

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**CYBERKNİFE SYNCHRONY® SOLUNUM TAKİP SİSTEMİNİN POLİMER JEL
DOZİMETRE İLE ÜÇ BOYUTLU PERFORMANS ANALİZİ**

Meryem Cansu ŞAHİN

**Radyoterapi Fiziği Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA
2017**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**CYBERKNİFE SYNCHRONY® SOLUNUM TAKİP SİSTEMİNİN POLİMER JEL
DOZİMETRE İLE ÜÇ BOYUTLU PERFORMANS ANALİZİ**

Meryem Cansu ŞAHİN

**Radyoterapi Fiziği Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Pervin HÜRMÜZ**

**ANKARA
2017**

ONAY

**Cyberknife Synchrony® Solunum Takip Sisteminin Polimer Jel Dozimetre ile Üç
Boyutlu Performans Analizi
Meryem Cansu Şahin**

Bu çalışma 10.02.2017 tarihinde jürimiz tarafından "Radyoterapi Fiziki Yüksek Lisans Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Fadıl Akyol
Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Pervin Hürmüz
Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi

Üye: Prof. Dr. Mehmet Tombakoğlu
Hacettepe Üniversitesi Nükleer Enerji Mühendisliği

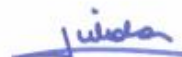
Üye: Doç. Dr. Çağdaş Yavaş
Selçuk Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi

Üye: Yard. Doç. Dr. Mete Yeğiner
Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi



ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla onaylanmıştır.


Prof. Dr. Diclehan Orhan
Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Tez Doç. Dr. Pervin HÜRMÜZ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Meryem Cansu şAHİN



YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

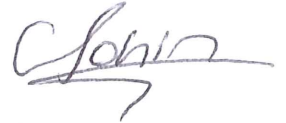
Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- o Tezimin/Raporumun 20.02.2020 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

21.02.2017

Meryem Cansu ŞAHİN



TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında yapmış olduğu katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gökhan ÖZYİĞİT'e,

Tezimin hazırlanması sırasında yapmış olduğu katkılardan dolayı tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Pervin HÜR MÜZ'e,

Yüksek lisansım boyunca yapmış olduğu katkılardan dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Mete YEĞİNER'e,

Anabilim Dalında görevli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Fadıl AKYOL'a, Sayın Prof. Dr. Faruk ZORLU'ya, Sayın Prof. Dr. Murat GÜRKAYNAK'a, Sayın Prof. Dr. Mustafa CENGİZ'e, Sayın Prof. Dr. Ferah YILDIZ'a, Sayın Doç. Dr. Gözde YAZICI'ya ve Sayın Doç. Dr. Melis GÜLTEKİN'e,

Yüksek lisansım boyunca bana her zaman destek veren, bilgilerini paylaşan, bana yol gösteren Sayın Ali DOĞAN'a, Sayın Demet YILDIZ'a, Sayın Talip YOLCU'ya, Sayın Hüseyin KIVANÇ'a, Sayın Gözde İMRAN DÜĞEL'e, Sayın Yağız YEDEKÇİ'ye ve Sayın Fatih BİLTEKİN'e,

Tez dönemim boyunca yapmış olduğu katkılardan dolayı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı Hocalarına ve Sayın Merve GÜLTEKİNOĞULLARI'na,

Tezimin hazırlanması sırasında yapmış olduğu katkılardan dolayı Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi çalışanlarına ve Sayın Ferihan ERTAN'a,

İşe başladığım günden itibaren yüksek lisans yapmamı destekleyen Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkoloji Kliniği çalışanlarına ve Sayın Prof. Dr. Haldun Şükrü ERKAL'a,

Her zaman desteklerini hissettiğim arkadaşlarım Sayın Selami EKEN'e, Sayın Uğur AKBAYIRLI'ya, Sayın Sercan SUNEL'e, Sayın Melisa AKMANLAR'a, Sayın Özveri TUĞLU'ya ve Sayın Mehmet Fazıl ENKAVİ'ye,

Beni bugünlere getiren, hayatım boyunca her zaman yanımda olup desteklerini esirgemeyen çok sevgili canım anneme, canım babama ve canım kardeşime,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

ÖZET

ŞAHİN, M.C. Cyberknife Synchrony® Solunum Takip Sisteminin Polimer Jel Dozimetre İle Üç Boyutlu Performans Analizi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Radyoterapi Fiziki Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2017. Tümör hareketi, torasik tümörlere radyasyon verilmesinde zorlayıcı bir konudur. CyberKnife robotik radyocerrahi ünitesinin Synchrony solunum takip sistemi, solunum ile radyasyon verilmesini senkronize ederek tümör hareketinin etkisini azaltmaktadır. Bu çalışmanın amacı, üç boyutlu polimer jel dozimetre kullanarak, farklı genliklerde hareket eden tümörler için Synchrony solunum takip sisteminin performansının araştırılmasıdır. Bilgilerimize göre bu çalışma, Synchrony solunum takip sisteminin üç boyutlu performans analizini yapan ilk çalışmadır.

Boyutu 1x1x1 cm³ olan tümöre MultiPlan tedavi planlama sisteminde (TPS) fraksiyon dozu 4 Gy olacak şekilde tedavi planı hazırlanmıştır. BrainLab gating fantomu kullanılarak üç farklı genlik için tümör hareketi simüle edilmiştir. Takip için üç adet fidüsiyel fantom üzerine uygun pozisyonlarda yerleştirilmiştir. Radyokromik film dozimetre ve polimer jel dozimetre kullanılarak ölçümler alınmış ve bu sonuçlar MultiPlan TPS'nin doz dağılımı verileriyle karşılaştırılmıştır. Işınlanan jel dozimetrelerin doz bilgisini elde etmek için gerekli olan görüntüler 1,5 T manyetik rezonans görüntüleme cihazı ile elde edilmiştir. Radyokromik film dozimetrelerin analizi için Ashland FilmQA Pro 3.0 yazılımı kullanılmıştır. Polimer jel dozimetrelerin analizi için Gamma indeks kriteri 3 mm % 3 olarak belirlenmiş ve PolyGeVero yazılımı kullanılmıştır. Literatürde PolyGeVero ile yapılan çalışmalara göre Gamma indeks değerinin ≤1 olması geçer kriter olarak kabul edilmektedir.

Radyokromik film dozimetre için 3 mm % 3 kriteri ile yapılan Gamma indeks değerleri, 1 cm, 2 cm ve 3 cm tümör hareketi için sırasıyla 92.6±1.94%, 91.0±4.00%, 90.3±2.04% olarak bulunmuştur (p<0.001). Polimer jel dozimetre için ortalama Gamma indeks değerleri yaklaşık üç milyon nokta kullanılarak hesaplanmıştır. Polimer jel dozimetre Gamma indeks değerleri 1 cm, 2 cm ve 3 cm tümör hareketi için sırasıyla 0.56±0.10, 0.60±0.24 ve 0.65±0.30 olarak bulunmuştur (p<0.001). Fark, üç ayrı hareket genliği için anlamlı olmasına rağmen, sistemin performansı kabul limitleri içindedir.

Polimer jel dozimetre ile üç boyutlu performans analizi, CyberKnife Synchrony solunum takip sisteminin hareket genliğinden bağımsız olarak başarıyla tümör takibi yaptığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Cyberknife, Synchrony®, Solunum Takip Sistemi, Polimer Jel Dozimetre, Radyokromik Film Dozimetre, PolyGeVero.

Bu tez TÜBİTAK 3001 projesi kapsamında 115S446 proje numarası ile desteklenmiştir.

ABSTRACT

ŞAHİN, M. C. Three Dimensional Performance Analysis Of Cyberknife Synchrony® Respiratory Tracking System Using Polymer Gel Dosimeter. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Thesis in Radiotherapy Physics Program, Ankara, 2017. Tumor movement is a challenging issue for the precise delivery of radiation for thoracic tumors. The Synchrony respiratory motion tracking system (RMTS) of Cyberknife® robotic radiosurgery unit synchronizes radiation beam delivery with the respiration induced tumor motion. This study aims to investigate the performance of Synchrony RMTS for different movement widths using polymer gel dosimetry. To the best of our knowledge this is the first study to make the three dimensional performance analysis of Synchrony RMTS.

The MultiPlan® treatment planning system (TPS) of Cyberknife® was used to deliver 4 Gy to a tumor of 1X1X1 cm³. BrainLab Gating lung phantom was used to simulate lung movements with three different amplitudes (1 cm, 2 cm and 3 cm). Three fiducials were inserted to the phantom for tracking. Radiochromic film and polymer gel dosimetry were used and measurements were compared with the dose distributions acquired from the TPS. The dose information of irradiated gel were read out using 1.5 T magnetic resonance imaging. The gamma index values were analysed using the Ashland FilmQA Pro 3.0 software for film dosimeters and Polygevero software for gel dosimeters using the 3mm/3% criteria. PolyGevero gamma index value of ≤ 1 is accepted as a passing criteria according to the literature.

The mean 3 mm 3% gamma index values of film dosimetry were 92.6±1.94%, 91.0±4.00%, 90.3±2.04% for tumor motions of 1 cm, 2 cm and 3 cm, respectively ($p < 0.001$). For polymer gel dosimetry, the mean gamma index values calculated over almost three million points were 0.56±0.10, 0.60±0.24 and 0.65±0.30 for tumor motions of 1 cm, 2 cm and 3 cm, respectively ($p < 0.001$). Although the difference was statistically significant for 3 different amplitudes, the performance of the system was within the acceptance limits.

Three dimensional performance analysis showed that Cyberknife Synchrony® RMTS is successful in tumor tracking regardless of the amplitude of movement.

Keywords: Cyberknife, Synchrony®, Respiratory Tracking System, Polymer Gel Dosimetry, Gafchromic Film Dosimetry, PolyGeVero.

This thesis is supported by TUBITAK 3001 project, Project number 115S446.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----------|
| ONAY | iii |
| YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI | iv |
| ETİK BEYAN | v |
| TEŞEKKÜR | vi |
| ÖZET | vii |
| ABSTRACT | viii |
| İÇİNDEKİLER | ix |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | xii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xiii |
| TABLolar DİZİNİ | xiv |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Akciğer Kanserinde Tümör Hareketi | 2 |
| 2.1.1. Görüntü Elde Edilmesindeki Sınırlamalar | 3 |
| 2.1.2. Tedavi Planlama Sınırlamaları | 3 |
| 2.1.3. Radyasyon Verilmesiyle İlgili Sınırlamalar | 4 |
| 2.2. Radyoterapide Solunuma Bağlı Hareket İçin Kullanılan Yöntemler | 4 |
| 2.2.1. Hareketi Kapsayan Yöntemler | 5 |
| 2.2.2. Solunum Ayarlı Yöntemler | 5 |
| 2.2.3. Abdominal Kompresyon “ <i>Forced Shallow Breathing</i> ” Yöntemi | 6 |
| 2.2.4. Solunumla Senkronize “ <i>Real-Time Tumor Tracking</i> ” Yöntemi | 6 |
| 2.2.5. Nefes Tutma Teknikleri | 7 |
| 2.3. Stereotaktik Radyoterapi | 9 |
| 2.4. Stereotaktik Radyoterapi Uygulamalarında Kullanılan Cihazlar | 9 |
| 2.5. CyberKnife Robotik Radyocerrahi Ünitesi | 11 |
| 2.6. Cyberknife Sistemi ve İzleme Algoritmaları | 12 |
| 2.6.1. Akciğer Optimize Tedavisi | 12 |
| 2.6.2. Synchrony Solunum Takip Algoritması | 13 |
| 2.7. Jel Dozimetri | 17 |

| | |
|---|-----------|
| 2.7.1. Fricke Jel Dozimetri | 19 |
| 2.7.2. Polimer Jel Dozimetri | 20 |
| 2.7.3. Jel Dozimetrinin Özellikleri | 25 |
| 2.7.4. Jel Dozimetrinin Görüntülenme Yöntemleri | 28 |
| 2.8. Film Dozimetri | 29 |
| 2.8.1. Radyokromik Film Dozimetre | 30 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 32 |
| 3.1. Accuray Marka CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Sistemi | 32 |
| 3.2. MultiPlan® Tedavi Planlama Sistemi | 33 |
| 3.3. GE Healthcare Signa Hdxt 1.5 T Manyetik Rezonans Görüntüleme | 34 |
| 3.4. Epson Marka 10000 XL Tarayıcı | 35 |
| 3.5. MATLAB 7.10 Programı | 35 |
| 3.6. Ashland FilmQA Pro 3.0 Yazılımı | 35 |
| 3.7. PolyGeVero® Yazılımı | 36 |
| 3.8. Brainlab Respiratory Gating Fantomu | 38 |
| 3.9. Tedavi Planının Hazırlanması | 39 |
| 3.10. Polimer Jel Dozimetrinin Hazırlanması | 41 |
| 3.11. Parafin Wax'ın Hazırlanması | 42 |
| 3.12. Gafkromik Film Dozimetre İçin Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması | 43 |
| 3.13. Polimer Jel Dozimetre İçin Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması | 45 |
| 4. BULGULAR | 46 |
| 4.1. Gafkromik Film Bulguları | 46 |
| 4.2. Polimer Jel Dozimetre Bulguları | 51 |
| 4.2.1. Jel Dozimetre MR Görüntüleri | 51 |
| 4.2.2. Bir cm Genlik ile Hareket Eden Tümör İçin Elde Edilen Polimer Jel Dozimetre Bulguları | 52 |
| 4.2.3. İki cm Genlik ile Hareket Eden Tümör İçin Elde Edilen Polimer Jel Dozimetre Bulguları | 56 |
| 4.2.4. Üç cm Genlik ile Hareket Eden Tümör İçin Elde Edilen Polimer Jel Dozimetre Bulguları | 58 |

| | |
|--|-----------|
| 5. TARTIŞMA | 62 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 67 |
| 7. KAYNAKLAR | 69 |
| 8. EKLER | 76 |
| EK - 1 Polimer Jel Dozimetrenin Hazırlanması | |
| EK - 2 Parafin Wax'ın Hazırlanması | |
| ÖZGEÇMİŞ | |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---------------|--|
| BT | :Bilgisayarlı Tomografi |
| CKS | :CyberKnife Sistemleri |
| CTV | :Klinik hedef hacmi |
| DRR | : Digitally Reconstructed Radiogram (Dijital olarak yeniden yapılandırılmış görüntü) |
| GTV | :Görülebilir hedef hacmi |
| Gy | :gray |
| IAEA | : International Atomic Energy Agency (Uluslararası Atom Enerji Ajansı) |
| keV | :Kilo elektron volt |
| LED | :Light Emitting Diode |
| LOT | :Lung Optimize Treatment (Akciğer Optimize Tedavisi) |
| MATLAB | :Matrix Laboratory |
| MeV | :Milyon elektron volt |
| MRG | :Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| PET | :Pozitron Emisyon Tomografisi |
| PTV | :Planlanan hedef hacim |
| RF | :Radyo frekansı |
| ROI | :Region Of Interest (İlgili Bölge) |
| RPM | :Real-time Position Management |
| SBRT | :Stereotaktik Beden Radyoterapisi |
| SRC | :Stereotaktik Radyocerrahi |
| SRT | :Stereotaktik Radyoterapi |
| TPS | :Tedavi Planlama Sistemi |
| TRS | :Technical Report Series |
| YART | :Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi |

ŞEKİLLER

| Şekil | Sayfa |
|--|--------------|
| 2. 1. Synchrony solunum takip sistemi ile tedavi edilen hasta. | 14 |
| 2. 2. Solunum modelinin oluşturulması. | 15 |
| 2. 3. Lineer korelasyon modeli. | 17 |
| 2. 4. Jel dozimetrenin radyasyon ile etkileşimi (52). | 21 |
| 2. 5. Görüntüleme sırasında sıcaklığın R ₂ relaksasyon doz eğrisine etkisi (50, 51). | 26 |
| 2. 6. Gafkromik EBT2 film yapısı. | 31 |
| 3. 1. CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Sisteminin Genel Görüntüsü. | 32 |
| 3. 2. Ashland FilmQA Pro Yazılımı. | 36 |
| 3. 3. PolyGeVero® Yazılımı. | 37 |
| 3. 4. Brainlab respiratory gating fantomu. | 39 |
| 3. 5. Gafkromik film için elde edilen 6 MV kalibrasyon eğrisi. | 44 |
| 3. 6. Polimer jel için elde edilen 6 MV kalibrasyon eğrisi. | 45 |
| 4. 1. Gafkromik film dozimetreler için seçilen ROI'ler. | 46 |
| 4. 2. Bir, iki ve üç cm genlikte alınan ölçümlerden elde edilen histogram ve izodoz şemaları. | 49 |
| 4. 3. Farklı hareket genliği ile ışınlanan polimer jel dozimetrelerin MR görüntüleri. | 52 |
| 4. 4. Multiplan planlama sisteminden alınan doz haritasının sırasıyla -xy, -xz ve -yz düzlemlerindeki doz dağılımları. | 52 |
| 4. 5. Multiplan planlama sisteminden alınan doz haritasının üç boyutlu görüntüsü. | 53 |
| 4. 6. Bir cm genlikte hareket eden polimer jel dozimetrenin -xy düzlemindeki doz dağılımı. | 53 |
| 4. 7. Bir cm genlikte hareket eden polimer jel dozimetrenin üç boyutlu doz dağılımı. | 54 |
| 4. 8. İki cm genlikte hareket eden polimer jel dozimetrenin -xy düzlemindeki doz dağılımı. | 56 |
| 4. 9. İki cm genlikte hareket eden polimer jel dozimetrenin üç boyutlu doz dağılımı. | 56 |
| 4. 10. Üç cm genlikte hareket eden polimer jel dozimetrenin -xy düzlemindeki doz dağılımı. | 58 |
| 4. 11. Üç cm genlikte hareket eden polimer jel dozimetrenin üç boyutlu doz dağılımı. | 59 |

TABLULAR

| Tablo | Sayfa |
|--|--------------|
| 2. 1. Solunuma bağlı toraks ve tümör hareketi. | 2 |
| 3. 1. 1000 gr Magic jel için %9'luk MAA oranı ile elde edilen karışım miktarı. | 41 |
| 4. 1. TPS doz haritasından elde edilen ilgili kesitin doz bilgileri. | 47 |
| 4. 2. Kalibrasyon eğrisi kullanılarak elde edilen doz değerleri. | 48 |
| 4. 3. Gamma Analizi 3mm % 3 kriterleri | 50 |
| 4. 4. Gamma Analizi 5 mm % 5 kriterleri | 51 |
| 4. 5. Bir cm genlikte hareket eden tümör için TPS'de hesaplanan ve ölçülen doz değerleri. | 55 |
| 4. 6. Gamma Analizi 3 mm % 3 kriterleri. | 55 |
| 4. 7. İki cm genlikte hareket eden tümör için TPS'de hesaplanan ve ölçülen doz değerleri. | 57 |
| 4. 8. Gamma Analizi 3 mm % 3 kriterleri. | 58 |
| 4. 9. Üç cm genlikte hareket eden tümör için TPS'de hesaplanan ve ölçülen doz değerleri. | 60 |
| 4. 10. Gamma Analizi 3 mm % 3 kriterleri. | 60 |
| 4. 11. Polimer jel dozimetre için Gamma index değerleri. | 61 |

1. GİRİŞ

Radyoterapide temel amaç, hedef hacime reçetelendirilen dozu verirken, hedef hacim çevresinde bulunan kritik organ ve dokuları kritik radyasyon dozu düzeyinden korumaktır. Bu nedenle hedef hacmin belirlenmesi çok önemlidir.

Kelime olarak "stereotaksi" sözcüğü Yunanca'dır ve üç boyutludokunma anlamına gelmektedir. Stereotaktik ışınlama, eşdüzlemlili olmayan foton demetlerini kullanan fokal ışınlamateknikleri ile stereotaktik olarak lokalize edilen lezyonları ışınlama tekniğidir (1). Stereotaktik radyoterapinin amacı, çok sayıda dar, inceltmiş ışın demetleri kullanılarak çevre dokuları çok daha iyi korumak böylece tek seferde veya daha düşük fraksiyon sayılarında yüksek dozlara çıkmaktır. Bu nedenle, bu tür ışınlamalarda hedefin doğru takibi oldukça önem kazanmaktadır.

Tedavi edilen tümörlerin sabit olmadığı, tedavi aralarında ve tedavi esnasında hareket ettikleri bilinmektedir. Solunuma bağlı tümör hareketi üzerine yapılan çalışmalar da ise akciğer tümörlerinin süperior–inferior (S/I) ekseninde 2,5 mm'den başlayıp 50 mm'ye ulaşan genliklerde hareket ettiğini göstermektedir (2). Bu nedenle, radyasyon onkolojisinde tümör takibi önemli rol oynamakta ve günümüz teknolojisinde çeşitli takip sistemleri geliştirilmektedir. Bu takip sistemlerinden bir tanesi de, solunum ile hareket eden organ tümörlerini aktif olarak takip eden Cyberknife Synchrony® solunum takip sistemidir.

Bu çalışmada, Cyberknife Synchrony® solunum takip sisteminin iki boyutlu film dozimetre ve üç boyutlu jel dozimetre ile performans analizinin yapılması amaçlanmıştır. Ayrıca elde edilen iki ve üç boyutlu dozimetrik veriler tedavi planlama sistemi (TPS) verileriyle de karşılaştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanserinde Tümör Hareketi

Akciğerler, özefagus, karaciğer, pankreas, meme, prostat ve böbreklerin solunumla hareket ettiği bilinmektedir (5). Hastaların solunum hareketinin periyodu, düzenli olması ve hareketin miktarı görüntüleme ve tedavi seanslarında değişiklik göstermektedir (6, 8). Solunum hareketi hastalar arasında belirgin değişiklik gösterebilir, bu durum solunuma bağlı hareket için her hastaya özgü yaklaşımın gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Solunuma bağlı toraks ve tümör hareketi ile ilgili çalışmalar Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 2. 1. Solunuma bağlı toraks ve tümör hareketi.

| ARAŞTIRMACI | HAREKETİN YÖNÜ VE MİKTARI(mm) | | |
|--|--|--|--|
| | Yukarı-Aşağı | Ön-Arka | Sol-Sağ |
| Barnes (9) alt lob orta, üst lob | 18.5(9-32) 7.5(2-11) | - | - |
| Chen (10) | 0-50 | - | - |
| Ekberg(11) | 3.9(0-12) | 2.4(0-5) | 2.4(0-5) |
| Engelsman (12) Orta/üst lob Alt lob | 2-6 2-9 | - | - |
| Erridge(13) | 12.5 | 9.4(5-22) | 7.3(3-12) |
| Ross (14) üst lob Orta lob Alt lob | - | 1(0-5) 0 1(0-4) | 1(0-3) 9(0-16) 10.5(0-13) |
| Grills(15) | 2-30 | 0-10 | 0-6 |
| Hanley(16) | 12(1-20) | 5(0-13) | 1(0-1) |
| Murphy(17) | 7(2-15) | - | - |
| Plathow (18) alt lob Orta lob Üst lob | 9.5(4.5-16.4) 7.2(4.3-10.2) 4.3(2.6-7.1) | 6.1(2.5-9.8) 4.3(1.9-7.5) 2.8(1.2-5.1) | 6.0(2.9-9.8) 4.3(1.5-7.1) 3.4(1.3-5.3) |
| Seppenwoolde (19) | 5.8(0-25) | 2.5(0-8) | 1.5(0-3) |
| Shimizu (20) | - | 6.4(2-24) | - |
| Sixel (21) | 0-13 | 0-5 | 0-4 |
| Stevens (22) | 4.5(0-22) | - | - |

Sesli ve görsel destek ile solunumun tekrarlanabilirliğine katkı sağlandığı gösterilmiştir (23, 24). Organ hareketini belirlemek için ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır (10, 15, 19, 21, 25). Solunum hareketiyle ilgili çalışmalarda; tümör hareketi, tümör bölgesine yerleştirilen radyoopak belirteç hareketi, diyafram gibi organ hareketi ölçülmüştür (7, 15, 19, 21). Dört boyutlu ya da solunumla korele BT'de "single-slice", "multislice" ya da "cone-beam" uygulamayla tümörün solunum fazlarının pek çok noktasındaki pozisyonu ile ilgili üç boyutlu veriler, konvansiyonel BT ile karşılaştırıldığında azaltılmış temporal çözünürlüklü olarak elde edilebilir. Bu şekilde floroskopik bir görüntülemedeki iyi zaman rezolüsyonu ile BT görüntülemesindeki detaylı üç boyutlu veriler birleştirilebilir. Radyoterapi sırasında solunuma bağlı hareketin sebep olduğu problemler üç ana başlık altında incelenebilir:

1. Görüntü elde edilmesindeki sınırlamalar
2. Tedavi planlama sınırlamaları
3. Radyasyon verilmesiyle ilgili sınırlamalar

2.1.1. Görüntü Elde Edilmesindeki Sınırlamalar

Torakal ve abdominal bölgeler için konvansiyonel radyoterapi teknikleri kullanıldığında ve solunuma bağlı hareket dikkate alınmadığında, görüntü elde edilmesi sırasında artefaktlar ortaya çıkmaktadır. Torakal BT görüntülerinde hareket artefaktlarına sık sık rastlanmaktadır. BT görüntülerindeki artefaktlar hedef ve normal doku konturlarında hatalar nedeniyle olabilir ve doz hesaplama hassasiyetini negatif yönde etkilemektedir. Solunuma bağlı hareketin tüm görüntüleme yöntemlerinde artefaktlara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.2. Tedavi Planlama Sınırlamaları

Tedavi verilmesi sırasında hedefin kapsandığından emin olmak için tedavi planlamasında çok yapraklı kolimatör marjlarının yeterli genişlikte olması gereklidir.

