

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**VAJİNAL KAF BRAKİTERAPİ UYGULAMALARI İÇİN YOĞUNLUK AYARLI
APLİKATÖR TASARIMI: DOZİMETRİK FİZİBİLİTE ÇALIŞMASI**

Fatih BİLTEKİN

**Radyoterapi Fiziği Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2018**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**VAJİNAL KAF BRAKİTERAPİ UYGULAMALARI İÇİN YOĞUNLUK AYARLI
APLİKATÖR TASARIMI: DOZİMETRİK FİZİBİLİTE ÇALIŞMASI**

Fatih BİLTEKİN

**Radyoterapi Fiziği Programı
DOKTORA TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. H. Fadıl AKYOL

İKİNCİ DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Mete YEĞİNER

ANKARA

2018

**Vajinal Kaf Brakiterapi Uygulamaları için Yoğunluk Ayarlı Aplikatör Tasarımı: Dozimetrik
Fizibilite Çalışması
Fatih BİLTEKİN**

Bu çalışma 05.02.2018 tarihinde jürimiz tarafından "Radyoterapi Fiziği Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Ferah YILDIZ
Hacettepe Üniversitesi

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. H. Fadıl AKYOL
Hacettepe Üniversitesi

Üye:

Prof. Dr. Mehmet TOMBAKOĞLU
Hacettepe Üniversitesi

Üye:

Doç. Dr. Çağdaş YAVAŞ
Selçuk Üniversitesi

Üye:

Doç. Dr. Güler YAVAŞ
Selçuk Üniversitesi

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

26 Şubat 2018

(imza)

Prof. Dr. Diclehan Orhan

Enstitü Müdürü

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 tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

- **Tezimin/Raporumun 27.02.2021 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

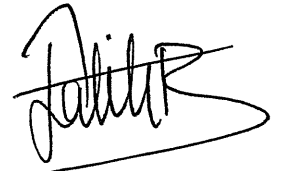
(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

- **Tezimin/Raporumun 27.02.2021 tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

o **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

05/02/2018

Fatih BİLTEKİN



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 özgün olduğunu, Prof. Dr. H. Fadıl AKYOL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Fatih BİLTEKİN



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca fikirlerimi destekleyerek çalışmalarımda beni cesaretlendiren, sahip olduğu bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. H. Fadıl AKYOL'a, Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gökhan ÖZYİĞİT'e, Bu tezim esnasında bana büyük destek veren Prof. Dr. Ferah YILDIZ'a ve Anabilim Dalımızdaki değerli hocalarım Prof. Dr. Abdullah Faruk ZORLU, Prof. Dr. H. Murat GÜRKAYNAK, Prof. Dr. Mustafa CENGİZ, Doç. Dr. Gözde YAZICI, Doç. Dr. Melis GÜLTEKİN, Doç. Dr. Pervin HÜRMÜZ ve Yrd. Doç. Dr. Mete YEĞİNER'e,

Yüksek lisans eğitimimin başladığı ilk günden bu yana Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Sayın Bülent ÜNLÜ, Sayın Ali DOĞAN, Sayın Demet YILDIZ, Sayın Talip YOLCU, Sayın Gözde DÜĞEL İMRAN, Sayın Fazlı Yağız YEDEKÇİ ve Sayın Hüseyin KIVANÇ 'a,

Hacettepe Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda çalışan tüm asistan doktor, radyoterapi teknikeri, hemşire, sekreter ve diğer çalışan arkadaşlarıma,

Hayatımda yer aldığı için ve tez çalışmam sırasında manevi yardımlarını esirgemeyen değerli eşim Rukiye BİLTEKİN'e ve bu süreçte benim için fedakarlık yapan biricik kızım Zeynep BİLTEKİN'e ve oğlum Tarık BİLTEKİN'e.

Hayatım boyunca hep yanımda olup beni destekleyen annem Pakize BİLTEKİN, babam Nihat BİLTEKİN, ablam Filiz BİLTEKİN ve abim Kenan BİLTEKİN'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

