

Tülay ÖZBEK

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ

2022



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI



**VOLÜMETRİK ARK TEDAVİSİ (VMAT) KULLANARAK TÜM  
VÜCUT IŞINLAMASI VE TÜM KEMİK İLİĞİ IŞINLAMASININ  
DOZİMETRİK KARŞILAŞTIRILMASI**

**TÜLAY ÖZBEK**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**BURSA-2022**



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI



**VOLÜMETRİK ARK TEDAVİSİ (VMAT) KULLANARAK TÜM  
VÜCUT IŞINLAMASI VE TÜM KEMİK İLİĞİ IŞINLAMASININ  
DOZİMETRİK KARŞILAŞTIRILMASI**

**Tülay ÖZBEK**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**DANIŞMAN:**  
**Doç. Dr. Candan DEMİRÖZ ABAKAY**

**BURSA-2022**

**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETİK BEYANI**

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak sunduğum  
“Volümetrik Ark Tedavisi (VMAT) Kullanarak Tüm Vücut Işınlaması ve Tüm Kemik İliği Işınlamasının Dozimetrik Karşılaştırılması” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**Tülay ÖZBEK  
Tarih ve İmza**

## TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

...../...../.....

**Adı Soyadı:** Tülay ÖZBEK

**Anabilim Dalı:** Radyasyon Onkolojisi

**Tez Konusu:** Volümetrik Ark Tedavisi (VMAT) Kullanarak Tüm Vücut Işınlaması ve Tüm Kemik İliği Işınlamasının Dozimetrik Karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	UYGUNDUR	UYGUN DEĞİLDİR AÇIKLAMA
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### DANIŞMAN ONAYI

**Unvanı Adı Soyadı:** Doç. Dr. Candan DEMİRÖZ ABAKAY

**İmza:**

## İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
<b>ETİK BEYANI</b> .....	<b>II</b>
<b>TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU</b> .....	<b>III</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>IV</b>
<b>TÜRKÇE ÖZET</b> .....	<b>VI</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	<b>VII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Hematopoez ve Kemik İliği.....	3
2.2. Kan Hücreleri .....	5
2.3. Kemik İliği Nakli.....	6
2.4. Radyoterapi.....	7
2.5. Lineer Hızlandırıcılar .....	8
2.6. Radyoterapi Teknikleri .....	11
2.6.1. Konvansiyonel Radyoterapi.....	11
2.6.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi.....	11
2.6.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART).....	12
2.6.4. Volümetrik Arc Terapi (VMAT).....	12
2.7. Tüm Vücut Işınlaması (TVI) .....	13
2.7.1. Tarihsel Gelişimi .....	13
2.7.2. Tüm Vücut Işınlamalarında Doz ve Fraksiyon İlişkileri .....	17
2.7.3. Toksisiteler .....	18
2.7.4. Geleneksel Tüm Vücut Işınlama Teknikleri.....	22
2.7.5. Tüm Kemik İlik Işınlaması (TKI).....	24
2.8. Tüm Vücut Işınlamasında Modern Teknikleri .....	25
2.9. Tedavi Planlama Sistemi ve Algoritmalar.....	27
2.9.1. Monte Carlo Algoritması.....	28
2.9.2. Doz Hacim Histogramları (DVH) .....	29
2.10. Kalite Güvencesi .....	30
2.11. Gama Değerlendirmesi.....	31
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>33</b>
3.1. Gereçler .....	33
3.1.1. General Electric Discovery RT BT Simülatörü.....	33
3.1.2. Alderson Rando Fantom .....	33
3.1.3. Monaco 5.1 Tedavi Planlama ve Kontrol Sistemi .....	34
3.1.4. Elekta Synergy Radyoterapi Cihazı.....	35

3.1.5. PTW 2D Array Seven 29 .....	36
3.1.6. PTW Octavius 4D Fantom.....	37
3.1.7. PTW Mephysto Mc <sup>2</sup> Verisoft Yazılım Programı .....	37
3.2. Yöntem .....	38
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>40</b>
4.1. VMAT-TVI ve VMAT-TKI için Elde Edilen Veriler.....	40
4.2. Kritik Organlar için Elde Edilen Veriler .....	41
4.3. VMAT-TVI ve VMAT-TKI Planları için Kalite Kontrol Sonuçları.....	43
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>47</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>52</b>
<b>7. SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>62</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>63</b>
<b>9. TEŞEKKÜR .....</b>	<b>66</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>67</b>

## TÜRKÇE ÖZET

Tüm vücut ışınlaması (TVI), lösemi, lenfoma, otoimmün hastalıkları ve multipl miyelom hastalarını tedavi etmek için, kemik iliği transplantasyonunun bir parçası olan özel bir radyoterapi tekniğidir. Nakilden sonra hastanın bağışıklık sistemini baskılamak, donör kemik iliğinin reddedilmesini önlemek ve sağlıklı hücrelerin bölünmesine uygun ortam hazırlanması için kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, volümetrik ark tedavisi (VMAT) kullanarak, tüm vücut ışınlaması (TVI) ve tüm kemik iliği ışınlaması (TKI) doz dağılımını araştırmaktır. Bunun için insan doku eşdeğerine benzer malzemelerden yapılmış rando fantomu kullanılmıştır. Rando fantomun BT görüntüleri 2 mm kesitler halinde çekilmiş ve BT görüntüleri, Monte Carlo doz hesaplama algoritması kullanılarak konturlama ve tedavi planlama için, Monaco sürüm 5.1'e aktarılmıştır. TVI için, akciğer ve lensleri koruyarak tedavi planı hazırlanırken TKI için, beyin, gözler, ağız boşluğu, akciğerler, kalp, böbrekler, karaciğer, dalak, mide, mesane, rektum ve bağırsaklar korunarak plan hazırlanmış ve hazırlanan planlar dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. VMAT-TVİ ve VMAT-TKI planları için tedavi öncesi kalite kontrolü, Octavius 4D fantom kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Planlanan ve verilen doz arasındaki doz doğruluğu, her 3 düzlemde de 3 mm ve %3 kriterleri ile gama indeksi analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. İzomerkezlerin birleşimleri arasındaki doz hesaplaması ve dağılımı doğrulanmıştır.

Çalışmada, her iki plan için tedavi öncesi ölçüm sonuçları ve tedavi planlama sisteminde elde edilen sonuçlar, TKI TVI'si ile karşılaştırıldığında, risk altındaki organ (RAO) dozlarında belirgin azalma olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle sağ ile sol akciğer dozları sırasıyla yaklaşık olarak %20 ve %28 oranında azalmıştır. TVI'da ise Akciğer toksisitesi ana sınırlayıcı faktör olduğundan, bu azalmanın yaşam kalitesini daha da iyileştirebileceği ve klinik gereklilik olduğunda daha yüksek dozlara izin verebileceği görüşüne varılmıştır. İki tekniğin karşılaştırılması sonucunda %3-3 mm analiz için ortalama PTV  $\gamma$  indeksi %1'den az olduğu gözlenmiş, planlanan ve uygulanan dozlar arasında oldukça hassas doz dağılımları gözlenmiştir. Kritik organları korumada, TKI'nin üstünlüğü gözlemlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Volümetrik ark terapi (VMAT), Tüm vücut ışınlaması (TVI), Tüm kemik iliği ışınlaması (TKI)

## İNGİLİZCE ÖZET

### **Dosimetric Comparison of Total Body Irradiation and Total Marrow Irradiation Using Volumetric Arc Therapy (VMAT)**

Whole body irradiation (TVI) is a specialized radiotherapy technique that is part of the conditioning of bone marrow transplantation to treat patients with leukemia, lymphoma, autoimmune diseases, multiple myeloma. It is used to suppress the immune system of the patient after transplantation, to prevent rejection of the donor bone marrow and to prepare a suitable environment for the division of healthy cells. The aim of this study is to investigate the dose distribution of whole body irradiation (TVI) and whole bone marrow irradiation (TKI) using volumetric arc therapy (VMAT). For this, the RANDO phantom made of materials similar to the human tissue equivalent was used. First, CT images of the RANDO phantom are taken in 2 mm sections and the CT images are transferred to Monaco version 5.1 for contouring and planning using the Monte Carlo dose calculation algorithm. While the plan for TVI was prepared by preserving the lungs and lenses, the plan was prepared for TKI by preserving the brain, eyes, oral cavity, lungs, heart, kidneys, liver, spleen, stomach, bladder, rectum and intestines, and the prepared plans were compared dosimetrically. Quality assurance for VMAT-TV I and VMAT-TKI plans was performed using the Octavius 4D phantom. Dosage accuracy between the planned and delivered dose was evaluated using gamma index analysis with 3 mm and 3% criteria in all 3 planes. Dose calculation and distribution between junctions of isocenters were confirmed.

As a result of this study, when the measurement results for both plans and the results obtained in the treatment planning system are compared with TKI, TVI, it is observed that there is a decrease in OAR doses, and the mean right and left lung doses are approximately 20% and 28% less, respectively. As lung toxicity is the main limiting factor for TVI, this reduction may further improve quality of life and allow higher doses when clinically necessary. As a result of these studies, the mean PTV  $\gamma$  index was observed to be less than 4% for the 3-3% mm analysis, and very precise dose distributions were observed between the planned and administered doses.

**Keywords:** Volumetric arc therapy (VMAT), Total body irradiation (TBI), Total marrow irradiation (TMI)

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm vücut ışınlaması (TVI), hematolojik maligniteler için önemli bir radyoterapi tedavisidir ve kemik iliği transplantasyonu ya da periferik kan kök hücre transplantasyonunda, hazırlık rejimi olarak kemoterapiyle beraber uygulanmaktadır. TVI, malign hücrelerin yok edilmesinde sitotoksik bir ajan gibi davranır ve hastanın bağışıklık sistemini baskılar. Ayrıca donör kemik iliğinin reddedilmesini önlemek için kullanılmaktadır. TVI genellikle üç gün boyunca, en az 6 saat arayla, günde 2 fraksiyonda, toplam 12 Gy olarak verilmektedir. Bu program, akciğer gibi dokuların radyasyon hasarını onarmasına izin verirken, malign hücrelerin apoptoza gitme olasılığını artırmaktadır. TVI, aplastik anemi,  $\beta$ -Talasemi, kronik miyeloid lösemi, akut miyeloid ve lenfoblastik lösemiler, Hodgkin olmayan lenfoma, nöroblastom ve Ewing sarkomu ve pediatrik sarkomların tedavisinde kullanılmaktadır (Aydogan ve ark., 2006 ve Tas ve ark., 2018).

Konvansiyonel TVI için en sık önerilen metotlar; paralel-karşı lateral ışınlama ve hastanın TVI standı adı verilen TVI immobilizasyon cihazına yerleştirildiği, 45° kolimatör, 40x40 cm geniş alan ve daha düzgün radyasyon dozu dağılımı için  $\geq 4$  metrelik genişletilmiş yüzey mesafesi (altı altı) kaynağı kullanan anterior-posterior/posterior-anterior (AP-PA) teknikleridir. Cilt dozunu artırmak için ışın spoiler kullanılırken, Akciğerler ve böbrekler gibi kritik organ dozlarını sınırlamak amacıyla da, özel kurşun bloklardan yararlanılmaktadır.

Son zamanlarda hematopoietik dokuları hedefleyerek, çevredeki sağlıklı dokulara uygulanan dozu en aza indirmek amacıyla, TVI için volümetrik ark tekniği kullanılmaya başlanmıştır. Bu gelişmeler sayesinde TVI'ya alternatif tedavi olarak tüm kemik ilik ışınlama (TKI) tedavisi araştırılmaya başlanmıştır. Geleneksel veya modern TVI'nın aksine, TKI'da hedef hacim, tüm iskelet sistemi olduğunda riskli organ veya dokuların daha iyi korunduğu gözlenmiştir. Akut ve kronik toksisiteyi azaltma, tedavi süresini kısaltma ve hasta konforunu artırma potansiyeline sahiptir.

Volümetrik ark tedavisi (VMAT), hasta etrafında tek bir ark dönüşünde IMRT tedavisini optimize etmek ve uygulamak için özelleştirilmiş algoritmalar kullanan bir tekniktir. Bazı karmaşık durumlarda, daha iyi doz dağılımları elde etmek için birden fazla ark kullanılmaktadır. Gantri dönüşü sırasında, çok yapraklı kolimatörler (ÇYK) tarafından tanımlanan ışın açıklığının şekli modüle edilmekte, ayrıca doz hızı ve ark dönüş hızı optimize edilebilmektedir (Aydoğan ve ark., 2011; Surucu ve ark., 2012 ve Symons ve ark., 2018).

TVI ve TKI gibi karmaşık tedavi planlamalarında, vücut kalınlığının geniş olması, farklı doku yoğunluklarının tedavi alanı üzerindeki varyasyonu, uzun tedavi süresinde oluşabilecek hasta hareketleri gibi faktörler ve konturundaki düzensizlikler gibi parametrelere bağlı olarak doz homojenitesinin kontrol edilmesi gerekmektedir. Uluslararası protokollerde TVI için in vivo dozimetre veya doz hesaplamaları yapılması önerilmektedir (Briot ve ark., 1990).

Bu çalışmada amaç; VMAT-TVİ ve VMAT-TKI'deki hedef hacim ve RAO'lari dozimetrik olarak karşılaştırmak, 2D-Array ile tedavi planlama sisteminin kalite kontrolünü yaparak, uygulanan ve ölçülen değerler arasında homojenliği araştırmaktır.

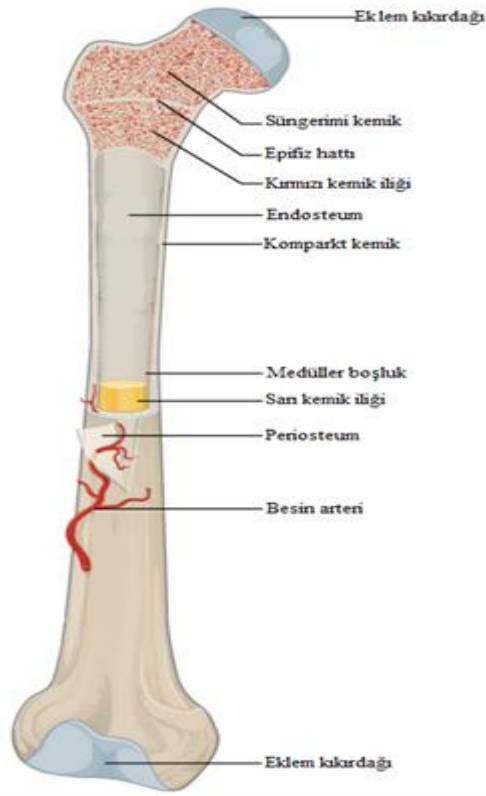
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hematopoez ve Kemik İliği

Hematopoez, fetus yaşamının ilk birkaç haftasında yolk kesesi boyunca meydana gelmektedir. Altı haftadan yedi aya kadar karaciğer ve dalak, kan üreten organlardır. Gebeliğin sonlarına doğru, kemik iliği hematopoezin en önemli yeri haline gelmekte ve doğumdan birkaç hafta sonra yeni kan hücrelerinin tek kaynağı olmaktadır. Bu nedenle, kan oluşumunun daha fazla tartışılması, önce kemiklerin tartışılmasını gerektirmektedir (Hoffbrand ve Moss, 2011).

Yetişkin bir insan iskeletinde 206 kemik bulunmaktadır. Kemik dokusu, yoğun, katı ve çoğu kemiğin dış kısmını oluşturan kortikal kemik veya kemiklerin içinden geçen trabeküler kemik (süngerimsi kemik olarak da bilinir) olarak sınıflandırılabilir. Yetişkin insan kemiğinin yaklaşık %80'i kortikaldir. Ancak kortikalin trabeküler kemiğe oranı vücuttaki bireysel kemikler içinde büyük ölçüde değişmektedir (Clarke, 2008 ve Standring, 2021).

Çoğu kemikte iç boşluklar bulunur ve bunlar genellikle daha yumuşak bir doku olan kemik iliği ile doludur (Betts ve ark., 2017 ve Standring, 2021). İki tür kemik iliği bulunmaktadır. Bunlar: Enerji kaynağı olarak işlev görebilecek yağ dokusu içeren sarı kemik iliği ve hematopoezin gerçekleştiği kırmızı kemik iliğidir. Kemik iliği, hematopietik kök hücre bölünmesi, kendini yenilemesi ve farklılaşması için uygun bir mikro ortam sağlamaktadır. Buna göre, kemikler kan oluşumunun düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır (Taichman, 2005). Kırmızı kemik iliğinde kan hücreleri oluşmaktadır.

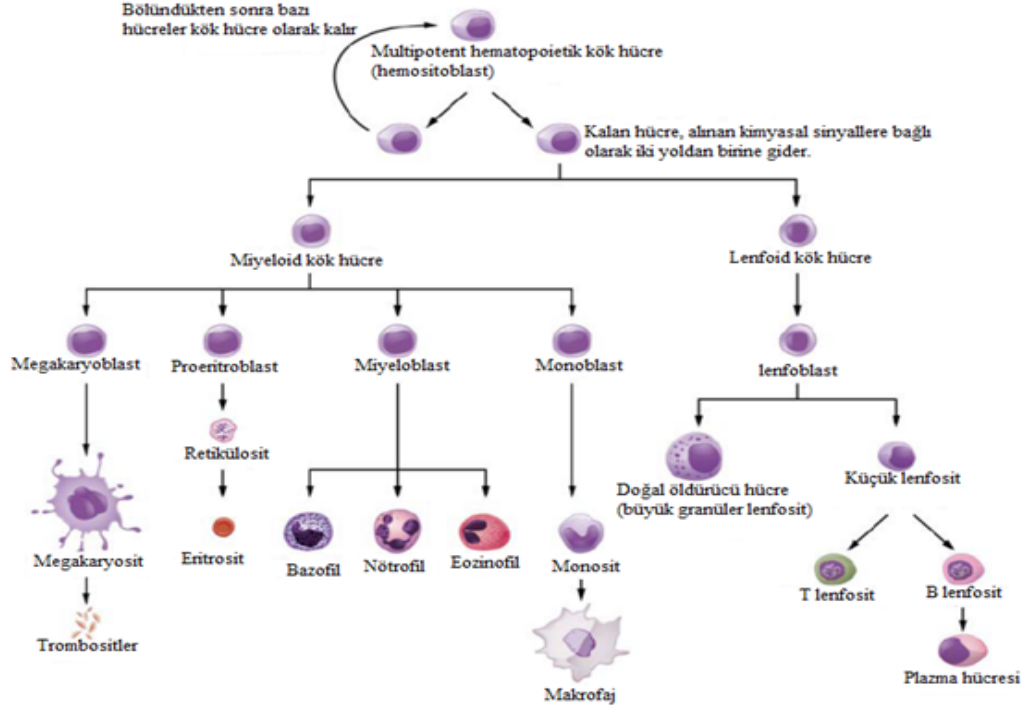


Şekil 2.1. İnsan vücudundaki tipik bir uzun kemiğin diyagramı (Betts ve ark., 2017)

Bebeklerde, vücuttaki hemen hemen tüm kemikler kan üreten kırmızı ilik bölgeleri içermektedir. Ancak yaşın ilerlemesiyle birlikte bu bölgelerin yerini yavaş yavaş sarı ilik bölgeleri almaktadır. Yetişkinlerde, hematopoietik ilik sadece merkezi iskelette, femur ve humerusun proksimal uçlarında (yani, vücudun merkezine daha yakın olan uçlar) bulunur ve bu bölgeler bile sadece yaklaşık %50 kırmızı ilikten oluşmaktadır. Kemik iliğinin, kemik kanserleri tarafından tahrip edilmesi gibi olağanüstü durumlarda, dalak ve karaciğer, ekstramedüller hematopoez yoluyla kan hücrelerini doğumdan sonra yeniden oluşturabilir (Betts ve ark., 2017 ve Hoffbrand ve Moss, 2011).

Kemik iliği hücre popülasyonunda, kabaca 20 milyon çekirdekli hücrede olmak üzere nispeten az sayıda hematopoietik kök hücre bulunmaktadır. Ancak her hematopoietik kök hücre, yirmi bölünmeden sonra bir milyon olgun kan hücresi üretme yeteneğine sahiptir. Her bölünmeden sonra ortaya çıkacak kan hücresi türleri, her bir hematopoietik kök hücre tarafından hücre ortamdan alınan hücre dışı sinyaller ve büyüme faktörlerinin karmaşık etkileşimine bağlıdır (Hoffbrand ve Moss, 2011). Her hematopoietik kök hücre bölünmesi, Şekil 2.2'de gösterildiği gibi daha da

farklılaşan bir miyeloid kök hücre veya bir lenfoid kök hücreye yol açmaktadır. Sol taraftaki kan hücreleri miyeloid ve sağ taraftaki lenfoid kök hücrelerdir (Betts ve ark., 2017)



Şekil 2.2. Bir hematopoietik kök hücrenin asimetrik bölünmesiyle başlayan hiyerarşik sırada gösterilen farklı kan hücre türleri (Betts ve ark., 2017)

## 2.2. Kan Hücreleri

Ortalama bir yetişkinde kan, vücut kütleinin yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır. Kan sıvısı, kan plazması ve kan hücreleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kan sıvısının içerisinde bulunan bileşenler %90 su, kalan %10 ise katı maddelerdir. %10' luk kısmın, %8'ini proteinler, %2 kısmını da diğer çözülmüş maddelerden oluşturmaktadır. Kan hücrelerinin %94 ila %96'lık kısmını eritrositler (kırmızı kan hücreleri), % 0,1 ila 0,2'lik kısmını lökositler (beyaz kan hücreleri) ve %4 ila %6'lık kısmı ise trombositlerden oluşmaktadır.

Trombositler, yaklaşık 10 günlük ömre sahiptir. Hasarlı dokunun iyileşmesini ve kanın pıhtılaşmasını sağlamaktadır. Eritrositler, hücre çekirdeği içermezler ve

yaklaşık ömürleri 120 gündür. Vücuttaki oksijen taşıyıcı protein olan hemoglobin ile dolu, kan hücreleridir.