BT ile akciğer kanseri planlaması yapılırken önce GTV çizilir, şüpheli mikroskopik yayılımın kapsanabilmesi için marj eklenerek CTV oluşturulur. Bu şekilde ICRU 62'ye uygun olarak; CTV'ye fraksiyon içi, fraksiyonlar arası hareket ve setup hatasını içeren bir marjin verilerek PTV oluşturulur. Tümörün hareket sınırlarını içerecek bir marjin eklenmesiyle solunuma bağlı hareketin hesaba katılması suboptimal bir yaklaşımdır. Bu durum radyasyon alanını ve yüksek dozlara maruz kalan normal doku hacmini artırır. Buna ek olarak, marjlar solunum hareketini kapsayacak miktarda olmadığında, CTV'nin bir kısmında yeterli doz kapsamı sağlanamayabilir. Solunuma bağlı hareketin hesaba katılmadığı BT görüntülerinde ortaya çıkan artefaktlar nedeniyle, özellikle tümör hareketinin yüksek genlikte olduğu hastalarda, solunuma bağlı hareket için verilecek marjların hesaplanması oldukça zordur. Ayrıca tümörün yerleşim yerine göre hareket miktarı ve hareket yönü de değişiklik göstermektedir.

2.1.3. Radyasyon Verilmesiyle İlgili Sınırlamalar

Radyasyon verilmesi sırasında fraksiyon içi hareketin varlığı statik doz dağılımının hareket yönü boyunca ortalama (average) ve artefaktlandırma etkisine (*blurring*) neden olurken fraksiyonlar arası hareketin varlığı doz dağılımının kaymasına neden olur. Bu yer değiştirme, amaçlanan ve verilen doz dağılımı arasında bir sapmaya yol açar. Bu şekilde, konvansiyonel her alanın merkezindeki doz gradientinin oldukça düşük olduğu tedaviler için bu etki, doz dağılımının anatomiyle birlikte ışın kenarlarında artefaktlanma ile ortaya çıkar ve ışının penumbrasını artırır. Çok yapraklı kolimatörün liflerindeki harekete ve hüzmeye dik hedef hareketine bağlı olarak doz dağılımında hareket artefaktlarının oluşması nedeniyle yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) verilmesi sırasında bu etkinin daha da şiddetlendiği düşünülmektedir (5).

2.2. Radyoterapide Solunuma Bağlı Hareket İçin Kullanılan Yöntemler

Radyoterapide solunuma bağlı hareketin etkisini azaltmak için kullanılan metodlar 5 ana kategoride incelenmektedir:

1. Hareketi Kapsayan (*Motion-Encompassing*) Yöntemler
2. Solunum Ayarlı (*Respiratory Gated*) Yöntemler
3. Abdominal Kompresyon (*Forced Shallow-Breathing*) Yöntemi
4. Solunumla senkronize yöntemler
5. Nefes tutma yöntemleridir.

2.2.1. Hareketi Kapsayan Yöntemler

Solunuma bağlı tümör hareketi, tedavi sırasında da mevcutulacağı için BT görüntülemesi sırasında ortalama pozisyon ve hareketmarjının önceden belirlenmesi önemlidir. BT görüntülemesi sırasında solunumda tümörün tam hareket marjını içeren teknikler; yavaş BT, insprium veya eksprium fazında nefes tutmalıBT, ve dört boyutlu ya da solunumla uyumlu BT'dir. Solunum hareketinin ve böylecetümör hareketinin simülasyon ve fraksiyon arasında değişebileceğibilinmelidir (3).

2.2.2. Solunum Ayarlı Yöntemler

"*Respiratory Gating*", görüntüleme ve tedavi verilmesi sırasında radyasyonun kapı ya da gate olarak adlandırılan, hastanın solunum döngüsünün belirli bir fazında uygulanmasıdır. Hastanın solunum hareketi eksternal bir solunum sinyali kullanılarak ya da internal fidüsiyelerle monitörizedilerek, kapının yani gate'in solunum döngüsündeki pozisyonu ve genişliği belirlenir (3).

Torasik ve abdominal tümörlerin radyoterapisinde solunuma bağlı tümör hareketi için pek çok merkezde "*respiratory gating*"le ilgili çalışmalar yürütülmektedir(7, 24). Solunuma bağlı hareket, solunum sinyalinin ya da internal anatominin hareketinin bir parçası olarak kaydedilen iki değişkenle karakterize edilebilir. Bu değişkenler "yer değiştirme" ve "faz"dır. Buna göre kapı yani gating metodu "yer değiştirme *gating*"ya da "faz *gating*" olarak adlandırılır. Solunum

sinyalinin yer değiştirmesi, insprium ve eksprium fazındaki bağlı pozisyonu ölçer. Yer değiştirme temelli “*gating*”de radyasyon, solunum sinyali bağlı pozisyonların önceden ayarlanmış penceresindeyken aktif hale getirilir. İkinci değişken olan “faz”, periyot kriterini karşılayan solunum sinyali algoritminden hesaplanır. Radyasyon, solunum sinyalinin fazı önceden ayarlanmış faz penceresindeyken aktive edilir. Tipik olarak “*gate*”, tümör hareketinin az olduğunun öngörüldüğü (eksprium sonu) yada akciğer hacminin maksimum olduğu (insprium sonu) solunum siklusu kısmına uzanım göstermektedir. Hasta üzerindeki eksternal veya tümör içindeki internal fidüsiyelin takip edildiği özel fazdaki “*beamon time*”ın toplam tedavi süresine oranı “*duty cycle*” olarak adlandırılır ve metodun etkinliğinin bir ölçüsüdür. Kapı yani gate’de hasta serbest solunumda olduğu için kalıntı tümör hareketi mevcut olup buna “rezidüel hareket” denmektedir (26). Kapı ya da gate genişliğinin seçimi rezidüel hareket miktarı ile “*duty cycle*” arasında bir dengelemedir.

2.2.3. Abdominal Kompresyon “*Forced Shallow Breathing*” Yöntemi

“*Forced Shallow Breathing*”(FSB) yöntemi akciğer ve karaciğerin küçük tümörlerinin stereotaktik tedavisi için Stockholm Karolinska Hastanesi’nde Lax ve Blomgren tarafından geliştirilmiştir (27, 28). Erken evre mediastinal ve nodal hastalığı olmayan akciğer ve karaciğer tümörlerinde kullanılmıştır. Konvansiyonel akciğer tedavisiyle uyumlu olmasına rağmen FSB belirgin olarak stereotaktik tedavilerde kullanılmıştır.

2.2.4. Solunumla Senkronize “*Real-Time Tumor Tracking*” Yöntemi

Solunuma bağlı hareketin hesaba katılması için diğer bir yöntem “*Real-Time Tumor Tracking*” yöntemidir. Bu teknikte, radyasyon demeti dinamik olarak değişen tümör pozisyonunu takip edecek şekilde yeniden pozisyonlandırılır. İdeal koşullarda tümör takibi, tümör hareketine bağlı marj verilmesi gerekliliğini ortadan kaldırabilir. Bu tekniğin başarıyla uygulanabilmesi için tekniğin;

- Tümör pozisyonunu gerçek zamanlı olarak belirleyebilmesi
- Demet pozisyonlama sisteminin cevabındaki gecikmeleri kompanse etmek için tümör hareketini tahmin edebilmesi
- Demeti yeniden pozisyonlayabilmesi
- Solunum siklusu boyunca akciğer hareketi ve kritik organ yerleşimlerine göre dozimetriyi adapte edebilmesi gereklidir.

2.2.5. Nefes Tutma Teknikleri

Nefes tutma teknikleri çoğunlukla akciğer kanseri radyoterapisinde uygulanmıştır. Nefes tutma teknikleri şu beş başlık altında incelenebilir:

1. Derin inspirasyonda nefes tutma
2. Solunum monitorizasyonu olmadan kendi kendine nefes tutma
3. Solunum monitorizasyonu ile birlikte kendi kendine nefes tutma
4. Yoğunluk ayarlı radyoterapiyle (YART) kombine nefes tutma
5. Aktif nefes kontrolü

Derin İnspriumda Nefes Tutma

Torasik tümörlerin radyoterapisinde tekrarlanabilen maksimum nefes tutma (deep-inspiration breath hold, DIBH) solunuma bağlı tümör hareketini azaltır. İnternal anatomiye kritik normal dokuları koruyacak şekilde değiştirdiğinden avantaj sağlamaktadır. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)'de KHDAK'lerinin konformal radyoterapisi için spirometreyle monitorizasyon yapılan bir teknik kullanılmaktadır (16, 29, 30).

Solunum Monitorizasyonu Olmadan Kendi Kendine Nefes Tutma

Bu teknikte hasta gönüllü olarak nefesini tuttuğunda tedavi uygulanır. Uygulamayla ilgili bir kontrol sistemi Varian C Seri akseleratörler için geliştirilmiştir (12, 37). Akciğer hacminin artırılmasının potansiyel dozimetrik avantajları, derin inspriumu nefes tutma için tercih edilen solunum fazı haline getirmiştir (16, 30, 32, 33).

Solunum Monitorizasyonu İle Birlikte Kendi Kendine Nefes Tutma

Bu teknikte ticari olarak mevcut bir cihazla (Varian RPM sistemi) hastanın solunumu monitorize edilir ve doz verilmesi kontrol edilir. Ancak hastaların solunumun belirli bir kısmında gönüllü olarak nefes tutmasını gerektirmektedir.

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapiyle Kombine Nefes Tutma

Nefes tutma teknikleri, YART ile kombine edilerek kullanılabilir. "*Respiratory Gating*" ile benzer olarak dozun verilmesini başlatıp durduracak kesin bir sinyal gereklidir. Dinamik çok yapraklı kolimatör için bu sinyal yaprak hareketinin durdurulup yeniden başlatılmasının kontrolünü sağlar; helikal tomoterapide ise ek olarak masa hareketinin de kontrolü yer alır.

Aktif Nefes Kontrolü

Aktif Nefes Kontrolü, tekrarlanabilir nefes tutmayı kolaylaştırmak için geliştirilmiş bir sistemdir (32, 34). Aktif Nefes Kontrolü sistemi WilliamBeaumont Hastanesi'nde geliştirilmiştir ve Elekta Inc. (Norcross, GA) tarafından "*Active Breathing Coordinator*" adı altında kullanıma sunulmuştur.

ABC cihazı solunumu önceden tanımlanmış bir pozisyonda kesebilir ve sıklıkla orta ya da derin inspriumda kullanılır. Solunum trasesini ölçen dijital bir spirometre bulunmaktadır.

Orta ve derin inspriumda nefes tutma pozisyonu her hasta için eğitim seansında belirlenir. Sabit bir solunum hareketine ulaşması için hasta sözel olarak yönlendirilir.

2.3. Stereotaktik Radyoterapi

Stereotaksi, üç boyutlu koordinat sistemi kullanılarak hasta vücudunun herhangi bir bölgesinin koordinatlarını üç boyutlu eksternal referans noktalar kullanılarak uzayda yüksek doğrulukla lokalize etme işlemidir. Stereotaktik radyoterapi bu teknikleri kullanarak yüksek kesinlikte, hedef hacimi ve izomerkezi tanımlamaktadır. Tanımlanan hedef hacimde yüksek doz bölgeleri oluşturulurken hızlı doz düşüşleri sayesinde çevredeki normal doku korunmaktadır. Bu özellik, 1-2 mm gibi çok küçük marjlar vererek ışınlama yapılmasına olanak sağlamaktadır.

Konvansiyonel tedavi şemalarının aksine, hedef hacime 1-5 fraksiyonda yüksek radyasyon dozu verilmektedir. Stereotaktik radyocerrahide yüksek doz tedavisi ışınlanan normal dokunun hacminin küçük olduğu durumlarda tolere edilebilir. Radyobiyolojik ve radyofiziksel çalışmalar lezyon büyüklüğü maksimum 4 cm olduğunda bu koşulun sağlanabileceğini göstermiştir(2).

Dünyada stereotaktik uygulamaların % 38'ini benign tümörler oluştururken bunu % 24 ile metastatik beyin tümörleri takip etmektedir (35). Zaman içerisinde gelişen SBRT ile primer veya metastatik akciğer, karaciğer ve pankreas tümörleri, prostat tümörleri, vertebral tümörler ve nazofarinks tümörleri de tedavi edilebilmektedir.

2.4. Stereotaktik Radyoterapi Uygulamalarında Kullanılan Cihazlar

Günümüzde SBRT Co⁶⁰ gamma fotonları, lineer akseleratörden elde edilen X ışını, proton, helyum iyon ve nötron ışın gibi değişik tekniklerle uygulanmaktadır.

Co-60 tabanlı SBRT tüm dünyada Elekta firmasınca üretilen, Leksell Gamma Knife adı verilen cihazlar ile uygulanır. Bu cihazlar yalnızca SBRT için kullanılırlar. Lineer akseleratör tabanlı SBRT ise Philips, Varian, Siemens gibi değişik firmalarca

üretileen konvansiyonel radyoterapide de kullanılan lineer akseleratörlere eklenen SBRT malzemeleri ve yine farklı firmaların geliştirdiği Xknife®, Brainlab®, Philips® gibi bilgisayar planlama programlarıyla uygulanır.

Gamma Knife miğfer Őeklindeki kolimatör üzerinde 201 adet radyoaktif Co⁶⁰ kaynağı bulunduran bir SBRT ünitesidir. Tedavi öncesinde hastanın kafasına stereotaktik çerçeve vidalar yardımıyla sabitlenir. MRG, BT veya anjiyografi görüntüleriyle hedef kitlenin uzaydaki yeri belirlenir. Hedef kitle küçük hacimlere bölünür ve referans noktadan uzaklık değerleri kaydedilir. Hasta tedavi planı yapılır. Hastanın kafasına sabitlenen çerçeve otomatik pozisyon sistemine takılır. Bu küçük hacimlerin her biri 201 adet kaynaktan yayılan ışınların kesiştiği izomerkeze getirilerek hedef kitlenin istenen dozu alması sağlanır.

Gamma Knife cihazı tarihsel olarak üretildiği günden bu yana ihtiyaçlar doğrultusunda üç defa yenilenmiştir. "Leksell Gamma Knife 4", "Leksell Gamma Knife 4C" ve "Perfection" modelleri vardır. Bu cihaz yalnızca kafa içi tedavilerde kullanılmaktadır. Perfection modeliyle servikal 1 ve 2 numaralı vertebraların da tedavileri yapılabilmektedir.

Gama radyasyon tipini kullanan stereotaksi ünitelerinin yanı sıra X ışını kullanarak da SBRT yapılabilmektedir. Günümüzde iki farklı X-ışını radyocerrahisi uygulaması vardır;

- 1) Lineer akseleratör tabanlı SBRT
- 2) CyberKnife® robotik radyocerrahi

X ışını radyocerrahisinde hastanın başına hasta hareketini sınırlayıcı bir maske takılır. Bu çerçeve sayesinde, hastaların planlama görüntüsünün alındığı andaki ve tedavi anındaki hareketsizliği sağlanır. Konvansiyonel lineer hızlandırıcılarının ürettiği X ışını demeti cihaz kafasının farklı açılarda ve farklı masa açılarında izomerkez çevresinde dönmesi ile hastaya uygulanır.

CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Sistemi radyocerrahi uygulamalarına iki önemli yenilik getirmiştir. Bunlardan biri hastanın kafasına takılan sabitleme çerçevesi kullanılmaması ve izomerkezli olmayan bir lineer hızlandırıcı sistemine sahip olmasıdır.

CyberKnife® Sistemi hedefi sabitlemek yerine hedefi izlemektedir. Bu izleme işlemini radyolojik alt sistemiyle yapabilmektedir.

2.5. CyberKnife Robotik Radyocerrahi Ünitesi

Cyberknife® robotik radyocerrahi ünitesi, robotik bir kol üzerine yerleştirilmiş lineer akseleratör, X ışını görüntüleme sistemi ve optik kamera sisteminden oluşmaktadır. X bandında (9,5 GHz) tedavi veren lineer hızlandırıcı 6 MV magnetron tabanlıdır (2). Tedavi uygulama sistemi kompakt bir lineer hızlandırıcının, özellikle otomasyon endüstrisinde sıkça kullanılan, 6 eklemden oluşan ve üç boyutlu uzayda hareket yeteneği olan bir robot kolu üzerine monte edilmesiyle yaratılmıştır. Robotik kol yarı küresel bir kabuk etrafında 0.5 mm doğrulukla SSD 60cm'den 100cm'ye kadar değişen mesafelerde, 120 noktadan 12 farklı açıda 1440 noktaya gidebilir. Cyberknife® robotik radyocerrahide demet giriş noktaları genişletilerek toplam katı açının 3π olmasını sağlamıştır (4). Kolimasyon 0,5-6 cm aralığında değişen on iki adet dairesel kolimatör ile sağlanır. Buna ek olarak, aynı kolimatör çapları değişken IRIS diyaframıyla da sağlanabilmektedir (2).

Cyberknife®'ın gerçek zamanlı görüntü takip sistemi için stereotaktik X ışını görüntüleme sistemi ve optik hareket takip sistemi kullanılır. Cyberknife® ünitesinde diğer sistemlerin aksine görüntü kılavuzluğunda radyoterapi sadece set-up anında değil tedavi esnasında da uygulanabilir. Bu sistem, tavana vertikal ile 45° açı yapacak şekilde monte edilmiş iki adet X ışını kaynağı ve yere gömülmüş iki adet X ışını dedektöründen oluşmaktadır. Tedavi esnasında kV görüntüleme sistemi ile alınan ortogonal X ışını görüntüleri ile önceden oluşturulan DRR (digitally reconstructed radiographs) görüntüleri anlık olarak karşılaştırılıp hasta pozisyonu ve tümör lokalizasyonu takip sistemi yazılımı aracılığıyla hesaplanabilmektedir. Optik

işaretleyiciler ise hastanın göğsüne yerleştirilir. Bu işaretleyicilerin solunum hareketine bağlı pozisyonu tedavi boyunca üç adet Charge Coupled Deviced (CCD) kamera ile sürekli izlenir (2).

2.6. Cyberknife Sistemi ve İzleme Algoritmaları

Cyberknife sisteminde, hedef takip algoritmaları tümörün tipine, anatomik yerleşimine ve hareket şekline göre kategorize edilmiştir. Bu izleme sistemleri sırasıyla (2);

1. 6D Skull İzleme Algoritması
2. Fiducial İzleme Algoritması
3. X-Sight Omurga İzleme Algoritması
4. X-Sight Akciğer İzleme Algoritması
5. Akciğer Optimize Tedavisi (LOT)
6. Synchrony Solunum Takip Algoritması

2.6.1. Akciğer Optimize Tedavisi

Akciğer optimize tedavisi izleme sisteminin temel mantığı, hareketin takip edilemeyen bileşeni için bir iç hedef hacmi (ITV) tanımlamaktır. Akciğer tümörleri için hareketin temel bileşeni olan, tümör hareketinin inferior/superior bileşeni genellikle tek bir görüntü ile doğrudan izlenebilir. Bu durumda, tümörün görüldüğü tek görüntü, hareketin temel bileşeni olarak takip edilir ve hareketin geri kalan kısmını kompanse etmek için oluşturulan ITV oldukça küçüktür (2).

Akciğer optimize tedavisi izleme sistemi X-Sight akciğer izleme sistemi ile benzer özellikler taşımaktadır. X-Sight akciğer izleme sisteminde tümör her iki stereoskopik görüntüde de net bir şekilde görünürken akciğer optimize tedavisi tek

bir stereoskopik görüntü ile hastayı tedavi edebilmektedir. Ayrıca her iki izleme algoritmasında da fidüsiyel işaretleyiciler kullanılmamaktadır (2).

2.6.2. Synchrony Solunum Takip Algoritması

Synchrony® solunum takip sistemi, solunum nedeniyle hareket eden ekstra kraniyal tümör ışınlamalarında tümör hareketini gerçek zamanlı takip eden Cyberknife®'in bir alt sistemidir. Synchrony® solunum takip sisteminin en büyük avantajı hastanın tedavi boyunca normal bir şekilde nefes alabilmesidir (36).

Gerçek zamanlı solunum takibi, tümör pozisyonunu izleme sistemtepleri arasında en önemli ve zorlayıcı olanıdır. Fakat idealde tümör sürekli ve doğrudan takip edilmelidir. Bunu sağlamak için fidüsiyel işaretleyiciler tümör içine ve etrafına implante edilir ve tedavi boyunca floroskopik görüntüler ile bu işaretleyiciler de takip edilir.

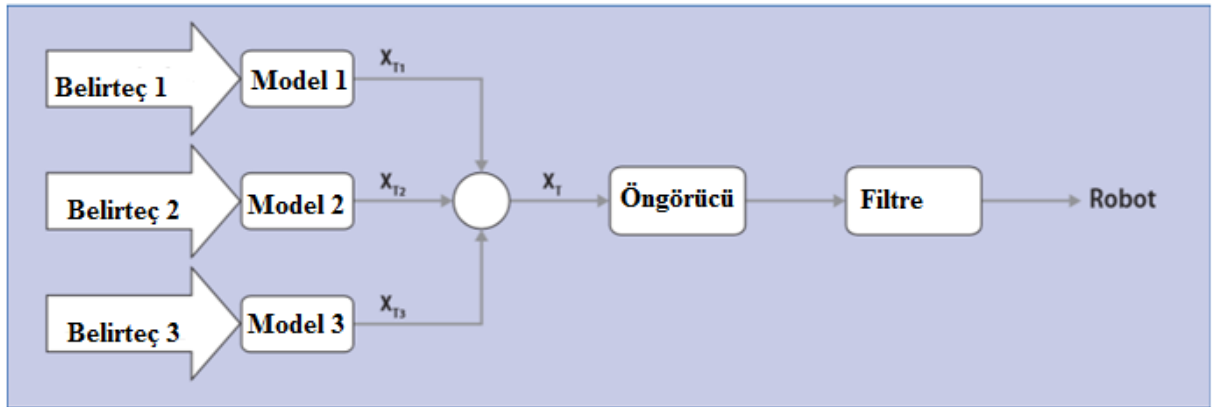
Synchrony® solunum takip algoritması, internal tümör pozisyonu ve eksternalbelirteç pozisyonunun korele edilmesi prensibi ile çalışır. Tedavi başlangıcında, internal tümör konumu çekilen birden fazla ortogonal X ışını görüntülerine göre hesaplanır. Lineer veya kuadratik bir korelasyon modeli, solunumun farklı fazlarında dış belirteçlerin eş zamanlı pozisyonunun daha önce fidüsiyel işaretleyiciler yardımıyla elde edilen üç boyutlu internal tümör konumuile eşleştirilmesiyle oluşturulur. Tedavi boyunca internal tümör konumu ve eksternal belirteç pozisyonlarından oluşturulan korelasyon modeli bilgisi lineer hızlandırıcının hedefle aynı hareketi yapması amacıyla kullanılır. Oluşturulan korelasyon modeli her X ışını görüntüsü alındığında düzenli olarak güncellenerek yeniden lineer hızlandırıcıya hareket olarak aktarılır (36).



Şekil 2. 1. Synchrony solunum takip sistemi ile tedavi edilen hasta.

Belirteçlerin pozisyonları sürekli olarak ölçülür ve her bir ilgili belirtecin korelasyon modeli sisteme girilir. Her model, hedef pozisyonu hakkında bilgi sağlar. Belirteçlerin sağladığı bireysel bilginin ortalaması alınarak sonuç bilgisi elde edilir. Elde edilen sonuç bilgisi, hedefin o andaki konumunu ifade eder. İdealde, bu bilginin robotik kola hiçbir zaman gecikmesi olmaksızın pozisyon komutu olarak iletilmesi gerekir. Fakat iletişim gecikmeleri, robotik kol ve LINAC'ın hareket süresinden dolayı

bu komut anlık olarak iletilemez ve eğer hedef pozisyonunun mevcut zaman tahmini robota gönderilirse bu sefer de robotik kolun hareketi gecikecektir. Bunun için, hedef hareketinin geçmişini kullanarak sistemdeki gecikmeyi kompanse eden öngörücü kullanılır. Öngörücü solunum modeli ve hedef hareketindeki değişimlere hızlıca cevap verecek şekilde dizaynedilmiştir. Son olarak, öngörücüden elde edilen bilgi robota komut olarak gönderilmeden önce bir filtreden geçirilir (36).



Şekil 2. 2. Solunum modelinin oluşturulması.

