-EXPANDED	C
American Journal of Infection Control	SCI-EXPANDED	C
American Journal of Medical Science	PUBMED	-



Listenin devamına Türk Nöroşirürji Derneği internet sitesinde "Genç Nöroşirürjiyenler" alt başlığına tıklayarak ulaşabilirsiniz.

<K< GÜN

> D L AKIN

“24 yaşında bir genç kız. Üstünde bir mayo, vücudu ıslak hastanenin koridorlarında koşuyor. Uzun sarı saçlarından akan su, sırtına oradan da bacaklarına süzülüyor. Göğüslerinin ancak yarısını örtebilen mayosuyla koşarken fazlasıyla dişi görünse de, “lütfen yardım edin, lütfen, çabuk!” diyen sesi öylesine acıklı ki, onu bir kadın gibi görmek mümkün değil. Hastane koridorlarındaki bir imdat sireni, kıpkırmızı kesilmiş, titriyor.” demi hem ire.

Hastanedeki odasının küçük tuvaletinde annemi yıkarken aniden nöbet geçirmi ti. İlk çığıma gelen hem ireye annemi teslim edip, doktorunun odasına doğru hızla koştuğum. Üzerimde ne oldu u ya da olmadı ı aklımda bile de ildi. O koridoru çırılçıplak da koşabiliydim. Bedenim sırlıslık olmasına rağmen, yüreğimin kurumu toprak gibi çatladı ını hissediyordum. Çığımda bir can taşıyordum sanki. Ne kadar yüksek sesle haykırırsam, can o kadar çabuk soluk bulacak mı gibi geliyordu.

Annem, geçirdiği beyin ameliyatından sonra bir türlü kendine gelmiyor, gözünü açtı ında beni reddedip, küçük kızını soruyordu. Küçük kız, yanı sıra yanında büyümüşü ama, içi hastanede o uyurken serpilmi ti. Beni bu yüzden tanımiyor diye avunuyordum. Kendine geldiği saatler, annemin belleği oluyor, ona onu anlatırken, hatıralarını, kendi sesinden vermeye çalışıyordum. Altı ay olmuşt u, gücüm tükenmek üzereydi. En zoru da, yıkılmak üzereyken, dimdik görünmeye çalışmaktı.

Üzerimdeki ıslak mayoyla koşar adım koridorları tüketip doktor odasına varmayı ve doktorun annemim yanına zamanında ulaşmasını sağlamıştım ama annemin yoğun bakıma geri dönmesine engel olamadım. Menenjit olmuştu, bir haftalık ilaç tedavisine yanıt verirse ya ayacaktı. Vermezse...i te on u a zımıza bile almıyorduk. O ok günün ardından, sorumluluğumun ya imdan büyük oldu unu gören abim ve babam “iki gün uzakla buralardan zaten bekleme dönemindeyiz” dediler. Ödül müydü, ceza mı kestirememi tim. Bildiğim, ya amdan alacağım iki günlük molanın, gücümü toplamam adına benim için değil, annem için gerekli oldu uyd u.

Bu uzakla mayı fiziksel olarak taşıyabilsem de, ruhumun ne kadarını yanımda götürebilecektim bilmiyordum ama denemezsem, hastanenin bu ırkokusunu sabrımı ve enerjimi yok edecekti. Bu, kendimden ya da sorumluluklarımdan kaçmak da de ildi, en azından ben öyle düşünüyordum, kısacık bir saklanma tı, o gün saklanmazsam, hayatımın sonuna kadar bir daha beni bulamayacaklardı.

Göç yollarımda kanatlarımı dinlendirmek için seçtiğim tek bir ada vardı. Benim “ada”mdı. Zeytin ağaçlarının gölgesinde huzur soluduğum, iyi günlerin ev sahibi, 24 yıllık hayatımın her evresine ahit bir yuva. En azından bunun için anslıyım diyordum, kaç kişinin kendini bulmak için kaybolacağı bir ada vardı ki? O akşamki otobüsle soluğ u, Cunda adasında almıştım. Ailemden gizli, sevgiliyle kaçmak bir tatile çıkmış gibi hissediyordum. Çünkü içimden “umarım annem uyanıp da beni sormaz” diyordum. Annemin de, benim de iki günlük üne ya amdan uzak durmaya ihtiyacımız vardı. O uyumalıydı, ben rüya görmeliydim.