Lökositler, vücudun bağışıklık sisteminde görev yapan kan hücreleridir. Birçok lökosit türü mevcuttur. Eozinofiller, nötrofiller ve bazofiller topluca granülositler olarak adlandırılmaktadır. Granülositler ve monositler, bir miyeloid soyunudandır. Öte yandan lenfositler, öncü lenfoid kök hücrenin kemik iliğinde (B hücreleri) veya timus bezinde (T hücreleri) olgunlaşmasına bağlı olarak B lenfositleri veya T lenfositleri olarak adlandırılırlar. Kırmızı kan hücreleri ve trombositler damar içinde hapsedilirken, lökositler ise dokulara ulaşmak için dolaşım sistemini terk edebilirler. Lenfositler, daha sonra dolaşıma geri dönebilen tek kan hücreleridir. (Betts ve ark., 2017 ve Standring, 2021).

### **2.3. Kemik İliği Nakli**

Hematolojik maligniteleri olan bazı hastalar için, kemik iliği nakli iyi bir tedavi seçeneğidir. Nakil, kemik iliği ya da periferik kandan elde edilen hematopoetik kök hücrelerin toplanması ve hastaya infüzyon yoluyla verilmesidir. Hematopoetik kök hücre nakli ya da hematopoetik kök hücre, verici tiplerine göre üçe ayrılmaktadır. Bir vericiden ya da donörden alınarak hastaya verilmesine allogeneik kök hücre nakli, tek yumurta ikizlerinden alınarak hastaya verilmesine singeneik kök hücre nakli ve hastanın kendisinden toplanan ve tedaviden sonra yeniden hastaya verilenlere ise otolog kök hücre nakli denir. Kemoterapinin ilk günlerinde, kemik iliğine uygulanabilen biyolojik doz sınırı, hastaya verilebilecek kemoterapi miktarında sınırlayıcı faktördür. Kemik iliği nakli, kemoterapi veya radyasyon doz sınırını etkili bir şekilde yükseltmekte ve kurtarma tedavisi olarak da uygulanmaktadır.

Kemik iliği nakli yapılacak hastalarda nakil öncesi yüksek doz kemoterapi ve radyasyon tedavisi uygulanmaktadır. Burada amaç, sağlıklı kök hücreleri yok etmek için şartlandırma rejimini uygulamaktır. TVI rejimleri, önceki tedavilerde kemoterapiye dirençli, hastalığı nüksetmiş ya da kemoterapiden korunması gereken özel grup hastalar (mesela; testis veya merkezi sinir sistemi) için bir seçenek olabilir. Başlangıçta graft-versus-host hastalığını (GvHD) önlemek için bağışıklık sistemini baskılayan immüsüpresif ilaçlar uzun süre kullanılmaktaydı. Otolog nakilde ise, nüks

oranları daha yüksek olsa da GvHD riski yoktur (Mukherjee, 2010 ve Sorrow ve ark., 2011).

"Kemik iliği nakli" ve "kök hücre nakli" terimleri halk tarafından aynı manada kullanılmaktadır. Kemik iliği nakilleri, başlangıçta özel iğneler kullanılarak kemik içine girilip kemik iliği toplamak suretiyle yapılmaktadır. Yeni teknolojide ise "periferik kan kök hücre nakli" olarak adlandırılan kan dolaşımından toplanan sağlıklı kök hücrelerinin hasarlı kök hücrelerle yer değiştirmesi suretiyle yapılmaktadır. Burada kemik iliği nakli ile kök hücre nakli arasındaki tek fark, toplanan kök hücrelerin kaynağıdır. Periferik kan nakli veya kemik iliği nakli hastasını kapsayan, genel sağkalım ve ölüm oranı, hastalısız sağkalımda iyileşme, nükste azalma ve hematolojik malignite tedavisi için artan GvHD'ye sahiptir (Hematologic Oncology Cancer Types and Programs, 2018 ve Zhang ve ark., 2012).

#### **2.4. Radyoterapi**

X-ışınları, 1895 yılında vakum altında crookes tüpünden katot ışınları üzerinde çalışılırken keşfedilmiştir. Röntgenin keşfi, tıp bilimi ve sağlık alanında bir devrim niteliğindedir. Bu buluştan üç ay sonra Becquerel doğal uranyum kristalleri üzerinde deneyler yaparken radyoaktiviteyi keşfetmiş ve fotoğraf tabakasında iz bırakan bilinmeyen bir ışının yayımlandığını bildirmiştir. 1898 yılında ise Curie'ler laboratuvar çalışması sonucunda radyumu elde etmiştir. X-ışınlarının keşfinin üzerinden bir yıl geçmeden 1896'da Grubbe, nüksetmiş meme kanserli bir hasta üzerinde ilk x-ışını tedavisini uyguladığını bildirmiş, takiben cilt lezyonlarında, nazofarenks ve mide kanserlerinde x-ışınları ile tedavi denemeleri radyoterapinin temellerini oluşturmuştur (Hall ve Giaccia, 2006).

1913'te geliştirilen Coolidge x-ışını tüpleri ile süperfisyel (yüzeysel) ve orthovoltaj (derin) tedavileri yaygın olarak uygulanmaya başlanmış ve 1920'lerde radyum teleterai cihazı geliştirilmiştir. Eksternal radyoterapi uygulamasında, kilovoltaj x-ışınlarının kullanımının, tümöre daha fazla nüfuz edebildiği ve derin yerleşimli tümör tedavisinde daha başarılı olduğu gözlemlenmiştir. İkinci Dünya savaşı sonrası radyobiyoloji hızla gelişmeye başlamış, fraksiyone radyoterapi ve izoefektif eğriler gelişmiştir. X-ışını cihazı olan Betatron 1940, ilk Co-60 cihazı 1951

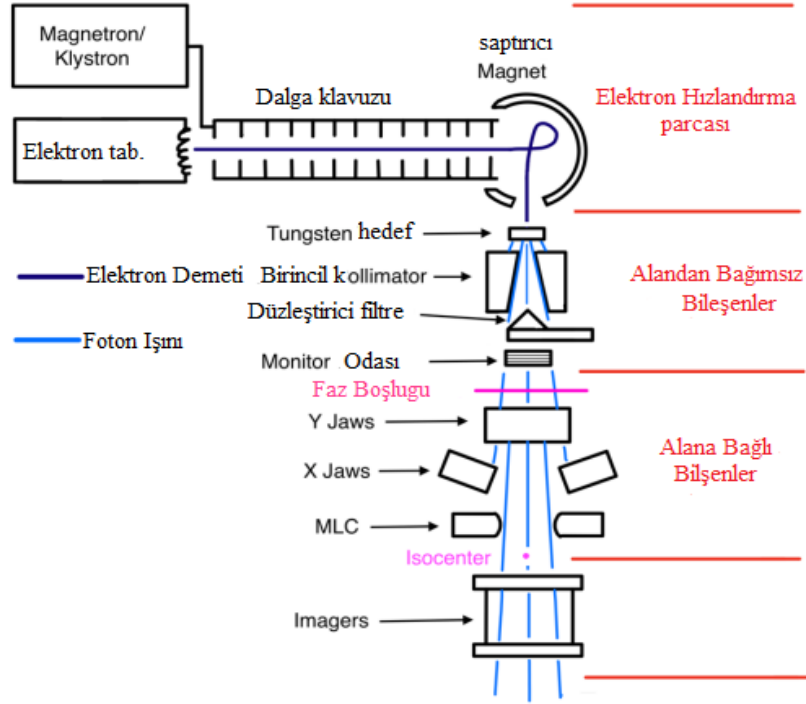
yılında üretilmiştir. İlk lineer hızlandırıcıları ise 1953 yılında Londra Hammersmit Hastanesi'nde kurulmuştur (Khan, 2014).

Günümüzde kalp damar hastalıkları sayısında meydana gelen artışın ardından ikinci sırada, kanser hastalığı sayısında ki artış gelmektedir. Bununla birlikte görüntüleme ve tarama yöntemlerindeki gelişmeler, risk altındaki kişilerde erken tanı olanağı sağlamıştır. Kanser hastalığında, tedavi olanaklarının gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapinin de birlikte kullanılmasıyla daha başarılı tedaviler gerçekleştirilmektedir. Radyoterapi lokal ve bölgesel kontrolü artırırken, sistemik bir tedavi olan kemoterapi ile metastazlar üzerinde etkili olmaktadır. Metastazsız hastalarda ise sağkalım ve kür oranları mültidisipliner yaklaşım sayesinde iyileşmektedir. Radyoterapide yeni cihazlar ve tedavi planlamasındaki gelişmeler uygulamalardaki hassasiyeti arttırmış, risk altındaki organ ve dokulara daha az doz verilirken, tümöre ve yineleme riski olan bölgeye daha yüksek doz verilebilir hale gelmiştir (Kunter, 2011).

## **2.5. Lineer Hızlandırıcılar**

Gelişimin gerçekleştiği bu 70 yıllık dönemde, tıbbi lineerin dört ana bileşeni olduğu söylenebilir. Bunlar: Elektron hızlandırıcı kısım, tedavi alanından bağımsız kısım, alana bağlı kısım ve önemli aksesuarlardır.

İlk bileşen grubu olan elektron hızlandırıcı kısım, tüm lineer hızlandırıcılar için ortak bir kavramdır. Elektron darbeleri ilk olarak düşük enerjili serbest elektronlar üreten elektron tabancasından (sıcak katot filaman ve negatif voltaj darbeleri) üretilmektedir. Bu elektronlar, daha sonra radyo frekansı dalga boyunun rezonans boşluğuna enjekte edilmektedir. Dalga boyu genellikle, bakır diskler veya diyaframlarla bölünmüş iç alana sahip, yüksek oranda içi boşaltılmış bakır borudur. Magnetron veya klystron ile güçlendirilen mikrodalga frekansı, dalga boyunun yapısına bağlı olarak ilerleyen ya da duran dalgalar olarak, dalga boyunun rezonans boşluğuna iletilmektedir. Rezonans boşluğu boyunca, elektron demetleri çıkış penceresine doğru yüksek enerji seviyelerine (tipik olarak lineer için 4 -25 MeV) hızlandırılmaktadır. Dalga boyunun uzunluğundan dolayı, hızlandırılmış elektron akımı, doğrudan hastaya doğru yönelmemekte, yön değiştirmek için bükme mıknatısına ihtiyaç duymaktadır. 270° bükülme, genellikle en düşük dağılıma sahip olması için tercih edilmektedir.



Şekil 2.3. Foton ışını için linear yapı bileşenlerinin şematik gösterimi (Mayles ve ark., 2007)

Hızlanan kısımdan çıkan elektronlar 2 ila 3 mm çapında, Gauss dağılımlı, düşük diverjanslı, dar kalem demeti şeklinde, linear karakteristik bileşenlerine doğru hareket etmektedir. Foton ışını oluşturmak için, elektronlar bir tungsten hedefe doğru hızlandırılır ve bombalanır, enerjilerini bremsstrahlung (frekanslama radyasyonu) yoluyla fotonlara dönüştürür. Tungsten alaşımından yapılmış sabit bir birincil kolimatör, foton ışınının maksimum boyutunu ve sapmasını sınırlamak için hedefi yakından takip eder (hedeften 100 cm uzaklıkta genellikle 40 cm'ye 40 cm kare alan). Gerektiğinde, bir parça kalın kurşun veya tungsten, konik şekilli düzleştirme filtresi ve tepe noktalı ileri ışını düzgün dağıtılmış ve düzleştirilmiş ışın haline getirmek için birincil kolimatörün altındaki foton ışını kesebilir. Elektron ışını iletimi durumunda, tungsten, hedef alanın dışına taşınır ve döner karusel üzerine birlikte monte edilmiş düzleştirici filtre konumuna bir parça ince kurşun saçılma folyosu yerleştirilir. Küçük bir ampul ve yansıtıcı ayna, ışınlama alanı konumlarını taklit eden bir ışık alanı oluşturmak için karusele takılan diğer bir bileşendir. Paralel plakalı iyon odaları, doğru doz dağılımını izlemek ve sağlamak için karuselin altına yerleştirilmiştir. Bu

bileşenler, yalnızca ışın tipi ve enerjisi ile ilgili oldukları için, tedavi sırasında sabitlendiği alanından bağımsız bölümlere ayrılmaktadır.

Işını takip ederek, belirli işlemler sırasında sürekli olarak hareket edebilen alana bağlı, bileşenler bulunmaktadır. Bu bileşenler aynı zamanda ışın kolimatörleri olarak da adlandırılmakta, çünkü tedavi alanlarındaki hassas, düzensiz şekilli ışınlama alanlarını tanımlamaktadır. Işın kolimatörleri, genellikle çapraz yönlerde iki çift jaw içermekte, bunlar düşük ışın iletimli (%1-%5'ten daha az) daha küçük dikdörtgen alanları sınırlamak için, kalın tungsten bloklardır. Jawlara ek olarak, çok yapraklı kolimatörler (ÇYK) olarak adlandırılan ışın yönü boyunca, kalın, ancak ışın boyunca çok ince olan birçok tungsten alaşım "yaprakları" olan başka bir kolimatör türü daha vardır. ÇYK'deki her yaprak, tedavi sırasında belirli pozisyonlara hareket edebilir ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) için düzensiz ışın alanı şekli oluşturabilir. Alandan bağımsız ve bağımlı parçalar da, lineer gantry kafası olarak adlandırılmaktadır. Gantry başlığı, 360°'lik ışını iletebilmek için hedefin 100 cm altındaki bir nokta etrafında dönebilir. Dönme merkez noktasına izomerkez denir.

Lineer hızlandırıcılarda belirli bir tedavi için kullanılabilen veya kullanılmayan birçok aksesuar bulunmaktadır. Gantry kafasının alt kapağının dışında, fiziksel wedge, bloklar ve eklenecek elektron kompensatörleri için yuvalar hazırlanmıştır. Elektronik Gantry Görüntü Cihazları ve Yerleşik Görüntüleme cihazları, Görüntü Rehberliğinde Radyoterapisinde (IGRT) hastaların konumlandırılması ve hizalanması için Lineer Hızlandırıcılara bağlanır. Bazı tedavilerde, hastaların solunum düzenini izleyerek ışın kullanılabilirliğini kontrol etmek için bir kızılötesi ışık geçiş sistemi de kullanılmaktadır.

Lineer hızlandırıcılar farklı enerjilerde foton veya elektron üreten cihazlardır. Bu cihazlar, genellikle 4-23 MV aralığında foton ve 5-21 MeV enerji aralığında elektron üretmektedir. Yüksek enerjili elektron ışınları, derinlik doz eğrileri, başlangıçta derinin korunması ve ardından birkaç santimetrelik tek tip doz (enerjiye bağlı olarak) ve ardından dozda hızlı bir düşüş ile karakterize edilmektedir. Lineer hızlandırıcılardan gelen elektron ışınları, yaklaşık 70 mm derinliğe kadar olan tümörlerin tedavisi için faydalıdır, ancak daha derin yerleşimli tümörler için foton ışınlarının kullanılması daha iyidir (Mayles ve ark., 2007).

## **2.6. Radyoterapi Teknikleri**

### **2.6.1. Konvansiyonel Radyoterapi**

Konvansiyonel radyoterapi, tek veya karşılıklı alanların, iki boyutlu doz dağılımını kullanarak, kompensatörler ve basit bloklar ile hastaya uygulandığı tedavi tekniğidir. Tek alanlara, kemik metastazları için, %50'lik izodoz sınırı tanımlanır. Bu uygulamada basit set-up alınıp geometrik hatalarda azalma sağlanarak belirlenen hedef volüme istenilen doz verilebilirken, kritik organ ve dokuların fazla doz alması önlenmemektedir (Benveniste ve ark., 2019).

Homojen bir doz dağılımı, ışın enerjisi ile hastanın kalınlığına bağlıdır. Işın enerjisi azaldıkça ya da hasta kalınlığı arttıkça merkezi eksendeki maksimum doz, merkezi bölgeden çok, cilt ve cilde yakın bölgelerde oluşur.

Bilgisayar ve görüntüleme teknolojilerindeki yenilikler, radyoterapi tedavi planlama sistemlerinde daha kompleks uygulamaları mümkün kılmıştır. Bu gelişmelerin sonucunda elle hesaplama gerektiren ya da iki boyutlu x-ışınları görüntüleri kullanılan konvansiyonel tedaviler, üç boyutlu BT görüntüleri ile bilgisayar algoritmalarının kullanıldığı kompleks tedavilere dönüşmüştür (Bucci ve ark., 2005).

### **2.6.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi**

Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT), hedef hacme maksimum dozu verirken riskli organları minimum dozda tutmak için manyetik rezonans görüntüleme (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve BT ile elde edilen 3 boyutlu anatomik bilgileri kullanmaktadır. Konformal doz dağılımı, hedef hacmin kontrol olasılığının artırılması veya doku komplikasyon olasılığının minimuma indirilmesi gibi klinik hedefleri içermektedir.

Bu tedavide, ışın demetleri hedef hacme göre şekillenerek belirli açılarda uygulanmaktadır. Verilen ışın, koruma blokları ve çok yapraklı kolumatorler kullanılarak şekillenmektedirler (Li ve ark., 2003).

3BKRT, optimum doz dağılımını sağlamasına rağmen, hedef hacme ulaşmasında birçok engelle karşılaşmaktadır. Bunlar tümörün boyutu ile riskli organlara ve

dokulara yakınlığıdır. Görüntüleme tekniklerinde ilerlemelere rağmen, karmaşık yapıdaki tümör hacimlerinin sağlıklı dokulara yakınlıkları sebebiyle, tümörlerin tedavisinde farklı teknikler geliştirilmiştir (Dearnaley ve ark., 1999).

### **2.6.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)**

3B-KRT'den farklı olarak Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART); konkav şeklindeki hedef hacme istenilen doz dağılımını elde etmek ve farklı yoğunluklar oluşturmak için kendi içerisinde küçük demetlere ya da segmentlere bölünmektedir. Böylece hedef hacimlerin istenen dozu alması sağlanırken, çevre dokular korunmaktadır. Çok yapraklı kolumatorler sayesinde hedef hacim ışınlanırken, riskli organ ve dokulara maksimum korunum sağlanmaktadır (Bortfeld, 2006).

3BKRT'de planlar hastaya uygun tedavi planları elde edilinceye kadar planlayıcının, MU, demet yönü, sayısı, yaprakların pozisyonu gibi parametreleri elle değiştirerek geliştirdiği, ileri planlama tekniklerini kullanarak yapmaktadır. Doz dağılımı istenen uygunlukta ise tedaviye başlanır, değilse parametreler yeniden oluşturularak uygun doz dağılımı sağlanmaktadır (Leibel ve ark., 1991).

Buna karşılık YART'de ters planlama tekniği kullanılmaktadır. Hedef hacmin alacağı doz değeri, riskli organ veya dokulardaki doz sınırı belirlenir ve hesaplama programı sayesinde otomatik olarak yapılır. Bu yöntem ışını şekillendirmekle kalmayıp aynı zamanda sağlıklı dokuların doz miktarını minimumda tutmakta ve hedef hacme maksimum dozu verecek şekilde doz dağılımını oluşturmaktadır (Mundt ve Roeske, 2005 ve Ting, 2005).

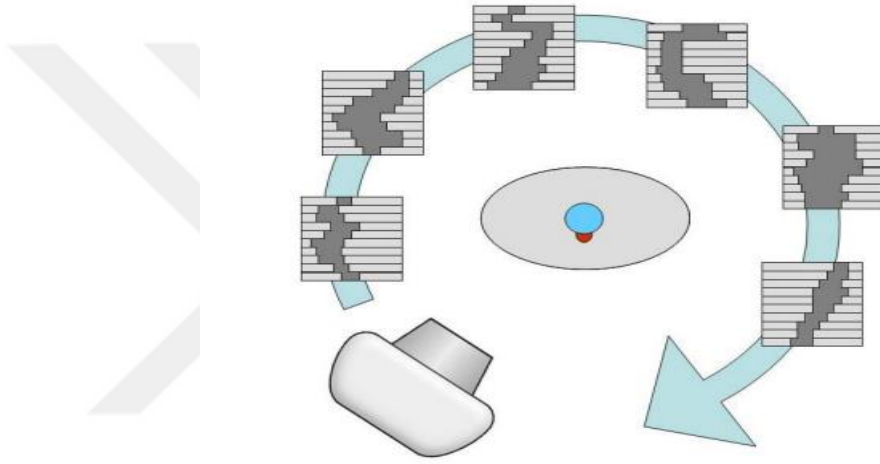
Statik YART ve dinamik YART olmak üzere iki farklı katogride uygulanabilmektedir. İki tekniğin arasındaki temel fark ise, standart YART; radyasyonu sabit bir noktadan iletir bir sonraki hacme geçene kadar ışınlama yapmaz iken, rotasyonel YART; set-up süresince ışınlama, hasta etrafında devam etmektedir (Wang ve ark., 2008).

### **2.6.4. Volümetrik Arc Terapi (VMAT)**

Volümetrik Arc tekniğini Üç Boyutlu Konformal ve Yoğunluk Ayarlı tedavi yöntemlerinden ayıran en önemli özellik, değişken doz hızına sahip olmasıdır. VMAT

tedavi tekniğinde, gantri hasta etrafında tekli, parçalı ya da çoklu ark açılarıyla sürekli döndüğünde doz hızı, ışının şekli ve dönüş hızı gibi üç ana parametre sürekli olarak değişim halindedir (Otto, 2008 ve Teoh ve ark., 2011).

Her bir ark ışınlama sırasında dinamik olarak hareket eden ÇYK sayesinde çok sayıda segment içermektedir. Çoklu açılarda radyasyon dozu verebildiği için YART tekniğine göre daha fazla çözüm üretebilme imkânına sahiptir. Buda hedef hacme konformal ve homojen bir doz sağlarken kritik organları ya da dokuları daha iyi koruyabilmektedir (Palma ve ark., 2008).