Eksternal Belirteç

Synchrony® solunum takip sistemi, eksternal optik belirteçleri solunum sinyalini elde etmek amacıyla kullanır. Üç adet belirteç hastanın tedavi boyunca giydiği özel bir yeleğe yapıştırılır. Belirteç konumları göğüs duvarının pozisyonunu yansıtır. Silindirik optik belirteçler, yaklaşık 30 Hz frekans ile yanıp sönen Light Emitting Diodes (LED)'lerdir. Üç tane lineer dizilmiş CCD kamera bu LED'leri algılayar ve sürekli olarak üç boyutlu belirteç konumunu hesaplar (36).

Korelasyon Modeli

Her bir eksternal belirtecin ayrı ayrı korelasyon modeli vardır. Her bir Eksternal belirtecin konumundan elde edilen model, internal hedef pozisyonu tahmini hakkında bilgi sağlar. Eksternal belirteç pozisyonu;

$$x_{Ti} = f_i \cdot (x_{Mi})$$

ile ifade edilir. Burada x_{Mi} , her hangi bir belirtecin konum vektörü ve x_{Ti} de o belirteçten yola çıkılarak tahmin edilen hedefin konum vektörü olarak tanımlanır. Her bir belirteç, belirteç konumunu hedef konumuna eşleştiren bağımsız bir f_i fonksiyonuna sahiptir(36).

Göğüs duvarı üzerindeki her nokta yaklaşık lineer yörüngede hareket eder. Bu yörünge Şekil 2.3.'te gösterilmiştir. Bunun sebebi, her bir eksternal belirtecin üç boyutlu konum vektörünün, belirtecin temel hareket eksenindeki mesafegöz önüne alınarak eski konumuna getirilmesidir. Bu mesafe, temel hareket ekseninde konum vektörünün izdüşümüdür. Bu yalınlaştırma korelasyon fonksiyonu f_i 'nin karmaşıklığını azaltır. Bu yalınlaştırma kullanılarak korelasyon modeli şöyle yazılabilir;

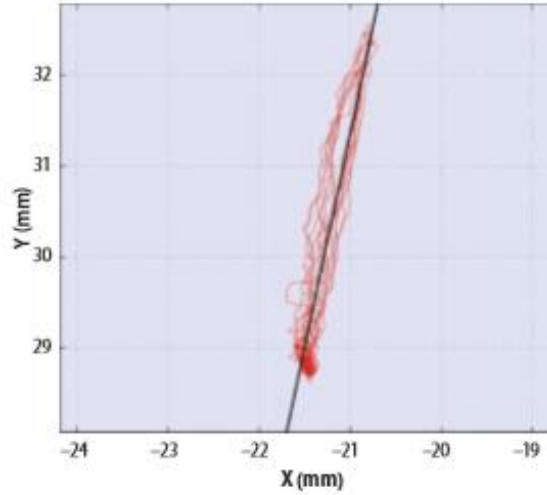
$$x_{Ti} = f_i (r_i)$$

Burada r_i her bir belirtecin temel hareket ekseninde kat ettiği mesafeyi göstermektedir (44).

Synchrony sisteminin f_i için kullandığı lineer fonksiyon aşağıdaki gibidir.

$$x_{Ti} = Ar_i + B$$

Lineer katsayılar A ve B vektörel büyüklüklerdir. Korelasyon fonksiyonu f_i , üç korelasyon modelinden oluşur ve bunlardan bir tanesi hareket bileşenidir (36).



Şekil 2. 3. Lineer korelasyon modeli.

Solunum döngüsünün fazı eksternal belirteçlerin hızından $\left(\frac{dr}{dt}\right)$ yola çıkılarak hesaplanır. Synchrony sisteminin şu anki versiyonu lineer model (N=1) ve kuadratik modele (N=2) izin vermektedir. Kuadratik model internal hareketi daha doğru şekilde ifade etmeyi sağlamaktadır. Fakat lineer korelasyon modelinin aksine bu modelde ek olarak bir tane daha bilgi noktası tanımlamak gerekir (36).

2.7. Jel Dozimetri

Tek noktadaki mutlak dozu yüksek kesinlikte ölçen iyon odası gibi geleneksel dozimetreler bulunmasına rağmen bu dozimetreler ile sonlu boyutları nedeniyle, yüksek doz gradiyenti olan bölgelerde yüksek çözünürlük sağlanamaz. Gelişen uzaysal çözünürlük termo lüminesans dozimetre (TLD), silikon diyot ve diamond dedektör ile sağlanabilmektedir. Bir ve iki boyutlu düzlemde ise film dozimetre yüksek uzaysal çözünürlük sağlar ve kalibre edildiğinde rölatif doz bilgisi ve mutlak doz ölçümleri için kullanılabilir. Birçok katmanda filmlerin aynı şekilde konumlandırılmasının zorluğu ve vakit kaybına rağmen üç boyutlu doz ölçümleri birden fazla düzleme yerleştirilen film dozimetrelerle elde edilebilir. Bu nedenlerle, radyasyon doz dağılımının tam olarak üç boyutlu görüntülenmesini sağlayan bir dozimetri tekniği için yapılan araştırmalar jel dozimetreyi geliştirmiştir. Jel dozimetreye ilgili ilk çalışmalar, 1950 yılında Day ve Stein tarafından folin fenol

içeren ve ışınlandığında renk değiştiren jel dozimetri ışınlanmasıyla başlamıştır. Sonrasında foton ve elektron yüzde derin doz ölçümleri için 1957 yılında Andrews ve arkadaşları tarafından agar tipi jel dozimetri kullanılmıştır. Doksanlı yıllarda Day tarafından yapılan birçok çalışmada Fricke jel dozimetrisi kullanılmıştır. Monomer ve polimer çözeltilerinin radyasyon kaynaklı polimerizasyonları 1958 yılında Hoecker ve Watkins tarafından araştırılmış, 1991 yılında Audet ve Schreiner tarafından dozimetri olarak geliştirilmiştir(37).

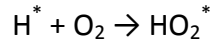
Jel dozimetre tekniklerini 1993 yılında, Maryanski ve arkadaşlarının sunduğu yeni tip jel izlemiştir. Bu çalışmada, jel dozimetriden elde edilen absorbe doz bilgisinin lineer değişim gösterdiği ve klinikte kullanılmaya elverişli olduğu belirtilmiştir. 1996 yılında Gore ve Maryanski, poliakrilamid (PAG) tipi jel dozimetrenin MR ile görüntülenmesine alternatif olarak optik BT görüntüleme sistemini öne sürdü. Bu teknik Oldham ve arkadaşları tarafından 2001 ve 2003 yıllarında araştırıldı. 2000 yılında Hiltz ve arkadaşları PAG tipi jel dozimetredeki stereotaktik doz dağılımının X ışını BT cihazı; 2002 yılında Mather ve arkadaşları ultrason kullanılarak görüntülenebileceğini gösterdi.2003 yılında ise Rintoul ve arkadaşları elektron derin doz dağılımlarını ölçmek için ışınladıkları polimer jel dozimetreyi Raman ile görüntülediler(37).

Fricke tipi jel dozimetrenin aksine, polimer jel dozimetrimizde difüzyon sorunundan kaynaklanan kısıtlamalar yoktur. Ancak serbest radikal kimyasının doğası yüzünden, polimer jel dozimetreler atmosferik oksijen ortamına duyarlıdır. Sonuç olarak, polimer jel dozimetrimizde oksijensiz, nitrojen veya argon gibi asal bir gazla doldurulmuş ortamda hazırlanmalıdır (38). Jel dozimetri alanında büyük bir gelişme 2001 yılında Fong ve arkadaşları tarafından kaydedildi. MAGIC (Methacrylic and Ascorbic acid in Gelatin Initiated by Copper)olarak bilinen, atmosferik oksijeni bir metallo-organik ile hapsederek oksijen inhibisyonunu ortadan kaldıran yeni bir jel dozimetri tipi geliştirildi. Polimer jel dozimetrimizde bu tipi, normoksik jel dozimetri olarak adlandırıldı. PAG dozimetrimizde ise hipoksik veya anoksik jel dozimetri olarak isimlendirildi.

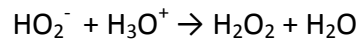
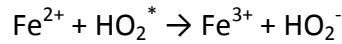
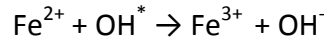
2.7.1. Fricke Jel Dozimetri

Fricke çözeltisinin dozimetrik temelini, Fe^{2+} iyonlarının doz miktarına bağlı olarak Fe^{3+} iyonlarına dönüşmesi oluşturur. Bu dönüşüm jeldeki hidrojen çekirdeğinin manyetik kutup momentini yani paramanyetik özelliğini değiştirir. MRG kullanılarak gerçek T1, spin-örgü ve T2, spin-spin relaksasyon zamanlarının değişimi kolayca saptanabilir(39).

Tipik bir Fricke jel dozimetrisi distile su, Fe^{2+} iyonları, sülfirik asit, hava veya oksijen ve jel içerir. Çözelti ışındığında, su bileşenlerine ayrışır, açığa çıkan hidrojen atomları oksijen ile etkileşime girerek hidroperoksil radikallerini oluşturur;



Fe^{2+} iyonlarının Fe^{3+} iyonlarına dönüşmesi sırasında ardışık olarak çeşitli reaksiyonlar meydana gelir;



Oluşan Fe^{3+} iyonlarının sayısı çözelti tarafından soğurulan enerji miktarına bağlıdır. Özellikle Fe^{3+} iyonlarının konsantrasyon değişimi birim kütle başına düşen radyasyon dozu ile ilişkilidir;

$$\Delta[Fe^{3+}] = \frac{D \cdot G(Fe^{3+}) \cdot 10\rho}{N_A \cdot e}$$

Burada D doz, G (Fe^{3+}) veya G değeri Fe^{3+} iyonları için kimyasal verimlilik, ρ yoğunluk, N_A Avogadro sayısı, e enerji olarak ifade edilir. Fricke jel dozimetri için temel olan bu denklemde de görüldüğü gibi, ışınlanan Fricke jel dozimetre

tarafından soğurulan doz, Fe^{3+} iyonlarının konsantrasyon değişimi ölçülerek hesaplanır.

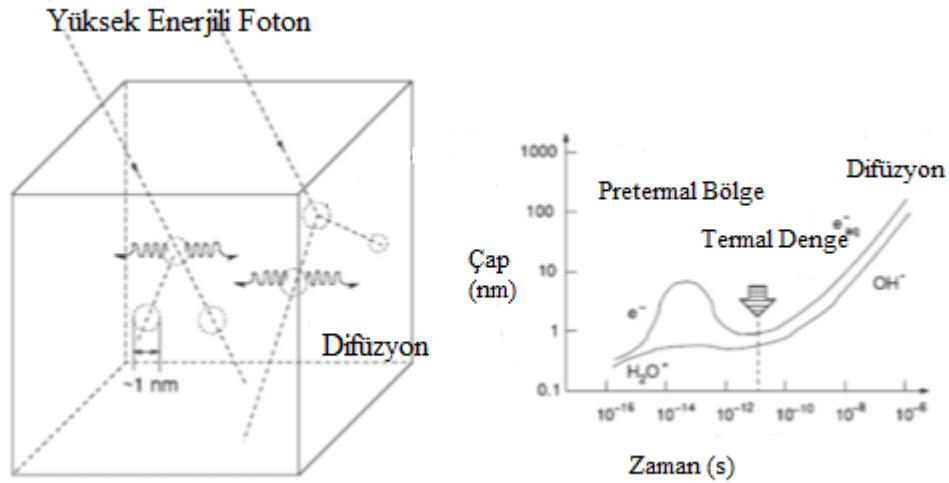
Bu tip jelin en büyük dezavantajı demir iyonlarının kısa sürede difüzyona uğraması ve doz dağılımlarının kaybına neden olmasıdır. Difüzyon problemi agaros, sephandex ve polivinil alkol gibi farklı jel tipleri kullanılarak azaltılmaya çalışılmıştır. Fakat ihmal edilebilir bir sonuca ulaşılamamıştır. Bu nedenle ışınılandıktan sonra iki saat içinde T1 imajlarının hızla alınması gerekir. Bu tip jel dozimetri başlangıçtaki deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Ancak daha sonra kullanılan normoksik polimer jel dozimetre, kullanım kolaylığı ve Fricke jel dozimetredeki gibi difüzyon problemi olmaması nedeni ile tercih edilmektedir.

2.7.2. Polimer Jel Dozimetri

Polimer jel dozimetrlere, ışınılandığında soğurulan radyasyon dozunun bir fonksiyonu olarak polimerize olabilen, radyasyona duyarlı kimyasallardan üretilen üç boyutlu dozimetrlere dir. SBRT ve YART gibi yüksek doz gradientlerinin oluştuğu tedavi şekillerinde kullanımları oldukça avantaj sağlar.

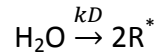
Polimer jel dozimetrlere içeriğinin % 90 ını su oluşturmaktadır. Işınlama sırasında su molekülleri oldukça reaktif radikallere ve iyonlara ayrılır. Bu işlem radyoliz olarak bilinir. Radyolitik kümelerin boyutu ve şekli ışınlamaya ve demet enerjisine bağlı olarak ilk femtosaniyede belli olur. X ışını, gama ışını ve elektronlarda, radyolitik ürünler “diken” adı verilen kümeler haline gözlenir. Bu pretermal evre 10^{-15} s ile 10^{-14} s arasında gerçekleşir (40). 6 MV foton için radyolitik ürünlerin konumu iyonizan radyasyonun etkileşime girdiği 1 nm içerisinde dir. Sonrasında, difüz radyolitik ürünün çapı artmaya başlar. Reaktif parçacıkların rekombinasyonu 10^{-11} s sonra yerel termal dengeye ulaşılır. Tipik bir polimer jel dozimetride, su içinde reaktif parçacıkların ortalama difüzyon katsayısı $4 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ kabul edildiğinde, monomerlerin intramoleküler mesafesinin 0.28 nm olduğu tahmin edilmektedir (13). 10^{-8} s sonra radyolitik ürünlerin ortalama yer değiştirmesi 9 nm’dir. Daha sonra suyun radyolitik ürünleri monomerlerle reaksiyona girer.

Hidroksil radikal (OH) ve hidroksinyum iyon (H_3O^+) partikülleri monomerlerle etkileşebilirler. Hidrate olmuş elektron e_{aq}^- monomerlerle daha sonra bir proton tarafından nötralize edilebilecek bir radikal anyon oluşumu yoluyla etkileşir (52).

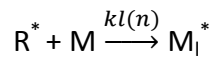


Şekil 2. 4. Jel dozimetrenin radyasyon ile etkileşimi (52).

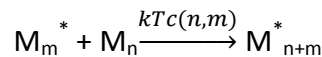
Özet olarak reaktif ara ürünlerin bozunumu, reaksiyon hızının absorbe doz ile orantılı olduğu basit bir şekilde yazılabilir;



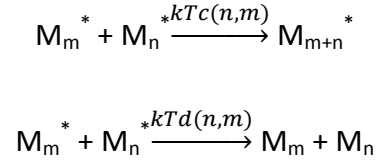
k_D suyun dekompozisyon oranını, R radikalleri göstermektedir. Radikaller, monomerin çift bağındaki bir elektrona bağlanarak, monomerlerin polimerizasyonunu başlatır. Başlangıç basamağı şu şekilde yazılabilir.



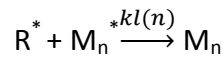
$k_{I(n)}$ reaksiyon başlangıç sabitidir. Polimer büyümesi polimerik monomerlerin ya da diğer polimer zincirleri üzerinde asılı vinil grupların eklenir ve zincir propagasyon reaksiyonları ile devam eder. N monomerli bir polimer radikali bir monomerle veya monomer içeren polimer zinciriyle reaksiyona girdiğinde;



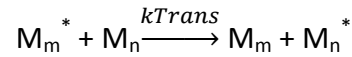
Polimerizasyon reaksiyonunun sonlandırılması iki radikalin birleşmesi ya da disproporsiyonu ile gerçekleşir;



Suyun radyolizi ile üretilen birincil radikaller büyümüş polimer zinciri ile reaksiyona girer;

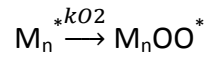
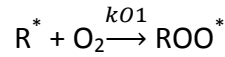


Sonlandırma reaksiyonlarına ek olarak, büyümekte olan polimer radikalde radikal grubu diğer moleküllere aktarma yoluyla sonlandırılabilir. Radikallerin tipik zincir transfer sabiti $C_M = k_{trans}/k_p \cdot 10^{-3}$ 'ten 10^{-4} 'e doğru sıralanmıştır. M_n deki radikal bölüm yeni büyümekte olan bir polimer zincirinin başlatılması gibi daha ileri reaksiyona girebilir (41).

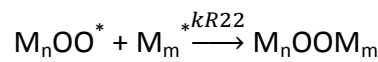
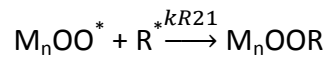
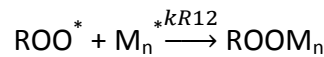
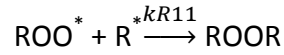


Zincir transfer ajanı, büyümekte olan bir polimer ya da jelatin biyopolimer olabilir. Artan jelatin konsantrasyonu ile polimerizasyon hızının azalması, muhtemelen zincir transfer reaksiyonları ile veya başlatıcı bölümlerin jelatin molekülleri tarafından yakalanması yoluyla jelatinin polimerizasyonunu yönettiğine dair kanıt olabilir. Farklı radikaller birbirleri ile etkileşebilir ve polimerizasyon zinciri sonlanabilir (41).

Jelin içinde oksijen olduğu durumlarda peroksitler radikalleri oluşur. Bu peroksit radikalleri diğer radikaller ile hızlıca etkileşerek polimer zincirin sonlanmasına neden olur. Bu durum polimer jel dozimetrelerin düşük doz bölgesinde oluşabilecek olan inhibisyonu açıklar. Jelin içinde oksijen varlığında oluşan peroksit radikalleri;



Bu peroksit radikalleri hızlı bir şekilde sonlandırma reaksiyonu için diğer radikallerle reaksiyona girer;



Jel solusyonunu nitrojen ve argon gibi inert gazlarla temizlemek yoluyla jel sistemi içindeki oksijen ayrıştırılabilir. Bir antioksidan kullanılarak da oksijen ayrıştırılabilir. Antioksidanlar ile monomerlerin yüksek dönüşümlerinde polimerizan bir sistemin viskozitesi çok yükselir. Bu iki taraflı etkileşimle polimer zincirin sonlanmasına engel olunur. Küçük monomer molekülleri artan viskoziteden fazla etkilenmedikleri için antioksidanların propagasyon reaksiyonunda da etkisi vardır (42).

Hipoksik (Anoksik) Polimer Jel Dozimetri

Fricke tipi jel dozimetride gözlenen difüzyon sorunu akrilik monomerleri ile aşılmıştır (43). Polimer jel dozimetri ler monomer içeren hidrojellerden üretilmektedir. Jel formülasyonunda kullanılan monomerin tipine bağlı olarak polimer jelin farklı çeşitleri geliştirilmiştir.

1993 yılında Maryanski ve arkadaşları sulu agaros jel içerisine, akrilamid ve çapraz bağlayıcı ajan N,N' –metilen-bis-akrilamid (BIS) monomerlerini ekleyerek yeni tip bir polimer jel geliştirdiler(43). Bu jel, formülasyonunda kullanılan kimyasalların

baş harflerinden yola çıkarak (bis, akrilamid, nitros oksit ve agaros) BANANA şeklinde adlandırılır. Akrilamid (AA) ve N,N' –metilen-bisakrilamid monomerleri ışınlama esnasında suyun radyoanalizinden polimerize olur. BANANA, Fricke tipi jel gibi difüzyon sorunu oluşturmaz fakat serbest oksijen varlığı polimerizasyon işlemini engeller.

Polimer jelin yeni bir formülasyonu olan ve agaros yerine jelatin kullanılarak üretilen, PAG (poliakrilamid jelatin) bis, akrilamid, nitrojen ve sulu jelatin içerir. Bu doku eşdeğeri polimer jelde, nitrojen jel matrikste var olan oksijenin çözünmesine yardımcı olarak polimerizasyonu inhibe eder. Jel formülasyonundaki bu değişim polimer jel dozimetride önemli bir gelişmedir ve formülasyonun ismi BANG (bisakrilamid nitrojen and gelatine) olarak ticarileştirilmiştir (44).

Normoksik Polimer Jel Dozimetri

Normoksik polimer jel olarak kategorize edilen ve normal atmosferik şartlar altında üretilen bu dozimetri polimer jel için önemli bir gelişim olmuştur. Polimer jelin bu grubu jel matrikse oksijen temizleyicileri olarak bilinen antioksidanlar eklenerek üretilir. Bu oksijen temizleyicileri jel matriksteki oksijenlere bağlanır ve onların serbest radikallere bağlanmasını engeller (44).

İlk normoksik polimer jel 2001 yılında üretilmiştir. Oksijenden kaçınmak için herhangi bir çabaya gerek duyulmadan normal atmosfer koşullarında üretilen ve saklanabilen bu yeni jel, "Magic Jel" olarak adlandırılmıştır. MAGIC jel üretiminde metakrilik asit, askorbik asit, hidrokinon, jelatin ve bakır (II) sülfat kullanılmaktadır. Burada askorbik asit oksijen temizleyici rolündedir. Bunlara ek olarak Metakrilik asit (MAA) oranı %3,6 ve 9 olan farklı karışım oranları ve 20 ve 85 MHz T2 relaksasyon zamanları için yaptıkları çalışmada MAA oranının artması ile jelin cevabının arttığı gösterilmiştir (45).

Daha sonra üretilen normoksik jel dozimetreler, kullanılan farklı antioksidanlara göre farklı isimlerle anılmaktadır. Poliakrilamid jel içine oksijeni yok etmek için askorbik asit konularak PAGAS, tetrakis hidroksimetil fosfonyum klorid

(THPC) eklenerek PAGAT, metakrilik asit ve askorbik asit konularak MAGAS, MAGAT gibi farklı jel formülleri oluşturulmuştur. 2003 yılında önerilen yeni tip polimer jel dozimetre PRESAGE (Heuris Pharma, SkillmanNJ) ticari olarak üretilmiştir. Ancak ışınlanan jellerin görüntülerinin değerlendirmesi için MR görüntülemenin uygun olmadığı, lazer tabanlı optik tarayıcı ile görüntülenip değerlendirilebileceği bildirilmiştir(46, 47).

2.7.3. Jel Dozimetrinin Özellikleri

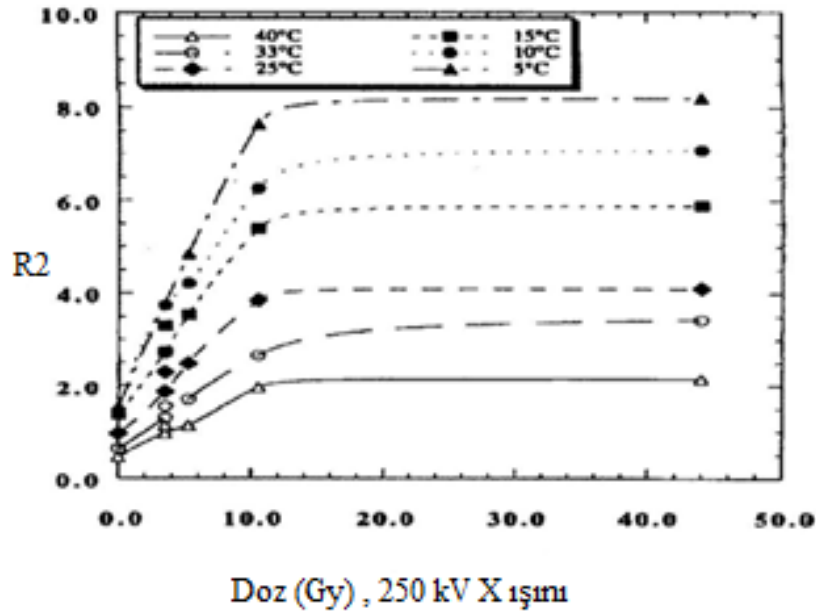
Işık ve Oksijen Kontaminasyonu

Monomer ve çapraz-bağlayıcı jelatin solüsyonuna ilave edildikten sonra, karışım ışıktan korunmalıdır çünkü fotopolimerizasyon başlayabilir ve dolayısıyla jelin duyarlılığı azalabilir.

Jel dozimetri polimerizasyon süreci serbest radikaller tarafından başlatılır ve moleküler oksijen serbest radikalleri etkin bir temizleyicisidir. Çözünmüş oksijen varlığının, poliakrilamid jel duyarlılığının etkisi üzerine yapılan çalışmalarda polimerizasyon reaksiyonunun başarısızlığa uğradığı gözlenmiştir (43, 48, 49).

Sıcaklık

Işınlama sırasında jelin sıcaklığının, R_2 ölçümlerine çok az etki ettiği rapor edilmiştir (48, 49). Fakat görüntüleme sırasında jel duyarlılığı sıcaklığın azalması ile artar (50, 51).



Şekil 2. 5. Görüntüleme sırasında sıcaklığın R_2 relaksasyon doz eğrisine etkisi(50, 51).

Etki jeldeki proton korelasyon süreleri ve proton değişim hızındaki değişiklikler ile açıklanabilir. Bu artış, polimer zincirlerinin hareketinin sıcaklığın azalması ile yavaşlamasından dolayıdır. Jelatinin relaksasyon oranı sıcaklık azaldıkça artar. Bu yüzden MR görüntüleri alınmadan önce jel dozimetrisinin sabit bir sıcaklıkta dengeye ulaşması ve kalibrasyon jelleri ile deney jellerinin aynı sıcaklıkta olması önerilmektedir (52).