Mayıs'ın ilk haftasıydı. Yeni bir yüzyılın ilk baharı. Bense, 1900'ler kadar yorgun, gelecek 2000'ler kadar tecrübesizdim. Yine de, deniz kokusu hilal halinde yakaladığı m ayla birlikte iliklerime umut a ılıyordu. Cunda Motel'de her zaman kaldığım odayı tutmuş, cep telefonumu avuçlarımda içine sıkıca kenetlemiş, bir gözümle telefona bakıyor, diğer gözümle ayı seyrediyordum. Hastane günlerinden kalma uykusuzluk, gözbebeklerimi bir yorgan gibi örtüyordu. Ama ben uykusuzluğ a kurmuştuğum saatimi. ki günlük molayı, suni kaçışlarla bir yataкта geçirmemeliydim.

Saat gece yarısını geçmişti. Kumsaldaki ezlongun üzerinde yeterince vakit geçirmi tim. ki duble rakı, kaçmaya çalıştığım düncelerime e lik etmişti. Sezonun ilk tüysüz eftalisi, endişenin a zımdaki o metal tadını almıştı. Annemin uyanmak için beni beklediğ i ve iki günün sonunda ben rüyadan kalkınca onun da uyanacağı na inanıyordum. ezlongdan do rulup, balıkçı teknelerinin demirlediği iskeleye doğru yürümeye başladım. Sezon açılmadığı için, erkenden bütün restoranlar kapanmıştı.

Taze badem tezgahı, kilidini vurmu , iskelenin kö esinde ertesi günü bekliyordu. Sahildeki kısa boylu dire in üzerindeki lamba iskelede bir parça aydınlık verse de denizin içindeki ucuna ı ı ını yeti tiremiyordu. Mehtabın son nefesinden yararlanmak için iskelede do ru yürüdüm ve arnavut kaldırımları ile biyelenmi Rum evlerinin tarih devirmi bilgeli ine sırtımı döndüm. Ayakkabılarımı çıkarıp, iskeleden ayaklarımı sallandırdım. Parmaklarım suya de miyordu ama, denizin so u u tabanlarıma vuruyordu. Gözlerim, yüz kulaç ötedeki deniz fenerine kilitlemi ti: Üvey babası tarafından yüzüne kezzap atıldı ı için, görüntüsünden i renen bir genç kızın, deniz fenerine sı ınıp, kendini yalnızlı a kilitlemi ken genç bir balıkçının kızın güzel kalbine a ık olup, onu o adadan nasıl kurtardı ının hikayelerini yazıyordum kendi kendime. Kurgularım da bile kendime göndermeler yaptı ımı fark ediyordum. Bir adaya sı ınımtım, belki yüzümdeki de il, ama “yüre imdeki yanı ı efkatli güçlü bir erkek çekip alsa, beni bu adadan kurtarsa” diyordum içimden.

Birden, iskelenin sol ucunda demirli küçük tekneden bir ses geldi ini duydum. Karanlıktı, bir ey göremiyordum ama sanki içeride biri vardı. Tedirgin olmu tum, ortalık çok ıssızdı, sesimi kimseye duyuramazdım. İlgilenmemeye çalı mak daha do ru olur dü üncesiyle gözlerimi tekrar fenere yöneltmi tim ki, ya lı bir ses: “Ate in var mı?” dedi. Kafamı çevirdi imde, az önce sesler duydu um balıkçı teknesinin kıçında ayakta duran bir adam gördüm. Sesi, 80 ya larında gibi çıkıyordu ama karanlıkta çok fazla seçemesem de 50'nin üzerinde olmamalıydı. Yüzünü görünce tedirginli im yok olmu tu. çimden bir ses zararsız oldu unu söylüyordu. “Var” dedim ve boynuma astı ım minik çantamdan ate i çıkarıp ona do ru uzattım. Çakma ı almadı, zaten elinde de sigarası yoktu. Bana do ru yürümeye ba ladı. Yanıma geldi, çömeldi ve “madem ate in yanındaydı, neden karanlı ı seçtin?” dedi. Sarho muydu yoksa benimle hayatının tezini mi payla ıyordu? anlamamı tim. a kınılı ımı yeterince ifade edememi tim ki, konu maya devam etti:

“Evli de ilsin, sevgilininle mi kavga ettin?”