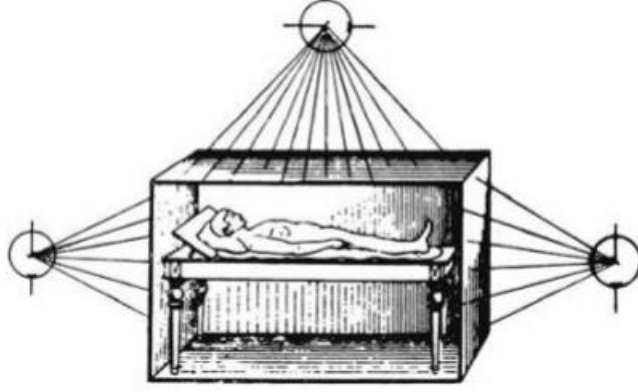
Şekil 2.4. VMAT tedavi şekli (Palma ve ark., 2008)

## 2.7. Tüm Vücut Işınlaması (TVI)

### 2.7.1. Tarihsel Gelişimi

Tüm vücut ışınlaması (TVI), geçtiğimiz yüzyılda benign ve malign gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılan, radyoterapi tekniğidir (Dessauer, 1905 ve Dessauer, 1907). Malign hücreleri yok etmek ya da hastanın bağışıklık sistemini baskılamak amacıyla kullanılan TVI, hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) önemli bir kısmını oluşturmaktadır. 1895'te Wilhelm Roentgen'in "x ışını"nı ve 1902'de Marie Curie'nin radyoaktivite keşiflerinden sadece on yıl sonra, Alman biyofizik mühendisi Friedrich J. Dessauer tüm vücuda homojen ışınlaması olan "yeni radyoterapi tekniği"ni tanımlamıştır. 1905'te yayınladığı tekniği açıklayan ilk raporunda, supin pozisyonundaki hastaya eşzamanlı üç düşük voltajlı röntgen ışını kullanılması fikrini

önermiştir (Şekil 2.2 ve Şekil 2.5). Macar tıp profesörü olan Aladar Elfer, üç lösemi hastasının kafatasını koruyarak kullandığı TVI tekniğine ilişkin araştırmasını yayınlamıştır (Elfer, 1907). Tekniğin kullanımına ilişkin bilgiler yetersiz olsa da bazı araştırmacılar hematolojik tedavilerde bu uygulamanın kısıtlı olduğu söylemektedirler (del Regato, 1974).



**Şekil 2.5.** 1905'te Dessauer tarafından önerilen tüm vücut ışınlama tekniğini gösteren diyagram

Avrupa’da hematopoetik, lenfoid ve malign tümörlerin tedavisinde kullanılan Teschendorf metodu olarak adlandırılan başarılı TVI tekniği, Birleşik Devletlerde kullanılan TVI tekniğinin gelişimine yardımcı olmuştur (Teschendorf, 1927). Arthur C. Heublein, Giacchino Failla ile Kuzey Amerika’da New York Memorial Hastanesi’nde ilk TVI tekniğinin gelişmesini sağlamışlardır ve adını Heublein terapi olarak tanımlamışlardır. Dört hastanın tedavisine özel olarak inşa edilen tedavi odalarında, hastalara 2 mm bakır filtreyle 3 mA’da 185 kV x-ray ışınları kullanılarak, uzun bir mesafeden (5 ila 7 metre) 1 ila 2 hafta boyunca günde ortalama 20 saat aynı anda, saatte 0.7 röntgen (R)/saat doz hızıyla radyasyon uygulanmıştır. Burada hedef % 25 eritma dozu vermektir (750R) (Medinger ve ark., 1942 ve Sluys, 1930).

Heublein’nin ilk raporunun en önemli yanı tedavi süresince hiç hematopoetik zehirlenme kaydedilmemiş olmasıdır. Ancak tedavi olan on iki lenfoma ve lösemi hastasından yedisi, sekiz metastatik meme, melanom ve böbrek kanserli hastadan ikisi TVI tedaviden sonra bir miktar iyileşme gözlenmiştir (Craver ve ark., 1934 ve Heublein, 1932). Daha sonraki raporda, Memorial Hastanesi’nde 1931 ve 1940 yılları arasında TVI ile tedavi edilen 270 kanser hastasıyla yapılan çalışmada tekniğin

karsinomlu veya sarkomalı hastalara kıyasla hematopoetik ve lenfoid kanser hastalarında daha başarılı olduğu ortaya konmuştur. Araştırmacılar dozların dikkatli bir şekilde ayarlandığında Heublein tekniğinin güvenilir olduğunu vurgulamıştır. Bu noktada 300R'den yüksek maruziyetler önerilmediği gibi 50 ila 100R aralığındaki düşük maruziyetlerde, hematopoetik ve gastrointestinal zehirlenme kaydedilmiştir (Merrill ve ark., 2010 ve Thomas, 1999).

1940'ların başında gerçekleşen II. Dünya Savaşı'nda, Manhattan Projesi olarak bilinen nükleer silahlar geliştirme çalışmaları başlamıştır. Bu çalışmaların bir kısmı, TVI dâhil olmak üzere, iyonlaştırıcı radyasyona karşı verilen biyolojik etkiye yönelik araştırmalara destek olmuştur. Ordunun TVI'na olan ilgisi, mesleki görevler ve savaşlar sırasında insanların radyasyona maruz kalma toleransını anlamaya yardımcı olmak ve biyodozimetrik analizleri geliştirmektir. Manhattan Projesi aracılığı ile benign hastalıkları ve kanser hastalarına koordine edilen çeşitli araştırma çalışmaları başlatılmıştır (Craver, 1947 ve Low-Beer ve Stone, 1948). Buna örnek olarak, M. D. Anderson Kanser Araştırma Hastanesi'nde doz artışı, radyasyon biyolojik doz ölçümü ile bilişsel ve psikomotor fonksiyon çalışmaları yapılmıştır. İlk araştırmada maksimum maruz kalma düzeyinde (200R) tedavi edilen 30 hastanın ayrıntılı raporlarında yan etkilerin bulantı, kusma, kemoterapiden oluştuğu ve bu dozla tedavi edilen TVI hastalarının %10'una müdahalenin gerekli olduğu belirtilmiştir (Miller ve ark., 1957). Baylor Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 250 kV ila 2 MV foton kullanılarak biyolojik dozimetre ve radyoterapinin akut etkilerini incelemek için çalışmalar yapılmıştır. Aynı zamanda Sloan-Kettering Kanser Araştırması Enstitüsü, en az 20 hastanın bulunduğu benzer çalışmalar yapmış, ancak sonuçları hiçbir zaman yayınlanmamıştır (Collins ve Loeffler, 1956). Ordunun Maryland eyaleti Bethesda şehrindeki Deniz Hastanesi'nde de benzer çalışmalar yapılmış olup fraksiyonel TVI ile tedavi edilen radyosensitif hastalıkları olan hastalarda etkisiz olduğu bildirilmiştir (Jama, 1961). ABD Savunma Bakanlığı tarafından desteklenen TVI çalışması Cincinnati Üniversitesi'nde yürütülmüştür. TVI'na da, idrardaki tahmin edilen biyokimyasaların belirlenmesine odaklanılmıştır. Daha sonra, TVI'nın nöropsikiyatrik etkilerine yönelik çalışmalar başlatılmıştır. Sonuç olarak yalnızca Malign tümörlerinin radyasyonuna ilişkin bulgular rapor edilmiştir (Saenger ve ark., 1973). Gelişmiş metastatik radyasyona dirençli malign tümörleri olan ve kemoterapi tedavisi almayan hastalar, açıkça

beklenen bir fayda olmaması durumunda sıklıkla TVI ile tedavi edilmiştir. Bu şekilde TVI ile tedavi edilen hastalar genellikle izinleri olmaksızın araştırma çalışmalarına dâhil edilmişlerdir. Bu uygulamanın etik yönü 1995 yılında ABD Enerji Bakanlığı'nın İnsan Radyasyon Deneyleri Danışma Komitesi tarafından yazılan raporda, insanların radyasyona karşı genel bir rahatsızlık duymasına sebep olmuştur (Thomas, 2001).

TVI sadece malign hastalıklarında kullanılmamış, aynı zamanda solid organ naklinde kritik immünomodülatör olarak kabul edilmiştir. 1959 yılında 450 R'ye kadar maruziyet düzeyinde TVI sonrasında çift yumurta ikizleri arasında başarılı bir böbrek nakli gerçekleştirilmiştir. Aynı yıllarda Fransa'da TVI sonrası başarılı böbrek nakli yapıldığı rapor edilmiştir (Hamburger ve ark., 1962 ve Merrill ve ark., 1960).

TVI'nin tedavi amacının anlaşılmasıyla birlikte, prelinik invivo TVI çalışmaları hızlandırılmış ve malign hastalıkların tedavisinde fayda sağlamak için tedavi protokolleri geliştirilmiştir. 1957'de Nobel ödüllü alan E. Donnall Thomas, tüm vücut ışınlama ya da kemoterapi ardından kemik iliği infüzyonunun kullanıldığını ilk kez belirtmiş ve bir yıldan kısa bir süre sonra 600 R'ye kadar maruz kalma ve ardından kemik iliği transplantasyonu TVI kullanma konusundaki deneyimlerini yayınlamıştır (Thomas ve ark., 1957 ve Thomas ve ark., 1959). Thomas ve ark. (1957) çalışmalarında TVI ile tedavi edilen beş lösemi hastasının kemik iliği naklinden önce kırmızı kan hücreleri, trombositler ve beyaz kan hücrelerinin sayısında azalma meydana geldiğini ve bunun sonucunda ortaya çıkan kanama ve enfeksiyonun zorluğuna dikkat çekmiştir. Raporda ayrıca düşük doz oranları (2 ila 3 günde verilen) yerine, metabolik ve bağışıklık sistemlerinden dolayı daha yüksek doz oranının tercih edildiği de belirtilmiştir. Buna ek olarak 200 R ila 300 R alan hastalar 400 R ila 600 R alan hastalardan daha iyi sonuç vermiştir. Thomas ve ark. (1957) kobalt-60 ( $^{60}\text{Co}$ ) kaynakları kullanarak 22 ila 25 saatte tek fraksiyon halinde 850 R ila 1140 R arasında verdikten sonra İkiz kardeşten yapılan kemik iliği nakli bildirmişlerdir. Araştırmacılar 1000 R TVI'nın, akut radyasyon hastalığa yol açmadığını ve lösemide remisyon sağladığını, ancak hastalığı iyileştirmediğini belirtmişlerdir. TVI sonrası allojenik nakil yapılan lösemi hastasının başarılı bir şekilde tedavi edildiğine dair ilk raporu 1969 yılında yayımlanmıştır. Bu çalışmada toplam 1620 R maruziyete karşı 5.8 R/dk doz hızıyla  $^{60}\text{Co}$  kaynakları kullanılmıştır. Uygun destekleyici bakımla önemli bir akut radyasyon hastalığı kaydedilmemiştir. Ancak hasta, lösemi bulgusu olmaksızın

baskın sitomegalovirüs enfeksiyonundan ölmüştür. Sonraki yıllar içinde kemoterapi ile TVI, eşzamanlı geliştirilmiş ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Lösemi ve aplastik anemi tedavilerinde başarı elde edilmiştir (Buckner ve ark., 1970).

2006 yılında Kan ve İlik Nakli İçin Dünya Çapında Ağ (Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation) tarafından özetlenen verilere göre Hematopoetik kök hücre nakli en sık tedavi edilen hastalıklar arasında (% 54,5) Multipl miyelom [MM], non-Hodgkin lenfoma [NHL] ve Hodgkin lenfoma [HL] hastalıkları ve lösemilerde ise (% 33,8) en sık akut miyeloid lösemi [AML], akut lenfositik lösemi [ALL], miyelodisplastik sendrom [MDS], kronik miyeloid lösemi [KML] ve kronik lenfositik lösemi [KLL] hastalıkları, % 5,8 oranında solid tümörler ve % 5,1 oranında ise malign olmayan bozukluklar yer almaktadır (Gratwohl ve ark., 2010). 2014 yılında Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) Tedavi Kılavuzu allojenik veya olog Hematopoetik kök hücre naklinin klinik durumlara bağlı olarak testis kanseri, AML, MM, MDS, KML, HL ve NHL için bir tedavi seçeneği olabileceğini belirtmiştir. TVI'ya dayalı olan veya olmayan Hematopoetik kök hücre nakli meme kanseri, germ hücreli tümörleri, renal hücreli karsinom, melanom, nöroblastom ve diğer pediatrik kanserler dâhil olmak üzere solid kanserlerin tedavilerinde de ele alınmaktadır (DeVita ve ark., 2008 ve Prasad ve Kurtzberg, 2008).

### **2.7.2. Tüm Vücut Işınlamalarında Doz ve Fraksiyon İlişkileri**

Tümör hücrelerini yok etmek amacıyla radyobiyojik etkenler göz önüne bulundurulduğunda, beş temel unsur ortaya çıkmaktadır. Bunlar; repair, repopülasyon, reoksijenasyon, redistribution ve radyosensitivitedir. Her hücrenin kendini onarma kapasitesi bulunmaktadır. Doku onarımı, radyasyon hasarından 6 ila 12 saat arasında tamamlanır. Hücrenin radyasyona verdiği tepkiler her fazda aynı değildir. Dozun belirli zaman aralıklarında uygulanmasıyla, radyo-dirençli fazda olan hücrelerin radyo-duyarlı faza geçmesi sağlanmakta ve bu şekilde tümörün sağkalımı önlenmektedir. Verilen iki doz arasında geçen sürede, hücrelerin radyo-dirençli fazdan radyo-duyarlı faza geçmesi, yeniden dağılım olarak adlandırılmaktadır. Her tümör ya da sağlıklı dokuların radyo-duyarlılıkları farklıdır (Cosset ve ark., 1994).

Planlanan hedef hacim, tedaviden önce tüm radyobiyojik etkiler göz önüne alındığında, doz, fraksiyonasyon ve zaman ilişkisi belirlenir. Bu kriterler göz önünde

bulundurulduğunda TVI için birçok doz, fraksiyon şeması kullanılır (Joachim Deeg ve ark., 1988 ve Storb ve ark., 1998).

Tüm vücut ışınlamalarında iki temel doz, fraksiyon şeması bulunmaktadır. Bunlar; tek fraksiyonda yüksek doz veya fraksiyone düşük doz ışınlamalardır. Tek fraksiyon ışınlamalarda 6 Gy, 10 Gy ve 12 Gy dozlar tek seferde verilirken, fraksiyone ışınlamalarda; 2 Gy 6 fraksiyon olarak toplam 12 Gy doz, 3,3 Gy 3 fraksiyon toplam 9,9 Gy doz, 3 Gy 4 fraksiyon olarak toplam 12 Gy doz ve 1,65 Gy 8 fraksiyon olarak toplam 13,2 Gy doz gibi farklı doz fraksiyon şemaları kullanılmaktadır. TVI fraksiyone tedavilerde günde iki kez minimum 6 saatlik arayla ışınlama tedavileri yapılmaktadır (Cosset ve ark., 1990).

Tüm vücut ışınlama tedavilerinde genel olarak toplam doz 12 Gy ya da 15 Gy olarak verilmektedir. TVI'da fraksiyone ışınlamaların, tek fraksiyon ışınlamalardan daha az toksite olduğu bilinmektedir (Cosset ve ark., 1990 ve O'Donoghue, 1986). En yaygın TVI doz-fraksiyon şeması ise 6 fraksiyon 2 Gy, günde 2 kez minimum 6 saat arayla, 3 gün boyunca, toplam 12 Gy doz şeklinde verilmektedir.

TVI'da uygulanan doz fraksiyon şemasının etkisi göz önünde bulundurulduğunda, değerlendirilmesi gereken noktalar; lenfoblastik hücrelerin yok edilebilmesi, kemik iliği nakline hazırlamak ve bağışıklık sisteminin baskılanması ve aynı zamanda riskli organların korunabilmesidir (Cosset ve ark., 1990 ve O'Donoghue, 1986). Yapılan çalışmalarda, fraksiyone tedavilerde en az 6 saat arayla günlük ikinci ışınlama gerçekleştiği için, hücrenin siklusta ilerleyip, yeniden dağılımına imkân tanınmaz. Dolayısıyla lenfoblastik hücrelerin sağkalımlarında düşüş, hücrelerin öldürülmesinde artış sağlandığı görülmektedir. Fraksiyone tedavilerde tek fraksiyonlu tedavilere kıyasla tümör hücresinin kendini yenileyebilecek kadar geniş zamanı olmayacaktır, bu da hücrelerin kendisini onarmasına mümkün olmayacak bir etki oluşturmaktadır.

### **2.7.3. Toksisiteler**

TVI tedavisi için toksisiteler hakkında birçok çalışma yapılmıştır. İlk çalışma TVI, kemik iliği naklinden önce ve kemoterapiyle eşzamanlı uygulanmaktadır. Bundan dolayı TVI'nin neden olduğu düşünülen toksisiteler, kısmen veya tamamen diğer eşzamanlı tedavilere atfedilebilir. İkinci olarak TVI hastaları, toksisitelere de

katkıda bulunabilecek mevcut veya önceki hastalıklarından dolayı, TVI tedavisine sebep olan karmaşık bakım planları uygulanmıştır. Üçüncü olarak dünya çapında kullanılan TVI tekniklerinin geniş çeşitliliği, farklı merkezlerden benzer tedavileri alan hastaların karşılaştırılmasını zorlaştırmıştır. Bununla birlikte tutarlılık açısından toksisite bulgularını klinik bazda incelemek, bu çeşitliliğe faydalı olmaya devam etmektedir.

TVI'da, akut etkilerden ziyade kronik toksiteler endişelendirmektedir. 162 hasta üzerinde yapılan çalışmada; TVI tedavisi alan hastalarda görülen akut etkiler takip edilmiş, akciğer dozu; 10 Gy ile sınırlı olan, 6 fraksiyon 12 Gy'lik radyoterapi uygulanan hastalar değerlendirilmiştir (Buchali ve ark., 2000). Hastalarda en sık gözlenen şikâyetler %42,6 bulantı ve %22,8 kusmadır. Gastrointestinal reaksiyonlar azaltmak için profilaktik tedavi yöntemi önerilmektedir. Hastaların %41,4'ünde eritem başta olmak üzere cilt reaksiyonları gözlenmiştir. Kadın hastaların %49,2'sinin, erkek hastaların %28,3'ünün yorgunluk şikâyetleri vardır. TVI akut toksisiteler açısından iyi tolere edebilen bir tedavidir.

Kronik etkilerde en çok akciğer toksitesi gözlenmektedir. İnterstisyel pnömoni, TVI uygulamasından kaynaklı bir risktir ve daha önce açıklandığı gibi çoğu merkez bunu önlemek için akciğer koruma blokları kullanmıştır. Ancak bu uygulamanın, fraksiyone TVI protokolleriyle ilgili bir önlem olup olmadığı konusunda çelişkili kanıtlar vardır (Carruthers ve Wallington, 2004 ve Sampath ve ark., 2005). 6 fraksiyonda 12 Gy'lik bir çalışmada interstisyel pnömoni insidansı, akciğer koruması olmadan %11, akciğer koruması ile %2,3 oranında saptanmıştır (Sampath ve ark., 2005). Akciğer dozunu 9,4 Gy'den fazla alan hastalarda %14,3 ve daha az alan hastalarda %3,8 oranında interstisyel pnömoni gözlenmiştir.

Günde bir kez verilen üç fraksiyon 10 Gy'de akciğer dozu 9,4 Gy ve 9 fraksiyonda 13,5 Gy olan 101 hastayı içeren bir çalışmada, %33 oranında interstisyel pnömoni bildirilmiştir (Kelsey ve ark., 2011 ve Volpe ve ark., 2002). İkinci çalışmada, ciddi akciğer toksisitesi olan hastalarda, nakilden bir yıl sonra sağ kalım oranı %28 ve sağ kalım olmayanların oranı %81'dir. Çalışmalarda ayrıca, allojenik kök hücre nakli olanların daha yüksek ölümcül pulmoner komplikasyon riskine sahip olduğu belirlenmiş ve kemoterapinin bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Yüz yirmi dokuz Pedyatri hastasında yapılan çalışmada, 10,5-14 Gy'lik TVI'nda akciğer dozu

10 Gy'den fazla olmayan ve kemoterapi tedavisi almayan hastalarda kohortta interstisyel pnömoni için %23,3 oranında bir rapor yayınlanmıştır (Abugideiri ve ark., 2016). 12 Gy TVI dozunda, akciğer dozu 11 Gy ya da 12 Gy alan hem pediyatrik hem de yetişkin hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, akciğer dozunun azaltılması, kohortta pnömoni oranını %22,2'den %8,5'e düşürmüştür. 40 pediyatrik hastada, 12 Gy'de %25'e, 11 Gy'de ise %4,2'ye düşüğü gözlenmiştir (Schneider ve ark., 2008).

Böbrekler de TVI sırasında diğeri önemli bir RAO'dur. Bazı merkezler akciğer korumasına ek olarak böbrek koruması da uygulamaktadır. Bir çalışmada, ön-arka, paralel karşıt tekniğinde bu korumaların tasarlanması için hem BT hem de ultrason kullanılmıştır (Craciunescu ve ark., 2010). 92 pediatrik hastada TVI kohortunun tek merkezli çalışmasında, kök hücre naklinden bir yıl sonra böbrek fonksiyon bozukluğu olan sadece bir hasta bulunmuştur. Başlangıçta hastaların %28'inde böbrek fonksiyon bozukluğu görülmesine rağmen sonraki aylarda düzelmiştir (Gerstein ve ark., 2009). Bu çalışmada, böbrek fonksiyon bozukluğu öyküsü olan hastalar için böbrek dozu 10 Gy ile sınırlanmış ve hastalara 11,1 Gy veya 12 Gy tedavi planı uygulanmıştır. Bir meta-analiz çalışmasında, yetişkin popülasyonlar için, yalnızca böbrek doz-yanıt fonksiyonunun olduğunu, ancak pediatrik popülasyonlar için benzer bir yanıtın olmadığı öne sürülmüştür (Cheng ve ark., 2008). Başka bir meta-analiz çalışmasında, renal toksisiteler için, biyolojik olarak hastalarda 16 Gy dozdan sonra nefropatinin olmadığı görülmüştür. Bu doz, gözden geçirilen çalışmalarda hastaların yaşı olmasa da, 6 fraksiyon şemasında standart 12 Gy'in 21,2 Gy olan biyolojik dozdan daha düşük olduğunu gösterecektir (Kal ve van Kempen-Harteveld, 2006).