Polimer Molekül ve Çapraz Bağlayıcı Ajanın Konsantrasyonu

Jel içindeki monomer ve çapraz bağlayıcı ajanın mutlak ve bağıl ağırlıklarının oranı farklı olabilir (51,53, 54, 55). Jelin toplam monomer içeriğinin artması, örneğin 3% den 6% ya çıkması, duyarlılığı ve doz doyma yani saturasyon noktasını artırır (56). Çapraz bağlayıcı ajan yoğunluğunun artmasıyla artan doz doyma noktası jelin bileşimi ve konsantrasyonu ile ilgili iki farklı mekanizmayla anlatılabilir: i) Monomerlerin reaktivitesi ve ii) jelin relaksasyon özellikleri. Çapraz bağlayıcı ajan yoğunluğu arttıkça, BIS çapraz bağlayıcılar ve Akrilamid moleküller birbirleri ile sıkı bir şekilde bağlanır ve polimer jel daha katı bir hal alır. Bu yüzden jel dozimetrisinin radyasyon duyarlılığı azalır (51, 53, 54, 55,56).

Jel Matriksi

Jelatin ile, optik olarak görüntülenebilen ve agarosa göre polimerize alanların daha iyi gözlemlendiği daha net dozimetrlere üretilir. Sephandex-200 ve Sumikagel N-100 gibi diğer jel ajanları da kullanılabilir (57). Artan jelatin mukavemeti jelin erime noktasını yükseltir. Genellikle erime noktası 30⁰-35⁰ olan 300-Bloom jelatin kullanılır (52). Jelatin konsantrasyonu arttıkça R₂ ve jel duyarlılığı azalır bu yüzden genellikle ağırlık olarak % 5 jelatin içeren jel kullanılır (53, 55).

Jelin pH Değeri

Jelatin için, R₂ bütün sıcaklık ve konsantrasyonlarda pH değeri arttıkça artar (52). Asidik jellerle yapılan ilk çalışmaları takiben nötr jellerde daha tekrarlanabilir doz cevap eğrileri elde edilmiştir. Basit olarak, jel kimyasal olarak polimerize olan akrilamid ve BIS çözeltilerinden inşa edilir ve pH değerindeki artış (pH ≥ 8) relaksasyon süresindeki artışla ilişkilendirilmiştir (58). Bu durum, proton ve polimer arasındaki kimyasal değişim etkileşimiyle tutarlıdır. Fakat ilerleyen zamanlarda, relaksasyon zamanı-pH bağımlılığının basit asit/baz katalize kimyasal değişimiyle tamamen tutarlı olmadığı açıklanmıştır (59).

Jelin Sislenmesi

Karıştırma sırasında jelin içinde N₂ gazının kabarcıklar halinde bulunması, artan R₂ background değeri nedeniyle jelin buğulanmasına neden olabilir (48, 49). Bu doğal polimerizasyonun, jel üretiminde kullanılan bazı malzemelerdeki serbest radikal safsızlıkları nedeniyle olduğu düşünülmektedir (43). Bu nedenle bu jel dozimetrleri üretirken yüksek sınıf kimyasalları kullanmak oldukça önemlidir.

Yüksek Doz Kenarı Etkileri

BANG tipi jel dozimetride, ışınlanmış bölgelerin kenarlarında artan bir doz cevabı olduğu bildirilmiştir (48, 49). Yüksek doz ışınlamaları için bu olay, R₂ ile absorbe edilen dozun doğru orantılı olduğu lineer bölgenin ilerisinde gerçekleşir. Bu etki tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte monomerlerin yavaşça yüksek doz

bölgelerinden düşük doz bölgelerine doğru difüzyonu ve uzun ömürlü makro radikallerle etkileşimi yüzünden olduğu düşünülmektedir.

Toksisite

Akrilamid nörotoksik bir malzemedir. Tekrarlanan deri teması veya yutulması sinir sistemi bozukluklarına yol açabilir (60). Akrilamid kullanım kılavuzu, her kullanım sırasında eldiven giyilmesi gerektiğini belirtmektedir. Kullanımdan sonra imha edilecek jellere ayrıca dikkat edilmelidir. BANG-2 jel formülasyonunda akrilamidin yerini akrilik asidin almasıyla bu endişelerin bir kısmı azalmıştır.

2.7.4. Jel Dozimetrinin Görüntülenme Yöntemleri

Jel dozimetrelerin ışınlanma sonrasında, soğurulan dozu ölçmek ve doz haritalarını çıkartabilmek için görüntülemek gerekmektedir. Işınlanan jel dozimetride meydana gelen temel fiziksel değişimler MRG, X ışını tomografisi, optik tomografi ve ultrason gibi farklı görüntüleme yöntemleri ile incelenebilir. Bu tekniklerden en çok kullanılanları ise MRG ve optik tomografidir.

Polimer Jelin MRG ile Değerlendirilmesi

Işınlanan özel malzemelerin, manyetik özelliklerinin doza bağlı değişiklikleri üzerine yapılan ilk çalışmalar 1984 Gore ve arkadaşlarına dayanmaktadır. Gore ve arkadaşları, Fricke tipi jel dozimetride iyonizan radyasyonun spin-örgü relaksasyon (R1) ve spin-spin relaksasyon (R2) zamanları üzerine etkisini araştırdılar (39). Polimer jel dozimetrelerin gelişiminin ardından, polimer jellerdeki doz dağılımını değerlendirmek için MRG uygunluk çalışmaları yapılmıştır. Polimer jel ışındığında, polimerizasyon jel içindeki monomerler ve çapraz bağlayıcılar sayesinde gerçekleşir. Her bir monomer polimere dönüştürülür dönüştürülmez su moleküllerine komşu olan polimerlerin mobilitesi değişir ve NMR relaksasyon zamanları azalır. Bu değişim MRG tekniği kullanılarak polimer jelin spin-spin ve spin-örgü relaksasyon zamanlarında da sayısal olarak ölçülebilir (61, 62, 63, 64). Daha sonraki çalışmalarda, R2'nin doza bağlı değişiminin R1'e göre çok daha belirgin olduğu gösterilmiştir, bu

nedenle, polimer jeli dozimetrimin değerlendirmesinde R2'nin ölçülmesi daha yaygındır (64). Günümüze kadar, jel dozimetriyi doz verifikasyon aracı olarak kullanan birçok araştırmacı tarama için MRG'yi tercih etmiştir. Elde edilen sonuçlar ise reçetelendirilen doz ile jel dozimetrideki üç boyutlu doz dağılımının uyduğunu göstermektedir (61, 65).

Jel dozimetrimin değerlendirilmesi için en uygun yöntem MRG olarak bilinmesine rağmen bu yöntem bazı teknik komplikasyonlar ile sınırlıdır. İlk problem, relaksasyon zamanları, tarama boyunca gerçekleşen sıcaklık değişimlerine duyarlı olduğundan tarama boyunca dozimetrimin sıcaklık inhomojeniteleri MRG tarafından ölçülen doz dağılımının uzaysal kesinliğini etkilenebilmesidir (51). Ayrıca, manyetik alan inhomojenitesi ve manyetik alan gradiyent inhomojenitesi de doz dağılımınınuzaysal kesinliğini etkileyebilir (66, 67).

2.8. Film Dozimetri

Film dozimetri, bilinen dozlarla bu dozların meydana getirdiği kararma derecelerinden elde edilen kalibrasyon eğrisini kullanarak, verilen dozu ve dozun iki boyutlu dağılımını belirleme yöntemidir. Işınlanan doz değerleri ile buna karşılık gelen optik yoğunluk film dozimetrisinin temelidir. Filmin kararma derecesi optik yoğunluk hesaplanarak ölçülür. Optik yoğunluk (OD);

$$OD = \log \frac{I_0}{I}$$

I_0 = Başlangıçtaki ışık şiddeti

I = Filmden geçen ışık şiddeti

Dozimetrik ölçümler için film kullanmak daha pratiktir ve maliyeti düşüktür. Sonuçların doğru çıkması için ölçümlerde ve film seçiminde dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Ölçümler alınırken kullanılan filmlerin aynı paketten olmaması, cihazın kalibrasyonundaki değişim, kullanılan geometrimin yanlış olması, film tarayıcısının çözünürlüğünün kötü olması sonuçları olumsuz etkileyen

faktörlerdendir. Film dozimetrisinin avantajları; hem küçük hem de büyük alanlar için kullanılabilmesi, yüksek çözünürlüğe sahip olması, alınan ölçümlerin tekrar tekrar okunabilmesi, tek bir ışınlama ile iki boyutlu doz dağılımı gözlenmesi, radyasyon tipinden ve doz hızından bağımsız olmasıdır (68).

2.8.1. Radyokromik Film Dozimetre

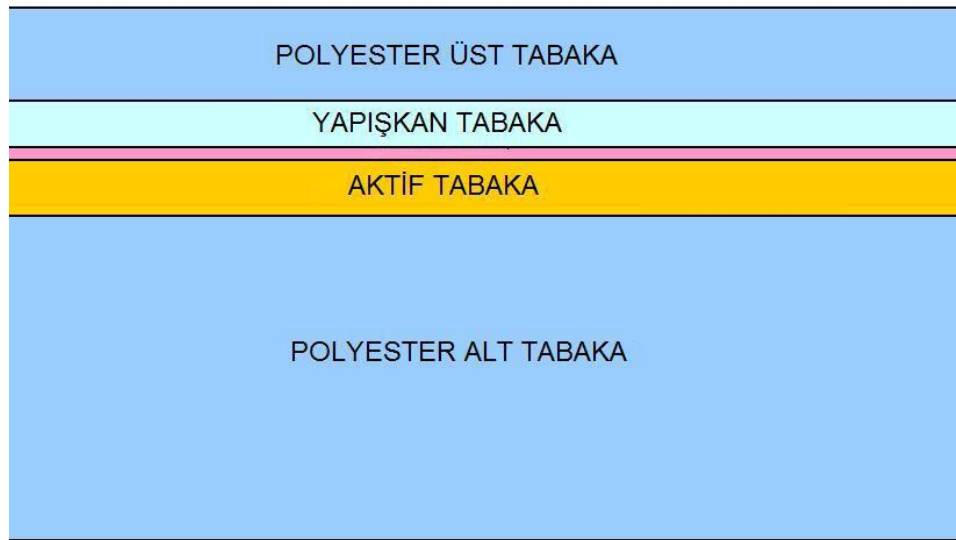
Radyasyon dozimetrisi için ilk radyokromik film kullanımı 1965 yılında McLaughlin ve Chalkley tarafından yapılmıştır (69). Son yıllarda teknolojiye ilerlemelerle birlikte bu filmin üretiminin artmasıyla özellikle brakiterapi dozimetrisinde olmak üzere yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

Polydiactylene bazlı film, esnek polyester taban üzerinde ince bir mikrokristalle örtülmüştür (70). Filmin aktif bileşeni radyasyona duyarlı monomerlerdir. Doku eşdeğeri olmaları, yüksek çözünürlüğe sahip olmaları, geniş doz aralığının olması (10 ile 106 Gy arası), enerji bağımlılığının düşük olması, görünür ışıktan etkilenmemeleri ve herhangi bir kimyasal işleme ihtiyaç duyulmaması radyokromik filmlerin en büyük avantajlarıdır. En yaygın kullanılan türü gafkromik filmidir. Radyokromik film ışınlanmadan önce renksizdir. Radyasyona maruz kaldığında yapısında bulunan monomer adlı küçük moleküller kimyasal yollarla birleşerek polimer adı verilen uzun moleküller oluşturur ve filmin çeşidine bağlı olarak renkdeğiştirir (70, 71). Radyografik filmlerde olduğu gibi film üzerinde görüntü elde edebilmek için herhangi bir fiziksel, kimyasal ya da ısıl işlem yapmaya gerek yoktur (72, 73). Kendi kendine gelişen filmlerdir. Radyokromik filmler taneciksiz oldukları için yüksek çözünürlüğe sahiptir ve yüksek doz değişimlerinin olduğu yoğunluk ayarlı radyoterapi, stereotaksi ve brakiterapi uygulamalarında dozimetrik amaçlı kullanılırlar.

Renk değişikliği soğrulan dozla orantılıdır ve bu doz spektrofotometre, dansitometre veya film tarayıcı gibi optik ölçüm sistemleri ile ölçülebilir (68). Renk değişimi stabilizasyonu ışınlamadan 24 saat sonra gerçekleşir. Radyokromik filmler yaklaşık doku eşdeğeridir ve efektif atom numarası 6 ile 6.5 arasındadır. Enerji

bağımlılığı radyografik filmlere göre daha düşüktür. Görünür ışığa duyarlı olmamasına karşın ultraviyole ışığa ve sıcaklığa duyarlıdır. Dozimetre olarak kullanılacakları ortam sıcaklığında ve neminde muhafaza edilmeleri önerilir (72).

Şekil 2.6.'da Gafkromik EBT2 filmlerin katmanları ve özellikleri gösterilmiştir. Filmlerin aktif katmanının kalınlığı 30 μm 'dir. Aktif tabaka 175 μm kalınlığındaki polyeester alt tabaka üzerindedir. Aktif tabakanın üzerinde ise sırası ile 5 μm kalınlığındaki kaplama, 25 μm kalınlığında yapışkan tabaka ve 50 μm kalınlığında polyeester üst tabaka bulunmaktadır. Filmin toplam kalınlığı 285 μm 'dir. Film aktif malzemesinin atomik yapısı %58.3 H, %0.8 L, %29.6 C, %0.1 N ve %10.7 O' den oluşmaktadır. Efektif atom numarası 6.84'dür. Kırmızı kanal ölçümlerinde 1 cGy' den 10 Gy' e kadar olan doz aralığında ölçüm alabilir. Kendinden gelişen, görünür ışıktan etkilenmeyen yaklaşık doku eşdeğeri radyokromik filmidir. Gümüş tanecikleri içermediği için radyografik filmlere göre enerji bağımlılığı daha azdır. Yüksek çözünürlüğe sahiptir. Suya dayanıklı olduğundan su fantomu ölçümlerinde rahatlıkla kullanılabilir (74).



Şekil 2. 6. Gafkromik EBT2 film yapısı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Accuray Marka CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Sistemi

CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Sistemi hareketsiz lezyonların tedavisinin 0,5mm'nin altında, hareketli lezyonların tedavisini ise 0,75 mm'nin altında bir doğrulukla uygulanabilmesini sağlamaktadır. Ana sistem altı eksenli bir robotun (KUKA Roboter, Augsburg, DE) ucuna monte edilmiş kompakt bir 6 MV foton enerjili ve 9,5 GHz X-band lineer hızlandırıcıdan oluşmuştur. 6 eksenli oluşan ve 3 doğrusal (x,y,z) ve üç rotasyonel (roll, yaw, pitch) hareketlerini yapabilen bir karbon fiber tedavi masası mevcuttur. Tavana monte edilmiş kV mertebesinde foton üreten X-ışını tüpleriyle, bu tüplerin amorf silikon dedektörleri sistemi tamamlamaktadır. Vücudun herhangi bir yerindeki lezyonların tedavisi için üretilen sistem konvansiyonel tedavi cihazlarının aksine radyasyon tedavilerini lezyonun vücuttaki yerine göre geliştirilen özel izleme algoritmaları ile yapmaktadır. Tedavi süresince görüntü eşliğinde gerçekleştirilen tedaviler kullanıcılara ve hastalara maksimum güvenlik ve tedavi doğruluğu sunmaktadır (75).



Şekil 3. 1. CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Sisteminin Genel Görüntüsü.

3.2. MultiPlan® Tedavi Planlama Sistemi

Tedavi planları MultiPlan® (Accuray, Inc.) Tedavi Planlama istasyonu ile yapılmaktadır. Genellikle YART tedavi yaklaşımlarında kullanılan ters planlama yeteneğine, izomerkezli ve izomerkezli olmayan tedavi planları yaratabilme özelliğine sahiptir.

Sistem tomografi tabanlı tedavi planlama yapabilme özelliğine sahiptir. Planlama yaparken, sistem tomografi görüntülerinden elde edilen HU değerleri kullanılmakta ve doz hesabını bu değerler yardımıyla hesaplayabilmektedir. Bu nedenle tomografi cihazının planlama istasyonuna tanıtılması çok önemlidir.

Planlama sistemlerinin aynı anda birden çok görüntü modalitesini gösterebilme özelliğinin olması çok önemlidir. Konturlama işlemlerinin yapılabilmesi, özellikle tümörün gerçek sınırlarıyla konturlanabilmesi tedavi kalitesi anlamında büyük bir önem taşımaktadır. Günümüzde bu kapsamda bir çok anatomik görüntüleme modalitesi geliştirilmiş ve bu modaliteler klinik kullanımda rutin duruma gelmiştir. Konturlama işlemini daha doğru bir şekilde yapabilmek için bu görüntü modalitelerinin füzyonunun yapılması kullanıcılara çok büyük kolaylıklar getirdiği gibi tümör konturlamalarında da doğruluğu arttırmıştır. MultiPlan® planlama sisteminin özel bir yazılımı ile birçok görüntü modalitesinin füzyonunu yapabilme yeteneği vardır. MR, PET-BT, Üç Boyutlu Rotasyonel Anjiyografi gibi görüntü modaliteleri ile tomografi görüntülerinin füzyonu bu planlama sistemiyle kolaylıkla yapılabilmektedir.

Çeşitli aletlerle ve ekstrapolasyon özelliğiyle kolay ve hızlı konturlama imkanı vermektedir. İsteğe bağlı olarak izomerkezli ve izomerkezli olmayan tedavi planlamaları yapılabilmektedir. Yapılan plan çıktıları Doz-Volüm Histogramı (DVH) şeklinde her bir yapı için verilmekte, noktasal dozlar her kesitte ve düzlem boyunca görülebilmekte, izodoz haritaları iki boyutlu olarak her kesitte gösterilmekte ve her bir yapı için doz istatistikleri; minimum ve maksimum doz, lezyon için homojenite indeksi (HI), konformalite indeksi (CI) olarak verilmektedir. Özel plan

şablonları ile kullanıcıya yapacağı planlarda kolaylıklar getirmiştir. Bu şablonlar isteğe bağlı olarak kullanıcının tercihleri doğrultusunda değiştirilebilir veya yeni şablonlar yaratılabilir.

“Plan QA” menüsünde yapılan planların koordinat bilgileri ile doz bilgileri görülebilmekte ve tedavi sırasındaki robot hareketinin simülasyonları video olarak izlenebilmektedir. Bu izleme sırasında robotun hastaya yakınlığını ve tehlikeli durumları gösteren uyarılar bulunmaktadır.

Cihazı devreye alma ölçümleri sırasında toplanan ışın karakteristik bilgileri (OCR, TMR, OF) görülebilmekte ve onaylanabilmektedir (75).

Bu çalışma kapsamında ölçümleri aldığımız Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde bulunan MultiPlan® versiyon 3.5 Tedavi Planlama Sistemi’nde “sequential multiobjectiveoptimizasyon” algoritması, “monte-carlo” doz hesaplama algoritması ve “contour correction” özelliği kullanılmıştır.

3.3.GE Healthcare Signa Hdxt 1.5 T Manyetik Rezonans Görüntüleme

Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı’nda bulunan GE Signa HDxt manyetik rezonans görüntüleme cihazı yüksek çözünürlük ve yüksek sinyal-gürültü oranı ile çok kısa tarama süreleri ile tüm vücut MR çekimi yapabilmektedir (76). Signa HDxt 1.5 T MRG cihazının teknolojik avantajları aşağıda sıralanmıştır:

- 8 kanallı RF
- Homojen 1.5 T magnet ve 48 cm FOV (Field of View)
- Yüksek doğrulukta dalga üretimi
- Gelişmiş, üstün kaliteli ve yüksek çözünürlüğe sahip görüntüler

Işınlanan polimer jel dozimetre kapları için alınan MR görüntülerinde aşağıda belirtilen protokol uygulanmıştır. MRG sekansları sırasıyla belirtilmiştir;

- MR görüntülemesi koronal, sagittal ve transvers düzlemlerde yapılmıştır.
- Kesit kalınlığı 3 mm olarak belirlenmiştir.
- Piksel boyutu $1 \times 1 \text{ mm}^2$ 'dir.
- Field of View (FOV) değeri 256 mm'dir.
- Number of Acquisition (NEX) değeri 1 olarak belirlenmiştir.
- Repetition Time (TR) 4040 ms'dir.
- Echo time (TE) 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800 ms için tekrarlanmıştır.

3.4. Epson Marka 10000 XL Tarayıcı

4800 dpi ve 6400 dpi optik çözünürlüğe ve 4DMaks optik yoğunluğa sahip, 22 x 30 cm'lik tarama alanına sahip bir grafik tarayıcısıdır (77).

3.5. MATLAB 7.10 Programı

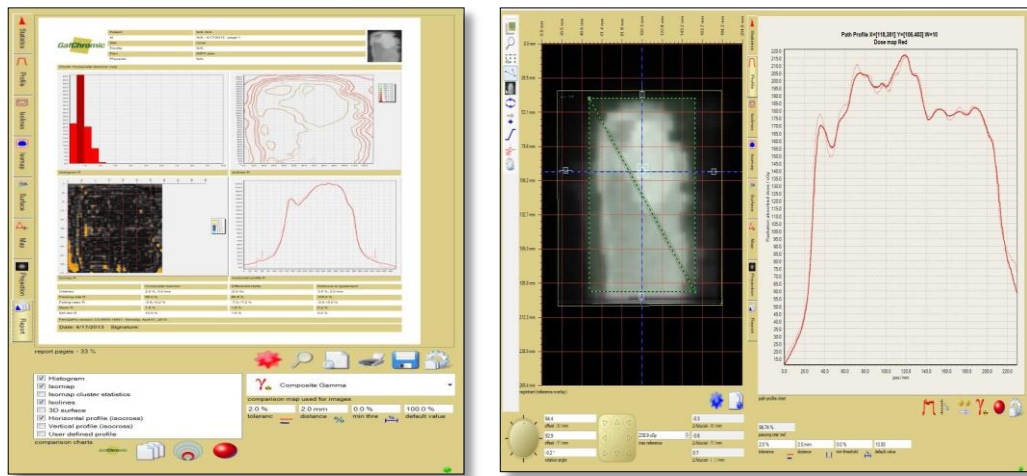
Çalışmada planlama sisteminden elde edilen kesitsel görüntülerin işlenmesi amacıyla MATLAB 7.10 yazılımı kullanılmıştır. MATLAB, MathWorks Inc. tarafından geliştirilen nümerik analiz ve dördüncü jenerasyon programlama dilidir. Kullanıcısına matriks manipülasyonlayabilme, fonksiyon grafiği çizebilme, algoritma geliştirme imkanı vebazır fonksiyonları ile bir çok matematiksel işlemleri sunar. MATLAB içerdiği "toolbox" programları ile farklı bir çok alanda uygulama imkanı yapılmasını sağlar. Verilerin işlenmesinde ve analizinde kolaylık sağladığı gibi bunların görselleştirilmesini de içerdiği çeşitli fonksiyonlarla sağlamaktadır.

3.6. Ashland FilmQA Pro 3.0 Yazılımı

Farklı solunum genliklerinde yapılan ışınlamalar için kullanılan filmlerin incelenmesinde ve bu değerlerin TPS'den elde edilen verilerle karşılaştırılması amacıyla FilmQA Pro 3.0 yazılımı kullanılmıştır. Verilerin işlenmesinde ve analizinde

kolaylık sağladığı gibi bunların görselleştirilmesini de içerdiği çeşitli fonksiyonlarla sağlamaktadır (78).

FilmQA Pro 3.0 yazılımı özellikle ve yoğunluk ayarlı radyoterapi kalite kontrollerini (YART QA) basitleştirmek için tasarlanmış gelişmiş bir, kantitatif analiz aracıdır. Yazılım aynı zamanda SRC, SBRT ve VMAT prosedürlerinin QA'leri için de etkin olarak kullanılabilir. Yazılımın Gamma Analiz fonksiyonu aşağıda Şekil 3.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 3. 2. Ashland FilmQA Pro Yazılımı.