“Hayır” dedim, kısaca ve sert. Daha ba ka soru sormasın istiyordum ama yine de yanımdan gitmezse ona “git” diyemeyece imin de farkındaydım.

“Sevgilin de yok demek. ster miydin?”

“Neyi?” dedim yine kısaca. Cümle kuramıyordum. Ama her nasılsa balıkçı tek bir kelimemden yorum çıkarıyordu. Sormaya devam ederse bütün gün kaçtı ım dü üncelerimi, korkularımı aç ı a çıkaracaktı. Yine de git diyemiyordum.

Nasıl “git” denir, onu bile bilemiyordum. “Yalnız kalmak istiyorum, izin verir misiniz?” mi demeliydim acaba. Ama git demek istemiyordum.

“Neyi ha! Demek sevgili de istemiyorsun, derdin yalnızlık de il yani.”

“ u anda istemiyorum” dedim. Kelime sayım artmaya ba lamı tı. Bu, sohbet etmeye ba ladı ımız anlamına gelebilirdi.

“Derdin ne duru kız? Sana Duru diyebilir miyim?”

“Adımı mı sordunuz?” dedim.

“Hayır, Duru iyi!” diye cevap verdi.

Balıkçının adını bilmiyordum, ya ının elliden fazla olmadığı na yanıma oturup, o da benim gibi ayaklarını suya sallandırınca emin olmu tum. Ama içimden ona balıkçı demek gelmiyordu. Seçti i sözcüklerde fazlasıyla can vardı. Gerçi balıkçıların hayat görü leri konusunda birçok akademiliye göre üstün olduklarını dü ünüyordum ama bu adamda ba ka bir ey vardı, hani derler ya mürekkep yalamı gibi. Öyleydi sanki, hem de fazlasıyla. Akıllı biri oldu u gözlerinden okunuyordu. Nasıl davranılaca ını biliyor, iskelede oturan yalnız bir genç kıza ürkütmeyecek kadar sıcak ve seviyeli yakla ıyordu. Bana “Duru” demi ti. Ho uma gitmi ti. Ne anlamda söylemi ti acaba, bildi im: bir fiziksel güzelli in durulu u, bir de dı a yansıyan bir iç durgunlu uydu. Ama, bu adam bana, Duru’yu ba ka anlamda yakı tırmı tı, hissediyordum. Nasılsa ö renecektim, acele etmedim.

“Derdin ne?” diye tekrarladı.

“Derdim oldu unu da nereden çıkarıyorsunuz?” dedim.

“Elinde ate varken gözlerin uzaklardaki ı ı a dalmı sa, yılın bugününde Cundada yalnız iskelede oturuyorsan derdin olmalı” diye cevapladı. Artık sohbet ba lamı , adını bile henüz ö renemedi im bir balıkçıyla hayatım hakkında konu aca ımı anlamı tim. Saçlarımı sürekli kulaklarımın arkasına alıyordum, boynumdaki kolyeyle de oynamaya ba lamı tim. Bu halim, bulundu um ortamdan memnun oldu umu gösteriyordu. Memnuniyetimi görecek ve yanlı anlayacak diye korkumdan yüzüne de bakmıyordum. Ama yüzüne bakmazsam da rahatsız oldu umu dü ünüp gidecek diye, ara ara, bana bakmazken kafamı ona do ru çevirip gülümsüyordum. Sonra tekrar denize dönüp, yan gözle onu kontrol ediyor, gülümsedi imi görüp görmedi ini kestirmeye çalı ıyordum.

Biranda a zımdan sorusunun yanıtı çıkıverdi:

"Hastaneden kaçtım, belki de sorumluluktan"

"Hasta görünmüyorsun" dedi.