ÖZET

Biltekin, F. Vajinal Kaf Brakiterapi Uygulamaları için Yoğunluk Ayarlı Aplikatör Tasarımı: Dozimetrik Fizibilite Çalışması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Radyoterapi Fiziği Programı Doktora Tezi, Ankara, 2018. Radyoterapi alanındaki teknolojik ilerlemelere bağlı olarak brakiterapi (BRT) uygulamalarında üç boyutlu (3B) tedavi planlamasına geçilmesi jinekolojik hastalarda da tedavinin etkinliği açısından büyük avantaj sağlamıştır. Bu çalışma kapsamında ise vajinal kaf BRT'si gereken jinekolojik hastalarda 3B-BRT uygulamalarından yoğunluk ayarlı BRT (YA-BRT) uygulamalarına geçişin sağlanabileceği yeni YA vajinal kaf aplikatörün tasarlanması ve 3B baskı teknolojisi kullanılarak üretilmesi amaçlanmıştır. Aplikatör, kalite kontrol fantomu ve yardımcı fiksasyon araçları "SketchUp" çizim programında modellenerek "MakerBot Replicator Z18" 3B yazıcıdan çıktısı alınmıştır. Aplikatörlerin klinikte kullanımını test etmek amacı ile yapılan kalite kontrol testleri Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda kullanılmakta olan Varian GammaMed Plus iX BRT cihazında gerçekleştirilmiş olup, tedavi planlama simülasyonu işlemlerinde BrachyVision tedavi planlama sistemi (TPS) kullanılmıştır. Ölçüm sonuçları analiz edildiğinde homojem ortamda farklı ölçüm koşullarında yapılan nokta doz ölçümlerinin TPS ile %4 içerisinde uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca 2B doz ölçümlerinde gama analizi değerlendirme kriteri olan 3 mm doz uyum mesafesi (DUM) ve %3 doz farkı (DF) referans alındığında tüm ölçümler için geçen nokta sayısı %90'ın üzerinde bulunmuştur. Mekanik kalite kontrol testlerinde ise tasarlanan aplikatörün 1 mm altında kaynak pozisyonlandırma hassasiyetine sahip olduğu saptanmıştır. Bir sonraki aşamada aplikatörün klinik etkinliğinin de değerlendirilebilmesi için uygun hasta grubunda prospektif çalışmaların yapılması planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Jinekolojik kanserler, Brakiterapi, Aplikatör, 3B yazıcı

ABSTRACT

Biltekin, F. Designing Intensity Modulated Brachytherapy Applicator for Vaginal Cuff Applications: Dosimetrical Feasibility Study. Hacettepe University Institute of Health Sciences, PhD Thesis in Radiotherapy Physics Program, Ankara, 2018. Depending on technological advances in radiotherapy, the use of three-dimensional (3D) treatment planning in brachytherapy (BRT) applications has provided a great advantage in terms of efficacy of treatment in gynecological patients. In this study, it was aimed to design intensity modulated (IM) vaginal cuff applicator which allows IM-BRT applications in gynecologic patients who require vaginal cuff BRT. Applicator, quality assurance phantom and auxiliary fixation devices were modeled in “Sketchup” drawing program and print out from “MakerBot Replicator Z18” 3D printer. The quality control (QC) tests conducted with the aim of testing the clinical use of applicator was carried out in Varian GammaMed Plus ix BRT device and treatment planning simulation processes were performed in BrachyVision treatment planning system (TPS) used in Hacettepe University Department of Radiation Oncology. When the measurement results were analyzed, it was observed that measurements performed in homogenous medium for different measurement conditions were compatible with TPS within 4% differences in point dose measurement. Furthermore, in 2D dosimetry, the number of passing point was found greater than %90 for all measurements using gamma evaluation criteria of 3 mm distance-to-agreement (DTA) and 3% dose difference (DD). In mechanical QC tests it was found that the designed applicator had a positioning accuracy less than 1 mm. In the next stage, prospective studies are planned in an appropriate patient group so that the clinical effectiveness of the applicator can be evaluated.

Key Words: Gynecological cancers, Brachytherapy, Applicator, 3D printer

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xvi
1.GİRİŞ VE HEDEFLER	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.BRT'nin Tarihçesi	3
2.2. BRT'de Kullanılan Kaynaklar ve Yöntemler	4
2.3. BRT'de Kalite Kontrol	7
2.4. Vajinal Kaf BRT'de Güncel Gelişmeler	11
3.ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Araç ve Gereçler	13
3.1.1. Varian GammaMed Plus iX BRT Ünitesi	13
3.1.2. Varian Eclipse BrachyVision TPS	15
3.1.3. Toshiba LB BT Cihazı	16
3.1.4. "MakerBot Replicator Z18" 3B Yazıcı	17
3.1.5. PLA (Polilaktik Asit) Filament	18
3.1.6. Akrilik ve RW3 Kalite Kontrol Fantomları	19
3.1.7. PTW "2D-Array" İyon Odası	20
3.1.8. Gafkromik EBT3 Film	21
3.1.9. Kodak EDR2 Radyografik Film	22
3.1.10. PTW 31010 0,125 cc Silindirik İyon Odası	22
3.1.11. PTW 30013 0,6 cc Farmer Tipi Silindirik İyon Odası	23