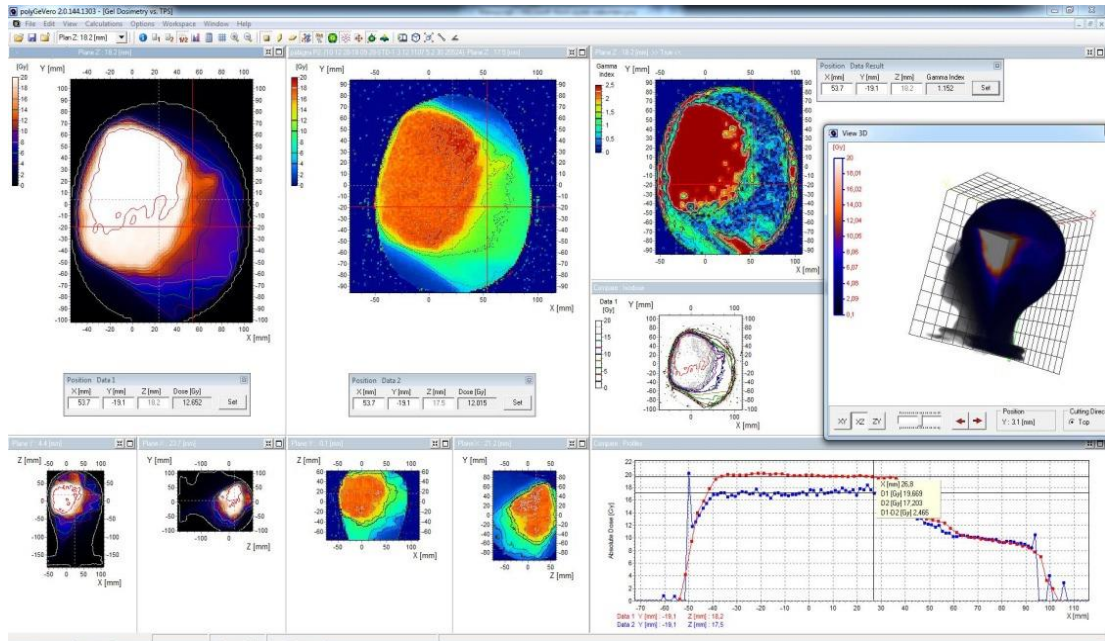
3.7. PolyGeVero® Yazılımı

PolyGeVero® yazılımı, üç boyutlu radyoterapi dozimetrik verilerinin hızlı ve kolay hesaplanması için geliştirilmiştir. Özellikle, üç boyutlu polimer jeli dozimetre için uyarlanmıştır. Dört çalışma alanı tüm hesaplamalar için gerekli tüm araçları içerir:

- Kalibrasyon eğrilerinin ve denklemlerinin hesaplanması,
- Dozimetre kalibrasyonlarının depolanması,
- Işınlanan üç boyutlu dozimetrelerin doz dağılımlarının hesaplanması,

- Üç boyutlu doz dağılımlarının farklı dozimetrelerle ve tedavi planlama sistemleri ile karşılaştırılması,

Yazılım DICOM ve VFF formatındaki dosyalarla çalışabilmektedir. MRG, BT, USG veya OBT yardımı ile üç boyutlu dozimetrelerin ölçümlerinden elde edilen ham verileri işleyebilir. PolyGeVero® hesaplamalarının sonuçları (profiller, sinyal ve doz haritaları, bir ve iki boyutlu grafikler ve diğer sonuçlar) TXT, BMP dosyaları olarak veya raporlar halinde depolayabilir. Şekil 3.3.'te PolyGeVero® yazılımının Gamma Analiz arayüzü gösterilmiştir.



Şekil 3. 3. PolyGeVero® Yazılımı.

Üç boyutlu iki veri seti arasındaki gama indeksi ve gama açısı farkını aşağıdaki eşitliğe göre hesaplamaktadır (79);

$$\gamma(r_m) = \min\{\Gamma(r_m, r_c)\} \forall \{r_c\}$$

$$\Gamma(r_m, r_c) = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r_c)}{\Delta d_m^2} + \frac{\delta^2(r_m, r_c)}{\Delta D_M^2}}$$

$$r(r_m, r_c) = |r_c - r_m|$$

$$\delta(r_m, r_c) = D_c(r_c) - D_m(r_m)$$

r_m = Koordinatları (x_m, y_m, z_m) olan tek bir ölçüm noktası

r_c = Koordinatları (x_c, y_c, z_c) olan ölçüm noktasına bağlı olarak hesaplanan dağılımın uzaysal konumu

D_c = Hesaplanan doz değeri

D_m = Ölçülen doz değeri

δ = Hesaplanan ve ölçülen doz arasındaki fark

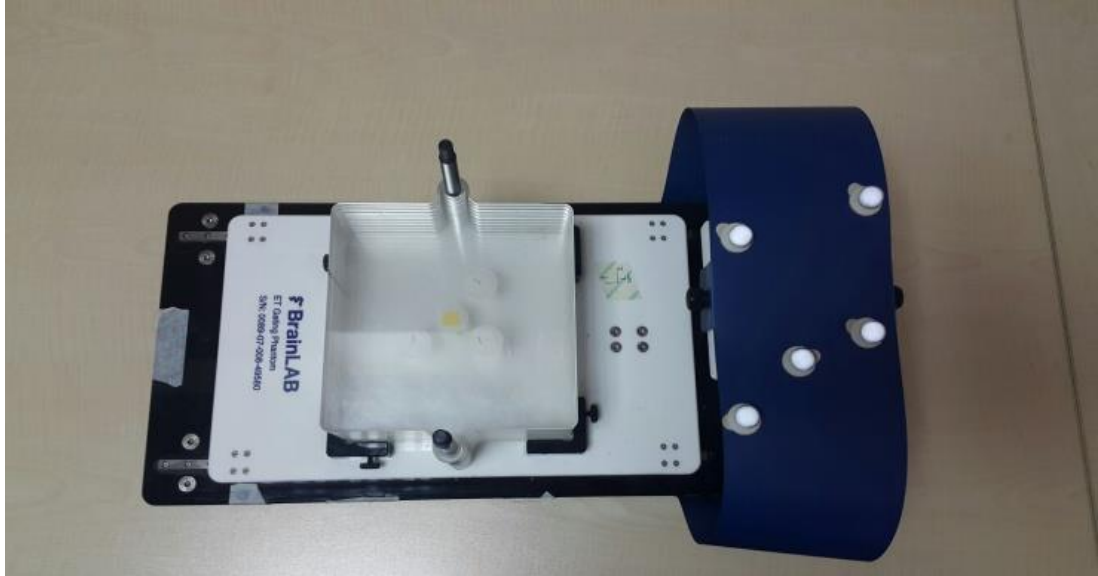
ΔD_M = Ölçülen doz farkı

Δd_M = Ölçülen konum farkı

Yukarıdaki ifadelerle göre PolyGeVero 0 ile 2.5 arasında bir Gamma indeks değeri vermektedir. Bu değer ≤ 1 ise sonuçlar başarılı, > 1 ise başarısız kabul edilir.

3.8. Brainlab Respiratory Gating Fantomu

Şekil 3.4.'te gösterilen Brainlab Respiratory Gating (BrainLAB, Heimstetten, Germany) fantomu solunuma bağlı tümör hareketini ve göğüs yüzey hareketini aynı anda simüle edebilmektedir. Tümör hareketini simüle eden ve bir cm kalınlıkta fantomlardan oluşan bölümde tümörün TPS'den belirlenen derinliğine denk gelecek şekilde film ve jel dozimetri yerleştirilmiştir. Göğüs yüzeyi hareketini simüle eden kısma ise Synchrony® solunum takip sisteminin üç adet LED belirteci yerleştirilmiştir. Brainlab Respiratory Gating fantomuna ait olan Phantom Controller yazılımı ile bir, iki ve üç cm hareket genlik ile hareket eden tümörlerin hareketi birebir simüle edilerek ölçüm için gerekli set up hazırlanmıştır. Akciğer kısmını simüle eden bölüme film ve jel dozimetreler yerleştirilerek gerekli ölçümler alınmıştır.



Şekil 3. 4. Brainlab respiratory gating fantomu.

3.9.Tedavi Planının Hazırlanması

Brainlab® Respiratory Gating fantomunun film ve jel dozimetre ölçümleri için iki ayrı planlama BT'si çekilerek tedavi planları bu iki BT üzerinden yapılmıştır. Her bir BT çekimi ve planlama için izlenen yöntem aşağıda sırayla anlatılmıştır.

Film dozimetre ölçümleri için, BrainLab® Respiratory Gating fantomu üzerine aralarında en az 2 cm ve 15^0 açı olacak şekilde üç ayrı fidüsiyel yerleştirilmiştir. Fidüsiyelerin derinlikleri sırası ile dokuz, on ve on bir cm olacak şekilde ayarlanmıştır. Planlama BT'si çekilen fantomun BT kesitleri üzerine MultiPlan® planlama sistemi kullanılarak cilt konturu ile $1\text{cm} \times 1\text{cm} \times 1\text{cm}$ hacminde, 10 cm derinlikte ve fidüsiyelerin ortasında yer alacak şekilde tümör (PTV) konturu çizilmiştir. Tedavi planlama sisteminde fidüsiyeler ve Synchrony® Solunum Takip Sistemi tanımlanmıştır. Sonrasında reçetelendirilen fraksiyon dozu 4 Gy olacak şekilde tedavi planı hazırlanmıştır. Plan hazırlanırken tedavinin kısa sürmesinin dozimetrik avantajları göz önüne alınarak 20 mm büyüklüğündeki kolimatör tercih edilmiştir. Plan kriterlerinde PTV 'nin minimum doz değeri reçetelendirilen dozun %95'i olması ve konformite indeksi (CI) ile homojenite indeksinin (HI) bire yakın olması hedeflenmiştir. Plan "sequential multiobjective optimizasyon" algoritması ile hesaplanmıştır. Oluşturulan planda tedavi süresini kısaltmak amacı ile MU değeri on

ve altında olan ışınlama noktaları (node) “beam reduction” algoritmasıyla elimine edilerek plan revize edilmiştir. Minimum doz, CI, HI ve optimum tedavi süresini sağlayan plan elde edildikten sonra “DoseCalculation” başlığı altındaki “Resolution” “High” olarak seçilip MultiPlan®’da yüksek çözünürlükte doz hesabını yapılmıştır. Film dozimetre ölçümleri için hazır hale gelen plan “deliverable plan” olarak kaydedilip tedavi cihazına gönderilmiştir.

Polimer jel dozimetre ölçümleri için BrainLab® Respiratory Gating fantomunun dokuz, on ve on birinci kesitleri çıkarılarak yerine jel dozimetre kabının yerleştirildiği doku eş değeri parafin wax kalıpları koyulmuştur. Bu parafin wax kalıplar üzerine aralarında en az 2 cm ve 15° açı olacak şekilde üç adet fidüsiyel yerleştirilmiştir. Planlama BT’si çekilen fantomun BT kesitleri üzerine MultiPlan® planlama sistemi kullanılarak cilt konturu ile 1cmx1cmx1cm hacminde, 10 cm derinlikte ve fidüsiyelerin ortasında yer alacak şekilde tümör (PTV) konturu çizilmiştir. Konturlama sırasında tümör yerleşiminin film dozimetre ölçümleri için hazırlanan set up ile aynı olmasına dikkat edilmiştir. Tedavi planlama sisteminde fidüsiyeler ve Synchrony® Solunum Takip Sistemi tanımlanmıştır. Sonrasında reçetelendirilen fraksiyon dozu 4 Gy olacak şekilde tedavi planı hazırlanmıştır. Film dozimetre ölçümleri için hazırlanan plan ile polimer jel dozimetre ölçümleri için hazırlanan planların parametreleri birbirinin aynısı olacak şekilde ayarlanmıştır. Bu nedenle, bundan sonraki basamaklar birebir aynı uygulanmıştır ve sırasıyla açıklanmıştır. Plan hazırlanırken 20 mm büyüklüğündeki kolimatör tercih edilmiştir. Plan kriterlerinde PTV ‘nin minimum doz değeri reçetelendirilen dozun %95’i olması ve konformite indeksi (CI) ile homojenite indeksinin (HI) bire yakın olması hedeflenmiştir. Plan “sequential multiobjective optimizasyon” algoritması ile hesaplanmıştır. Oluşturulan planda tedavi süresini kısaltmak amacı ile MU değeri on ve altında olan ışınlama noktaları (node) “beam reduction” algoritmasıyla elimine edilerek plan revize edilmiştir. Minimum doz, CI, HI ve optimum tedavi süresini sağlayan plan elde edildikten sonra “Dose Calculation” başlığı altındaki “Resolution” “High” olarak seçilip MultiPlan®’da yüksek çözünürlükte doz hesabını yapılmıştır.

Film dozimetre ölçümleri için hazır hale gelen plan “deliverable plan” olarak kaydedilip tedavi cihazına gönderilmiştir.

3.10. Polimer Jel Dozimetrinin Hazırlanması

Ölçümler sırasında MAGIC tipi jel dozimetre kullanılmıştır. Jel dozimetre Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Bilimler Laboratuvarı'nda hazırlanmıştır. MAGIC tipi jel dozimetre karışımı normal atmosfer koşullarında hazırlanmıştır. Hazırlanan jel, ağırlığın 80 gram kadar jelatin, 2×10^{-3} M askorbik asit, 8×10^{-5} M $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 1.8×10^{-2} M hidrokinon içermektedir. Bunlara ek olarak ağırlığın 90 gram kadar metakrilik asit ve distile su kullanılır. Metakrilik oranı arttıkça dozimetrenin hassasiyeti artacağından 9% MAA içeren MAGIC tipi jel kullanılmıştır. Tablo 3.1.'de jel karışımının bileşenleri ve miktarları listelenmiştir (80).

Tablo 3. 1. 1000grMagic jel için %9'luk MAA oranı ile elde edilen karışım miktarı.

| Bileşen | Miktar (g) |
|---|------------|
| Jelatin (300 Bloom) | 80 |
| Metakrilik Asit | 90 |
| Askorbik Asit | 0,352 |
| $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ | 0,02 |
| Hidrokinon | 2,0 |
| Distile su | 828 |

Deneyde kullanılan malzemeler, ölçekli kaplar ve elektronik hassas teraziler kullanılarak ölçülmüştür. Polimer jel dozimetrenin hazırlanma aşamaları Ek 1.'de gösterilmiştir. Jel fantom olarak kullanılacak olan bir litre normoksik jel hazırlamak için aşağıdaki aşamalar izlenmiştir;

- 700 ml distile suyun içine 80 g jelatin manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak eklenir.
- Jelatin suyun içinde ıslanıp şiştikten sonra tamamen çözünmesi için yaklaşık 50°C ' ye kadar ısıtılır. Bu işlem su banyosunda sıcaklık sürekli kontrol edilerek yapılır.

- 48 mL distile suya 2 g hidrokinon eklenerek hazırlanan çözelti 50° C'deki jelatin çözeltisine eklenir ve çözelti soğumaya bırakılır.
- Bu sırada 50 mL distile suya 0,352 g askorbik asit, 30 mL suya 0.02 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ eklenerek iki ayrı çözelti hazırlanır.
- Jelatin çözeltisi yaklaşık 37°C'ye kadar soğuduktan sonra askorbik asit, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ çözeltileri ve 90 g metakrilik asit üzerine eklenir.
- Homojen bir çözelti elde edilene kadar sürekli karıştırılır (80).
- Hazırlanan karışım 100ml'lik plastik kaplara doldurulmuştur.
- Deney kapları gün ışığının fotopolimerizasyonunu engellemek amacı ile ışık geçirmeyecek şekilde alüminyum folyo ile sarılarak ışınlanıncaya kadar buzdolabında +4C° de muhafaza edildi (38).

3.11. Parafin Wax'ın Hazırlanması

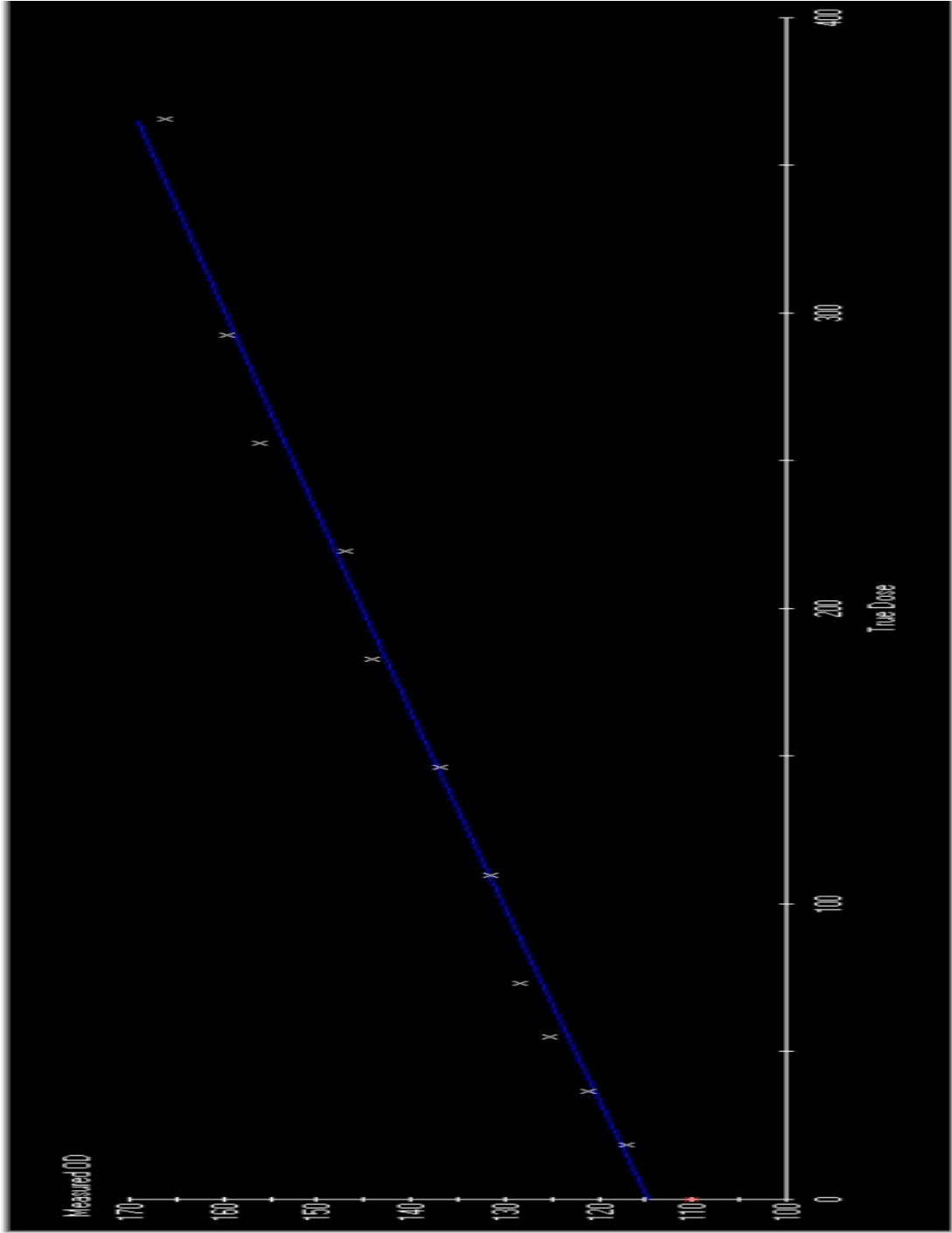
Hazırlanan jel dozimetre kaplarının etrafında hava kalmayacak şekilde set up ve ışınlamasının yapılabilmesi için BrainLab Gating Fantomundan çıkartılan kesitlere benzer olacak şekilde, doku eş değeri parafin kalıplar hazırlanmıştır. Parafin wax'ın hazırlanma aşamaları Ek 2.'de gösterilmiştir.

- Beş cm kalınlığındaki strafor köpüğe, parafin wax'a vermek istenilen kalıp çıkartılmıştır.
- Jel dozimetre için hazırlanan deney kaplarının yeri çıkarılan kalıpta belirlenmiş ve deney kabı bu noktaya sabitlenmiştir.
- Su banyosu parafinin erime noktası olan 55-60 C° 'ye kadar ısıtılmıştır.
- Gerekli miktardaki parafin wax bir kap içerisinde su banyosuna yerleştirilip sıvı hale gelene kadar beklenmiştir.
- Sıvı hale gelen parafin hazırlanan kalıbın içerisine dökülmüştür.

- Parafin vax yaklaşık 3 saat boyunca oda sıcaklığında donmaya bırakılmıştır.
- Parafin vax tamamen donduktan sonra kırılmamasına dikkat edilerek strafor köpüğün içinden çıkarılmıştır.
- Hazırlanan parafin wax'ın içine, fantomun üzerine yerleştirilen fidüsiyeler ile aynı konumda olacak şekilde üç ayrı fidüsiyel daha yerleştirildikten sonra ışınlamaya hazır hale gelmiştir.

3.12. Gafkromik Film Dozimetre İçin Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

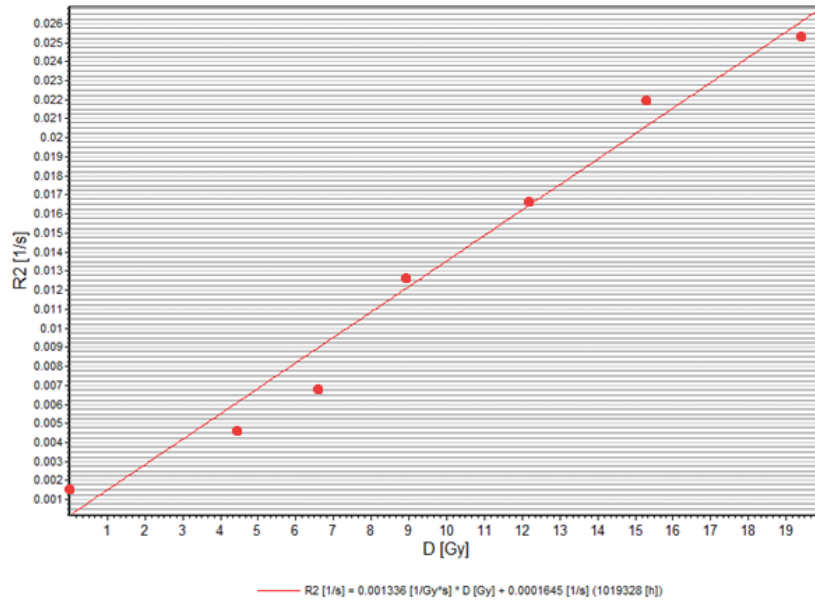
Kalibrasyon için Gafchromic EBT3 filmler 6x6 cm² kesilmiştir. Tarayıcıdaki pozisyonların doğruluğu için filmlerin sol üst köşeleri işaretlenmiştir. Filmler, RW3 katı su fantomunda, 6 MV X-ışınlarıyla d=5 cm derinliğinde olacak şekilde 5x5 cm² alanda ışınlanmıştır. Filmler 0, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400 ve 500 MU arasında dozlar ile ışınlanmıştır. Filmler, Epson marka Perfection V700 film tarayıcısında taranmıştır. Filmin optik geçirgenlikleri PTW Mephysto mc2 Film Cal programında elde edilmiştir. Okunan film geçirgenliklerinden ışınlanmamış filmin geçirgenliği (taban+sis) çıkarılarak net geçirgenlikler piksel cinsinden bulunmuştur. Piksel değerleri ile dozlar arasında Şekil 3.5'te gösterilen kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir. Bu eğriler, film dozimetriyle okunan piksel değerlerini doza çevirmek için kullanılmıştır. Film ışınlamalarında kullanılan dozlar, kalibrasyon eğrilerinin lineer bölgesinde seçilmiştir.



Şekil 3. 5. Gafkromik film için elde edilen 6 MV kalibrasyon eğrisi.

3.13. Polimer Jel Dozimetre İçin Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

Jelin doz cevap eğrisini oluşturmak amacı ile Bölüm 3.10.'da belirtilen şekilde hazırlanan, içi jel dozimetre ile dolu kaplar kalibrasyon için 6 farklı şişe hazırlanarak 4-20 Gy arasında ışınlandı. Şişelerden biri ışınlanmayarak background değeri için ayrıldı. Literatürdeki çalışmalara benzer olarak, diğer şişelere 4,6,8,12,20 Gy, Varian-Clinac DHX lineer hızlandırıcı ve 6 MV enerji ile, her bir doz değeri için birer adet, kalibrasyon ışınlaması yapıldı (38, 79, 80). Şişeler ayrı ayrı su dolu kabın içine yerleştirilerek 90^0 ve 270^0 gantri açılarındaki orta hatta $10 \times 10 \text{ cm}^2$ alan boyutu ile kalibrasyon için istenen dozlar verilerek ışınlandı. Işınlanan deney kaplarının Ge Healthcare Signa Hdxt 1.5 T MRG cihazında, tekrarlama süresi (TR) 4040 ms, ilk eko süresi 50 ms ve son eko süresi 800 ms parametreleri altında iki boyutlu manyetikrezonans eko görüntüleri alınmıştır. Her bir görüntünün kesit kalınlığı 3 mm'dir. Elde edilen MR görüntüleri PolyGeVero® yazılımına yüklendikten sonra R2, piksel boyutu, mesafe ve derin doz bilgileri kullanılarak Şekil 3.6.'da belirtilen kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir.