"Ben de il, annem" derken, annem kelimesi zor çıkmı tı a zımdan. Sanki daha az söylemeye dilim kendini alı tırır gibiydi.

"Ke ke hasta olsaymı sın" dedi.

Ne demekti acaba bu? Bana Duru ismini yakı tıran bir adamın kötü bir dilekte bulunaca ını dü ün müyordum. Nasılsa açıklayacaktı. Hem de sorarak anlatacaktı. Benim a zımdan tek bir soru bile çıkmıyordu, adını bile ö renememi tim.

"Kötü bir dilek de il bu, de il mi?" diyerek onu anlamaya ba ladı ımı göstermek istemi tim. Zaten aramızda sessizce anla mı tık sanki, o soracak ben anlatacaktım. Di er taraftan balıkçı adamın dı görünümünden bir eyler çıkarmaya çalı ıyordum. Saçı sakalı birbirine karı mı tı ama, elleri yıllardır olta atar, balık tutar gibi de ildi. Üzerindeki kot pantolonu eskiydi ama eskimi de ildi. Hatta adam balık bile kokmuyordu. Konu ması çok düzgündü, aksanı yoktu, Rum da de ildi sanki.

Tam o sırada cep telefonum çaldı. İlk zil sesinden sonra "efendim" demi tim bile. Bu telefon ö leden beridir aldı ım en az yedinci telefonda. Babamdı arayan. Halimi sormaya aramı , annemde bir de i iklik yokmu , doktorlar "stabil" diyormu . Doktor terimlerini de çoktan ö renmi tim. Geri gidi yoktu ya, iyi haberdı. Zaten biliyordum, annem söz vermi ti, uyuyacaktı, ben hala rüyadaydım onun için.

Balıkçı adam, telefonu açarken beyazla an yüzüme, yumruk yaptı ım sol elime, telefonda konu urken denize paralel uzatarak kastı ım bacaklarıma, a lamaklı sesime ahit olmu tu. Söyledi i eylerden onun duyarlı oldu unu çıkarmı tim ama telefonu kapatıp, gözlerine bakınca en ufak bir acıma belirtisi görmedim.

"Ke ke hasta olan sen olsaydın" diye tekrarladı. Bu cümle bir eyler ça rı tırıyordu artık ama o, bana dillendirecekti. Anlamı tim.

"Ölüm, uzaktan seyredip, belirsizli ini her dakika üflerse, dö e indekiyle birlikte etrafındakileri de öldürür "dedi.

Duygularım dü üm dü üm olmu tu. Ya adı ım çeli kiyi o da ya amı olmalı diye dü ündüm. Hasta bakmak Tanrı rolü yapmaktı. Güçlü olmak, verici olmak, kendin için bir ey istememektı. Ama yine o rol, kar ındaki için ölüm ya da ya am dilenmeyi gerektiriyordu. Annem ölmeli mi? Ya amalı mı? Ya am kalitesi mi önemliydi, hayatta kalmak

mı? Ne dilemeliydim onun için? Kendine uzaktan baksa, sorsam, ne isterdi, ya amak mı ölmek mi?

Beynimdeki sesler, sorularla yükselmeye ba lamı tı ki

"Ate in varsa sigaran da vardır, alabilir miyim?" dedi. Komut almı bir asker gibi, hemen elimi çantama attım sigara paketiyle ate i çıkardım ve ona do ru uzattım. çinden bir tane aldı, puro yakar gibi filtrenin yarısını dudaklarının arasına sıkı tırdı, öper gibi üç be kez içine çekerek sigarasını yaktı. Yanan sigarayı bana uzattı, kendine yeni bir tane daha yaktı. Sigaranın dumanını bütün gücüyle a zına dolduruyor ama içine çekmiyordu. Dumanı dı arı üflerken, bir baca gibi tütüyor, sigara hızla tükeniyordu. Bense, içime çekti im dumanın dudaklarımin arasından deniz fenerine do ru süzülü ünü seyrediyordum. Sessizli i yine o bozdu.

"Annen için ne yapabilirsin?" dedi.