TVI tedavileri sonrasında katarakt görüldüğü saptanmıştır. Bazı merkezler de bu riski önlemek için hastalara göz kalkını kullanılmıştır. Fraksiyone doz şemalarında doz aşılmadığında yani gözler için 40 Gy'lik biyolojik eşdeğer doz kullanıldığında katarakt oluşma şansının %10 olduğu sonucuna varılmıştır (Kal & van Kempen-Harteveld, 2006). 1.063 Akut lösemi hastasının TVI tedavisindeki meta-analiz çalışmasında, tek doz alan hastalarda 10 yılda %60, fraksiyone alan hastalarda ise %43 katarakt gelişme riski görülmüştür (Belkacemi ve ark., 1998; Belkacemi ve ark., 1998). Gözler, kemoterapiden korunan alanlar olmasına rağmen, gözlerin arkasında düşük doz alanları oluşmaktadır. Bu da nüksetme olasılığının yüksek olmasına sebep olmaktadır, dolayısıyla göz koruyucularının kullanımı tartışmalı da olsa kabul

edilmiştir. Bir çalışmada, bu riskin gözlemlenip gözlenmeyeceği araştırılmış ve çalışma sonucunda hasta olan çocukların 139'unda göz siperi kullanılmış, 49'unda ise kullanılmamıştır. TVI tedavisi gören 188 çocuk hastada oluşan kohort incelenmiştir (van Kempen-Harteveld ve ark., 2008). Çalışmada, katarakt oranı koruyucu olmayanlarda %90 ve koruyucu olanlarda ise %31 olmuştur. Göz koruyucusu olan hastalarda tedaviden sonra katarakt daha uzun sürede ve daha az geliştiği gözlenmiştir. Bu arada göz koruması olan iki hastada nüks görülmüştür. Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada, allojenik kök hücre nakli olan üç yaşın altındaki hastalarda göz korumasının, nüks riskini artırmadığı görülmüştür. TVI'nın hazırlama rejimine dahil edilip edilmediğinin katarakt gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (Vrooman ve ark., 2017).

Pediyatrik hastalar, TVI tedavilerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır ve çeşitli çalışmalar bu hasta popülasyonuna odaklanmıştır. 2005 yılında ortalama 5 ila 7 yıl takip süresi olan TVI tedavisinde 3 fraksiyonda 9,9 Gy uygulanan 42 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların %78'inde katarakt, %12'sinde hipotiroid ve %14'ünde tiroid karsinomu geliştiği görülmüştür. Üç yaşın altında tedavi edilen hastaların, %29'unda osteokondrom gelişirken, %74'ünde pulmoner toksisiteye rastlanmış, hastaların %45'i hafif kemoterpillerle yaşamaya devam etmiştir. Genel olarak, tedavinin bazı olumsuz etkileri, tedaviden 10 yıl sonra ortaya çıkabilmekte ve bu semptomlar yaşam kalitesini nadiren önemli ölçüde etkilemektedir. Bu hastalarda testis ve over fonksiyon bozukluğu görüldüğünden aile planlaması açısından takibi gerekmektedir. 12 yıllık takipte, otolog kemik iliği nakli yapılan 30'u TVI'sız ve 32'si TVI'lı 62 pediyatrik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, TVI tedavisi almayan hastalara kıyasla TVI tedavisi alan hastalar genel olarak daha yüksek bir toksisite oranına sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ana toksisite, hormon, büyüme ve gelişme eksikliğidir. Büyüme hormonu tedavisi bu hastalar için nakil sonrası bakım planında faydalı olabilmektedir. Üç yaşın altındaki hastalar için tartışılan çok merkezli çalışma, 717 hastada, en yaygın geç etkilerin büyüme bozukluğu, katarakt ve hipotiroid olduğunu saptanmış ve uzun vadede kadınlarda yıllık tiroid ve erken momografi taraması önerilmiştir (Faraci ve ark., 2005).

Tüm vücut ışınlama tedavisinde tartışılan bir diğer riskli organ da kadın hastalarda memedir. Seattle'dan alınan 25 yıllık takip verilerine göre kemik iliği nakli

olan 3.337 kadından %11'inde meme kanseri kümülatif insidansı olduğu bulunmuştur. Ancak bu tüm vücut ışınlanma tedavisi almayanlar için %3 iken, tedavi alanlar için %17'dir (Friedman ve ark., 2008) .

#### **2.7.4. Geleneksel Tüm Vücut Işınlanma Teknikleri**

Tüm vücut ışınlanmasında, hedef hacmin büyük ve doku yoğunluğunun farklı olması sebebiyle homojen bir doz dağılımının elde edilmesi zordur. Homojen bir doz dağılımı sağlamak için, geçmişten günümüze kadar birçok teknik geliştirilmiş, gelişen teknolojiyle birlikte farklı cihazlar ve algoritmalar da tüm vücut ışınlanma tekniğinin gelişmesine katkı sağlamıştır.

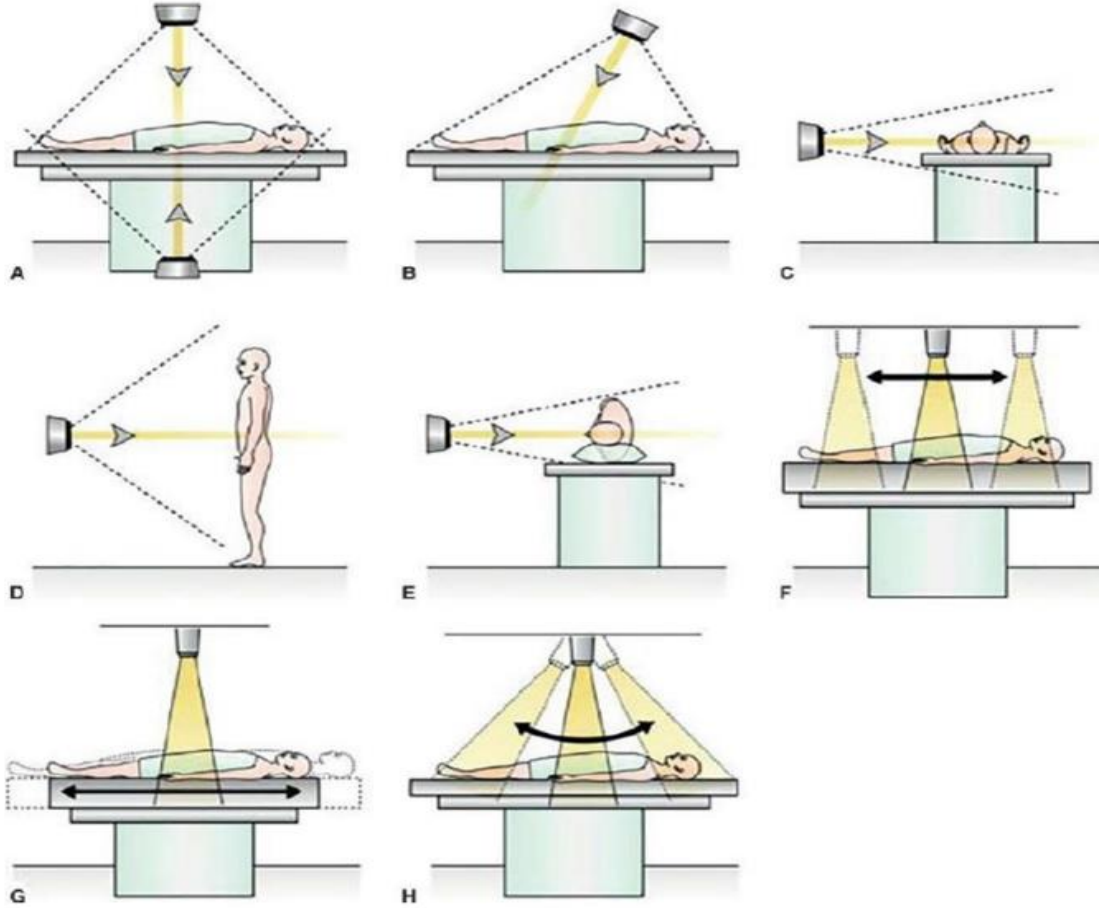
Tüm vücut ışınlanma tekniğini belirlerken göz önünde bulundurulması gerekenler, hedef hacme istenen dozu verirken kritik organları koruyabilmek, hastanın fiziksel durumu, kullanılacak enerji, doz hızı, tedavi odasının gerekli alan boyutuna veya mesafesine sahip olmasıdır (Özdemir ve ark., 2013). Tüm vücut ışınlanmasında kullanılan enerjiler, 4-6 Megavolt (MV) ya da Co-60'la doz homojenitesi elde etmek mümkündür. Tüm vücut ışınlamalarında doz sınırları hedef hacim için  $\pm\%3$ , cilt için  $\pm\%7$ 'dir (Quast, 2006).

Tüm vücut ışınlamalarında doz doğrulaması yapılırken referans alınan noktalar; lensler, baş, boyun, akciğerlerin orta noktası, böbreklerin orta noktası ve bacaklardır. Vücut kalınlığı bu bölgelerde farklılık gösterdiğinden, doz homojensizliklerinin olup olmadığını anlamak için kontroller yapılmaktadır (Briot ve ark., 1990). Örneğin; akciğer yoğunluğunun daha düşük olması, o bölgede doz dağılımını etkileyen bir faktördür. TVI'da vücut şekli, farklı doku yoğunlukları veya uzun tedavi süresinde oluşabilecek hasta hareketleri gibi faktörler doz homojenitesini etkilemektedir.

Geçmişten günümüze kadar uygulanmakta olan konvansiyonel TVI'da tek ya da birden fazla kaynağın kullanılması, tedavi odasının genişliğinin belirleyici olduğundan SSD ya da tedavi alanıyla ilgili standart bir yaklaşım yoktur. Ancak standart bir linakta 100 cm SSD'de 40x40 cm<sup>2</sup>'lik bir alan açılabilirdiğinden yetişkin bir insanı içine alabilecek büyüklükte bir alan oluşturabilmek için en az 300 cm SSD gerekmektedir. İlave olarak, kolimatör 45° döndürülerek de istenilen alan genişliği elde edilebilir. Hasta oturur, ayakta ya da yüz üstü, sırt üstü, yan yatar pozisyonda ya

da kaynağın hareketli olduğu teknikler kullanılmaktadır (Briot ve ark., 1990 ve Dyk ve ark., 1986). Hastanın tedavi alanına sığması veya konumlandırılması en önemli faktördür, ancak standart tedavi tekniklerinde sürenin uzun olmasından dolayı hasta konforuna önem verilmektedir. Hastayı ışın alanına sığdırabilmek için bacaklar kırılarak hastanın uzunluğu azaltılabilir.

Şekil 2.6’da farklı TVI teknikleri gösterilmektedir. Şekil A – E: Işın ile hastanın sabit olduğu tekniklerdir. A: İki dikey ışın. B: Bir dikey ışın. C: Hastanın supin pozisyonunda olduğu iki yatay ışın. D: Hastanın ayakta durduğu ya da oturduğu pozisyonunda iki yatay ışın. E: Hastanın lateral pozisyonunda olduğu iki yatay ışın. F – H: Işın veya hastanın hareketli olduğu küçük alan teknikleri. F: Kaynak yatay hareketli. G: Hasta yatay hareketli. H: Hastayı sabit bir konumdan tarayan ışın gösterilmektedir.



Şekil 2.6. Tüm vücut ışınlaması teknikleri (Gunderson, 2015)

Hasta ya da kaynağın sabit olduğu genişletilmiş SSD tekniği en kolay ve yaygın kullanılan tekniklerdir. Bu tekniklerde birden fazla kaynağın kullanılması ile

kesişim noktalarında oluşabilecek belirsizlik yok edilirken, düşük doz alma riski de en aza indirilir (Gunderson, 2015).

Bilateral TVI tekniğinde, vücut konturundaki değişimi baş-boyun, bacaklar ve gerekirse akciğer bölgesi için doku eşdeğeri malzemeler kullanılması gerekmektedir (Dyk ve ark., 1986). Tekrarlanabilir olması ve hasta konforu açısından supin pozisyon avantajlıdır, ancak lateral genişlik daha fazla olduğundan doz homojenliğini sağlamak zordur. Anterior-posterior/posterior-anterior (AP/PA) tekniğinde ise lateral yöndeki vücut kalınlığı daha az olduğundan doz dağılımı daha homojendir (Gunderson, 2015).

Tüm vücut ışınlamalarında hayati önem taşıyan organ akciğerlerdir. Geleneksel tekniklerde akciğerleri korumak için kurşun bloklar kullanılır veya hastanın kollarını akciğer hizasında tutarak koruma sağlanır. Bununla birlikte bazı tekniklerde homojen doz dağılımı elde etmek için düzleştirici filtre ya da kolimatörler eklenebilmektedir (Dyk ve ark., 1986).

#### **2.7.5. Tüm Kemik İlik Işınlaması (TKI)**

Son zamanlarda, radyasyon tedavisinin tüm vücuda ışınlamasında volumetrik ark tedavisi (VMAT), sarmal tomoterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) gibi birkaç yeni yaklaşım tanımlanmıştır. Bu yaklaşımlar, geleneksel SSD kullanma ihtiyacını ortadan kaldırırken, dozimetrik olarak kemik iliğini hedeflemeye ve radyasyon dozunun artırılmasına izin vermesinden dolayı avantajlı görünmektedir. Başka bir radyoterapi tekniği ise, tüm kemik iliği ışınlaması (TKI)'dir. İlk klinik uygulama 2005 yılında multipl miyelomlu hastada Tomoterapi tedavi cihazında uygulanmıştır. Bu tedavide tüm vücudu ışınlamadan ziyade, hastanın kırmızı kemik iliği içeriği üst ekstremiteler, pelvis ve göğüs kemikleri gibi ilik içeren iskelet sistemidir.

California, Duarte'deki City of Hope Ulusal Tıp Merkezi'nde HT kullanarak TKI ilgili çalışma kaburgaların sınırlarını belirlemek için, yüzeysel solunum, inspirasyon ve ekspirasyon sırasında farklı planlama BT'leri çekilmiş hastanın tedavi planlanması RAO'ların şekillendirilmesi de dâhil olmak üzere yaklaşık 8 saat sürmüştür. TVI eşdeğer dozları korunurken akciğer hacminin %84'ünün 7,2 Gy daha az doz aldığı görülmüştür (Hui ve ark., 2007; Kim ve ark., 2014; Schultheiss ve ark., 2007). Bu konuda sekiz farklı VMAT planlaması kullanılarak bir çalışmada, VMAT

uygulanmasında daha fazla hasta konumlandırma ve kurulum süresi gerektiği raporlanmıştır. Fakat HT için 18,7 dakikalık ışınlama süresine kıyasla, VMAT'ta 10,5 dakikalık ışın süresi ile doz uygunluğu bulunmuştur. TKI'nın riski ise, tüm vücuda daha az doz vererek ekstramedüller nüks (yani, hastalığın kemik iliği bölgesi dışında nüksmesi) olasılığının daha yüksek olmasıdır. Ancak retrospektif bir çalışmada tespit edilmiştir. 15 Gy'ye kadar doz artışı kullanıldığında, geleneksel TVI'ye kıyasla karşılaştırıldığında ekstramedüller relaps riski çok yüksek bulunmamıştır. City of Hope'dan 2017'de yayınlanan bir makalede, 12 Gy ile 20 Gy arasında çeşitli dozlar uygulanarak nükseden veya dirençli akut lösemili 51 hastayı tedavi etmek için VMAT-TKI klinik deneyimleri paylaşılmıştır. Beyin ve karaciğer dozları, 13,5 Gy'nin üzerinde reçetelenen dozda 12 Gy ile sınırlandırılmıştır. 20 Gy'de tedavi edilen hastaların %100'ünün bir yıldaki sağkalım oranı, %88'i 30 günde tam remisyonda kalmak suretiyle %55,5'tir. Nüks olmayan ölüm oranları ise 100 günde %3,9 ve bir yılda %8,1'dir (Han ve ark., 2012; Kim ve ark., 2014 ve Stein ve ark., 2017).

Tüm vücut için TKI deneyimine de sahip HT tekniği kullanabilen Minneapolis'teki bir grup, TVI için HT'yi de dikkate alan bir fizibilite çalışması yapmışlardır. TKI için, ilk hasta deneyiminde 10-15 dakikalık bilgisayarlı tomografi süresini de kapsayan 31 dakikalık ışınlama süresi ile toplam 70 dakikalık tedavi süresi gerektirmiştir (Hui ve ark., 2007).

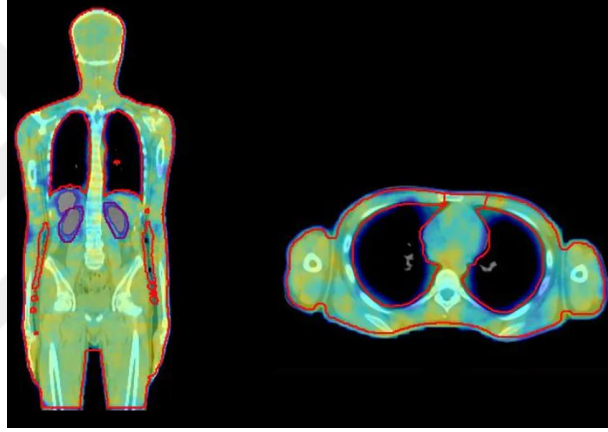
CTV'nin çevresine 1 cm'lik bir marj eklenerek solunum hareketi sağlanmış. On yıl sonra yayınlanan doz yükseltme çalışması (Hui ve ark., 2017), TKI 15 Gy'ye yükseltmenin mümkün olduğunu, 18 Gy'ye yükseltmenin ise altı hastadan üçünde tedaviye bağlı mortalite ile sonuçlandığı görülmüştür. PTV'den uzakta dalgalanma şeklinde periferik dozlarda ortaya çıkan doz homojensizliği sarmal alan birleşmesi sebebiyle TKI'de lif etkisi olarak adlandırılan teknik sorun ortaya çıkabilir (Takahashi ve ark., 2013). Grup, üst kol kemiklerinin DVH parametrelerinin bundan etkilendiğini, fakat masa açıları kullanılarak giderilebileceğini ve tüm PTV'ye verilen dozun önemli ölçüde etkilenmediğini ortaya koymuştur (Zeverino ve ark., 2012).

## **2.8. Tüm Vücut Işınlamasında Modern Teknikleri**

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte TVI için iki yeni alternatifin oluşmasını sağlayan iki seçenek meydana gelmiştir. Bunlar: Sarmal tomoterapi (HT), ve



Başka bir çalışmada VMAT ile yapılan TVI çalışmasında, RapidArc (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, ABD) kullanılarak 10 fraksiyonlu, 12 Gy'lik tedavi planlaması yapılmıştır. HT'ye göre, ışınlama süresi daha kısa sürmüş ve tedavi planlaması ve ışınlama süresi için yaklaşık 5 saat zaman gerektiği görülmüştür. PTV'nin %95'inin 12 Gy'lik dozu alması istenirken akciğerlerin ve böbreklerin ortalama dozları sırasıyla 8,6 Gy ve 9,9 Gy'dir. Geleneksel SSD tekniği ile karşılaştırıldığında, doz kısıtlamaları, tedavi planlanmasıyla beraber ışınlama süresi gibi ortaya çıkan bu farklılıklar VMAT tedavi tekniğinin TVI için kullanılabilirliğini göstermiştir (Chakraborty ve ark., 2015).



Şekil 2.8. VMAT-TVI doz dağılımları

VMAT ve HT tekniklerinin TVI için kullanımının avantajları olduğu kadar dezavantajları da vardır. HT veya VMAT ile ilgili sorun, büyük alan boyutlarına sahip hastalarda tüm vücut aynı anda ışınlanmadığı için, dolaşımdaki malign hücrelerin tamamen ışınlanmama ihtimalidir (Molloy, 2010).

## 2.9. Tedavi Planlama Sistemi ve Algoritmalar

Radyoterapide kullanılan 3BKRT, VMAT, YART ve brakiterapi gibi birden fazla tedavi tekniğinde hasta veya fantom üzerinde hedef hacim ile sağlıklı dokulara istenilen doz dağılımlarını hesaplayabilen, özel yazılımlara sahip bilgisayar programından oluşan sistemdir. TPS'de farklı doz hesaplama algoritmaları kullanıldığında kaynak, cilt mesafelerinde, enerjilerinde, elektron veya foton

demetleriyle beraber istenilen alan boyutlarında veya gerektiğinde kullanılan bolus, kama filtre veya ÇYK gibi çeşitli aksesuarlar kullanarak farklı tedavi planlamaları oluşturulur. İlk planlama sistemleri dokuda oluşan doz ölçümleri direk olarak elde edilen doz dağılımlarının basit gösteriminin temelini oluşturur. Bilgisayar sistemlerinin gelişmesiyle birlikte, hesaplama algoritmaları daha karmaşık hale gelmiştir. Günümüzde kullanılan algoritmalar, milyonlarca fotonun basit fizik kurallarını kullanarak madde ile etkileşimini temel alan Monte Carlo tabanlı algoritmalar (Kirloskar, 2005 ve Tsien, 1995).

Tedavi planlama sistemlerinde doz hesaplama algoritmaları ölçüm tabanlı ve model tabanlı algoritmalar olarak sınıflandırılmaktadır. Ölçüm tabanlı algoritma modelleri, suda alınan doz ölçümlerini kullanarak doz dağılımlarını hesaplamaktadır. Bu tür ölçüm tabanlı algoritmalar genellikle tedavi araçları, hasta konturu ya da doku inhomojeniteleri için, su gibi homojen ortamda doz dağılımlarını kullanmaktadır. Sonraki yıllarda meydana gelen gelişmelerle birlikte inhomojenite düzeltilmesi yapabilen ölçüm tabanlı algoritmalar geliştirilmiş olsa da bu algoritmaların yerini model tabanlı algoritmalar almıştır. Model tabanlı algoritmalar; suda ya da hastadaki doz dağılımlarını fizik kurallarına göre hesaplamaktadır. Bu algoritmalar, primer foton yolu boyunca meydana gelen lateral elektron veya foton transferleri dikkate alarak doz dağılımları hesaplanmaktadır. Ölçüm tabanlı algoritmalara göre model tabanlı algoritmalar, hastada meydana gelen doz dağılımlarını gerçeğe daha yakın olarak hesaplayabilir (Miften ve ark., 2001). Son zamanlardaki teknolojik ilerlemelerle Monte Carlo hesaplamalarına temel olan algoritmalar geliştirilmiş ve her bir algoritma hesaplama doğruluğu ve hızı açısından farklılık göstermiştir. Gelişen teknolojiyle birlikte doz hesaplamada model tabanlı veya Monte Carlo (MC) algoritmaları tercih edilmektedir (Khan, 2014).