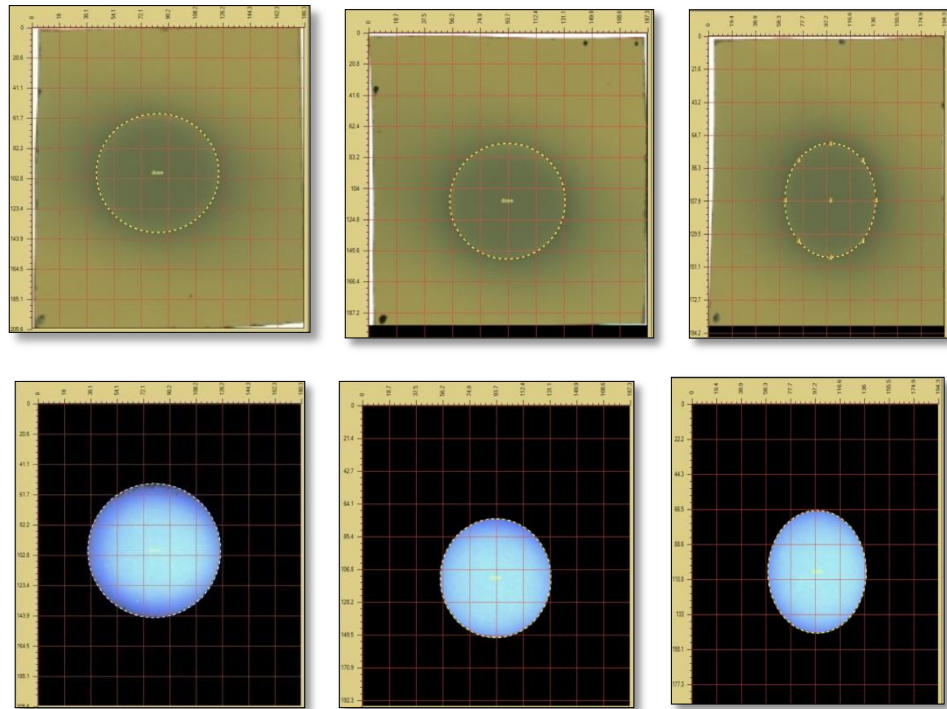


Şekil 3. 6. Polimer jel için elde edilen 6 MV kalibrasyon eğrisi.

4. BULGULAR

4.1. Gafkromik Film Bulguları

Bir, iki ve üç cm genlikte hareket eden hareketli fantomda setup hatalarını azaltmak ve ortalama almak amacıyla üç ayrı film ışınlanmıştır. Her bir ölçüm öncesi filmler, planlama sisteminden belirlenen ve tümör merkezine denk gelen fantom kesite yerleştirilmiş ve ölçümler alınmıştır. Işınlamalar, ardışık olarak üçer defa tekrarlanmıştır. Şekil 4.1.'de FilmQA Pro yazılımı kullanılarak analiz edilen film dozimetreler gösterilmektedir. Tablo4.1.'de planlama sisteminden alınan doz haritasında film yerleştirilen ilgili kesitin doz değerleri belirtilmiştir. Tablo 4.2.'de ışınlanan her bir film tedavi planı ile karşılaştırıldığında elde edilen minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma doz değerleri ve p değeri belirtilmiştir. Son olarak Tablo4.3. ve Tablo4.4.'te filmler ve tedavi planı arasında 3 mm % 3 kriteri ve 5 mm % 5 kriteri ile yapılan Gamma Analizi sonuçları verilmiştir.



Şekil 4. 1. Gafkromik film dozimetreler için seçilen ROI'ler.

Tablo 4.1. TPS'den alınan doz haritasının FilmQAPro 3.0 yazılımında incelenmesi sonucunda elde edilmiştir. Hazırlanan tedavi planında, 1cmx1cmx1cm hacimli tümör için reçetelendirilen doz 4 Gy'dir. Tablo detaylı incelendiğinde, minimum doz reçetelendirilen dozun % 45'i, maksimum doz % 105'i ve ortalama doz % 92.5'tur.

Tablo 4. 1. TPS doz haritasından elde edilen ilgili kesitin doz bilgileri.

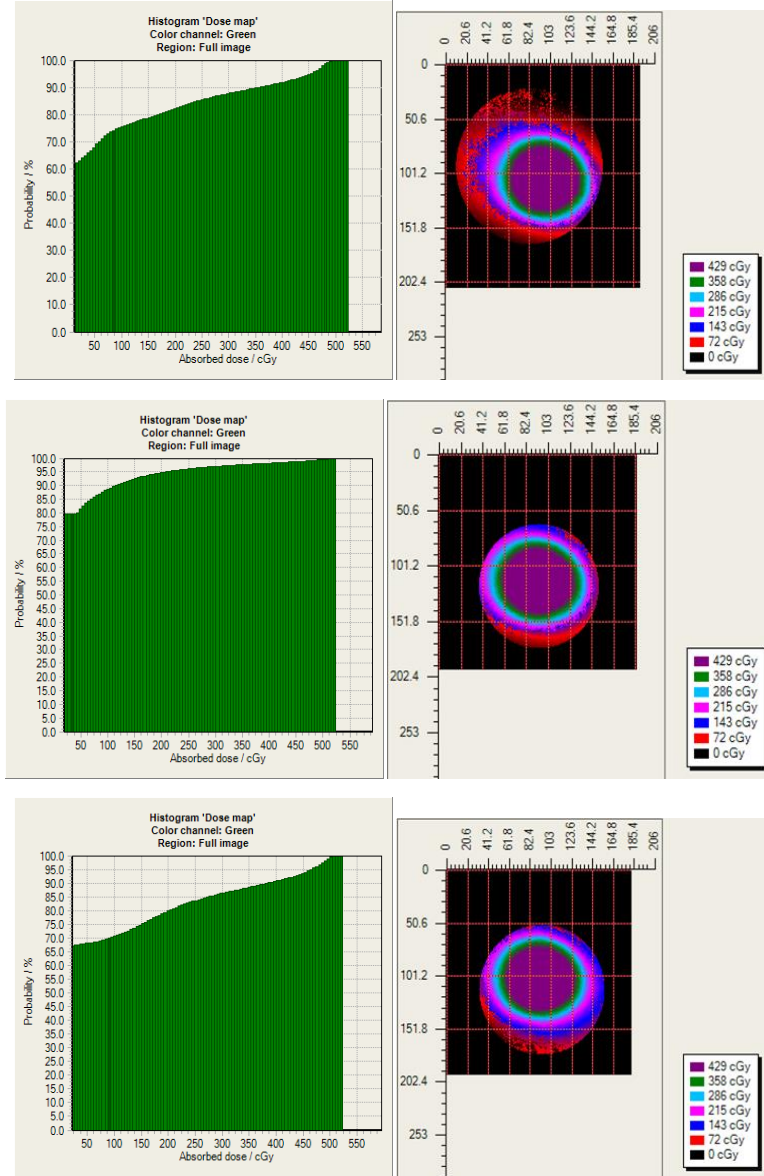
| | |
|-----------------------------|--------|
| Ortalama Doz (cGy) | 370 |
| Standart Sapma (cGy) | ±55,36 |
| Minimum Doz (cGy) | 181,28 |
| Maksimum Doz (cGy) | 421,28 |

Tablo 4.2.'de her bir genlik için alınan üç adet film ölçümünün sonuçları görülmektedir. Bazı ölçümlerin minimum doz değerlerinde 0 Gy gözlemlenmiştir. Bunun nedeni, seçilen ROI'nin kenarlarında doz almayan bölgeler olmasıdır. Ölçüm sonuçlarında maksimum doz değerleri % 101 ve % 127 arasında değişmesine rağmen 7 ölçümde maksimum doz değerleri yaklaşık % 105 olarak hesaplanmıştır. Üç cm genlikle hareket eden tümör için alınan ölçümlerin ortalama doz değeri diğer iki genliğe göre daha düşük hesaplanmıştır. Her bir genlik için alınan üçer ölçümde de yüksek standart sapma değerleri bulunmasına rağmen üç cm genlikle hareket eden tümör için alınan 2 ve 3 numaralı ölçümlerin standart sapması diğer standart sapma değerlerine göre daha yüksek çıkmıştır.

Tablo 4. 2. Kalibrasyon eğrisi kullanılarak elde edilen doz değerleri.

| | | Minimum Doz (cGy) | Maksimum Doz (cGy) | Ortalama Doz (cGy) | Standart Sapma (cGy) |
|--------------------------------------|----------------|-------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| 1 cm genlikte alınan ölçümler | Ölçüm 1 | 204 | 427 | 300 | ±56 |
| | Ölçüm 2 | 77 | 429 | 249 | ±83 |
| | Ölçüm 3 | 273 | 419 | 350 | ±39 |
| 2 cm genlikte alınan ölçümler | Ölçüm 1 | 27 | 404 | 186 | ±78 |
| | Ölçüm 2 | 132 | 429 | 238 | ±75 |
| | Ölçüm 3 | 267 | 508 | 428 | ±60 |
| 3 cm genlikte alınan ölçümler | Ölçüm 1 | 0 | 420 | 204 | ±79 |
| | Ölçüm 2 | 0 | 425 | 220 | ±101 |
| | Ölçüm 3 | 39 | 428 | 198 | ±97 |

Her bir genlikteki hareket için yapılan ışınlanmalardan elde edilen doz haritası kullanılarak elde edilen ilgili absorbe doz – olasılık histogramları ve izodoz şemaları Şekil 4.2.'de verilmiştir.



Şekil 4. 2. Bir, iki ve üç cm genlikte alınan ölçümlerden elde edilen histogram ve izodoz şemaları.

Tablo 4.3.'te verilen bulgulara göre 3 mm % 3 kriterini % 95 oranında sağlayan ölçüm bulunmamıştır. Sonuçlar % 85,55 ile % 94,69 aralığındadır. Sonuçların standart sapmaları da 1,94 ile 4,00 aralığında değişmektedir. % 95'i geçen ölçüm bulunmamasına rağmen 1 cm genlikle hareket eden tümör için alınan ölçümlerin diğer iki genliğin ölçümlerine göre daha iyi olduğu gözlenmiştir. Üç farklı genlikte hareket eden tümör için elde edilen verilerin karşılaştırılması sonucu p değeri 0.001'den küçük bulunmuştur. Bu, her bir genlikte alınan ölçümler arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir.

Tablo 4. 3. Gamma Analizi 3mm %3 kriterleri

| | Film 1 | Film 2 | Film 3 | Ortalama | Standart Sapma | p Değeri |
|-----------------------|--------|--------|--------|----------|----------------|----------|
| 1 cm ölçümleri | 94,69 | 92,41 | 90,83 | 92,64 | ±1,94 | p<0,001 |
| 2 cm ölçümleri | 93,40 | 85,55 | 94,02 | 90,99 | ±4,00 | |
| 3cm ölçümleri | 88,17 | 92,22 | 90,62 | 90,34 | ±2,04 | |

Tablo 4.4.'te verilen bulgulara göre 5 mm % 5 kriterini % 95 oranında sağlayan 4 ölçüm yapılmıştır. Sonuçlar %89,91 ile % 97,48 aralığındadır. Sonuçların standart sapmaları da 0,09 ile 3,47 aralığında değişmektedir. 3 mm % 3 kriterinin sonuçlarında olduğu gibi, 1 cm genlikle hareket eden tümör için alınan ölçümlerin diğer iki genliğin ölçümlerine göre daha iyi olduğu gözlenmiştir. Üç farklı genlikte hareket eden tümör için elde edilen verilerin karşılaştırılması sonucu p değeri 0,001'den küçük bulunmuştur. Bu, her bir genlikte alınan ölçümler arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir.

Tablo 4. 4. Gamma Analizi 5 mm %5 kriterleri

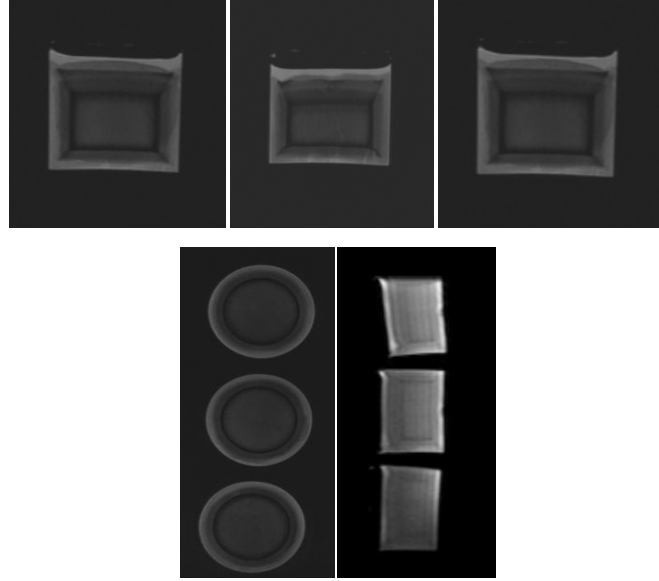
| | Film 1 | Film 2 | Film 3 | Ortalama | Standart Sapma | p Değeri |
|-----------------------|--------|--------|--------|----------|----------------|----------|
| 1 cm ölçümleri | 97,48 | 96,44 | 94,57 | 96,16 | ±1,47 | p<0,001 |
| 2 cm ölçümleri | 95,55 | 89,91 | 96,23 | 93,89 | ±3,47 | |
| 3cm ölçümleri | 93,33 | 93,34 | 93,49 | 93,39 | ±0,09 | |

4.2. Polimer Jel Dozimetre Bulguları

Farklı genliklerde hareket eden akciğer tümörleri için gafkromik film dozimetre ile yapılan ölçümler aynı şekilde üç boyutlu polimer jel dozimetre ile de tekrarlanmıştır. Yapılan ışınlamalardan sonra jel dozimetrelerin manyetik rezonans görüntüleri ve kalibrasyon eğrisi PolyGeVero yazılımına yüklenmiştir. PolyGeVero kullanılarak her bir jel dozimetrenin R₂ relaksasyon zamanlarından doz değerlerine ulaşılmıştır. Daha sonrasında MultiPlan planlama sisteminden jel dozimetre için hazırlanan tedavi planının bilgileri alınarak PolyGeVero yazılımına yüklenmiştir. PolyGeVero yazılımı kullanılarak dozimetrelerin üç boyutlu doz haritaları elde edilmiştir ve TPS'den alınan doz haritasıyla karşılaştırılmıştır. Sonrasında 3 mm %3 kriterleri ile üç boyutlu Gamma analizi yapılmıştır. Her bir hareket genliği için elde edilen bulgular sırasıyla aşağıda belirtilmiştir.

4.2.1. Jel Dozimetre MR Görüntüleri

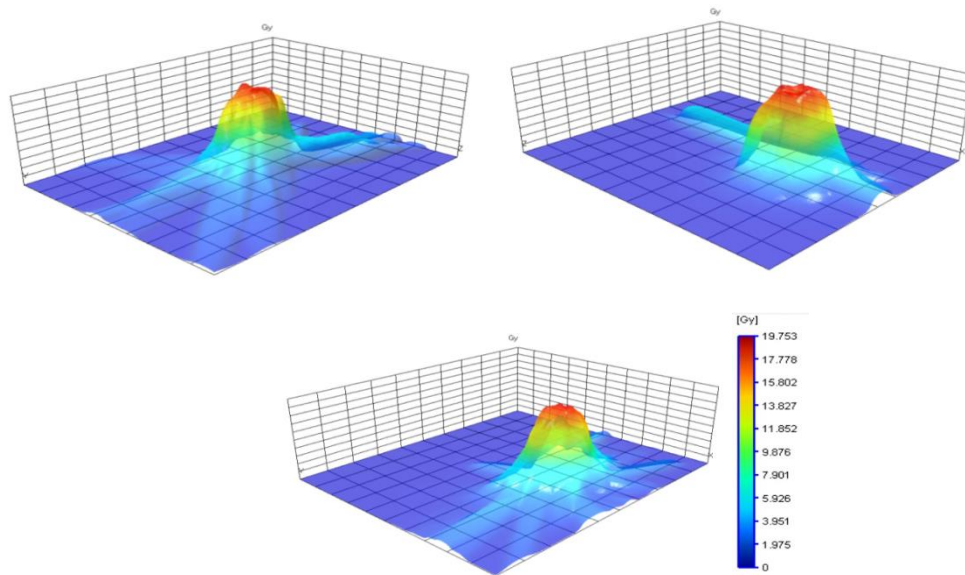
Her bir hareket genliği (bir, iki, üç cm) için ışınlanan jel dozimetre kaplarının MR görüntüleri ayrı ayrı alınmıştır. Elde edilen MRG görüntüleri Şekil 4.3.'te gösterilmiştir.



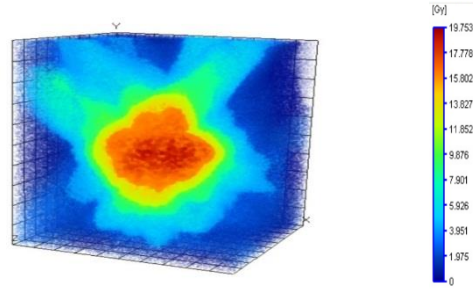
Şekil 4. 3. Farklı hareket genliği ile ışınlanan polimer jel dozimetrelerin MR görüntüleri.

4.2.2. Bir cm Genlik ile Hareket Eden Tümör İçin Elde Edilen Polimer Jel Dozimetre Bulguları

MultiPlan planlama sisteminden alınan doz bilgilerinin PolyGeVero yazılımında işlenmiş hali Şekil 4.4. ve Şekil 4.5.'te verilmiştir.

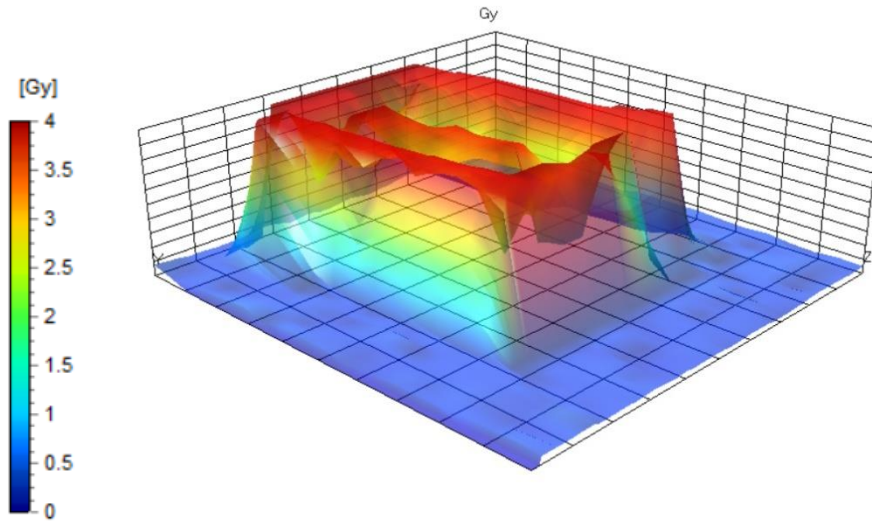


Şekil 4. 4. Multiplan planlama sisteminden alınan doz haritasının sırasıyla $-xy$, $-xz$ ve $-yz$ düzlemlerindeki doz dağılımları.

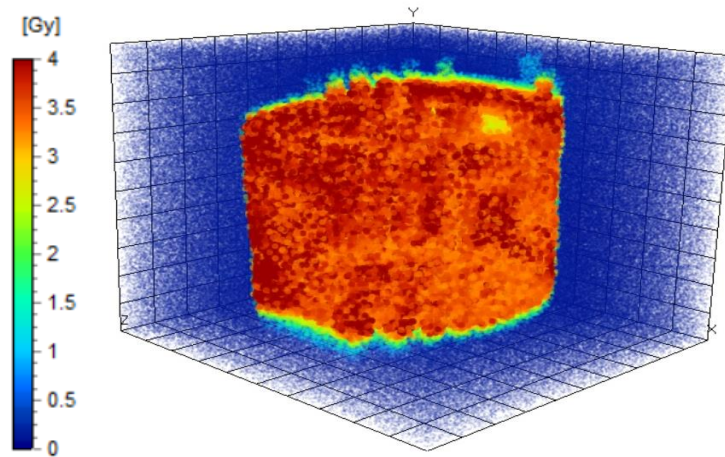


Şekil 4. 5. Multiplan planlama sisteminden alınan doz haritasının üç boyutlu görüntüsü.

Şekil 4.6. ve Şekil 4.7.'de bir cm genlikle hareket eden tümör için ışınlanan jel dozimetrenin üç boyutlu doz dağılımı verilmiştir.



Şekil 4. 6. Bir cm genlikte hareket eden polimer jel dozimetrenin –xy düzlemindeki doz dağılımı.



Şekil 4. 7. Bir cm genlikte hareket eden polimer jel dozimetrenin üç boyutlu doz dağılımı.

Tablo 4.5. ve Tablo 4.6.'da jel dozimetre ve TPS verilerindeki minimum, maksimum, ortalama doz değerleri ve bunlara ait standart sapmalar, yüzde farklar ve Gamma analizi sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.5.'te bir cm genlik ile hareket eden ve reçetelendirilen dozu 4 Gy olan tümör için elde edilen polimer jel dozimetri verileri bulunmaktadır. Polimer jel dozimetride okunan minimum doz değeri 0 Gy, maksimum doz değeri 5,063 Gy'dir. Seçilen ROI içerisindeki yaklaşık üç milyon nokta üzerinden hesaplama yapılmıştır. Bu nedenle jel dozimetrenin minimum ve maksimum doz değerlerinin TPS verileri ile arasında büyük yüzde farklar çıkması beklenen bir sonuçtur. Nokta doz değerlerinin yanı sıra Gamma analizi sonuçlarını değerlendirmek daha sağlıklı bir sonuç verecektir.

Tablo 4. 5. Bir cm genlikte hareket eden tümör için TPS’de hesaplanan ve ölçülen doz değerleri.

| | Minimum Doz (Gy) | Maksimum Doz (Gy) | Ortalama Doz (Gy) | Standart Sapma (Gy) | Hesaplamaya Dahil Edilen Nokta Sayısı |
|----------------------|------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------------------------|
| TPS Bulguları | 0,006 | 4,938 | 0,565 | ±0,800 | 2991456 |
| Jel Bulguları | 0 | 5,063 | 0,528 | ±0,901 | 2991456 |
| Fark (%) | 100 | 2,531 | 6,549 | 12,625 | - |

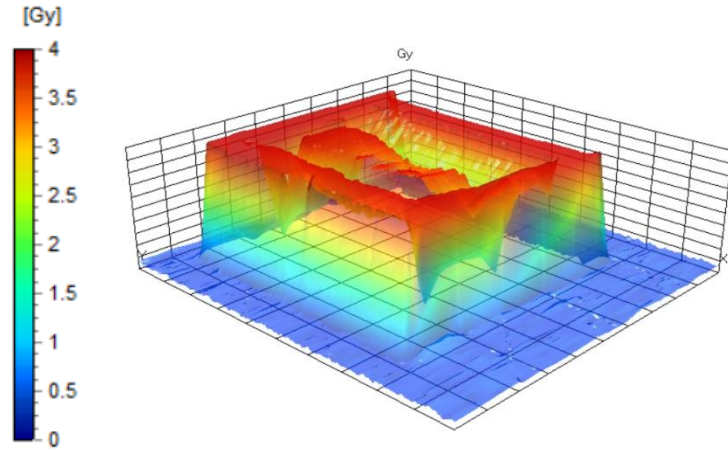
Tablo 4.6.’da maksimum Gamma indeks değeri 1’in üzerinde olmasına rağmen ortalama Gamma indeks değeri 0,564’tür ve 1’in altında olduğu için sonuçlar başarılı kabul edilir.

Tablo 4. 6. Gamma Analizi 3 mm %3 kriterleri.

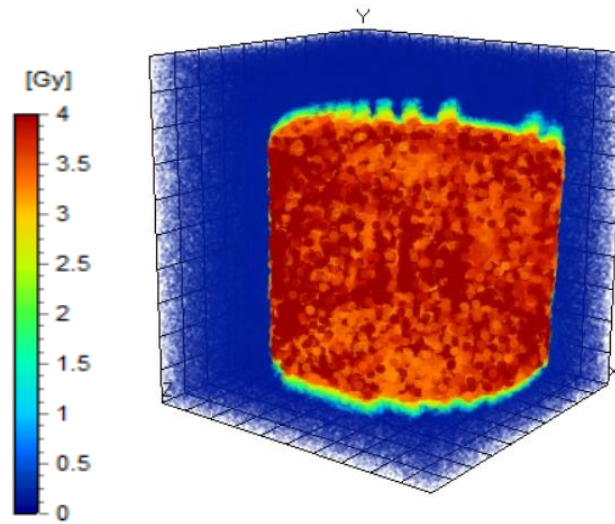
| | |
|--|---------|
| Minimum Gamma İndeks | 0,173 |
| Maksimum Gamma İndeks | 2,500 |
| Ortalama Gamma İndeks | 0,564 |
| Standart Sapma | ±0,100 |
| Hesaplamaya Dahil Edilen Nokta Sayısı | 2991456 |

4.2.3. İki cm Genlik ile Hareket Eden Tümör İçin Elde Edilen Polimer Jel Dozimetre Bulguları

Şekil 4.8. ve Şekil 4.9.'da iki cm genlikle hareket eden tümör için ışınlanan jel dozimetrenin üç boyutlu doz dağılımı verilmiştir.



Şekil 4. 8. İki cm genlikte hareket eden polimer jel dozimetrenin –xy düzlemindeki doz dağılımı.



Şekil 4. 9. İki cm genlikte hareket eden polimer jel dozimetrenin üç boyutlu doz dağılımı.