Otobüsten indikten sonra, ilk i im adanın en eski çay bahçesi, "ta kahveye gitmek olmu tu. "Dede"nin tezgahında çift ka arlı, bol domatesli tostumu yaptırıp, kan kırmızısı çayımı çocukluk arkada ım aver'den istedikten sonra, ta kahvenin o tahta iskemlelerine oturup gazete okumu tum. Her zaman yaptı ım gibi, Ege baskısı olmasına ra men, önce ölüm ilanlarına bakmı tim. Bir tanıdı a rastlarsam, hatırdı kusur i lemeyelim diye. Sonra, gazetenin güncel haberler sayfasında, ni anlısını öldüren genci, annesini ölüme terk eden bir starı, ölüm dö e indeki bir tiyatrocuyu, açlıktan çocu unu satan bir anneyi okumu tum. İğnç bir ekilde bu hikayeler bu sefer içime bir sıkıntı vermek yerine hafifletmi ti. Birilerinin bir yerlerde benden daha yaralı hayatlar ya adı ını bilmek yalnızlık duygumu üzerimden alıyordu. te o zaman, annem için ne yapabilece imi dü ün mü tüm. Zaten en güncel iç tartı mam "ne u runa neyi feda edebilece im"di. Bu yüzden cevabı hemen verdim:

"Canımı verebilsem, verirdim" dedim.

"Ölmek mi istiyorsun?" diye kar ılık verdi a kınlıkla.

"Annemi ya atacaksa evet" dedim bir çırpıda.

Balıkçı adam, gözlerini benden ayırdı, kafasını deniz fenerine do ru çevirdi. Sanki içinden bir eyler söylüyordu, ba ını sa a sola çok yava hamlelerle sallıyor, sigarasının külünü i aret parma ı ile sürekli denize do ru silkeliyor, üzerinde kül kalmamasına ra men ısrarla bu harekete devam ediyordu. Sigarasını a zına aldı ve aniden bana do ru dönüp iki elimi birden bileklerimden kavradı. a kınlık içindeydim. Korkmu tum da. Ama yine de

gözlerinde bir kötülük göremiyordum. O yüzden fazla direnmedim. Ellerimi birbirine yapıştırdı ve tek eliyle iki bilemi birden kavradı. Avuçları sıcacıktı, yumuşacıktı. Ağızındaki sigarasını diğeri eline aldı.

“Canın ne kadar tatlı olduğunu bilir misin?” dedi.

Balıkçı ağına düğün bir papalina gibi hissediyordum kendimi. Yine de nedense, balıkçının insafına inanıyordum. Nasılsa canımı bana layacaktı. O yüzden, cevap verdim:

“Annem kadar tatlı olamaz. Ona canımı verebilseydim keşke” diye tekrar ettim.

Balıkçı adamın gözlerinde efkat kalmamıştı. Tam ellerimi bırakmasını söyleyecektim ki, diğeri elinde tuttuğu, üzerinde kül bırakmadığı sigarasını aniden sol avucumun içine bastırdı. Canım öyle bir yanımtı ki, balıkçının güçlü elinden kurtulmak acıyla beslenen o deli güçle hiç zor olmamıştı. Gözlerim sulanmış, ayak parmaklarımın ucuna kadar uyuşturmuştu. Bırakmıştı ama, sesim çıkmamış gibi hissediyordum. Balıkçı, ellerimi bıraktı hızla aya kalktı, dizlerime doğru eğilmi kavrırken, sırtımdan sarılarak beni havaya kaldırdı. Gövdemi iskeleden sarkıttı, “Korkma, elini suya sok” dedi. Ne sesim çıkıyordu, ne de karışık koyabiliyordum, canım avucumun içinde atıyordu. Elimi, denize daldırınca tuzdan yansa da, bir parça acısını almıştı. Bana ağız iskeleden denize doğru sarkmış, elime sigara basan bir balıkçının kollarında ne olup bittiğini anlamaya çalışıyordum. Gözlerimden yalarbo almaya başlamıştı. Söyleyebildiğim tek kelime “canım yanıyor, çok acıdı” idi. “Neden” bile diyemiyordum adama, öfkelenmem ya da korkmam gerekti ama belimden öylesine sıkı tutuyordu ki, denize düşüp boğulmayacağıma emindim. Denizden yansıyan silüetine baktığımda, kafasının sola doğru çevrilmiş olduğu bana bakmadığını gördükçe, belimi sımsıkı kavrayan kollarının efkat düğünü olduğunu hissediyordum. Beni doğrulttu, iskeleye ayaklarımın üzerine bıraktı. Öfkelenme zamanı geldi diye düğünüyordum, aniden yüzümü ona doğru çevirip iki kelime söyleyecektim, yine fırsat vermedi. “Özür dilerim” dedi. Ne denirdi ki, kalamıştı. Sadece “neden” diye sordum. Avucumun içi hala sızlıyor, kalbim sanki orada atıyordu.