### **2.9.1. Monte Carlo Algoritması**

Monte Carlo (MC) sayısal sonuçlar elde etmek için tekrarlanan rastgele örneklemeye dayanan hesaplama algoritmasıdır. Monte Carlo adı, zarların atılması veya rulet çarkının döndürülmesiyle elde edilen sonuçlara benzer şekilde rastgele sayıların kullanılmasından gelmektedir. MC teknikliği, fiziksel ve matematiksel problemlerde sıklıkla kullanılmaktadır. MC yazılımları, fizik deneylerinde,

hızlandırıcılarda, nükleer fizikte, ağır-iyonlarda, radyasyondan korunma hesaplamalarında, uydular için radyasyondan korunma zırhlamalarında, astrofizikte, tıbbi görüntüleme, dozimetride ve radyoterapi tedavi planlamada kullanılmaktadır (Kawrakow, 2000 ve Lemoigne ve Caner, 2008).

Radyoterapide, Monte Carlo algoritması, milyarlarca foton veya parçacığın madde içerisinde iletimini simüle eden bir yazılım programıdır. Bu yazılım foton veya elektronların olası etkileşimlerini, temel fizik kanunlarını kullanarak belirlemek için temel fizik yasaları kullanmaktadır. Simüle edilen parçacık sayısı ne kadar fazla olursa, tahmin edilen doz dağılımının doğruluğu da artar. Ancak simüle edilen parçacık sayısı arttıkça bilgisayarın hesaplama süreleri de artar. MC doz dağılımını hesaplamada en doğru algoritmadır (Chen ve ark., 2014 ve Khan, 2014) .

Monte Carlo hesaplaması iki bağımsız bileşenden oluşmaktadır:

1. Cihazınızın tedavi kafasının geometrik tasarımına dayanan lineer hızlandırıcının Brems targetine çarpmadan önce elektron demetinin karakteristik parametresini simüle eder.

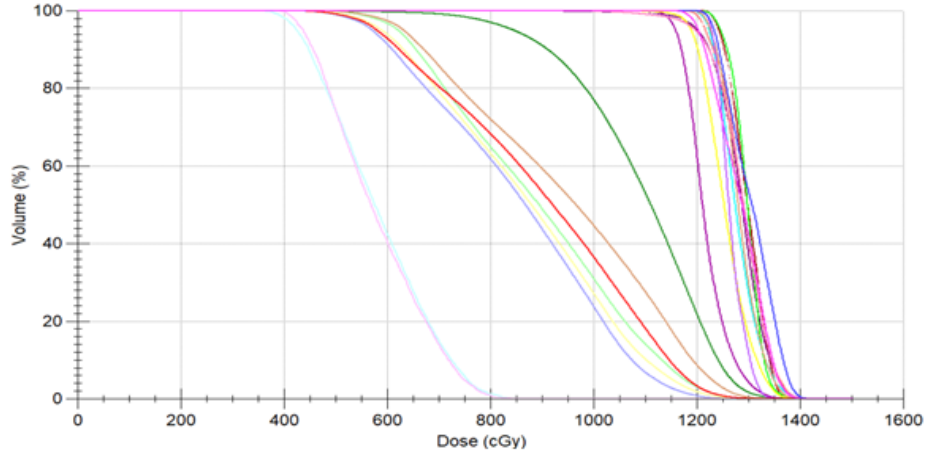
2. Hasta ya da fantomda enerji absorpsiyon ve transportunun simülasyonu. Dokudaki dozu hesaplamak için transport denklemi olarak adlandırılan karmaşık denklemin çözülmesi gerekir. Bu denklem her hastada farklıdır ve alan boyutu, şekli, radyasyonun enerjisi, demet yönü gibi tedavi koşullarına bağlıdır (Chetty ve ark., 2007 ve Evans, 2012).

## **2.9.2. Doz Hacim Histogramları (DVH)**

Tüm modern tedavi planlama sistemlerinde ortak olan 3B doz dağılımını özetlemenin alternatif bir yöntemi doz hacim-histogramıdır. DVH grafikleri 3B'de hesaplanan karmaşık doz dağılımlarının 2B'de grafiksel gösterimidir. Hedef hacimlerin aldığı dozları ve kritik organların aldığı dozların değerlendirmesinde oldukça sık kullanılan bir yöntemdir (Kim ve ark., 2009).

Tedavi planlama sistemlerinde Diferansiyel ve kümülatif olmak üzere iki tür DVH vardır. Kümülatif DVH, spesifik doz almış hedef hacmin veya kritik organların hacim yüzdesini gösteren grafikdir. Kümülatif DVH, 0 Gy doz için %100 hacimle başlar ve hacimlerin almış olduğu dozu gösterir. Diferansiyel DVH, hedef ya da kritik

organların doz değişimini veya belirli bir yapı içindeki doz varyasyonunun derecesini göstermektedir (Podgorsak, 2005 ve van den Heuvel, 2006).



Şekil 2.9. TKI planının doz hacim histogramı

## 2.10. Kalite Güvencesi

YART ve VMAT gibi segment oluşturan, farklı ışın yoğunlukları veya uygulama şekillerinden kaynaklanan belirsizlikler nedeniyle, planlanan doz dağılımı ve verilen dozlar arasındaki uyumun tedavi öncesinde kontrol edilmesi gerekmektedir (Chelminski ve ark., 2008; Stemkens ve ark., 2010). YART ve VMAT'ın bu belirsizlikleri minimum düzeye indirmek ya da ortadan kaldırmak amacıyla doğrulama tekniği olan “Kalite Güvencesi” (KG) hastalara özel olarak uygulanmaktadır (Çakir ve Bilge, 2012; Khan, 2014 ve Spezi ve ark., 2005).

Planlanan tedavilerin doğru ya da optimal düzeyde verimli olabilmesi için, tedavi planlama sistemi (TPS) ile tedavi cihazı birbiriyle uyum içinde olmalıdır. YART ve VMAT gibi karmaşık sistemli tedaviler için KG prosedürlerinin doğru bir şekilde uygulanması önemlidir (Çakir ve Bilge, 2012; Khan, 2014 ve Spezi ve ark., 2005).

Kalite güvence testleri, gantry dönüş hızı, ÇYK hızı, ÇYK pozisyonlarının doğruluğu tedavi cihazına ait geometrik, dozimetrik, ışın bölgesi ve aksesuarlarla ilgili göstergeleri, ÇYK'lerin pozisyonlarının doğruluğu gibi birçok parametreyi içermektedir (Ezzell ve ark., 2003).

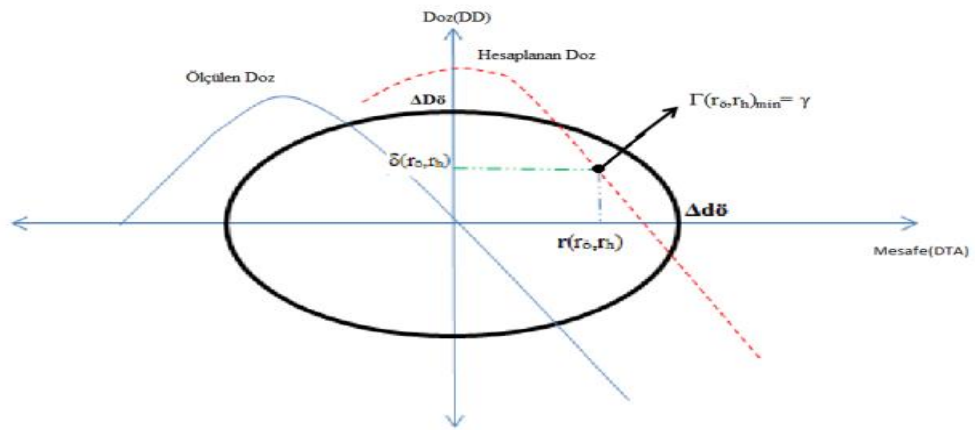
KG'nin birden çok dozimetrik ekipmanları gibi farklı ölçüm teknikleri de vardır. En yaygın kullanılanlarından biri, tek seferde ve tek bir gantry açısında tüm

dozları fantom üzerine uygulanmaktadır. Bu yöntem kapsamlı ve sıralı bir işlem olmasından dolayı takip edilmesi oldukça kolaydır. Ancak, yöntemde fantomun tek bir gantry açısında ışınlanması ile masa açısının ölçüme dâhil olmaması dezavantajdır. Bir diğer ölçüm yöntemi ise; fantomun farklı gantry açılarında ışınlanması ve radyokromik filmlerin kullanılmasıdır. Bu yöntemin dezavantajı, uzun sürmesidir (Ezzell ve ark., 2009).

TPS'den alınan tedavi planları ile ölçülen tedavi planları farklı kalite güvence yöntemleri ile kontrol edilebilir. Bu yöntemler doz haritası, mesafe uyumu ve gama histogram analizi, merkezi eksen ve merkezi eksen dışında soğurulan doz ölçümleri ve dozimetrik kontrollerin izodoz dağılımı ile karşılaştırma yöntemleridir. Bu çalışmada gama histogram analizi ile karşılaştırma yapılmıştır (Çakir ve Bilge, 2012; Khan, 2014 ve Spezi ve ark., 2005).

## 2.11. Gama Değerlendirmesi

Gama değerlendirme tekniği, Belirli iki noktadaki doz farklılıklarını karşılaştırır ve aynı doz değerine sahip en yakın noktaya olan mesafeyi belirlemektedir. Bir  $r$  noktasındaki referans doz arasında karşılaştırma yapmak için, önceden tanımlanmış yarıçapı  $R$  içindeki tüm  $r'$  noktalarındaki test dozu değerlendirilir.  $r$  noktasındaki gama indeksi şu şekilde tanımlanır:



**Şekil 2.10.** Gama analizi doz değerlendirme kriterlerinin geometrik gösterimi (Low ve ark., 1998)

Doz farkı ve bir uyum noktasına olan mesafe, kürenin merkezi ile hesaplama noktası arasında değerlendirilir (Low ve ark., 1998).

$$\gamma(r)=\min_{(r' \in R)} = \left\{ \sqrt{\frac{D^2(r,r')}{\Delta D^2} + \frac{d^2(r,r')}{\Delta d^2}} \right\}$$

- D, hesaplanan (r') ve ölçülen (r) veri noktaları arasındaki mesafedir.
- $\Delta D$ , mesafe uyumu (DTA) kabul edilebilirlik kriteridir veya buna eşdeğer olarak, izin verilen maksimum doza olan mesafedir.
- $d(r,r')$  ölçülen veri noktası ile hesaplanan veri noktası arasındaki doz farkıdır.
- $\Delta d$ , doz farkı kabul edilebilirlik kriteridir veya eşdeğer olarak izin verilen maksimum doz farkı yüzdesidir.

Mesafe, uyum, kriter değer bilgileri verirken, düşük doz gradyan bölgelerinde doz farkı kriteri önemlidir. Yüksek doz gradyanına sahip bölgelerde doz farkı ve mesafe uyumu kriterleri seçilebilir ve sıklıkla %3 (reçeteli dozun) 3mm değerleri kullanılır.

- $\gamma$ , değerlendirmedir.
- $\gamma \leq 1$  ise hesaplanan değer analizi geçmektedir.
- $\gamma > 1$  ise hesaplanan değer analizi geçemez şekilde her vokselle için hesaplanır.

Tüm voksellerin  $\gamma$ 'si belirlendikten sonra, geçiş hızı, değerlendirmeyi geçen vokselle sayısı ile toplam vokselle sayısı arasındaki oran olarak hesaplanır. Gama değerlendirme yöntemi doz ve uzamsal kriterlere dayalı nicel bir ölçü oluşturma avantajına sahiptir (Low ve ark., 1998 ve Stojadinovic ve ark., 2015).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereçler

##### 3.1.1. General Electric Discovery RT BT Simülâtörü

General Electric Discovery RT, BT simülâtör ünitesi 0,625 mm'ye kadar ince kesit aralığına sahip Micro Voxel teknolojisi kullanarak, 2D ve 3D görüntüler sunabilen cihazdır. AIDR 3D (Adaptif İteratif Doz Azaltımı 3D) algoritması ile hastaya minimum doz verilerek yüksek çözünürlükte görüntü kalitesi elde edilmektedir. Smart metal artifaktı azaltma özelliği, vücutta bulunan implatların artefaktlarını en aza indirmektedir. Solunun hareketlerine bağlı olarak hareket eden tümörlerin görüntülenebilmesi için başka cihaza gerek kalmadan, Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi (4DBT) görüntüsü sağlamaktadır (Ge Healthcare ve ark., 2018).



Şekil 3.1. General Electric Discovery RT BT simülâtör ünitesi

##### 3.1.2. Alderson Rando Fantom

Fantomlar; hastaya verilecek doz doğruluğunu teyit etmek ve cihaz kalibrasyonunun güvenilirliğini sağlamak için tasarlanmışlardır. Ölçümlerde üç tür

fantom kullanılmaktadır. Bunlar: Katı fantom, su fantomu ve insan eşdeğeri olan fantomlardır. İnsan eşdeğeri olan fantomlardan Alderson Rando Fantomlar 30 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Dünyada ise yaklaşık 10.000 adet bulunmaktadır. Rando fantom insan boyutlarına doku ve organ yoğunluklarına sahip sentetik izosiyonattan yapılmıştır. Foton ve elektronlar insan dokusuna eşdeğer soğurma özelliği göstermektedir. Fantomun kemik yapıları, insan kemiklerinden diğer dokuları ise etkin atom numarası  $7,30 \pm \%1,25$  olup kütle yoğunluğu  $0,985 \pm \%1,25 \text{ g/cm}^3$  ve akciğer yoğunluğu  $0,25 \pm \%0,3 \text{ g/cm}^3$  tür. Fantom, kullanımına bağlı olacak, şekilde 2,5 cm kalınlığında 31 adet yatay kesite bölünmüştür. Kesitlerin içinde bulunan tıplar çıkarıldığında TLD yerleştirmeye uygun delikler bulunmaktadır (Jones ve ark., 2003; Tootell ve ark., 2013 ve Winslow ve ark., 2009).



Şekil 3.2. Alderson Rando Fantom

### 3.1.3. Monaco 5.1 Tedavi Planlama ve Konturlama Sistemi

Monaco 5.1 Tedavi Planlama ve konturlama Sistemi, radyasyon tedavilerinde kullanılan foton veya elektron demetlerinin modellenmesini mümkün olan en iyi hassasiyete yapmayı sağlayan yazılım programıdır. Monaco 5.1 tedavi planlama sistemi, üç boyutlu konformal radyoterapi (3DCRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi

(IMRT) ve volumetrik ark tedavi (VMAT) teknikleriyle geliştirilmiş Pencil Beam, Collapse Cone ve Monte Carlo doz hesaplama algoritmalarını kullanarak ölçüm yapabilen planlama sistemidir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve volumetrik ark tedavi (VMAT) planlarında iki optimizasyonla çalışmaktadır.

Tedavi planlama sisteminde değer fonksiyonları aracılığıyla, hedef yapı ile korunacak kritik yapılarda planlamanın ilk aşaması, biyolojik ve fiziksel fonksiyonlar için doz yoğunluk haritası oluşturmaktır. Oluşan doz yoğunluk haritası, hedef ve riskli organlar değerlendirildikten sonra istenilen kriterlere uygunsuzsa ikinci optimizasyon olan segment aşamasına geçilir. Yoğunluk ayarlı radyoterapide (IMRT) ve volumetrik ark tedavisinde (VMAT) başlangıç optimizasyonunun hızlı olması bakımından pencil beam algoritması kullanılır. İkinci optimizasyon planlamasında ise Monte Carlo algoritması ile tedavi hesaplanarak tamamlanır (Clements ve ark., 2018).



Şekil 3.3. Monaco TPS'de tüm kemik iliği planlaması

### 3.1.4. Elekta Synergy Radyoterapi Cihazı

Elekta Synergy lineer hızlandırıcı cihazı, 6 ila 15 MV foton ve 6, 9,12, 15, 18 MeV enerji seviyelerinde elektron ışınlarına sahip linaktır (Şekil 3.4). SSD=100 cm, 10x10 cm alanda maksimum doz derinliği 6 MV fotonlar için 1,5 cm ve 15 MV fotonlar için 2,7 cm'dir. Foton ışınlarında SSD=100 cm'de maksimum alan boyutu 40x40 cm'dir. Çok yapraklı komütatörler simetrik ve asimetric hareket edebilen X1, X2 ile Y1, Y2 karşılıklı jawlar mevcuttur. 0<sup>0</sup>-60<sup>0</sup>'ye kadar her wedge açısında kullanılabilen motorize wedge filtreler sahiptir. Motorize wedge filtreler, Y jaw yönünde ya da jawdan bağımsız hareket edecek şekilde konumlandırılmıştır. Ayrıca

her izosantır, 100 cm bir 1 cm genişliğinde alan kapsayacak şekilde 40'ar adet Çok yapraklı komütatör, her iki jawda X1 ve X2 olarak karşılıklı konumlandırılmış ve birbirlerinden bağımsız olarak farklı hızlarda hareket ettirilebilmektedir.



Şekil 3.4. Elekta Synergy radyoterapi cihazı

### 3.1.5. PTW 2D Array Seven 29

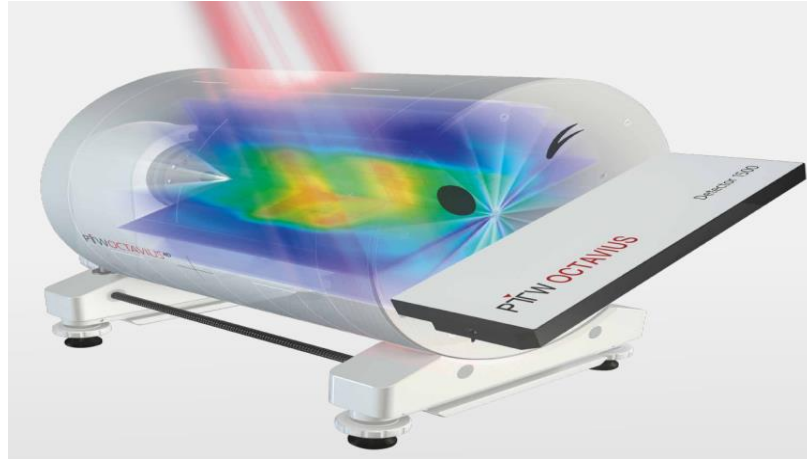
2D-Array seven 29, radyoterapide kalite kontrol için kullanılan 27x27 cm<sup>2</sup>'lik matris şeklinde sıralı, içi hava dolu, 729 adet kübik yapıda iyon odasından oluşmaktadır. İçi hava dolu düzleme, paralel iyon odalarının boyutu 5x5x5 mm<sup>3</sup>, aralarındaki boşluklar 5 mm ve hacimleri 0,125 cc'dir. İyon odalarının arasındaki bu boşluklar, mevcut MLC yaprak kalınlıklarının izomerkezindeki genişliğe eşittir. Bu durumda her bir MLC iyon odasının üzerine gelir, bu sayede MLC'ye ait ölçüm verileri kolaylıkla alınabilmektedir. İyon odaları Polimetil Metakrilat (PMMA) malzemeyle çevrili olup dış alana hızlı bilgi aktarımı için arayüz içermektedir. 400-1000 ms gibi bir sürede yazılıma veri transferi sağlabilmektedir. Yüksek enerjili foton demetleri, 2D Array dedektörü veri elde etme yazılım programlarıyla birlikte doz hızı ile mutlak doz ölçümlerinde kullanılmaktadır. Bu dedektörler ölçülen dozu 3 boyutlu grafik şeklinde görüntüler ve elde edilen doz bilgilerini, PTW Mephysto, Multicheck ya da Verisoft yazılım programlarına aktarmaktadır (Esch ve ark., 2007 ve Hussein ve ark., 2013).



Şekil 3.5. PTW 2-D Array Seven 29

### 3.1.6. PTW Octavius 4D Fantom

PTW Octavius 4D Fantomu, tedavi planlarının kalite kontrolleri için tasarlanmış katı su fantomudur. Silindirik yapıda olan bu fantom, kendi etrafında 360° döner, bu sayede farklı açılardan doz ölçümü yapabilmektedir. Rotasyon yapan fantomun ağırlığı 20,7 kg olup polistiren malzemeden yapılmıştır. Genişliği 32 cm, uzunluğu 34,3 cm ve kütle yoğunluğu 1,05 g/cm<sup>3</sup> 'tür. Octavius 4D fantomu, PTW 2D-ARRAY seven29 beraber kullanılarak, inklonometre, veri alışverişine yardımcı olan arayüz ve yazılım sisteminden oluşmaktadır (Jafari ve ark., 2014).



Şekil 3.6. 2D-ARRAY seven 29 dedektör dizisine sahip PTW Ocavius 4D fantomu.

### 3.1.7. PTW Mephysto Mc<sup>2</sup> Verisoft Yazılım Programı

PTW Mephysto Mc<sup>2</sup> Verisoft programı, IMRT ve VMAT'ın tedavi planlama sistemlerinde doz dağılımları ile tedavi cihazında ölçülen gerçek doz dağılımlarının

karşılaştırılmasında kullanılan bir tür programdır. Kapsamlı bir veri alışverişi sağlama yeteneği yanında, tedavi planlama sisteminden gelen verileri 2 ya da 3 boyutlu doz matrisleri ölçülerek doz karşılaştırmasında elde edilen ölçüm sonuçlarını analiz etmeyi sağlayabilir. Tüm fantom hacmi için, TPS tarafından teorik olarak hesaplanan doz ve fantomda ölçülen doz hacmini, gama analiz yöntemiyle birlikte karşılaştırma imkânı sağlamaktadır.



Şekil 3.7. PTW Mephisto Mc<sup>2</sup> Verisoft yazılım programı

### 3.2. Yöntem

Bu çalışma için kullanılan hasta, ekstremiteler hariç tüm insan vücudunu temsil eden Rando fantomdur. Rando fantom General Electric Discovery RT BT Simülâtör Ünitesine yerleştirilmiş ve 2 mm kesit kalınlığında fantomun tüm uzunluğunun BT taraması dahil olmak üzere TVI ve TKI hastası ile aynı şekilde simüle edilmiştir. CT görüntüsü, Monte Carlo doz hesaplama algoritması kullanılarak kontrolleme ve planlama için Monaco versiyon 5.1'e aktarılmıştır. Tüm vücut planlaması, bu çalışmada ele alınan ve BT görüntüsü üzerinde şekillendirilen RAO olarak tanımlanan yapılar arasında, akciğerler ve lensler bulunmaktadır. VMAT-TVİ planlamasında PTV'ye vücudun içinde 5 mm marj ve akciğerlere ve lenslere 3 mm üst üste binen marjlar verilmiştir.