Tablo 4.7. ve Tablo 4.8.'de jel dozimetre ve TPS verilerindeki minimum, maksimum, ortalama doz değerleri ve bunlara ait standart sapmalar, yüzde farklar ve Gamma analizi sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.7.'de iki cm genlik ile hareket eden ve reçetelendirilen dozu 4 Gy olan tümör için elde edilen polimer jel dozimetri verileri bulunmaktadır. Polimer jel dozimetride okunan minimum doz değeri 0,003 Gy, maksimum doz değeri 4,937 Gy'dir. Bir cm hareket ile ışınlanan jel dozimetride olduğu gibi seçilen ROI içerisindeki yaklaşık üç milyon nokta üzerinden hesaplama yapılmıştır.

Tablo 4. 7. İki cm genlikte hareket eden tümör için TPS'de hesaplanan ve ölçülen doz değerleri.

| | Minimum Doz (Gy) | Maksimum Doz (Gy) | Ortalama Doz (Gy) | Standart Sapma (Gy) | Hesaplamaya Dahil Edilen Nokta Sayısı |
|----------------------|------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------------------------|
| TPS Bulguları | 0,006 | 4,938 | 0,565 | ±0,800 | 2991456 |
| Jel Bulguları | 0,003 | 4,937 | 0,677 | ±0,985 | 2991456 |
| Fark (%) | 50 | 0,020 | 19,823 | ±23,125 | - |

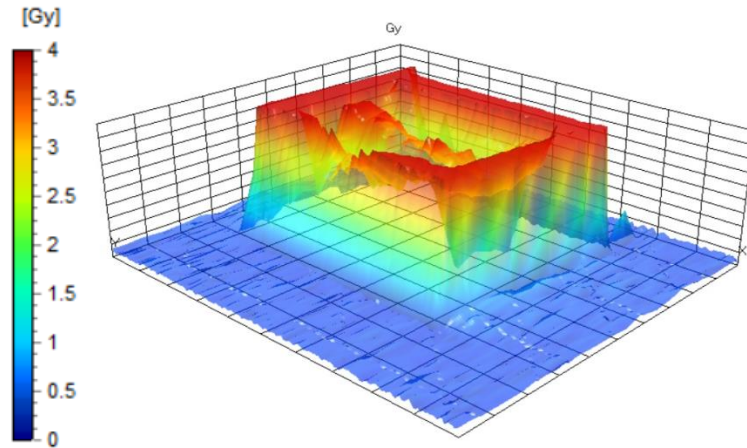
Tablo 4.8.'de 3 mm % 3 kriteri için yapılan Gamma analizinin ortalama Gamma indeksi 0,604 olarak hesaplanmıştır. Bu değer bir cm genlikte ışınlanan jel dozimetri sonuçlarına göre daha kötü olmasına rağmen 1'in atında olduğu için sonuçlar başarılı kabul edilmiştir.

Tablo 4. 8. Gamma Analizi 3 mm % 3 kriterleri.

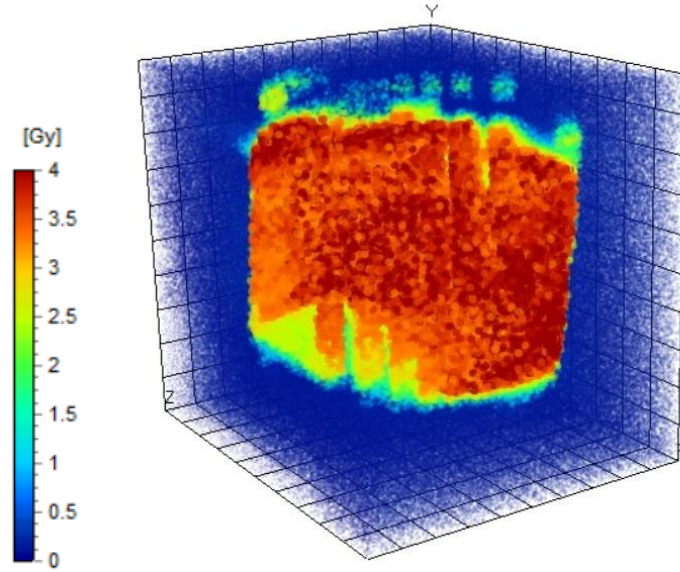
| | |
|--|-------------|
| Minimum Gamma İndeks | 0,173 |
| Maksimum Gamma İndeks | 2,500 |
| Ortalama Gamma İndeks | 0,604 |
| Standart Sapma | $\pm 0,243$ |
| Hesaplamaya Dahil Edilen Nokta Sayısı | 2991456 |

4.2.4. Üç cm Genlik ile Hareket Eden Tümör İçin Elde Edilen Polimer Jel Dozimetre Bulguları

Şekil 4.10.ve Şekil 4.11.'de üç cm genlikle hareket eden tümör için ışınlanan jel dozimetrenin üç boyutlu doz dağılımı verilmiştir.



Şekil 4. 10.Üç cm genlikte hareket eden polimer jel dozimetrenin –xy düzlemindeki doz dağılımı.



Şekil 4. 11. Üç cm genlikte hareket eden polimer jel dozimetrenin üç boyutlu doz dağılımı.

Tablo 4.9. ve Tablo 4.10.'da jel dozimetre ve TPS verilerindeki minimum, maksimum, ortalama doz değerleri ve bunlara ait standart sapmalar, yüzde farklar ve Gamma analizi sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.9.'da üç cm genlik ile hareket eden ve reçetelendirilen dozu 4 Gy olan tümör için elde edilen polimer jel dozimetri verileri bulunmaktadır. Polimer jel dozimetride okunan minimum doz değeri 0,001 Gy, maksimum doz değeri 4,484 Gy'dir. Bir ve iki cm hareket ile ışınlanan jel dozimetride olduğu gibi seçilen ROI içerisindeki yaklaşık üç milyon nokta üzerinden hesaplama yapılmıştır. Ortalama doz ve standart sapma değerleri ile TPS verileri arasındaki yüzde farkın en düşük olduğu ölçüm üç cm hareket genliğinde alınan ölçümdür.

Tablo 4. 9. Üç cm genlikte hareket eden tümör için TPS’de hesaplanan ve ölçülen doz değerleri.

| | Minimum Doz (Gy) | Maksimum Doz (Gy) | Ortalama Doz (Gy) | Standart Sapma (Gy) | Hesaplamaya Dahil Edilen Nokta Sayısı |
|----------------------|------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------------------------|
| TPS Bulguları | 0,006 | 4,938 | 0,565 | ±0,800 | 2991456 |
| Jel Bulguları | 0,001 | 4,484 | 0,549 | ±0,860 | 2991456 |
| Fark (%) | 83 | 9,194 | 2,83 | 7,5 | - |

Tablo 4.10.’da 3 mm % 3 kriteri için yapılan Gamma analizinin ortalama Gamma indeksi 0,649 olarak hesaplanmıştır. Bu değer bir ve iki cm genlikte ışınlanan jel dozimetri sonuçlarına göre daha kötü olmasına rağmen 1’in atında olduğu için sonuçlar başarılı kabul edilmiştir.

Tablo 4. 10. Gamma Analizi 3 mm % 3 kriterleri.

| | |
|--|---------|
| Minimum Gamma İndeks | 0,173 |
| Maksimum Gamma İndeks | 2,500 |
| Ortalama Gamma İndeks | 0,649 |
| Standart Sapma | ±0,301 |
| Hesaplamaya Dahil Edilen Nokta Sayısı | 2991456 |

Tablo 4.11.'de her bir ölçüm için minimum, maksimum ve ortalama Gamma indeks değerleri verilmiştir. Minimum ve maksimum Gamma indeks değerlerinin bütün ölçümlerde aynı olduğu görölmektedir. Ortalama Gamma indeks değeri ise hareket genliğinin artmasıyla yükselmekte fakat bütün ölçümlerde 1'in altında kalmaktadır. Üç farklı genlikte hareket eden tümör için elde edilen verilerin karşılaştırılması sonucu p değeri 0,001'den küçük bulunmuştur. Bu, her bir genlikte alınan ölçümler arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir.

Tablo 4. 11. Polimer jel dozimetre için Gamma index değerleri.

| | Minimum Gamma İndeks | Maksimum Gamma İndeks | Ortalama Gamma İndeks | p Değeri |
|---------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| 1 cm ölçümleri | 0,173 | 2,500 | 0,564 | p<0,001 |
| 2 cm ölçümleri | 0,173 | 2,500 | 0,604 | |
| 3 cm ölçümleri | 0,173 | 2,500 | 0,649 | |

5. TARTIŞMA

Akciğer yerleşimli tümörler, tümörün akciğer içindeki lokalizasyonuna ve solunuma bağlı olarak farklı genliklerde hareket etmektedir. Günümüzde gelişen radyoterapi tedavi teknikleri ve çeşitli solunum takip sistemleri ile tümör takibi sağlanmaktadır. Ancak solunum takip sisteminin güvenilirliği, doz dağılımının tespiti ve tedavi planlama sistemlerinin halen kullanılmakta olan yöntemlerle doğrulanmasının zorluğu yeni ve detaylı ölçüm yöntemlerini gerektirmektedir.

Humpries M. S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bağımsız bir izleme sistemi ve Synchrony® solunum takip sistemini kullanarak, Synchrony® solunum takip sisteminin doğruluğu ölçülmüştür. Bu iki yöntemin yanında hiçbir solunum takip sistemi kullanmadan da ölçüm almıştır. Çalışmanın sonucunda, Synchrony® solunum takip sistemi kullanıldığında hedef hareketi ve yüzey belirteçleri arasındaki faz kaymasının azaldığı belirtilmiştir (81).

Bu çalışmada, bir cm, iki cm ve üç olmak üzere cm üç farklı hareket miktarına sahip 1cmx1cmx1cm hacimli akciğer tümörünün CyberKnife® Synchrony® solunum takip sistemi ile tedavi edilirken oluşan doz dağılımı, iki boyutlu gafkromik film dozimetre ve üç boyutlu polimer jel dozimetre ile analiz edilmiştir. Her bir hareket genliği için iki farklı dozimetrik sistemle ölçümler alındıktan sonra bu veriler hem birbirleri ile hem de tedavi planlama sistemi verileri ile karşılaştırılmıştır.

Bizim çalışmamızda hiç bir solunum takip sistemi kullanılmaksızın ölçüm yapılmamıştır. Ancak, Synchrony® solunum takip sistemi kullanılarak, üç farklı hareket genliğinin iki boyutlu film dozimetre ve üç boyutlu polimer jel dozimetre ile dozimetrik analizi yapılmıştır. Bütün hareket genliklerinde üç boyutlu polimer jel dozimetre sonuçları başarı kriterini sağlamıştır.

Nioutsikou E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullanılan solunum fantomu ile düzenli ve düzensiz solunum hareketleri oluşturulmuştur. Ölçümler için üç farklı basamak izlenmiştir. Birinci basamakta fantom hareketsiz ve Synchrony® solunum takip sistemi kullanılmıyorken EBT film dozimetre ile ölçüm alınmıştır. İkinci

basamakta fantom düzenli ve düzensiz solunum şemaları oluşturacak şekilde ayarlandıktan sonra Synchrony® solunum takip sistemi kullanılmadan EBT film dozimetre ile ölçüm alınmıştır. Son basamakta ise, fantom düzenli ve düzensiz solunum şemaları oluşturacak şekilde ayarlandıktan sonra Synchrony® solunum takip sistemi kullanılarak EBT film dozimetre ile ölçüm alınmıştır. Gamma analizi başarı kriteri 3 mm ve %3 olarak belirlenmiştir. Düzensiz solunum şemalarında yapılan film dozimetre ölçümlerinin sonuçları tatmin edici bulunmuştur (82).

Bizim çalışmamızda, film dozimetre için Gamma indeksi 3 mm, % 3 ve 5 mm, % 5 kriterleri ile ayrı ayrı incelenmiştir. 3 mm, % 3 kriteri için yapılan analizlerde hiç bir genlik için % 95 üzerinde başarı sağlanamamıştır. 5 mm, %5 kriteri için yapılan analizlerde ise bir ve iki cm genliklerinde alınan üç ölçümden ikişer tanesi % 95 ve üzerinde başarılı bulunmuştur. Üç cm genlik için yapılan film dozimetre ölçümlerinde, Gamma analizinde başarı kriterimizi sağlayan sonuç olmamıştır. Çalışmamızda, Nioutsikou E.ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak üç boyutlu polimer jel dozimetre kullanılmıştır. Her bir hareket genliği için alınan jel dozimetre ölçümleri, Gamma analizi Kozicki M. Ve arkadaşlarının (79) çalışması referans alınarak, 3 mm % 3 kriteri ile yapılmıştır. Belirtilen şartlar altında, üç farklı hareket genliği için alınan ölçümler başarı kriteri olan Gamma indeks < 1 şartını sağlamıştır. Tüm genliklerde alınan ölçümler başarılı olmasına rağmen, solunuma bağlı tümör hareketi arttıkça Gamma indeksin 1'e yaklaştığı gözlenmiştir.

Rogini G. ve arkadaşları, çalışmalarının ilk kısmında, akciğer tümörlerinde, YART ve SBRT tedavilerinde gerçek zamanlı hareket takibi, kapı yani gating ve ortalama hareket algoritması gibi farklı takip sistemlerini test etmişlerdir. CyberKnife®'ın mekanik özellikleri sayesinde Synchrony® solunum takip sistemi kullanılarak yapılan tedavilerde, nadiren tedavi sırasında ışınlamanın durduğu gözlenmiştir. Işınlamanın durmasının sebebi, düzensiz solunum hareketine sahip hastalarda Synchrony® solunum takip sisteminin, fidüsiyel ve eksternal belirteç kullanarak oluşturduğu korelasyon modelinin bozulması olarak belirtilmiştir. Çalışmanın ikinci kısmında ise takip sistemlerinden kaynaklanacak sistematik ve

rastgele hatalar kontrol edilmiştir. Synchrony® solunum takip sistemi algoritmasının iki tip hatayı da sifıra kadar indirdiği gözlenmiştir. Synchrony® solunum takip sistemi için hesaplanan toplam hata 0.82 cm'dir. Synchrony® solunum takip sisteminin, diğer tüm takip sistemleri içerisinde en düşük hataya sahip olduğu belirtilmiştir (83).

Bizim çalışmamızda, farklı takip sistemleri kullanılarak bir karşılaştırma yapılmamıştır. Bunun yerine, Synchrony® solunum takip sisteminin iki farklı dozimetrik yöntemle verifikasyonu yapılmıştır. Ancak yapılan ölçümler sırasında hareket genliği arttıkça tedavi süresinin arttığı gözlenmiştir. Solunuma bağlı tümör hareketi arttıkça sistem DRR ve anlık kV görüntülerindeki fidüsiyelleri eşleştiremediği için tedavi kesmiştir. Bir cm hareket genliği için tedavi, 21 dakika sürerken, üç cm hareket genliği için bu sürenin 32 dakikaya çıktığı gözlenmiştir.

Mansson S.ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, üç boyutlu jel dozimetrenin solunum takip sistemi eşliğinde tedavi edilen akciğer ve meme tümörlerinde doz verifikasyonu için kullanılabilirliğini incelemişlerdir. Çalışmada Varian Real-time Position Management (RPM) sistemi kullanılmıştır. Normoksik polimer jel dozimetre kendi tasarımları olan hareketli jel fantomunun içerisine doldurulduktan sonra ışınlanmıştır. Tedavi planı 6 MV foton enerjisi, 6cmx6cm alan boyutu ve iki farklı gantri açısı sınırlamaları ile hazırlanmıştır. Hazırlanan en uygun tedavi planı kullanılarak hareketli jel fantomu ışınlanmıştır. Işınlamalar jel fantom sabit dururken ve hareketli modda "gating" yöntemi ile takip edilirken alınmıştır. Hareketli fantom vertikal düzlemde 7 mm, horizontal düzlemde 37 mm genlik ile hareket edilecek şekilde ayarlanmıştır. "Gating" aralığı ise 2 mm ve 10 mm seçilmiştir. Elde edilen veriler TPS ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda üç boyutlu polimer jel dozimetrenin solunum takibi eşliğinde yapılan radyoterapi tedavilerinin doz verifikasyonu için kullanılabilir olduğu belirtilmiştir (84).

Bizim çalışmamızda polimer jel dozimetre statik olarak ışınlanmamıştır. Bunun yerine artan solunum genliklerine ışınlanmış ve TPS ile uyumu incelenmiştir. Aynı ölçümler iki boyutlu film dozimetre ile de alınarak karşılaştırılmıştır. Bu sayede hareket genliği arttıkça Synchrony® solunum takip sisteminin doğruluğu

araştırılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, polimer jel dozimetre Sofie M. ve arkadaşlarının çalışmasıyla örtüşmekte olup takip sistemlerinin verifikasyonu için kullanılabilir bulunmuştur.

Ceberg S. ve arkadaşları çalışmalarında üç boyutlu polimer jel dozimetri ile volümetrik ark terapi tekniğinin doz dağılım doğruluğunu incelemişlerdir. Tedavi planlama sisteminden elde edilen veriler polimer jel dozimetre ölçümleri ve Monte Carlo simülasyonları ile karşılaştırılmıştır. Üç boyutlu Gamma analizi 3 mm % 3 ve 5 mm %5 kriterleri ile yapılmıştır. Bütün karşılaştırma sonuçlarının % 95 ve üzerinde başarı sağladığı bildirilmiştir (85).

Oldham M.ve arkadaşları YART doz dağılımlarını iki boyutlu film dozimetre ve üç boyutlu polimer jel dozimetre ile incelemiştir. On bir alan YART planı ile polimer jel dozimetre ve film dozimetre ayrı ayrı ışlandıktan sonra Gamma analizleri yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda üç boyutlu polimer jel dozimetre sonuçlarının Gamma analizinde % 96 oranında başarılı olduğu bildirilmiştir (86).

Bizim çalışmamızda solunuma bağlı tüm hareket genliklerinde üç boyutlu polimer jel dozimetre başarı sağlarken, film dozimetre sonuçlarında 1 ve 2 cm genlik ölçümlerinde sadece iki ölçüm % 95 üzerinde başarı göstermiştir. 3 cm genlik ile hareket eden tümörler için alınan hiçbir film ölçümü Gamma analizinde % 95 üzerinde başarı sağlayamamıştır.

Çalışmamızda iki boyutlu film dozimetre için elde edilen sonuçlarda 3 mm, % 3 kriteri için yapılan analizlerde hiç bir genlik için % 95 üzerinde başarı sağlanamamıştır. 5 mm, % 5 kriteri için yapılan analizlerde ise 1 ve 2 cm hareket genliklerinde alınan üç ölçümden ikişer tanesi % 95 ve üzerinde başarılı bulunmuştur. Üç cm genlik için yapılan film dozimetre ölçümlerinde, Gamma analizinde başarılı sonuç çıkmamıştır. İki boyutlu film dozimetre ile elde ettiğimiz ölçüm sonuçları literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu bulunmamıştır.

CyberKnife gibi yüksek doz gradiyentine sahip radyoterpi sistemlerinde kullanılan takip sistemlerinin performans analizi tedavi kalitesi açısından çok

önemlidir. Akciğer yerleşimli tümörlerin solunuma bağlı hareketinin 4 cm'ye kadar çıktığı düşünüldüğünde Synchrony® solunum takip sisteminin farklı dozimetrik sistemler ile performans analizi daha da önem kazanmaktadır. Çalışmamızda üç boyutlu polimer jel dozimetre ile farklı genlikte hareket eden tümörler için Synchrony® solunum takip sisteminin doğruluğunu incelenmiştir. Üç boyutlu polimer jel dozimetre sonuçları; bir, iki ve üç cm genlik ile hareket eden tümörlerin Synchrony® solunum takip sistemi tarafından başarıyla takip edildiğini göstermiştir. Üç boyutlu polimer jel dozimetre ile elde ettiğimiz ölçüm sonuçları literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Polimer jel dozimetrenin bir takım gereklilikleri ise klinik kullanımını oldukça zorlaştırmaktadır. Polimer jel dozimetrenin hazırlanması için birçok kimyasal malzemenin temin edilmesi ve bunların uygun laboratuvar koşullarında saklanması gerekmektedir. Ayrıca jel dozimetrenin hazırlanma sürecinde çeşitli laboratuvar ekipmanları ve laboratuvar ortamı gerekmektedir. Hazırlanan polimer jel dozimetreler ışık görmeyecek şekilde +4° C sıcaklıkta saklanmalıdır. Her bir jel dozimetre kabının hareketli fantom üzerindeki yeri çok dikkatli belirlenerek güvenilir bir set up kurulmalıdır. Işınlanan jel dozimetre kaplarının on gün içerisinde manyetik rezonans görüntüleme cihazında uygun sekanslarda çekiminin yapılması gerekmektedir. Işınlama ve MRG çekiminden 24 saat önce polimer jel dozimetre kaplarının oda sıcaklığına gelmesi için işlem göreceği odada muhafaza edilmesi gerekmektedir. Polimer jel dozimetre kaplarının MR görüntülerinin analizi için özel yazılımlar gerekmektedir. Bu yazılımlar, ticari olarak ya da MATLAB programında kodlanarak elde edilmelidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen polimer jel dozimetre sonuçları; bir, iki ve üç cm genlik ile hareket eden tümörlerin Synchrony solunum takip sistemi tarafından başarıyla takip edildiğini göstermiştir. Üretimi ve kullanımı zahmetli olsa da polimer jel dozimetre ile ilgili daha çok çalışmalar yapılması, pratikte daha sık kullanımı sonucu özellikle hareketli tümörlerin doz dağılımını saptamada daha güvenilir sonuçlar elde edilebilecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Elde edilen polimer jel dozimetre sonuçları; bir, iki ve üç cm genlik ile hareket eden tümörlerin Synchrony® solunum takip sistemi tarafından başarıyla takip edildiğini göstermiştir.

2. Elde edilen film dozimetre sonuçlarında 3 mm, %3 kriteri için yapılan analizlerde hiç bir genlik için %95 üzerinde başarı sağlanamamıştır. 5mm, %5 kriteri için yapılan analizlerde ise 1 ve 2 cm hareket genliklerinde alınan üç ölçümden ikişer tanesi %95 ve üzerinde başarılı bulunmuştur. Üç cm genlik için yapılan film dozimetre ölçümlerinde, Gamma analizinde başarılı sonuç çıkmamıştır.

3. Film dozimetre ve polimer jel dozimetre ölçüm sonuçlarında elde edilen minimum, maksimum ve ortalama doz değerleri ile TPS'den elde edilen verilerin örtüştüğü gözlenmiştir.

4. Üç farklı genikte hareket eden tümör için alınan ölçümlerin tamamı sınırlar içerisinde olmasına rağmen bir cm genlikte hareket eden tümör için alınan ölçüm sonuçları iki ve üç cm genlikle hareket eden tümörler için elde edilen ölçüm sonuçlarından daha iyi çıkmıştır.

5. İki ve üç cm genlik ile hareket eden tümörler için yapılan film ve polimer jel dozimetre ışınlamalarında hareket genliğinin çok fazla olması nedeniyle cihazın fidüsiyel ve LED takibini yapmaktan zorlandığı ve bu nedenle ışınlamayı bir çok kez kestiği gözlenmiştir. Bu da iki ve üç cm genlikte hareket eden tümörlerin tedavi süresinin, bir cm genlikle hareket eden tümörün tedavi süresinden daha fazla olmasına neden olmuştur.

6. Gafkromik film dozimetre solunuma bağlı tümör hareketinin doz dağılımına etkilerinin incelenmesi için klinik kullanımı kolay bir dozimetrik ekipmandır.

7. Gafkromik film dozimetre ile alınan ölçüm sonuçları sadece filmin yerleştirildiği düzlem ile ilgili doz bilgilerini vermektedir.

8. Hareketli fantom üzerinde film dozimetrenin yerleştirileceği konum önceden TPS'den kontrol edilmeli, filmin ışınlama yönüne ve tarayıcıya yerleştirilme yönüne dikkat edilmelidir.

9. Polimer jel dozimetre üç boyutlu doz bilgisi vermesi nedeniyle çok avantajlı bir kimyasal dozimetredir.

10. Ticari olarak hazır halde temin edilebilecek şekilde üretilmiş jel fantomlar (PRESAGE_{TM}) ve MRG yerine kullanılacak lazer optik tarayıcılar üç boyutlu kalite kontrolün bu yöntemle yapılmasını kolaylaştıracak yöndeki yeni gelişmelerdir.

11. Yukarıda belirtilen zorluklara rağmen elde edilen sonuçlar polimer jel dozimetre ve TPS verilerinin uyumlu olduğunu göstermiştir.