“Bir küçük yanıktan kaçırдыңın canı, annen için bile olsa feda edemezsin. Bak nasıl da korudun kendini, bir balık gibi nasıl da çırpındın. Kimseye hayat armağan edilmez. Sen Tanrı de ilsin.” dedi.

“Kimdi bu adam?” canımın kıymetini bana anlatsın diye, benim için üzülen dostlarım tarafından tutulmuş bir

oyuncu mu, yoksa Tanrının bana acıyıp bu dersi vermek üzere Cunda’ya gönderdiği bir melek miydi? Söyledikleri beynimde makaleler yazıyordu, sonlar okuyordum, bedelleri tartıyordum. Ayakta, balıkçı adamın yanı başında onun gözlerine bakıyordum. O ise, nereye bakacağını kestiremeyen bir oğlan çocuğu gibi, saçımdaki siyah taca kilitlenmişti gözlerini. Gözlerini tacımdan aldı, “özür dilerim, ama buna ihtiyacın vardı” dedi ve sırtını dönüp iskeleden uzaklaştı. Arkasından sadece baktım. Tek bir söz, tek bir ses çıkmadığı ağızından. Adını bile öğrenemedim bu adam, karanlıkta koyboldu gitti.

Ertesi gün oldu. Ak ama Ankara’ya dönme vaktiydi. Uyurken, balıkçı adamın sözleri kulaklarımda ninni olmuştu. Sabah garip bir huzur bir de avucumdaki sızıyla uyanmıştım. O gün, bütün gün tükahvede oturup balıkçı adamın oradan geçmesini bekledim. İskeleye gittim, teknesine baktım. Yoktu. Ağız’ı adamı tarif edip durdum, tanımadı. Balıkçı adamı bir daha görmedim.

Ankara’ya döndükten iki gün sonra annem yolumdan bakımdan çıktı. Hastanede onunla dört ay daha geçirdim. O da hayata sarılsın diye, hayata sarıldım. Öyle de olmuştu zaten. Annemi on ay sonra evine götürdü ümüzde herkes ağlıyordu. Bense, gerçek hayatın, yaşamaktan çok yaamak olduğunu öğrenmiş, kendimle ve yaşamla mücadele eden annemle o kadar gurur duyuyordum ki, gözlerim parlıyordu.

Balıkçı adamın kimliğini, Ankara’ya döndükten bir hafta sonra televizyon haberlerinden öğrenmiştim. İzmir’li ünlü bir adamıymış, bir yıl kadar önce oğlunu kanserden kaybetmiş. Oğluyla birlikte beş yıl hastanede mücadele vermiş. Kendi ilgisizliğine uymadığı için, elinden hiçbir şey gelmemiş. İlişkilerinde çok geçmiş. İni, karısını, her şeyi bırakıp Cunda’ya yerleşmiş. En yakın dostu, ilgisiz ortağı televizyondaki röportajında öyle demişti: “Bunu yapmasından korkuyorduk zaten.” e yaramaz ilişkilerim parçalara ayrılmasını istiyordum dermiş. O gün adının, Yıldırım olduğunu öğrendim balıkçı adam, kendini ada vapurunun pervanesine bırakmıştı. Lime lime olmuştu ilişkileri, istediği gibi.

Aradan üç yıl geçti. Annem öldü, balıkçı adam öldü ve balıkçı adamın bildiği gibi zamanla içimde de bir şeyler öldü.