Şekil 3.8. VMAT-TVI planlama ve konturlama görüntüsü

Tüm kemik iliği planlaması, iliği çevreleyen tüm kemik yapıları PTV'ye dâhil edilmiştir. Bu çalışmada ele alınan ve BT görüntüsü üzerinde şekillendirilen RAO'lar beyin, kalp, lensler, akciğerler, karaciğer, böbrekler, kalp, özofagus, rektum, mesane, mide, oral kavite ve ince bağırsağı içermektedir. Bu yapılar fantomda bulunmadığından, Rando fantomundaki organların büyüklük, şekil ve konumlarını tahmin etmek için asistanlardan ve anatomi atlasından yardım alınarak konturlar oluşturulmuştur. VMAT-TKI planlamasında akciğerlere ve lenslere 3 mm marjlar verilmiştir.



Şekil 3.9. VMAT-TKI planlama ve konturlama görüntüsü

Her iki plan için, 6MV foton enerjisi kullanılmıştır. Baş-boyun, göğüs ve pelvis, yerleşilen üç izomerkez ve doz homojenliğini sağlamak için göğüs bölgesine 45 derecelik kolimotor açısıyla, toplam dört tam ark, aynı yanal (X) ve dikey (Z) koordinatlar, sabit bir tamsayı değerine sahip uzunlamasına (Y) koordinatlı plan oluşturulmuştur. Üç gün boyunca altı fraksiyonda 12 Gy'lik tek tip doz vermek için optimize edilmiştir. Planlamanın amacı, PTV'nin en az %90'ına 12 Gy ve PTV'nin en az %95'ine 11,4 Gy almasına dikkat edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Monaco tedavi planlama sisteminde yapılan VMAT-TVI ve VMAT-TKI planlarına ait hedef hacim, riskli organlar ve doz hacim histogramlarından (DVH) elde edilen dozimetrik veriler aşağıda tablolar halinde verilmiştir.

### 4.1. VMAT-TVI ve VMAT-TKI için Elde Edilen Veriler

VMAT-TVI için minimum doz (Dmin), maksimum doz (Dmax), ortalama doz (Dort), ilgili hacmin D2, D5 ve D10, D95, D90 ve D85'nin aldığı dozlar Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** VMAT-TVI planı için dozimetrik parametreler

	Dmax	1463
	Dort	1243
	Dmin	598
	D95	1189
	D90	1200
	D85	1207
	D50	1244
	D10	1288
	D5	1300
	D2	1317

VMAT-TKI için minimum doz (Dmin), maksimum doz (Dmax), ortalama doz (Dort), ilgili hacmin D2, D5 ve D10, D95, D90 ve D85'nin aldığı dozlar Tablo 4.2'de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** VMAT-TKI planı için dozimetrik parametreler

	Dmax	1418
	Dmean	1238
	Dmin	778
	D95	1185
	D90	1200
	D85	1207
	D50	1239
	D10	1279
	D5	1291
	D2	1304

## 4.2. Kritik Organlar için Elde Edilen Veriler

VMAT-TVI için kritik organ dozları, minimum doz (Dmin), maksimum doz (Dmax), ortalama doz (Dort), ilgili hacmin D2, D5 ve D10, D95, D90 ve D85'nin aldığı dozlar Tablo 4.3, 4.4 ve 4.5'te verilmiştir.

**Tablo 4.3.** VMAT-TVI planı için risk altındaki organlara ait Dmin, Dmax ve Dmean değerleri.

RAO	Dmin	Dmax	Dmean
Beyin	1115	1363	1243
Kalp	1109	1440	1234
Özofagus	1170	1396	1285
Oral kavite	1144	1345	1237
Sağ böbrek	1136	1342	1225
Sol böbrek	1111	1339	1184
Sağ akciğer	298	1391	760
Sol akciğer	318	1377	842
Toplan akciğer	299	1391	798
Karaciğer	1082	1390	1246
Rektum	1153	1306	1225
Mide	1132	1387	1253
Sağ lens	397	509	444
Sol lens	424	508	462
Mesane	1148	1313	1224
Bağırsaklar	831	1347	1231

**Tablo 4.4.** VMAT-TVI planı için risk altındaki organlara ait D95, D90, D85 ve D50 değerleri.

RAO	D95	D90	D85	D50
Beyin	1190	1200	1208	1244
Kalp	1159	1170	1177	1211
Özofagus	1224	1232	1242	1289
Oral kavite	1196	1205	1211	1237
Sağ böbrek	1183	1190	1195	1224
Sol böbrek	1184	1191	1196	1224
Sağ akciğer	358	386	413	752
Sol akciğer	433	472	506	862
Toplan akciğer	378	417	456	806
Karaciğer	1192	1202	1210	1245
Rektum	1190	1197	1202	1225
Mide	1202	1213	1221	1254
Sağ lens	410	415	418	444
Sol lens	435	439	443	462
Mesane	1190	1196	1200	1222
Bağırsaklar	1183	1197	1204	1238

**Tablo 4.5.** VMAT-TVI planı için risk altındaki organlara ait D10, D5 ve D2 değerleri.

<b>RAO</b>	<b>D10</b>	<b>D5</b>	<b>D2</b>
<b>Beyin</b>	1285	1295	1305
<b>Kalp</b>	1274	1296	1319
<b>Özofagus</b>	1332	1341	1352
<b>Oral kavite</b>	1272	1282	1293
<b>Sağ böbrek</b>	1262	1273	1285
<b>Sol böbrek</b>	1270	1283	1296
<b>Sağ akciğer</b>	1144	1185	1229
<b>Sol akciğer</b>	1181	1216	1253
<b>Toplan akciğer</b>	1164	1202	1243
<b>Karaciğer</b>	1289	1301	1313
<b>Rektum</b>	1256	1264	1272
<b>Mide</b>	1293	1304	1318
<b>Sağ lens</b>	479	489	496
<b>Sol lens</b>	487	794	498
<b>Mesane</b>	1255	1263	1271
<b>Bağırsaklar</b>	1273	1281	1290

VMAT-TKI için kritik organlar dozları, minimum doz (Dmin), maksimum doz (Dmax), ortalama doz (Dort), ilgili hacmin D2, D5 ve D10, D50, D95, D90 ve D85'in aldığı dozlar Tablo 4.7, 4.8, 4.9'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** VMAT-TKI planı için risk altındaki organlara ait Dmin, Dmax ve Dmean değerleri.

<b>RAO</b>	<b>Dmin</b>	<b>Dmax</b>	<b>Dmean</b>
<b>Beyin</b>	154	1325	613
<b>Kalp</b>	204	718	375
<b>Özofagus</b>	265	1191	663
<b>Oral kavite</b>	343	1218	715
<b>Sağ böbrek</b>	214	1115	406
<b>Sol böbrek</b>	212	1023	403
<b>Sağ akciğer</b>	204	1241	538
<b>Sol akciğer</b>	225	1168	528
<b>Toplan akciğer</b>	204	1241	533
<b>Karaciğer</b>	239	1202	509
<b>Rektum</b>	216	897	335
<b>Mide</b>	235	1133	414
<b>Sağ lens</b>	229	324	260
<b>Sol lens</b>	238	308	270
<b>Mesane</b>	238	1258	428
<b>Bağırsaklar</b>	155	1219	513

**Tablo 4.7.** VMAT-TKI planı için risk altındaki organlara ait D95, D90, D85 ve D50 değerleri.

<b>RAO</b>	<b>D95</b>	<b>D90</b>	<b>D85</b>	<b>D50</b>
<b>Beyin</b>	216	234	253	540
<b>Kalp</b>	247	260	273	367
<b>Özofagus</b>	339	426	524	664
<b>Oral kavite</b>	437	475	519	719
<b>Sağ böbrek</b>	264	283	302	388
<b>Sol böbrek</b>	262	279	294	388
<b>Sağ akciğer</b>	278	303	327	492
<b>Sol akciğer</b>	295	313	330	479
<b>Toplan akciğer</b>	286	308	329	486
<b>Karaciğer</b>	336	358	372	471
<b>Rektum</b>	247	253	259	309
<b>Mide</b>	288	306	319	390
<b>Sağ lens</b>	238	240	243	257
<b>Sol lens</b>	249	254	257	270
<b>Mesane</b>	293	305	316	378
<b>Bağırsaklar</b>	274	299	319	458

**Tablo 4.8.** VMAT-TKI planı için risk altındaki organlara ait D10, D5 ve D2 değerleri.

<b>RAO</b>	<b>D10</b>	<b>D5</b>	<b>D2</b>
<b>Beyin</b>	1108	1158	1134
<b>Kalp</b>	498	542	589
<b>Özofagus</b>	870	938	1011
<b>Oral kavite</b>	937	993	1047
<b>Sağ böbrek</b>	543	614	716
<b>Sol böbrek</b>	546	612	711
<b>Sağ akciğer</b>	847	924	993
<b>Sol akciğer</b>	831	900	960
<b>Toplan akciğer</b>	840	913	978
<b>Karaciğer</b>	734	844	943
<b>Rektum</b>	453	523	613
<b>Mide</b>	541	592	688
<b>Sağ lens</b>	282	300	303
<b>Sol lens</b>	287	293	298
<b>Mesane</b>	613	773	947
<b>Bağırsaklar</b>	826	937	1024

### **4.3. VMAT-TVI ve VMAT-TKI Planları için Kalite Kontrol Sonuçları**

Kalite güvence ölçümleri, hasta tedavisi için planların uygun olup olmadığını belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Nokta doz ölçümleri için, ölçülen ya da planlanan dozlar arasındaki fark kullanılmaktadır. Eğer bir hastanın KG ölçümü tahmin edilen sınırların dışında ise hatanın sebebi belirlenene kadar hastanın tedavisi ertelenir ya da yeniden planlanır. American Association of Physicists in Medicine (AAPM), kalite güvence sonuçlarının derecesini ölçmek için yapılan çalışmaları, Task Group 119 raporu olarak yayınlamıştır. Bu çalışmada hedef hacim ve çevre

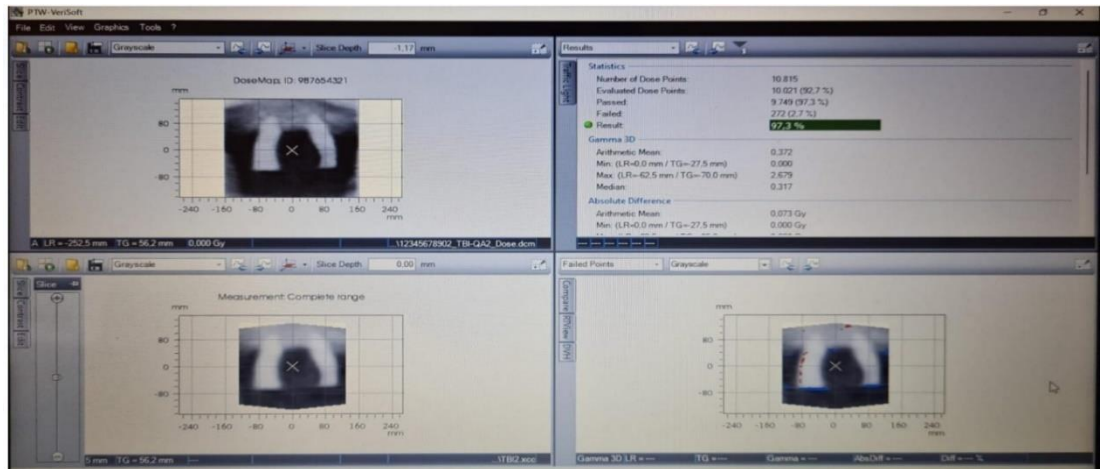
dokulardaki alan başına karma doz ölçümleri için %88-90'dır. Gama indeks karşılaştırması için noktasal doz oranı ise %90 ve üzeri olarak önerilmiştir (Mancuso ve ark., 2012).

Uygun görülen VMAT-TVI ve VMAT-TKI tedavi planlarının doğruluğunu kontrol etmek için kalite kontrol planları MONACO 5.1 TPS'nde Octavius 4D fantom kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kalite kontrol planlarının ölçümleri için ölçüm düzeneği kurulurken Octavius fantomun üzerindeki alan çizgileri ile lazer çizgileri denk getirilerek kullanılan Octavius fantomun, gantry dönüş yönüne ve hızına eş zamanlı hareket ettiği için, kolimatör, gantry ve masa açılarında oynama yapılmadan orijinal plan üzerinde kalite kontrol planları oluşturulmuştur.

VMAT'ın KG planlarının ölçüm düzeneğinde PTW 2D-ARRAY seven29, üzerinde paralel düzlemde bulunan 729 adet iyon odasının merkezi izomerkeze denk gelecek iyon odalarının merkezinden TG (target-gantry) ve LR (left-right) yönlerinde uzanan aksları lazerlere denk gelece şekilde, 100 cm SAD mesafesinde yerleştirilmiştir. PTW OCTAVIUS 4D fantom ise 84 cm SSD mesafesinde yer almaktadır.

VMAT planının 3D doz akıcılığı, bireysel izomerkezler için ölçülmektedir. Her 3 düzlemde 3 mm ve %3 kriterleri ile gama analiz yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

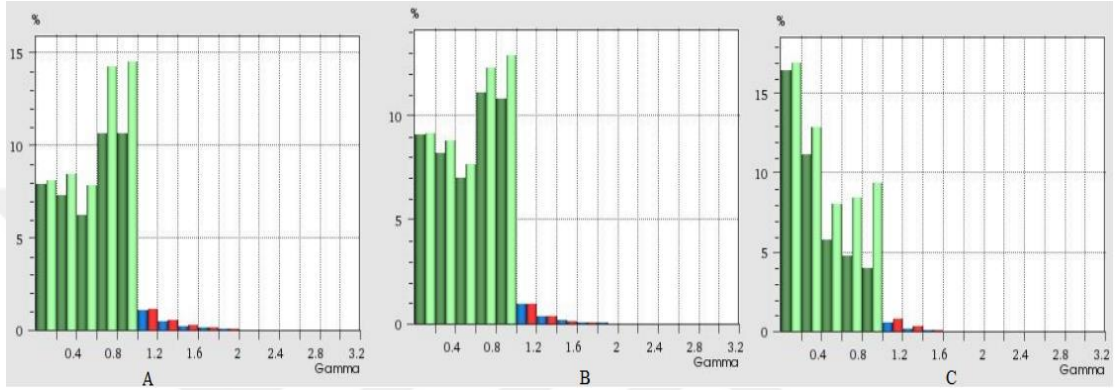
Fantom hacmindeki her voksel için gama değerini hesaplayarak, histogram gösterimleri ile izo-doz seviyesine bağlı sonuçları aşağıda yer alan tablo ve şekillerde gösterilmektedir.



Şekil 4.1. VMAT-TVI koronal düzlemde göğüs alanı (akciğerler) için KG sonuçları

**Tablo 4.9.** VMAT-TVI için kalite kontrol sonuçları

	$\gamma \leq 1$ olan puanlar (%)
<b>Baş ve boyun</b>	95,8
<b>Göğüs</b>	96,7
<b>Pelvis</b>	97,9



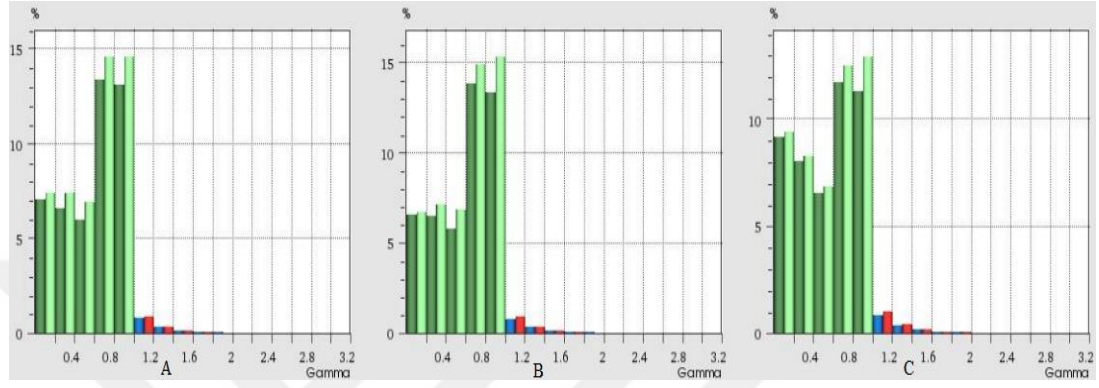
**Şekil 4.2.** VMAT-TVI için A) baş ve boyun, B) göğüs, C) pelvis üç izomerkez için analizini göstergeleri



**Şekil 4.3.** VMAT-TKI koronal düzlemde göğüs alanı (akciğerler) için KG sonuçları

**Tablo 4.10.**VMAT-TKI için kalite kontrol sonuçları

	$\gamma \leq 1$ olan puanlar (%)
<b>Baş ve Boyun</b>	96,9
<b>Göğüs</b>	96,8
<b>Pelvis</b>	96,7

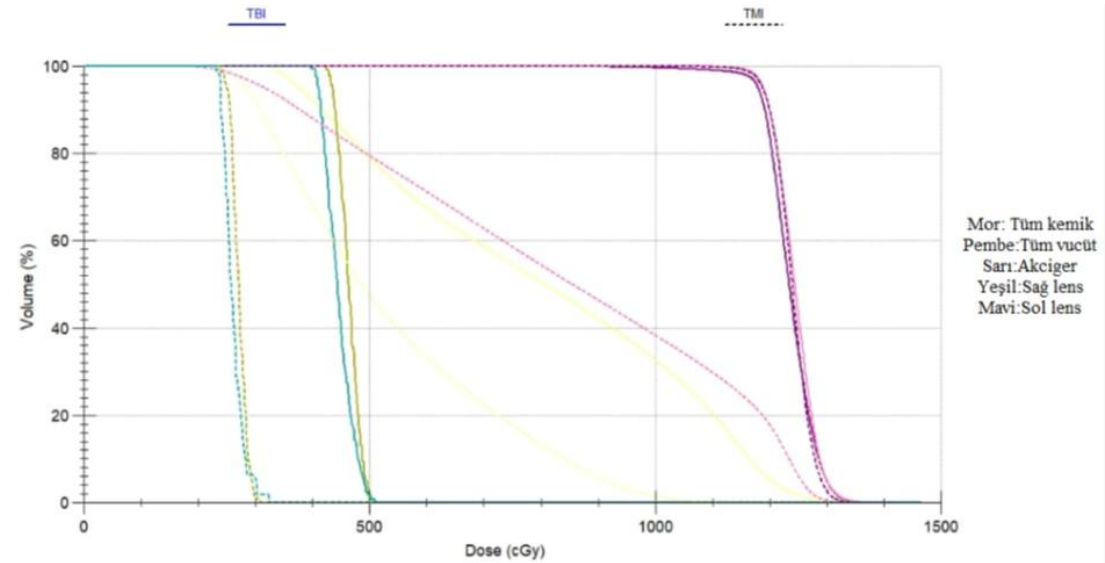


**Şekil 4.4.** VMAT-TKI için A) baş ve boyun, B) göğüs, C) pelvis üç izomerkez için analizini göstergeleri

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tüm vücut ışınlamalarında amaç, kemik iliği nakli veya kök hücre nakli öncesinde uygulanan kemoterapi tedavisinden sonra vücutta kalan tümör hücrelerini yok etmek, nakil sonrası sağlıklı hücrelerin bölünmesine uygun ortam hazırlamak ve hastanın bağışıklık sistemini baskılayarak, verilecek kemik iliği naklinin reddini engellemektir (Barrett, 1982 ve Wong ve ark., 2006). Hedef hacim tüm vücut olduğundan, homojen olmayan bir dokuda homojen bir doz dağılımı elde etmek ve riskli organları korumak oldukça zordur. Geçmişten günümüze TVI için geliştirilen sayısız radyoterapi yöntemi bulunmaktadır. Günümüzde, volumetrik ark tedavisi (VMAT) ile TVI'nin, genişletilmiş SSD ve konvansiyonel TVI ile karşılaştırıldığında doz homojenliği ve akciğerleri bloksuz koruyabildiği gözlenmiştir.

Son zamanlarda ise TVI'nın, yeni formu olan tüm kemik iliği ışınlaması (TKI)'dır. Kemik iliği, kemiklerin ortasında bulunan süngerimsi dokudur. Kemik iliği, hematopoietik kök hücre bölünmesi, kendini yenilemesi ve farklılaşması için uygun bir mikro ortam sağlamaktadır. Buna göre kemikler kan oluşumunun düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır (Taichman, 2005). Geleneksel veya modern TVI'nın aksine TKI'nin hedef hacimleri, üst ekstremiteler, pelvis ve göğüs kemikleri gibi ilik içeren iskelet sistemidir. Hastalarda hem akut hem de kronik toksisiteyi azaltma, tedavi süresini kısaltma, hasta konforunu artırma potansiyeline sahiptir.