12. Bu uyum çeşitli solunum takip sistemleri ile hazırlanan tedavi planlarının, polimer jel dozimetre yöntemi ile üç boyutlu olarak performans analizinin elde edilebilirliğini ve TPS'lerin üç boyutlu olarak doğrulamasında kullanılabilirliğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Podgorsak, E.B. (2005). Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. Vienna, Austria: IAEA.
- 2) Luxton G, Zbigniew P, Jozef G, et al. Stereotactic radiosurgery : principle and comprasion of treatment methods, Neurosurgery. 1993;32:241
- 3) Sağır Ö., Küçük Hücreli Dişi Akciğer Kanseri Radyoterapisinde Aktif Nefes Kontrolü Sisteminin Tümör Hareketi Ve Fiziksel Akciğer Parametrelerine Etkisinin Değerlendirilmesi. 2010. Gülhane Askeri Tıp Akademisi. s.5
- 4) American Joint Committee on Cancer (AJCC)A Companion to the Seventh Editions of theAJCC Cancer Staging Manual and Handbook .2012.s.:311-315.
- 5) Keall, P.J., Mageras, G.S., Balter, J.M., The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. Med Phys 2006; 33:3874-3900.
- 6) Seppenwoolde, Y., Shirato, H., Kitamura, K., Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat,measured during radiotherapy. Int J Radiat Oncol BiolPhys 2002; 53:822-834.
- 7) Vedam, S.S., Kini, V.R., Keall, P.J., Ramakrishnan, V., Mostafavi, H.,Mohan,R.,Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a noninvasive external marker. Med Phys 2003; 30:505-513.
- 8) George, R., Vedam, S.S., Chung, T.D., Ramakrishnan, V., Keall, P.J.,The application of the sinusoidal model to lung cancer patient respiratory motion. Med Phys 2005; 32:2850-2861.
- 9) Barnes, E.A., Murray, B.R., Robinson, D.M., Underwood, L.J.,Hanson, J., Roa, W.H., Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. Int J RadiatOncol Biol Phys 2001; 50:1091-1098.
- 10) Chen, Q.S., Weinhaus, M.S., Deibel, F.C., Ciezki, J.P., Macklis, R.M., fluoroscopic study of tumor motion due to breathing: facilitating precise radiation therapy for lung cancer patients. Med Phys 2001; 28:1850-1856.
- 11) Ekberg, L., Holmberg, O., Wittgren, L., Bjelkengren, G., Landberg, T.,What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer Radiother Oncol 1998; 48:71-77.
- 12) Engelsman, M., Damen, E.M., De Jaeger, K., van Ingen, K.M.,Mijnheer, B.J., The effect of breathing and set-up errors on the cumulative dose to a lung tumor. Radiother Oncol 2001; 60:95-105.
- 13) Erridge, S.C., Seppenwoolde, Y., Muller, S.H., Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. RadiotherOncol 2003; 66:75-85.

- 14) Ross, C.S., Hussey, D.H., Pennington, E.C., Stanford, W., Doornbos, J.F., Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:671-677.
- 15) Grills, I.S., Yan, D., Martinez, A.A., Vicini, F.A., Wong, J.W., Kestin, L.L., Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:875-890.
- 16) Hanley, J., Debois, M.M., Mah, D., Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:603-611.
- 17) Murphy, M.J., Martin, D., Whyte, R., Hai, J., Ozhasoglu, C., Le, Q.T., The effectiveness of breath-holding to stabilize lung and pancreas tumors during radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:475-482.
- 18) Plathow, C., Ley, S., Fink, C., Analysis of intrathoracic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:952-959.
- 19) Seppenwoolde, Y., Shirato, H., Kitamura, K., Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:822-834.
- 20) Shimizu, S., Shirato, H., Ogura, S., Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:304-310.
- 21) Sixel, K.E., Ruschin, M., Tirona, R., Cheung, P.C., Digital fluoroscopy to quantify lung tumor motion: potential for patient specific planning target volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:717-723.
- 22) Stevens, C.W., Munden, R.F., Forster, K.M., Respiratory driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:62-68.
- 23) Neicu, T., Berbeco, R., Wolfgang, J., Jiang, S.B., Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART): improvement of breathing pattern reproducibility using respiratory coaching. *Phys Med Biol* 2006; 51:617-636.
- 24) Kini, V.R., Vedam, S.S., Keall, P.J., Patil, S., Chen, C., Mohan, R., Patient training in respiratory-gated radiotherapy. *Med Dosim* 2003; 28:7-11.
- 25) Davies, S.C., Hill, A.L., Holmes, R.B., Halliwell, M., Jackson, P.C., Ultrasound quantitation of respiratory organ motion in the upper abdomen. *Br J Radiol* 1994; 67:1096-1102.

- 26) Berbeco, R.I., Nishioka, S., Shirato, H., Chen, G.T., Jiang, S.B., Residual motion of lung tumours in gated radiotherapy with external respiratory surrogates. *Phys Med Biol* 2005; 50:3655-3667.
- 27) "Lax, I., Blomgren, H., Naslund, I., Svanstrom, R., Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol* 1994; 33:677-683.
- 28) McGarry, R.C., Papiez, L., Williams, M., Whitford, T., Timmerman, R.D., Stereotactic body radiation therapy of early stage non small cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1010-1015.
- 29) Mah, D., Hanley, J., Rosenzweig, K.E., Technical aspects of the deep inspiration breath hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1175-1185.
- 30) Rosenzweig, K.E., Hanley, J., Mah, D., The deep inspiration breathhold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:81-87.
- 31) Kim, D.J., Murray, B.R., Halperin, R., Roa, W.H., Held-breath self gating technique for radiotherapy of non-small-cell lung cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:43-49.
- 32) Remouchamps V.M., Letts N., Vicini F.A., Initial clinical experience with moderate deep inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left sided breast cancer using external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:704-715.
- 33) Stromberg, J.S., Sharpe, M.B., Kim, L.H., Active breathing control (ABC) for Hodgkin's disease: reduction in normal tissue irradiation with deep inspiration and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:797-806.
- 34) Wong, J.W., Sharpe, M.B., Jaffray, D.A., The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:911-919.
- 35) CK-028096A-TRK. CyberKnife® Tedavi Uygulama Klavuzu. 2009 Accuray. 500022.
- 36) Harold C. Urschel, Jr. (Editor-in-Chief) John J. Kresl · James D. Luketich Lech Papiez Robert D. Timmerman (Co-Editors) Raymond A. Schulz (Contributing Editor) *Treating Tumors that Move with Respiration*
- 37) *Polymer Gel Dosimetry for Radiation Therapy*. Senthil Kumar Dhiviyaraj Kalaiselven, James Jebaseelan Samuel Emmanuel Rajan.
- 38) Baldock C, Burford RP, Billingham NC, Wagner GS, Patval S, Badawi R, et al. Experimental procedure for the manufacture and calibration of

- Polyacrylamide gel (PAG) for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry. *Phys Med Biol* 1998; 43:695-702
- 39) Gore J. C., Kang Y. S., Schulz R. J. (1984). Measurement of radiation dose distribution by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. *Phys. Med Biol.* 29, 1189-1197
 - 40) Spinks J W T and Woods R J 1964 *An Introduction to Radiation Chemistry* (New York: Wiley).
 - 41) C. Baldock, Y. De Deene, S. Doran, G. Ibbott, A. Jirasek, M. Lepage, K. B. McAuley, M. Oldham, L. J. Schreiner. Polymer gel dosimetry. *Physics In Medicine And Biology.* *Phys. Med. Biol.* 55 (2010) R1–R63. doi:10.1088/0031-9155/55/5/R01
 - 42) Swallow A. J., *Radiation Chemistry: An Introduction.* London: Longman. Published by Prentice Hall Press, 1973 ISBN10: 058246286X / ISBN13: 9780582462861.
 - 43) Maryanski, M.J., et al., NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross linked by ionizing radiation: A new approach to 3D dosimetry by MRI. *Magn. Reson. Imaging* 1993. 11(2): p. 253-258.
 - 44) Shadi Khoei. Quantitative ultrasound computed tomography imaging of pagat radiation dosimetry gel. October, 2013.
 - 45) Fong P.M., Keil D.C., Does M.D. and Gore J.C. (2001). Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distribution at normal room atmosphere. *Phys. Med. Biol* 46, 3105-3113.
 - 46) Baldock C. (2004). Historical overview of gel dosimetry. *Third International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry. Journal of Physics: Conference Series* 3, 1–3.
 - 47) Baldock C., (2006). Historical overview of the development of gel dosimetry: A personal perspective, *4th International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry Journal of Physics: Conference Series* 56, 14–22
 - 48) Maryanski MJ, Gore JC, Schulz RJ. Three dimensional detection, dosimetry and imaging of an energy field by formation of a polymer in a gel. US Patent #5 321 357, 1994.
 - 49) Maryanski MJ, Schulz RJ, Ibbott GS, Gatenby JC, Xie J, Horton D, et al. Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter. *Phys Med Biol* 1994; 39:1437-55.
 - 50) Maryanski MJ, Audet C, Gore JC. Dose response of a BANG polymer gel: temperature dependence. *Med Phys* 1995; 22:951.
 - 51) Maryanski MJ, Audet C, Gore JC. Effects of cross-linking and temperature on the dose response of a BANG polymer gel dosimeter. *Phys Med Biol* 1997; 42:303-11.

- 52) Vachier MC, Rutledge DN. Influence of temperature, pH, water content, gel strength and their interactions on NMR relaxation of gelatins analysis of the calculated relaxation times. *J Magn Reson Analysis* 1996;2:311-20.
- 53) Audet C, Maryanski MJ, Gore JC. Dose response of the BANG polymer gel dosimeter: dependence on composition. *Med Phys* 1995; 22:951.
- 54) Baldock C, Burford RP, Billingham NC, Cohen D, Keevin SF. Polymer gel composition in MRI dosimetry. *Med Phys* 1996; 23:1070.
- 55) Maryanski MJ, Audet C, Gore JC. Dose response of the BANG polymer gel: effects of crosslinking density. *Med Phys* 1995; 22:950.
- 56) Farajollahi AR, Bonnett DE, Aukett RJ, Radcliffe AJ. The advantages and limitations of polymer gel dosimetry in brachytherapy. *J Int Fed Med Biol Eng* 1997;35:1012.
- 57) Zebrowska G, Husson F, Lewa CJ, de Certaines JD. MRI of radiation dose distribution in a new tissue equivalent gel dosimeter (PIRA). In: *Proc Soc Magn Reson 3rd Scientific Meeting; 1995 August; Nice, France. California, USA: Society for Magnetic Resonance in Medicine: 1102.*
- 58) Kennan RP, Richardson KA, Zhong J, Maryanski MJ, Gore JC. The effects of cross-link density and chemical exchange on magnetization transfer in Polyacrylamide gels. *J Magn Reson* 1996; 110:267-77.
- 59) Gochberg DF, Kennan RP, Maryanski MJ, Gore JC. The role of specific side groups and pH in magnetization transfer in polymers. *J Magn Reson* 1998; 131:191-8.
- 60) Sittig M. *Handbook of toxic and hazardous chemicals and carcinogens (2nd edn).* New Jersey, USA: Noyes Publications, 1985:41
- 61) De Deene, Y., et al., Validation of MR-based polymer gel dosimetry as a preclinical three-dimensional verification tool in conformal radiotherapy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2000. **43**(1): p. 116-125.
- 62) McJury, M., M.O., V P Cosgrove, PS Murphy, S Doran, M O Leach, S Webb, *Radiation dosimetry using polymer gels: methods and applications.* The British Journal of Radiology, 2000. **73**: p. 919-929.
- 63) Ibbott G. S. et al., Three dimensional visualization and measurement of conformal dose distributions using magnetic resonance imaging of bang 135 polymer gel dosimeters. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. 38(5): p. 1097-1103
- 64) Deene Y.D., *Fundamentals of MRI measurements for gel dosimetry.* Journal of Physics: Conference Series, 2004. 3(1): p. 87-114
- 65) Oldham, M., et al., An investigation into the dosimetry of a nine-field tomotherapy irradiation using BANG-gel dosimetry. *Phys. Med. Biol*, 1998. **43**: p. 1113-1132.

- 66) De Deene, Y., et al., Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: I. Analysis and compensation of eddy currents. Phys. Med. Biol., 2000a. **45**(7): p. 1807-1823.
- 67) De Deene, Y. and C. De Wagter, Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: III. Effects of temperature drift during scanning. Phys Med Biol, 2001. **46**(10): p. 2697-711.
- 68) Karadag, N. (2005). İki Farklı Enerjide Kodak-EDR2 ve X-Omat V2 Filmlerinin Karakteristik Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- 69) European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) (2006). Methods for in vivo dosimetry in external radiotherapy. Van Dam, J., Marinello, G. Booklet no:1. Second Edition. Belgium. 37-51.
- 70) Karaçam, S. (2007). Yüksek Doz Hızlı (HDR) Brakiterapi Uygulamalarının Kalite Kontrolünde Gafkromik Film Kullanımının Arastırılması, Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- 71) American Association of Physicists in Medicine (AAPM) (1998), Radiochromic film dosimetry: Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55. Med. Phys. 25, 2093-2115, USA.
- 72) Khan, F.M. (2003). The Physics of Radiation Therapy. Third Edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins.
- 73) Sankar, A., Komanduri, M., Nehru, R., Kurup, G., Murali, V., Enke C. (2006). Comparison of Kodak EDR2 and Gafchromic EBT film for intensity modulated radiation therapy dose distribution verification. Medical Dosimetry, 31(4), 273-282.
- 74) Gafchromic® EBT2 Self-Developing Film For Radiotherapy Dosimetry. (2009). International Specialty Products (ISP) Publishing.
- 75) Başer T. 2011. Cyberknife® Robotik Radyocerrahi Cihazının Tedavi Planlama Sisteminin Dozimetrik Kontrolü. Tamer Başer. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi.
- 76) http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/magnetic_resonance_imaging/signa_hdxt_1-5t#tabs/tab860B307EC43941AE818918C20E34D6CD (Erişim tarihi 07 Ocak 2017)
- 77) <http://www.epson.com/cmccupload/0/000/142/237/1000XLInfoSheetR1.pdf> (Erişim Tarihi 07 Ocak 2017).
- 78) <http://www.ashland.com/products/filmqa-pro-software> (Erişim tarihi 07 Ocak 2017)
- 79) Kozicki M., Maras P., Karwowski A. C. Software for 3D radiotherapy dosimetry. Validation. Phys. Med. Biol. **59** (2014) 4111–4136. doi:10.1088/0031-9155/59/15/4111

- 80) Peter M Fong, Derek C Keil, Mark D Does, John C Gore. Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere. *Phys. Med. Biol.* **46** (2001) 3105-3113.
- 81) Humphries M. S., Taylor D. D., Measurement of Synchrony accuracy using an independent tracking system and the Synchrony Quality Assurance tool. therss.org/document/docdownload.aspx?docid=404.5a5e00c0-fb7c-412b-b65d-816d04d6d7dc.pdf
- 82) Nioutsikou E., Seppenwoolde Y., Heijmen B. Dosimetric investigation of lung tumor motion compensation with a robotic respiratory tracking system: An experimental study. *Med. Phys.* **35**,1232 (2008); <http://dx.doi.org/10.1118/1.2842074>
- 83) Rohini G., Suh Y., Murphy M., Williamson J.. On the accuracy of a moving average algorithm for target tracking during radiation therapy treatment delivery. *Med Phys.* 2008 Jun;35(6):2356-65. DOI:[10.1118/1.2921131](https://doi.org/10.1118/1.2921131)
- 84) Månsson S. , Karlsson A. , Gustavsson H., Christensson J., Bäck S.. Dosimetric verification of breathing adapted radiotherapy using polymer gel. 2006. *Journal of Physics: Conference Series* 56 300–303. doi:10.1088/1742-6596/56/1/055
- 85) Ceberg S., Gagne I., Gustafsson H. RapidArc treatment verification in 3D using polymer gel dosimetry and Monte Carlo simulation. 2010. *Physics in Medicine and Biology*, Volume 55, Number 17. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/55/17/001>.
- 86) Oldham M., Sakhalkar H., Guo P.. An investigation of the accuracy of an IMRT dose distribution using two- and three-dimensional dosimetry techniques. 2008. *Med. Phys.* 35, 2072; <http://dx.doi.org/10.1118/1.2899995>

8. EKLER

EK - 1 Polimer Jel Dozimetrenin Hazırlanması

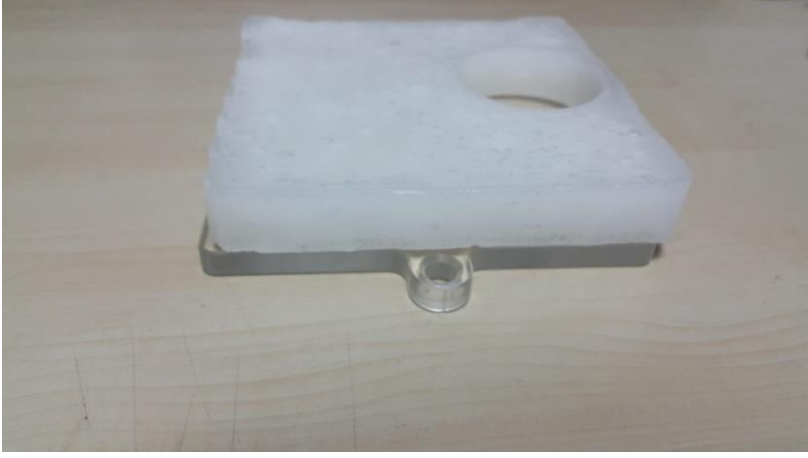


Jelatin ve distile suyun manyetik balık ile karıştırılması

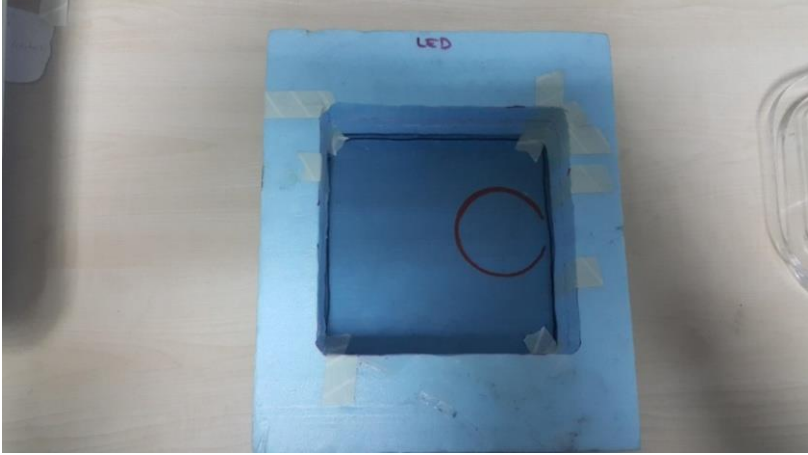


Diğer çözeltilerin manyetik balık ile hazırlanması

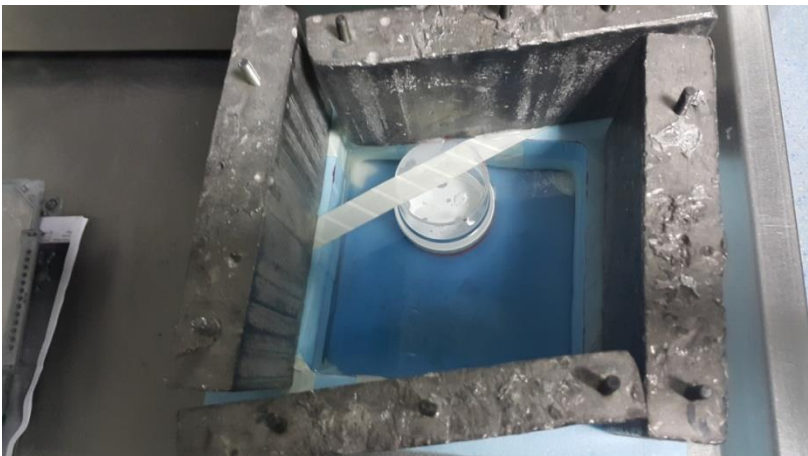
EK - 2 Parafin Wax'ın Hazırlanması



Fantom kesitlerinin ölçülerine uygun olarak hazırlanan parafin örneği



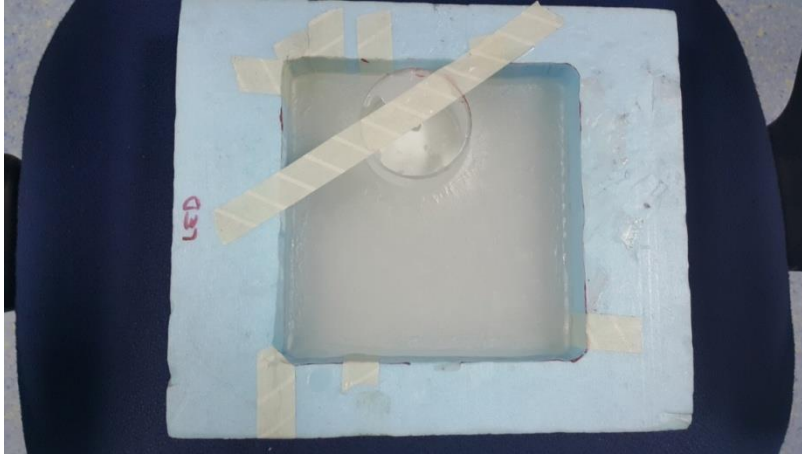
Strafor köpük üzerinde belirlenen kalıp



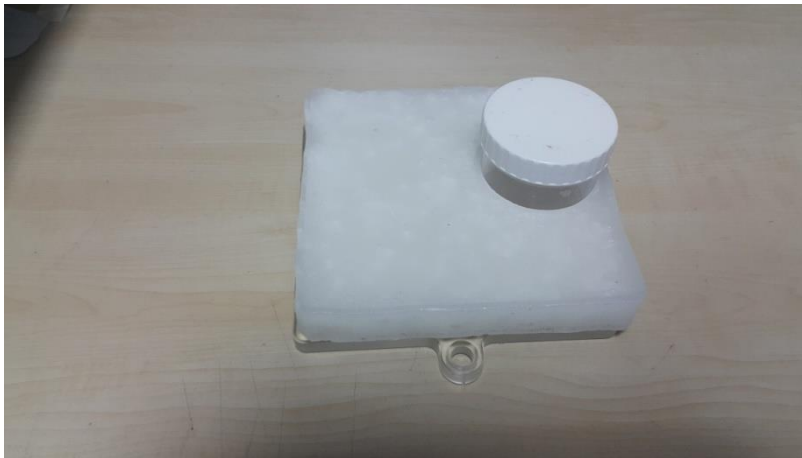
Deney kabının sabitlemesi



Parafin wax'ın eritildiği su banyosu



Kalıba dökülen sıvı parafin vax



Parafin wax'tan elde edilen doku eş değeri kesitin son hali

ÖZGEÇMİŞ

| 1.KİŞİSEL BİLGİLER | |
|---|--|
| Doğum Tarihi | 14.07.1990 |
| Ehliyet | B sınıfı (03.02.2011) |
| E-Posta Adresi | meryemcansusahin@gmail.com |
| Cep Telefonu | 0506 673 22 73 |
| 2.ÖZGEÇMİŞ BİLGİLERİ | |
| 2.1. EĞİTİM BİLGİLERİ | |
| 2.1.1. Yüksek Lisans Bilgileri: | |
| Mezuniyet Tarihi: | 2017 |
| Okul Adı: | Hacettepe Üniversitesi |
| Bölüm Adı: | Radyoterapi Fiziği (3.49 / 4.00) |
| Tez Konusu: | Cyberknife Synchrony Solunum Takip Sisteminin Üç Boyutlu Dozimetrik Performans Analizi |
| Tez Danışmanı: | Doç. Pervin HÜRMÜZ |
| 2.1.2. Lisans Bilgileri: | |
| Mezuniyet Tarihi: | 2013 |
| Okul Adı: | Hacettepe Üniversitesi |
| Bölüm Adı: | Fizik Mühendisliği (3.12 / 4.00 Dönem Birincisi) |
| Tez Konusu: | Platin İnce Film ile Sıcaklık Sensörü Üretimi |
| Tez Danışmanı: | Prof. Dr. Hüseyin Zafer DURUSOY |
| 2.1.3. Lise Bilgileri: | |
| Mezuniyet Tarihi: | 2008 |
| Okul Adı: | 60. Yıl Anadolu Lisesi (79/80) |
| Bölüm Adı: | Fen-Matematik |
| 2.2. İş Deneyimleri | |
| 2.2.1. Staj Deneyimleri | |
| Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi ABD, 80 iş günü | |
| 2.2.2. İş Deneyimleri | |
| Çalışılan Şirket Adı: | Aktif Çare Tıbbi Cihazlar Tic. Ve San. A.Ş. |
| Ünvanı: | Fizik Mühendisi, 2015 |

2.5. Sertifikalar:

1. Hacettepe Onkoloji Günleri, Ankara, 2013
2. ISO-17025 Deney ve Kalibrasyon
Fizik Mühendisleri Odası, Ankara, 2012
3. Hacettepe Üniversitesi HİSAM-ÇSGB
Kişisel Koruyucu Donanım Sempozyumu, Ankara, 17.10.2012
4. KOSGEB Küçük ve Orta Ölçekli İşletmeleri Geliştirme ve Destekleme İdaresi
Başkanlığı
Uygulamalı Girişimcilik Eğitimi, Ankara
18.10.2012-17.01.2013
5. TRS 398 Kursu
Medikal Fizik Derneği, Ankara, 2014
6. Proton Terapi Kursu
Medikal Fizik Derneği, Ankara, 2014
7. Tedavi Planlama Sistemleri Kursu
Medikal Fizik Derneği, Ankara, 2015
8. UKK 2017 Sunum
Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, 2017
9. ESTRO 2017, Poster Sunumu
Viyana, Avusturya, 2017