O günlerden elimde kalan sigara yanına ne zaman baksam aklıma hep balıkçı adamın, beni gördüğünde söylediği ilk sözü gelir: “elinde ateş varsa, ıyı uzaklarda arama.” Bugün onu daha iyi anlıyorum, elimdeki hayat, gelecektekenden daha değerli.

ZÜRİH ÜNİVERSİTESİ NÖROŞİRÜRJİ KLİNİĞİNE SVÇRE

› Ar . Gör. Dr. MEHMET TÖNGE › Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı

Yaklaşık bir yıl önce bir ay süre ile bulunduğum Zürih Üniversitesi Nöroşirürji kliniğinde edindiğim tecrübeleri genç meslektaşlarımla paylaşma fırsatını tanıdığım için Türk Nöroşirürji Derneği Genç Nöroşirürjiyenler Kurulu'na teşekkür ederim.

"Zürih" öncelikle Prof. Dr. Gazi Yaşargil hocamızdan dolayı hepimizde kulak ağına yapılmış bir isimdir. Benim Zürih'i seçmemdeki en önemli etken ise öncelikle intraoperatif görüntüleme tekniklerindeki gelişme ve uygulamaları yerinde gözlemlemek ve mikrocerrahi becerimi artırma isteğimdi. Zürih Üniversitesi Hastanesi (USZ) Nöroşirürji kliniği, Avrupa'daki ilk, dünyadaki ikinci intraoperatif MRI ünitesinin kurulduğu merkezdir. Önceleri 0,12 T, sonraları 0,15 T Polestar ile yıllardır çalışmakta olan intraoperatif MRI süitinde rutin kraniyal cerrahiler eş zamanlı nöronavigasyon eşliğinde uygulanmaktadır. IOIS (intraoperatif görüntüleme derneği) başkanı olan Prof. R.L. Bernays ameliyatlarını bu üniteye gerçekleştirmektedir. Ayrıca klinikte rutin mikrocerrahi disiplinin yanı sıra nöroendoskopi, 3D doppler ve fluorescein-anjiyografi gibi teknikler etkin olarak kullanılmaktadır. Klinik, Prof. A. Valavanis'in öncülüğündeki girişimsel nöroradyoloji ve etkin intraoperatif nöromonitörizasyon desteklerine sahiptir.

Şehirin en merkezî yerinde bulunan USZ'ye ulaşım oldukça kolaydır. Konaklama için ise hastanenin bitişindeki misafirhanenin yanı sıra yakın yürüme mesafelerinde muhtelif oteller mevcuttur. Nöroşirürji yataklı servisi hastanenin iki katında yerleşmiş olup toplam 35 civarında yatak kapasitesine sahiptir. Servis içinde tam zamanlı fiziksel terapi, konuşma, güç-beceri terapileri gibi destekleri sağlayan fizyoterapi ve psikoterapi uzmanları görev yapmaktadır. Serviste yaklaşık 2-3 hastaya bir hemire yardımcı ve 5-6 hastaya bir hemire dümektedir.



Nöroşirürji ameliyathanesi ile aynı katta bulunan 12 yataklı bir ara yoğun ve 8 yataklı bir ana yoğun bakım ünitesi hizmet vermektedir. Nöroşirürji ameliyathanesi 3 ameliyat süiti, 1 anestezi süiti ve kendine ait sterilizasyon, depo ve sosyal alanları içeren ayrı bir yapılanma halinde tasarlanmıştır. Hafta içi her gün çalışan ameliyathanede neredeyse tamamen kraniyal cerrahi yapılmaktadır.

Düzenli bir çalışma temposu olan klinikte her sabah öğretim üyelerinin ve klinik nöroloğunun da eksiksiz katılımı ile günün organizasyonu yapılmakta, her günün bitiminde ise nöroradyoloji ile birlikte ikinci bir toplantı yapılmaktadır.