Taş ve ark. (2018) VMAT-TVI klinik olarak değerlendirmek için kemoterapi sorası TVI uygulanacak olan, 2015 ve 2018 akut lefatik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML) hastası olan 30 kişi ile yaptıkları çalışmada, TVI için VMAT tekniğini değerlendirmişlerdir. TVI, dozu 12 Gy ve 6 fraksiyon, günde en az 6 saat arayla 2 fraksiyon şeklinde uygulanmıştır. Hastaların riskli organları, akciğerler, lensler ve böbrekleri korunarak planlar değerlendirilmiştir. Hesaplama parametreleri, lif kalınlığı 0,4 cm, minimum segment genişliği 0,5 cm, ark başına maksimum 180 kontrol noktası, akıcılık yumuşatma için medium, hesaplama başına %1,0 istatistiksel belirsizlik, 30° gantri artışı ve ortama doz birikimini hesaplama, mediumdur. ÇYK'nin efektif hızı 6,5 cm/s ve yaprak hareketi merkezi eksen üzerinde 15 cm'dir. Hedef doz tedavi hacminin (PTV) %90'ına reçete edilmiştir. Ortalama akciğer ve böbrek dozları 10 Gy'nin altında ve maksimum lens dozu 6 Gy'nin altında kısıtlanmıştır. Hastaları sabitlemede baş desteği için özelleştirilmiş termoplastik maskeler ve vakumlu yatak kullanılmıştır. Optik yüzey kılavuzlu sistem ile TVI hasta konumlandırma ve izleme yapılmış ve tedavinin ortalama süresi erişkin bir hasta için 55±5 dakika, pediatrik hastalar için 35±4 dakika arasındadır. Tedaviler sonucunda planlanan ve elde edilen ortalama akciğer dozu 9,7±0,2 Gy, ortalama böbrek dozu 9,6 ± 0,2 Gy, maksimum lens dozu 4,5±0,4 Gy, ortalama PTV dozu 12,7±0,1 Gy olduğu görülmektedir. Plan ve DVH tabanlı 3D hasta KG sonuçları karşılaştırıldığında, ortalama böbrek dozlarında %3,3±1,3, ortalama akciğer dozlarında %1,1±0,7 ve ortalama hedef dozlarda %0,9±0,4 ortalama fark gözlenmiştir. VMAT-TVI, PTV içinde tatmin edici doz dağılımının yararını sağlarken, dozu akciğerlere ve gerekirse diğer organlara seçici olarak azaltmaktadır. Bununla birlikte, planlama süresi geniştir (Tas ve ark., 2018). Çalışmamızda VMAT-TVI planlamasında akciğer ve lens için Dort ve Dmax dozları ile benzerlik gösterirken böbrek dozları daha yüksek gözlemlenmiştir. Bunun sebebini riskli organ olarak akciğer ve lenslerin korunarak planların hazırlanmasına bağlanmıştır.

Andreas Springer ve ark. (2016). VMAT-TVI sonuçları klinik olarak değerlendirmek amacıyla, 20-52 yaş aralığında üçü akut lefatik lösemi (ALL), ikisi akut miyeloid lösemi (AML) ve ikisi T hücreli lenfoma olmak üzere 7 lösemi hastası üzerinde, fraksiyon başına 1,65 Gy ve günde 3,3 Gy olan sekiz fraksiyonda uygulanan total doz 13,2 Gy'dir. 13,2 Gy TVI dozu kan bağı olmayan bir donörden yapılan

nakillerde kullanılmaktadır. Otolog kök hücre nakli olması durumunda planlanan toplam doz 12 Gy'ye düşürülmüştür. Hastalar günde en az 6 saat ara ile iki fraksiyon şeklinde tedavi edilmiştir. Akciğer dozu ortalama 10 Gy veya daha düşük dozla sınırlandırılmıştır. Planlama parametreleri 8 segment ve 12 izomerkezden oluşmaktadır. Varian 10.0.28 tedavi planlamasında 360°'lik maksimum 10 tam ark kullanılmıştır. Akciğerler ve böbreklerin maksimum koruma sağlaması için 12 izomerkez ve izomerkez noktalarında ark jawları en az 2 cm iç içe optimize olacak şekilde optimizasyon yapılmıştır. PTV'nin % 95'lik hattına 13,8 Gy doz tanımlanmıştır. Risk altındaki organların (RAO), sağ akciğerde ortalama dozu 10,7 Gy, sol akciğerde ortalama dozu 10,6 Gy, böbrek dozları net olmamakla birlikte DVH grafiğine bakılarak söylendiğinde 7 Gy civarındadır (Springer ve ark., 2016). Çalışmamızda elde edilen sonuçların, literatürdeki çalışmalardan farklı olmasının sebebinin, çalışmamızda TVI %90'lik hattında total doza 12 Gy verirken, literatürde TVI %95'lik hattında total doz 13,2 Gy olarak verilmesi ve buna bağlı riskli organ dozlarının yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kirsty Symons ve ark. tüm vücut ışınlaması (TVI) için volumetrik ark tedavisinin (VMAT) kullanımını araştırmışlardır. Pinnacle'te dokuz adet 6 MV fotonluk dinamik ark kullanılarak beş hasta planı oluşturulmuştur. Altı fraksiyonda 12 Gy'lik doz reçete edilmiş, hedef hacim (PTV), baş, göğüs, karın ve pelvis için dört bölüme ayrılmıştır. Kurulum hatalarının doz dağılımı üzerindeki etkisini simüle etmek için, ışın izomerkezleri sol-sağ, ön-arka ve üst-alt yönlerde 3 veya 5 mm kaydırılmıştır. Beş hastanın, hedef hacmin en az %90'ının 12 Gy alması hedeflenmiştir. Planlamada, ortalama akciğer dozu 8 Gy'nin altına, böbrek ve karaciğer dozları ise 9 Gy'nin altına sınırlanırken, PTV'ye 12 Gy'lik doz vermektir. VMAT ışınlarını optimize etmek için Pinnacle3 SmartEnterprise sürüm 9.10 (Philips Healthcare, Andover, MA, ABD) tedavi planlama sistemi kullanılmıştır. Tüm izomerkezler, tedavide gerekli olan yatak hareketlerini yalnızca uzunlamasına kaymalarla sınırlamak için aynı yanal ve dikey koordinatlara sahiptir. Baş, karın ve pelvis alt bölümlerinin her birinde 356° dönen iki VMAT arklar kullanılmıştır. Göğüs PTV'sinde planlama hedeflerine ulaşmak için ek bir ark kullanılmıştır. PTV'nin en az %90'ına 12 Gy ve PTV'nin en az %95'ine 11,4 Gy almaktadır. Akciğerlere verilen ortalama doz, her hastada 8 Gy'den az, karaciğere 9 Gy'den az ve böbreklere 7 Gy'den az dozlar olarak karaciğere %30'luk bir doz

azalımı ve böbreklere %40'lık bir doz azalışının mümkün olduğu kanıtlanmaktadır (Symons ve ark., 2018). Bu sonuçlar, çalışmamızda VMAT-TVI planlaması için akciğerde Dort ve Dmax dozları ile benzerlik gösterirken, böbrek ve karaciğer dozları çalışmamızda daha yüksek gözlemlenmiştir. Bunun sebebinin ise, riskli organ olarak akciğer ve lenslerin korunarak planların hazırlanması olduğu düşünülmektedir.

Bülent Aydoğan ve ark. VMAT-TKI'nı klinik olarak değerlendirmek için, daha önce TVI tedavisi almış 6 hastanın bilgisayarlı tomografi görüntülerini kullanılmıştır. TKI'nda planlar 12 Gy doz ve 6 fraksiyon şeklinde oluşturulmuştur. 3-5 mm BT'leri çekilen hastaların mandibular hariç, tüm kemikler; maksilla, kollar ve alt ekstremiteler konturlanmış, riskli organlar; akciğerler, beyin, gözler, ağız boşluğu, kalp, böbrekler, karaciğer ve bağırsaklar korunarak tedavi planları hazırlanmıştır. VMAT-TKI tekniği üç plandan oluşmuş ve arkın dönüş şekli ise, ilk olarak saat yönünün tersine 165°-195°, ikinci olarak saat yönünde 195°-165° ve 165 ve 195 gantri açıları arasında üç adet 330° arka sahip, toplam birbiriyle örtüşen dokuz ark kullanılmıştır. Tedaviler sonucunda planlanan ve elde edilen RAO'nun ortalama dozları kalp 5,5±0,7, böbrekler 5,4±0,6, karaciğer 5,9±0,1, bağırsak 5,9±0,3, beyin 7,4±0,4, göz 6,0±0,8, lensler 4,5±0,5, ağız boşluğu 6,1±0,9 ve ortalama PTV dozu 12,8±0,1 Gy olduğu görülmüştür. Bu çalışmada RAO dozları, TVI ile karşılaştırılmış, akciğerler ve lensler için ortalama doz sırayla 7,2 Gy'den 5,6 Gy'ye ve 4,5 Gy'den 2,4 Gy'ye düşürüldüğü gözlenmiştir (Aydoğan ve ark., 2011). Bu sonuçlar, çalışmamızda VMAT-TKI planlamasında akciğer ve RAO'nun Dort ve Dmax dozları ile benzerlik göstermektedir.

Fogliata ve ark. (2011) tüm kemik iliği ışınlaması için Volumetrik ark tekniğini kullanarak, 5 lösemi hastasının mandibula, maksiller yapılar, eller ve alt bacaklar dışında tüm iskelet kemiklerini PTV olarak tanımlamıştır. Dozu, fraksiyon başına 2 Gy'de olmak üzere toplam 12 Gy'dir. Planlanan hedef hacminin (PTV) %85'lik hattına 12 Gy alması hedeflenmiştir. Risk altındaki organlar (RAO) beyin, gözler, ağız boşluğu, parotidler, tiroid, akciğerler, kalp, böbrekler, karaciğer, dalak, mide, karın boşluğu, mesane ve rektum için planlama hedefleri ortalama dozları 6 ila 7 Gy ile sınırlandırılmıştır. Her hasta için VMAT planı, 6 MV'lik ışın enerjisi ile aynı anda optimize edilmiş, 360°'lik sekiz üst üste binen eş düzlemsel ark kullanılarak oluşturulmuştur. Sekiz ark, tüm PTV uzunluğunu kapsayacak şekilde asimetrik jaw ayarları kullanılarak dört izomerkezde gruplandırılmıştır. Her ark için, kolimatör

90°'ye ayarlanmıştır. Alan genişliği (Y yönü) 40 cm'ye ayarlanmış ve alan uzunluğu (X yönü, yani yaprakların hareket yönü) maksimum modülasyona izin vermek için 15 ila 16 cm arasında değişmektedir. Tedavi verimliliğini garanti etmek için, ark dönüşü alternatif olarak saat yönünde veya saat yönünün tersine ayarlanmış ve ardışık herhangi bir ark arasında ışın kapalıyken gantryi döndürme ihtiyacını ortadan kaldırmıştır. Tedaviler sonucunda planlanan ve elde edilen RAO'ın ortalama dozları ağız boşluğu  $2,3 \pm 0,3$ , tiroit  $2,8 \pm 0,1$ , lensler  $3,0 \pm 0,8$ , göz  $3,9 \pm 0,6$ , genital  $4,0 \pm 1,2$ , rektum  $4,2 \pm 0,5$ , parotidler  $4,2 \pm 0,7$ , mide  $4,3 \pm 0,4$ , trakea  $5,2 \pm 0,8$ , beyin  $5,2 \pm 0,9$ , kalp  $5,2 \pm 0,5$ , böbrekler  $5,8 \pm 0,7$ , dalak  $6,2 \pm 0,7$ , karaciğer  $6,3 \pm 0,3$ , mesane  $6,4 \pm 0,9$ , akciğer,  $6,6 \pm 0,3$ , bağırsak  $7,3 \pm 0,6$  ve PTV'de ortalama doz %85 ve 12 Gy'dir. Tüm RAO'ların global ortalaması 4,9 Gy'dir. Organ başına medyan dozların bireysel ortalaması 2,3 Gy (ağız boşluğu) ile 7,3 Gy (bağırsak boşluğu) arasında değişmiştir. Preklinik kalite güvencesi, ortalama gama anlaşması indeksi  $94,3 \pm 5,1$  ile sonuçlanmıştır. Kalite güvence çalışmalarından ölçülen teslimat süresi 13 dakikadır. Bu çalışmada OAR'ları ortalama dozların kıyaslama değeri olarak aldığımızda, ağız boşluğu, optik yapılar, parotisler, vücudun üst kısmındaki tiroit, trakea, kalp ve orta bölümde beyin ve alt kısımda rektum, cinsel organlar ve mide daha iyi korunabilecek organlardır (hepsi büyük ortalamaya eşit veya daha düşük bir ortalama dozla sonuçlandı). Buna karşılık, akciğerler ve diğer karın yapıları (böbrekler, dalak, karaciğer, mesane ve bağırsaklar) korunması daha zordur (Fogliata ve ark., 2011). Bu sonuçlar, çalışmamızda VMAT-TKI planlamasındaki akciğer ve RAO'nun Dort ve Dmax dozları ile benzerlik göstermektedir.

Rando fantom ile yapılan bu çalışmada, kritik organ dozu kabul edilebilir bir seviyede korurken, TVI ve TKI için VMAT planlama tekniğinin hedef volüm ve homojenliği geliştirmek için kullanılabileceği konusunda daha önce bildirilen çalışmalarla uyumludur. Bu yeni TKI tekniği ayrıca, akciğer, karaciğer ve böbrekler dışındaki birden fazla RAO'yı da koruyabilir. Ön tedavi sonuçlarımız KG, VMAT planının güvenilirliğini ve doğruluğunu onaylamıştır. Bu veriler, gelecekte hastaların TVI veya TKI tedavisinde VMAT'ın uygun bir teknik olacağını göstermektedir. TVI ve TKI için VMAT planlama tekniğinin sınırlamaları ise kurulum belirsizlikleri, uzun planlama, tedavi süreleri ve sınırlı radyasyon alanı boyutunu içermektedir. Klinik duruma uygulanabilir olması için, benzer araştırmaların yapılması gerekmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

- Abugideiri M., Nanda RH, Butker C (2016) Factors Influencing Pulmonary Toxicity in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Setting of Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 94(2): 349–359. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2015.10.054>
- Aydogan B, Mundt AJ, Roeske J C (2006) Linac-based intensity modulated total marrow irradiation (IM-TMI). *Technology in Cancer Research and Treatment*, 5(5): 513–519. <https://doi.org/10.1177/153303460600500508>
- Aydogan B, Yeginer M, Kavak GO et al (2011) Total marrow irradiation with rapidarc volumetric arc therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(2): 592–599. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2010.11.035>
- Barrett A (1982) Total body irradiation before bone marrow transplantation: A review. *Clinical Radiology*, 33(2): 131–135. [https://doi.org/10.1016/S0009-9260\(82\)80035-4](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(82)80035-4)
- Belkacemi Y, Labopin M, Vernant JP et al (1998) Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 41(3): 659–668. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00077-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00077-7)
- Belkacemi Y, Pène F, Touboul E et al (1998) Total-body irradiation before bone marrow transplantation for acute leukemia in first or second complete remission: Results and prognostic factors in 326 consecutive patients. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 174(2): 92–104. <https://doi.org/10.1007/BF03038482>
- Benveniste MF, Gomez D, Carter BW et al (2019). Recognizing radiation therapy–related complications in the chest. *Radiographics*, 39(2): 344–366.
- Betts J G, Wise J, Young, KA et al OpenStax College. (2017). *Anatomy and physiology*.
- Bortfeld T (2006) IMRT: A review and preview. *Physics in Medicine & Biology*, 51(13): R363. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/R21>
- Briot E, Dutreix A, Bridier A (1990) Dosimetry for total body irradiation. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 18 Suppl 1(SUPPL. 1): 16–29. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(90\)90175-V](https://doi.org/10.1016/0167-8140(90)90175-V)
- Bucci MK, Bevan A, Roach M (2005) Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55(2): 117–134. <https://doi.org/10.3322/CANJCLIN.55.2.117>
- Buchali A, Feyer P, Groll J et al (2000) Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 54(2): 157–162. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(99\)00178-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(99)00178-4)

- Buckner CD, Epstein RB, Rudolph RH et al (1970) Allogeneic marrow engraftment following whole body irradiation in a patient with leukemia. *Blood*, 35(6): 741–750. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V35.6.741.741>
- Carruthers SA, Wallington MM (2004) Total body irradiation and pneumonitis risk: A review of outcomes. *British Journal of Cancer*, 90(11): 2080–2084. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601751>
- Chakraborty S, Cheruliyil S, Bharthan RK et al (2015) Total Body Irradiation using VMAT (RapidArc): A Planning Study of a novel treatment delivery method: A planning study of a novel treatment delivery method Total body irradiation using VMAT (RapidArc): A planning study of a novel treatment delivery method. *Article in International Journal of Cancer Therapy and Oncology*, 3(2): 13–16. <https://doi.org/10.14319/ijcto.0302.8>
- Chelminski K, Bulski W, Kaminski P et al (2008) Evaluation of acceptance criteria for IMRT plan verification based on results of film dosimetry. *IFMBE Proceedings*, 20: 556–557. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-69367-3\\_148](https://doi.org/10.1007/978-3-540-69367-3_148)
- Chen WZ, Xiao Y, Li J (2014) Impact of dose calculation algorithm on radiation therapy. *World Journal of Radiology*, 6(11): 874. <https://doi.org/10.4329/WJR.V6.I11.874>
- Cheng JC, Schultheiss TE, Wong JYC (2008) Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 71(5): 1436–1443. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2007.12.009>
- Chetty IJ, Curran B, Cygler JE, et al (2007) Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Medical Physics*, 34(12): 4818–4853. <https://doi.org/10.1118/1.2795842>
- Clarke B (2008) Normal bone anatomy and physiology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 3 (Suppl 3): 131-139. <https://doi.org/10.2215/CJN.04151206>
- Clements M, Schupp N, Tattersall M et al (2018) Monaco treatment planning system tools and optimization processes. *Medical Dosimetry*, 43(2): 106–117. <https://doi.org/10.1016/J.MEDDOS.2018.02.005>
- Collins VP, Loeffler RK (1956) The therapeutic use of single doses of total body radiation. *Am. J. Roentgenol. Radium Therapy Nuclear Med.*, 75.
- Cosset JM, Girinsky T, Malaise E et al (1990) Clinical basis for TBI fractionation. *Radiotherapy and Oncology*, 18(SUPPL. 1): 60–67. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(90\)90179-Z](https://doi.org/10.1016/0167-8140(90)90179-Z)
- Cosset, JM, Socie G, Dubray B (1994) Single dose versus fractionated total body irradiation before bone marrow transplantation: radiobiological and clinical considerations. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 30(2): 477-492.
- Craciunescu OI, Steffey BA, Kelsey CR et al (2010) Renal shielding and dosimetry for patients with severe systemic sclerosis receiving immunoablation with total

- body irradiation in the scleroderma: cyclophosphamide or transplantation trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 79(4): 1248–1255. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2010.05.036>
- Craver L F (1947). Tolerance to whole-body irradiation of patients with advanced cancer (Vol. 993). Technical Information Division, Oak Ridge Operations.
- Çakir A, Bilge H (2012). Çok yapraklı lineer hızlandırıcılarda kolimatör tasarımlarının klinik önemi. *Türk Onkoloji Dergisi*, 27(1): 46–54. <https://doi.org/10.5505/tjoncol.2012.514>
- Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR et al (1999) Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *The Lancet*, 353(9149): 267–272. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)05180-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)05180-0)
- Del Regato JA (1974) Total body irradiation in the treatment of chronic lymphogenous leukemia: Janeway lecture, 1973. *Amer. J. Roentgenol., Radium Ther. Nucl. Med.*, 120(3): 504-520.
- DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S (2008) DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. (Vol. 2). Lippincott Williams & Wilkins.
- Donnall Thomas E, Lochte HL, And JR et al (1959) Irradiation of the entire body and marrow transplantation: some observations and comments. *Ashpublications.Org*, XIV(1): 1-23. <https://ashpublications.org/blood/article-abstract/14/1/1/37052>
- Dyk J van, Galvin JM, Glasgow GP et al (1986) The physical aspects of total and half body photon irradiation AAPM report, 17: 22-24.
- Esch A van, Clermont C, Devillers M et al (2007) On-line quality assurance of rotational radiotherapy treatment delivery by means of a 2D ion chamber array and the Octavius phantom. *Medical Physics*, 34(10): 3825–3837. <https://doi.org/10.1118/1.2777006>
- Evans M D C (2012). IAEA International Atomic Energy Agency Chapter 11: Computerized Treatment Planning Systems for External Photon Beam Radiotherapy Set of 117 slides based on the chapter authored by of the IAEA publication (ISBN 92-0-107304-6): Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students.
- Ezzell GA, Burmeister JW, Dogan N et al (2009) IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. *Medical Physics*, 36(11): 5359–5373. <https://doi.org/10.1118/1.3238104>
- Ezzell GA, Galvin JM, Low D et al (2003) Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Medical Physics*, 30(8): 2089–2115. <https://doi.org/10.1118/1.1591194>
- Faraci M, Barra S, Cohen A et al (2005) Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. *International*

- Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 63(5): 1568–1575.  
<https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2005.04.031>
- Fogliata A, Cozzi L, Clivio A et al (2011) Preclinical Assessment of Volumetric Modulated Arc Therapy for Total Marrow Irradiation. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 80(2): 628–636.  
<https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2010.11.028>
- Friedman DL, Rovo A, Leisenring W et al (2008) Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party. *Blood*, 111(2): 939–944.  
<https://doi.org/10.1182/BLOOD-2007-07-099283>
- Ge Healthcare R, Discovery RT, Discovery C (2018) Commissioning advanced imaging options on a ‘GE Discovery CT590 RT’ scanner. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*, 52: 174.  
<https://doi.org/10.1016/J.EJMP.2018.06.045>
- Gerstein J, Meyer A, Sykora KW et al (2009) Long-term renal toxicity in children following fractionated total-body irradiation (TBI) before allogeneic stem cell transplantation (SCT). *Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft... [et Al]*, 185(11): 751–755.  
<https://doi.org/10.1007/S00066-009-2022-8>
- Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M et al (2010). Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Global Perspective. *JAMA*, 303(16): 1617–1624.  
<https://doi.org/10.1001/JAMA.2010.491>
- Gunderson LL, Tepper JE (2015). *Clinical radiation oncology*. Elsevier Health Sciences.
- Hall EJ, Giaccia AJ (2006) *Radiobiology for the Radiologist*. (Vol 6), 597.
- Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J et al (1962) Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient: experience with six patients since 1959. *The American Journal of Medicine*, 32(6): 854-871.
- Han C, Schultheiss TE, Wong JYC (2012) Dosimetric study of volumetric modulated arc therapy fields for total marrow irradiation. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 102(2): 315–320. <https://doi.org/10.1016/J.RADONC.2011.06.005>
- Dana-Farber Cancer Institute. Hematologic oncology cancer types and programs. <http://www.dana-farber.org/hematologic-oncology-treatment-center/cancer-types-and-programs/>. Accessed February 2018.
- Heublein AC (1932) A Preliminary Report on Continuous Irradiation of the Entire Body. *Radiology*, 18(6): 1051–1062. <https://doi.org/10.1148/18.6.1051>
- Hoffbrand AV, Moss PAH (2011) *Hoffbrand’s essential haematology*. John Wiley & Sons.
- Hui S, Brunstein C, Takahashi Y et al (2017) Dose Escalation of Total Marrow Irradiation in High-Risk Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem

- Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 23(7): 1110–1116. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2017.04.002>
- Hui SK, Kapatoes J, Fowler J, et al (2005) Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. *Medical Physics*, 32(10): 3214–3224. <https://doi.org/10.1118/1.2044428>
- Hui SK, Verneris MR, Higgins P et al (2007) Helical tomotherapy targeting total bone marrow - first clinical experience at the University of Minnesota. *Acta Oncologica* (Stockholm, Sweden), 46(2): 250–255. <https://doi.org/10.1080/02841860601042449>
- Hussein M, Adams EJ, Jordan TJ et al (2013) A critical evaluation of the PTW 2D-ARRAY seven29 and OCTAVIUS II phantom for IMRT and VMAT verification. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 14(6): 274–292. <https://doi.org/10.1120/JACMP.V14I6.4460>
- Jafari SM, Alalawi AI, Hussein M et al (2014) Glass beads and Ge-doped optical fibres as thermoluminescence dosimeters for small field photon dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 59(22): 6875–6889. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/22/6875>
- Jama ER (1961) Use of total-body radiation in the treatment of far-advanced malignancies. *JAMA*, 177(9): 610-613.
- Joachim Deeg H, Storb R, Longton G et al (1988) Single dose or fractionated total body irradiation and autologous marrow transplantation in dogs: effects of exposure rate, fraction size, and fractionation interval on acute and delayed toxicity. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 15(3): 647–653. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(88\)90307-0](https://doi.org/10.1016/0360-3016(88)90307-0)
- Jones AK, Hintenlang DE, Bolch WE (2003) Tissue-equivalent materials for construction of tomographic dosimetry phantoms in pediatric radiology. *Medical Physics*, 30(8): 2072–2081. <https://doi.org/10.1118/1.1592641>
- Kal HB, van Kempen-Harteveld ML (2006) Renal dysfunction after total body irradiation: Dose-effect relationship. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 65(4): 1228–1232. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.02.021>
- Kawrakow I (2000) Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version. *Medical Physics*, 27(3): 485–498. <https://doi.org/10.1118/1.598917>
- Kelsey CR, Horwitz ME, Chino JP et al (2011) Severe pulmonary toxicity after myeloablative conditioning using total body irradiation: an assessment of risk factors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(3): 812–818. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2010.06.058>
- Khan FM (2014) Khan's the physics of radiation therapy. In Khan's: The Physics of Radiation Therapy (Fifth edition.). Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer.
- Kim JH, Stein A, Tsai N et al (2014) Extramedullary relapse following total marrow and lymphoid irradiation in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell

- transplantation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 89(1): 75–81. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2014.01.036>
- Kim JS, Yoon M, Park SY et al (2009) A Dose Volume Histogram Analyzer Program for External Beam Radiotherapy. *Radiation Oncology Journal*, 27(4): 240–248. <https://doi.org/10.3857/JKSTRO.2009.27.4.240>
- Kirloskar T (2005) Advantages of multiple algorithm support in treatment planning system for external beam dose calculations. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 1(1): 12–20. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.16085>
- Kunter SD (2011) Türkiye’de radyoloji biliminin kuruluş tarihi. *Türk Onkoloji Dergisi* 26(1): 2-7.
- Leibel SA, Ling CC, Kutcher GJ et al (1991) The biological basis for conformal three-dimensional radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 21(3): 805–811. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90701-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90701-5)
- Lemoigne Y, Caner A (Eds.) (2008), *Molecular Imaging: Computer Reconstruction and Practice*. Springer Science & Business Media. <https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8752-3>.
- Li B, Yu J, Wang L et al (2003) Study of local three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for patients with stage III hepatocellular carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology*, 26(4): 92-9. <https://doi.org/10.1097/01.COC.0000077936.97997.AB>
- Low DA, Harms WB, Mutic S et al (1998) A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Medical Physics*, 25(5): 656–661. <https://doi.org/10.1118/1.598248>
- Low-Ber BV, Stone, RS (1948) *Hematological Studies on Patients Treated by Total Body Exposure to X-rays (Vol. 2348)*. US Atomic Energy Commission, Technical Information Division.
- Mancuso GM, Fontenot JD, Gibbons JP et al (2012) Comparison of action levels for patient-specific quality assurance of intensity modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy treatments. *Medical Physics*, 39(7): 4378–4385. <https://doi.org/10.1118/1.4729738>
- Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC (2007) *Handbook of radiotherapy physics: theory and practice*. CRC Press.
- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH et al (1960) Successful Homotransplantation of the Kidney between Nonidentical Twins. *New England Journal of Medicine*, 262(25): 1251–1260. <https://doi.org/10.1056/NEJM196006232622501>
- Miften M, Wiesmeyer M, Kapur A et al (2001) Comparison of RTP dose distributions in heterogeneous phantoms with the BEAM Monte Carlo simulation system. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 2(1): 21–31. <https://doi.org/10.1120/JACMP.V2I1.2623>
- Miller LS, Fletcher GH, Gerstner HB (1957) Systemic and clinical effects induced in 263 cancer patients by whole-body x-irradiation with nominal air doses of 15 to 200 r (No. AF-SAM-57-92). Texas. Univ., Houston. MD Anderson Hospital;

Texas. Univ., Houston. Tumor Inst.; School of Aviation Medicine, Randolph AFB, Tex.

- Molloy JA (2010) Statistical analysis of dose heterogeneity in circulating blood: Implications for sequential methods of total body irradiation. *Medical Physics*, 37(11): 5568–5578. <https://doi.org/10.1118/1.3495816>
- Mukherjee S (2010) *The emperor of all maladies: A biography of cancer*. Simon and Schuster. 571.
- Mundt AJ, Roeske JC (2005) Intensity modulated radiation therapy: a clinical perspective. PMPH-USA.
- O'Donoghue JA (1986) Fractionated versus low dose-rate total body irradiation. Radiobiological considerations in the selection of regimes. *Radiotherapy and Oncology*, 7(3): 241-247.
- Otto K (2008) Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Medical Physics*, 35(1): 310–317. <https://doi.org/10.1118/1.2818738>
- Özdemir Ö, Hoca S, Olacak N et al (2013) Tüm vücut ışınlamalarında orta hat dozlarının belirlenmesi ve hesaplanan dozların doğrulanması. *Türk Onkoloji Dergisi*, 28(2): 67–74. <https://doi.org/10.5505/tjoncol.2013.898>
- Palma D, Vollans E, James K et al (2008) Volumetric Modulated Arc Therapy for delivery of prostate radiotherapy: Comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 72(4): 996–1001. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2008.02.047>
- Podgorsak EB (2005) *Radiation oncology physics*. Vienna: IAEA.
- Prasad VK, Kurtzberg J (2008) Emerging trends in transplantation of inherited metabolic diseases. *Bone Marrow Transplantation*, 41(2): 99-108.
- Quast U (2006) Whole body radiotherapy: A TBI-guideline. *Journal of Medical Physics*, 31(1): 5–12. <https://doi.org/10.4103/0971-6203.25664>
- Saenger EL, Silberstein EB, Aron B et al (1973) Whole body and partial body radiotherapy of advanced cancer. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine*, 117(3): 670–685. <https://doi.org/10.2214/AJR.117.3.670>
- Sampath S, Schultheiss TE, Wong J (2005) Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 63(3): 876–884. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2005.02.032>
- Schneider RA, Schultze J, Jensen JM et al (2008) Long-term outcome after static intensity-modulated total body radiotherapy using compensators stratified by pediatric and adult cohorts. *International Journal of Radiation Oncology, Biological, Physics*, 70(1): 194–202. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2007.05.035>
- Schultheiss TE, Wong J, Liu A et al (2007) Image-guided total marrow and total lymphatic irradiation using helical tomotherapy. *International Journal of*

- Radiation Oncology, Biology, Physics*, 67(4): 1259–1267.  
<https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2006.10.047>
- Sorrer ML, Sandmaier BM, Storer BE et al (2011) Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *JAMA*, 306(17): 1874–1883. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2011.1558>
- Spezi E, Angelini AL, Romani F et al (2005) Characterization of a 2D ion chamber array for the verification of radiotherapy treatments. *Physics in Medicine & Biology*, 50(14): 3361. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/14/012>
- Springer A, Hammer J, Winkler E et al (2016) Total body irradiation with volumetric modulated arc therapy: Dosimetric data and first clinical experience. *Radiation Oncology (London, England)*, 11(1): 1-9. <https://doi.org/10.1186/S13014-016-0625-7>
- Standring S (Ed.) (2021) *Gray's anatomy e-book: The anatomical basis of clinical practice*. Elsevier Health Sciences. pp. 955–985.
- Stein A, Palmer J, Tsai NC et al (2017) Phase I trial of total marrow and lymphoid irradiation transplantation conditioning in patients with relapsed/refractory acute leukemia. *biology of blood and marrow transplantation : Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 23(4): 618–624. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2017.01.067>
- Stemkens B, Glitzner M, Moodie T et al (2010) Gamma dose distribution evaluation tool. *journal of physics: Conference series*, 250(1): 012071. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/250/1/012071>
- Stojadinovic S, Ouyang L, Gu X et al (2015) Breaking bad IMRT QA practice. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 16(3): 154–165. <https://doi.org/10.1120/JACMP.V16I3.5242>
- Storb R, Raff MR, Deeg HJ et al (1998) Dose rate-dependent sparing of the gastrointestinal tract by fractionated total body irradiation in dogs given marrow autografts. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 40(4): 961–966. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00913-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00913-9)
- Surucu M, Yeginer M, Kavak GO et al (2012) Verification of dose distribution for volumetric modulated arc therapy total marrow irradiation in a humanlike phantom. *Medical Physics*, 39(1): 281–288. <https://doi.org/10.1118/1.3668055>
- Symons K, Morrison C, Parry J et al (2018) Volumetric modulated arc therapy for total body irradiation: A feasibility study using Pinnacle3 treatment planning system and Elekta Agility™ linac. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 19(2): 103. <https://doi.org/10.1002/ACM2.12257>
- Taichman RS (2005) Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. *Blood*, 105(7): 2631–2639. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2004-06-2480>
- Takahashi Y, Verneris MR, Dusenbery KE et al (2013) Peripheral dose heterogeneity due to the thread effect in total marrow irradiation with helical tomotherapy.

- International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 87(4), 832–839.  
<https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2013.07.017>
- Tas B, Durmus IF, Okumus A et al (2018) Total-body irradiation using linac-based volumetric modulated arc therapy: Its clinical accuracy, feasibility and reliability. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 129(3): 527–533.  
<https://doi.org/10.1016/J.RADONC.2018.08.005>
- Teoh M, Clark CH, Wood K et al (2011) Volumetric modulated arc therapy: A review of current literature and clinical use in practice. *British Journal of Radiology*, 84(1007): 967–996. <https://doi.org/10.1259/BJR/22373346>
- Teschendorf W (1927) Uber Bestrahlung des ganzen menschlichen Körpers bei Blutkrankheiten. *Strahlentherapie*, 26: 720-728.
- Thomas ED (1999) A history of haemopoietic cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 105(2): 330–339. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2141.1999.01337.X>
- Thomas ED, Lochte HL, Lu WC et al (1957) Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 257(11): 491–496. <https://doi.org/10.1056/NEJM195709122571102>
- Thomas JP (2001) Rebuilding trust in established institutions. *Health Physics*, 80(4): 379-383.
- Tootell AK, Szczepura KR, Hogg P (2013) Optimising the number of thermoluminescent dosimeters required for the measurement of effective dose for computed tomography attenuation correction data in SPECT/CT myocardial perfusion imaging. *Radiography*, 19(1): 42–47.  
<https://doi.org/10.1016/J.RADI.2012.11.001>
- Tsien KC (1995) The application of automatic computing machines to radiation treatment planning. *British Journal of Radiology*, 68(814): <https://doi.org/10.1259/0007-1285-68-814-H157>
- van den Heuvel F (2006) Decomposition analysis of differential dose volume histograms. *Medical Physics*, 33(2): 297–307.  
<https://doi.org/10.1118/1.2147742>
- van Kempen-Harteveld ML, Brand R, Kal HB et al (2008) Results of hematopoietic stem cell transplantation after treatment with different high-dose total-body irradiation regimens in five Dutch centers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 71(5): 1444–1454.  
<https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2007.11.072>
- Volpe A della, Ferreri AJM, Annaloro C et al (2002) Lethal pulmonary complications significantly correlate with individually assessed mean lung dose in patients with hematologic malignancies treated with total body irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 52(2): 483–488.  
[https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)02589-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)02589-5)
- Vrooman LM, Millard HR, Brazauskas R et al (2017) Survival and late effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy at less


- than three years of age. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 23(8): 1327–1334. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2017.04.017>
- Wang C, Luan S, Tang G et al (2008) Arc-modulated radiation therapy (AMRT): a single-arc form of intensity-modulated arc therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 53(22): 6291. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/22/002>
- Winslow JF, Hyer DE, Fisher RF et al (2009) Construction of anthropomorphic phantoms for use in dosimetry studies. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 10(3): 195. <https://doi.org/10.1120/JACMP.V10I3.2986>
- Wong JYC, Liu A, Schultheiss T et al (2006) Targeted total marrow irradiation using three-dimensional image-guided tomographic intensity-modulated radiation therapy: an alternative to standard total body irradiation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation. Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 12(3): 306–315. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2005.10.026>
- Zeveloff M, Agostinelli S, Taccini G et al (2012) Advances in the implementation of helical tomotherapy–based total marrow irradiation with a novel field junction technique. *Medical Dosimetry*, 37(3): 314–320. <https://doi.org/10.1016/J.MEDDOS.2011.12.001>
- Zhang H, Chen J, Que W (2012) Allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for hematologic malignancies: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Leukemia Research*, 36(4): 431–437. <https://doi.org/10.1016/J.LEUKRES.2011.10.016>
- Zhuang AH, Liu A, Schultheiss TE et al (2010) Dosimetric Study and Verification of Total Body Irradiation Using Helical Tomotherapy and its Comparison to Extended SSD Technique. *Medical Dosimetry*, 35(4): 243–249. <https://doi.org/10.1016/J.MEDDOS.2009.07.001>

## 7. SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AML</b>	: Akut Miyeloid Lösemi
<b>ALL</b>	: Akut Lenfositik Lösemi
<b>3B-KRT</b>	: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
<b>2D</b>	: 2 Boyut
<b>3D</b>	: 3 Boyut
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>cGy</b>	: Santi-Gray
<b>CTV</b>	: Klinik Hedef Hacim
<b>ÇYK</b>	: Çok Yapraklı Kolimatör
<b>D%2</b>	: İlgili hacmin %2' sinin aldığı doz değeri
<b>D%50</b>	: İlgili hacmin %50' sinin aldığı doz değeri
<b>D%98</b>	: İlgili hacmin %98' inin aldığı doz değeri
<b>Dmaks</b>	: Maksimum doz
<b>Dmean</b>	: Ortalama Doz
<b>DVH</b>	: Doz Volüm Histogramı
<b>Fx</b>	: Fraksiyon Sayısı
<b>GTV</b>	: Tanımlanabilir Hedef Hacmi
<b>Gy</b>	: Gray
<b>GvHD</b>	: Graft-Versus Host
<b>HKHN</b>	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
<b>HL</b>	: Non- Hodgkin Lenfoma
<b>ICRU</b>	: International Commission on Radiation Units and Measurements
<b>KML</b>	: Kronik Miyeloid Lösemi
<b>KLL</b>	: Kronik Lenfositik Lösemi
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>kV</b>	: Kilovoltaj
<b>MDS</b>	: Miyelodisplastik Sendrom
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MM</b>	: Multipl miyelom
<b>MV</b>	: Megavoltaj
<b>NCCN</b>	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
<b>NHL</b>	: Non-Hodgkin Lenfoma
<b>RAO</b>	: Riskli Altındaki Organlar
<b>PET</b>	: Pozisyon Emisyon Tomografi
<b>PTV</b>	: Planlanan Hedef Hacim
<b>TPS</b>	: Tedavi Planlama Sistemi
<b>TVI</b>	: Tüm vücut ışınlanması
<b>TKI</b>	: Tüm kemik iliği ışınlanması
<b>VMAT</b>	: Hacimsel Ayarlı Ark Terapi
<b>YART</b>	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

## 8. EKLER

### 8.1.EK 1



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**


Sayı : 2011-KAEK-26/ 778  
Konu : Etik Kurul kararı

25/12 /2021

Sayın Doç.Dr.Candan DEMİRÖZ ABAKAY  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Kurulumuza başvurularınızı yaptığınız ve sorumlu araştırmacısı olduğunuz. *"Tüm vücut ışınlanması ile tüm kemik iliği ışınlanmasının dozimetrik karşılaştırılması (Rando Fantom üzerinde)"* başlıklı araştırmanız ile ilgili kurulumuzun 22 Aralık 2021 tarih, 2021-19/25 nolu kararı ekte gönderilmektedir.

Bilgilerinize sunulur.



EK:  
-Karar (1 adet)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası, Görükle Kampüsü 16059 Nilüfer-BURSA  
Tel: 0-224-2950020 Fax: 0-224-2950029  
e-posta: [ukaek@uludag.edu.tr](mailto:ukaek@uludag.edu.tr) Elektronik Ağ: [www.tip.uludag.edu.tr](http://www.tip.uludag.edu.tr)

## 8.2.EK 2

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU			
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Tüm Vücut Işınlaması ile Tüm Kemik İliği Işınlamasının Dozimetrik Karşılaştırılması (RANDO FANTOM ÜZERİNDE)	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26	
	AÇIK ADRESİ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası Kat. I Görükle Kampüsü Nilüfer/ Bursa	
	TELEFON	0.224.295.00.20	
	FAKS	0.224.295.00.29	
	E-POSTA	wkaek@uludag.edu.tr	
BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Candan Demiroz Abakay	
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD	
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	Sağlık Fiziyö Uzmanı Ali Altay, Sağlık Fiziyö Yüksek lisans öğrencisi Fizikçi Tülay Özbek	
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD	
	DESTEKLEYİCİ	-	
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Rando Fantom	
	ARAŞTIRMANIN YAPILIS AMACI	Yüksek lisans tez çalışması	
	ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ	24.12.2021 / 6 ay	
	GÖNÜLLÜ DOSYA SAYISI	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı		Tarihi
	GİRİŞİMSİZ OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU		14.12.2021
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU		<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 20.12.2021
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHÜTTNAME FORMU		<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 14.12.2021
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLI GİRİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHÜTTNAMESİ		<input type="checkbox"/>
	BU Alvaranin okundugunu dair taahhütname		<input type="checkbox"/>
	SONUÇ ÖZET RAPORU		<input type="checkbox"/>
DİĞER:		<input checked="" type="checkbox"/> Araştırma ile ilgili de yazısı (Tarih: 20.12.2021), sorum la araştırmacı öğretilmiş, tüm araştırmacılar tarafından imzalanmış Dünya Tıp Birliği (Belinski) Bildirgesi, literatür	

## 8.3.EK 3

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU						
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Tüm Vücut Işınlaması İle Tüm Kemik İliği Işınlamasının Dozimetrik Karşılaştırılması (RANDO FANTOM üzerinde)				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021-19/25	Tarih: 22 Aralık 2021				
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma klinik bir araştırma olmadığı için etik kurul onayına gerek bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI		Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU				
ÜYELER						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili	Katkılar *	
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlık ve Hastalıkları	Bursa UÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlık ve Hastalıkları AD	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Ehil BAŞAGAN MOĞUL Başkan Yardımcısı	Anesteziyoloji	Bursa UÜ. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.M.Seray YILMAZ Üye	Farmakoloji	Bursa UÜ. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Hüseyin ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlık ve Hastalıkları	Bursa UÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlık ve Hastalıkları AD Yenidoğan BD	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Hüseyin AKI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr. Alperdin TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	Bursa UÜ. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr. Kağan HUYSAI Üye	Biyo kimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyo kimya	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr.Özge ÖZ GÜL Üye	İç Hastalıkları Endokrin ve Metab.	BÜÜ. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doktor Öğretim Üyesi Egehan SAGDİLEK Üye	Biyo fizik	Bursa UÜ. Tıp Fakültesi Biyo fizik AD	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doktor Öğretim Üyesi Saadet ERER KAYA Üye	Top Tarih ve Etik	Bursa UÜ. Tıp Fakültesi Top Tarih ve Etik AD	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Av. Alime BAYRAM	Hukuk	Bursa UÜ. Rektörlüğü Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Felisa MÜHTAR Üye	Sağlık mesleği mesleki olmayan üye	Serbest Meslek	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

\* Toplantıda Bulunma

## 9. TEŞEKKÜR

Tezim ve öğrenciliğim sırasında bana her zaman yardımcı olan, bilgi ve deneyimini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç.Dr. Meral KURT başta olmak üzere, yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini hissettiğim saygı değer hocalarım Doç. Dr. Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ'a, Doç. Dr Candan DEMİRÖZ ABAKAY'a ve Doç.Dr. Süreyya SARIHAN'a,

Tez çalışmalarımı yönlendiren ve destek veren değerli hocam Uzm. Fiz. Ali ALTAY'a,

Öğrenciliğimin her döneminde desteğini hissettiğim Uzm. Fiz. Sema Gözcü TUNÇ'a, Uzm. Fiz. Arda KAHRAMAN'a, ve Uzm. Fiz. Zenciye KIRAY'a,

Tüm Uludağ Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı teknikerlerine ve diğer tüm çalışanlarına,

Tezimin hazırlanması aşamasında bilgilerini benden esirgemeyen Uzm. Fiz. Abdullah YEŞİL ve Uzm. Fiz. Kansu Şengül'e

Tezimin hazırlanması aşamasında ve öğrenciliğim döneminde yanımda olan dönem arkadaşlarım, Öznur SARIBAŞ'a, Hayatımın iyi, kötü her anında yanımda olan, aldığım her kararda bana destek verip beni cesaretlendiren annem Yasemin ÖZBEK'e, ve babam Muzaffer ÖZBEK'e, ablam Sıdıka ÖZBEK kardeşim Tuğçe ÖZBEK'e, teşekkür ederim.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

Tülay Özbek, İlk, orta ve lise eğitimini Ankara'da tamamlamıştır. Gazi Üniversitesi Fizik Bölümünü kazanmış ve Gazi Üniversitesinde pedagojik formasyon belgesi almıştır. Fizik bölümünden, mezun olmuştur. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Sağlık Fiziği yüksek lisans programına başlamıştır. Başladığı günden beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında gönüllü olarak çalışmaktadır.