Haftalık çalışma süreleri yasal düzenlemeler çerçevesinde 50 saat ile sınırlandırılan nöroşirürji asistanları düzenli olarak dört hafta süren 200 saatlik gündüz çalışmalarının ardından bir hafta sürecek olan gece nöbetine girmektedir. Gece nöbeti 12 saat sürmekte ve nöbet ertesi gün asistan hastaneden muaf tutulmaktadır. Nöbet haftasının bitiminde ise bir hafta süre ile boşluğunda olan asistan bu sürede kişisel



gelişime vakit bulabilmektedir. Asistan çalışmaları döngüsü yıllık izin dönemleri dışında bu şekilde sürmektedir. Alanlarında deneyimli tıbbi sekreterler ise klinikteki idari ve bilimsel sekreteryaya önemli destek sağlamaktadır.

1930'lu yıllardan beri faaliyette olan Zürih Nöroşirürji kliniği düzenli olarak çeşitli alanlarda kurslar düzenlemektedir. 1960'lı yıllarda Prof. Gazi Yaşargil tarafından başlatılıp

halen uzun yıllar Gazi hoca ile birlikte çalışmaları olan Rosmarie Frick tarafından verilen bir haftalık mikrocerrahi kursu, genç nöroşirürjiyen adayları arasında mutlaka almalarını tavsiye edeceğim bir kurstur. Kurs dörder ki ilik gruplara verilmekte ve yılın hemen her döneminde düzenlenmektedir. Ayrıca klinik direktörü Prof. H. Bertalanffy'nin himayesinde gerçekleştirilen bazı anatomik kadavra diseksiyon kursları ve hands-on cerrahi yaklaşımların kursları da yılın belli dönemlerinde düzenlenmektedir.

Yıllardır ziyaretçilere alışkın bir klinik olan USZ Nöroşirürji'de herhangi bir anda dünyanın değişik yerlerinden gelmiş 3-4 gözlemci ile karşılaşmak mümkün olmaktadır. Sviçre Almancasının konuşulduğu klinikte gözlem için İngilizce yeterli olmaktadır. Gidildi takdirde özellikle hastanenin yakınındaki tıp tarihi müzesini ve doğal bilimler enstitüsündeki nöroanatomi departmanını mutlaka ziyaret etmenizi öneririm. Bu vakitlerde ise Zürih gölü, Luzern ve Alpler görülmeye değer.



ANKET

Mecburi Hizmetini Bitiren veya Sürdüren Meslekta larımıza Çalı tıkları Merkezle İlgili Anket Soruları

1- Ad-Soyad	
2- Hangi klinikten uzmanlı ınızı aldınız?	
3- Mecburi hizmet yaptı ınız il-hastane ve tarih	
4- Görev yaptı ınız hastanedeki servis ve yo un bakım yata ı sayısı kaçtır?	
5- Nöro irürjiye ayrılmı olan servis ve yo un bakım yata ı sayısı kaçtır?	
6- Ortalama günlük poliklinik sayısı kaçtır?	
7- Toplam doktor sayısı kaçtır?	
8- Ba ka nöro irürjiyen var mı? Varsa sayısı	
9- Ameliyathane artları (mikroskop, kafa seti, spinal set, vs) hakkında bilgi veriniz	
10- Olgu çe itlili i hakkında bilgi veriniz	
11- BT, MR, Anjio, EMG, EEG imkanları var mı?	
12- Gere i halinde acil sevk durumu var mı?	
13- Hekimin ve ailesinin güvenlik sorunu var mı?	
14- Çalı an di er doktorların memnuniyet ve tatmin durumu nedir?	

15- Ulaşım imkanlarının durumu nedir?	
16- Yerleşim, alıveri imkanları nasıl?	
17- Sinema, tiyatro, spor salonu vb. sosyal aktiviteler nasıl?	
18- Yaşayan halkın sosyokültürel ve maddi durumu nasıl?	
19- Dil, halkla iletişim problemi var mı?	
20- Eklemek istedikleriniz	
21- İletişim Bilgileriniz	

XVI World Congress of Neurological Surgery Destination Istanbul



2017

Istanbul

Istanbul, will be The Cultural Capital of Europe in 2010, is ready to host the XVI World Congress of Neurological Surgery on behalf of the WFNS.

www.wfns2017.com



1st

Middle East Neurosurgical Symposia

8-11 April 2010, İstanbul



TURKISH NEUROSURGICAL SOCIETY
www.turknorosirurji.org.tr / info@turknorosirurji.org.tr