3.1.12. PTW Unidos Marka Elektrometre	24
3.1.13. Epson Marka Expression 10000 XL Model Tarayıcı	24
3.1.14. Colento Marka Mediphot-937 Film Banyo Cihazı	25
3.1.15. PTW Mephysto Mc2 Verisoft Yazılım Programı	25
3.1.16. Sketchup Çizim Programı	26
3.2.Yöntem	27
3.2.1. Malzeme Seçimi	28
3.2.2. Ürünlerin Modellenmesi ve Üretimi	28
3.2.3. Kalite Kontrol Testlerinin Yapılması	33
4.BULGULAR	36
4.1. Mekanik Kalite Kontrol Testleri	36
4.1.1. Kaynak-pozisyon doğruluğu	36
4.1.2. Lineerite	36
4.1.3. Tekrarlanabilirlik	39
4.2. Dozimetrik Kalite Kontrol Testleri	40
4.2.1 Homojen Ortamda Alınan Ölçümler	42
4.2.2 Heterojen Ortamda Alınan Ölçümler	45
5.TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
7. KAYNAKLAR	64
8. EKLER	
EK-1: Tez Çalışmasına İlişkin Etik Kurul İzni	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABS	Akrilonitril Bütadien Stiren (Acrylonitrile Bütadien Styrene)
AIDR 3D	3 Boyutlu Adaptif İteratif Doz Azaltma Algortiması “Adaptive Iterative Dose Reduction 3D Algorithm”
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BRT	Brakiterapi
DF	Doz Farkı
DICOM	Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (Digital Imaging and Communications in Medicine)
DMU	Doz Mesafe Uyum
ERT	Eksternal Radyoterapi
ESTRO	Avrupa Radyasyon Onkolojisi Derneği (European Society for Radiotherapy and Oncology)
FIGO	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (Federation of Gynecology and Obstetrics)
GK-BRT	Görüntü Kılavuzluğunda Brakiterapi
HDR	Yüksek Doz Hızlı (High Dose Rate)
HVL	Yarı Değer Kalınlığı (Half Value Layer)
IAEA	Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (International Atomic Energy Agency)
ICRU	Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümü Komitesi (International Commission on Radiation Units and Measurements)
LDR	Düşük Doz Hızlı (Low Dose Rate)
MDR	Orta Doz Hızlı (Medium Dose Rate)
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OSL	Optik Uyarmalı Lüminesans Dozimetre (Optically Stimulated Luminescence Dosimetry)
PDR	Puls Doz Hızlı (Puls Dose Rate)
PLA	Polilaktik Asit (Polylactic Acid)

PMMA	Polimetilmetakrilat (Polymethylmethacrylate)
SEMAR	“Single Energy Metal Artifact Reduction”
STL	Stereolitografi
TLD	Termolüminesans Dozimetre
TPS	Tedavi Planlama Sistemi (Treatment Planning System)
YA-BRT	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
3B	Üç Boyutlu



ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
3.1. Varian GammaMed Plus iX BRT ünitesi.	14
3.2. Varian Eclipse BrachyVision TPS ile yapılan tedavi planlaması.	15
3.3. Toshiba Aquilion LB BT cihazı.	16
3.4. "MakerBot Replicator Z18" yazıcı.	18
3.5. PLA filament.	19
3.6. Akrilik ve RW3 katı su fantomu.	20
3.7. PTW "2D-Array" iyon odası sistemi.	21
3.8. Gafkromik EBT3 filminin yapısı.	21
3.9. PTW 31010 model 0.125 cc iyon odası.	23
3.10. PTW 30013 0.6 cc silindirik iyon odası.	23
3.11. PTW Unidos Weblin marka elektrometre.	24
3.12. Epson marka Expression 10000 XL tarayıcı.	25
3.13. PTW Mephysto Mc ² Verisoft yazılım programı.	26
3.14. SketchUp çizim programında aplikatörümüzün görüntüsü.	26
3.15. İş-akış şeması.	27
3.16. YA-BRT aplikatöre ait modelleme: a) İç gövde, b) Dış gövde, c) Kaynak transfer kanalları, d) Kompansatuar ve e) Fiksasyon malzemeleri.	29
3.17. Kalite kontrol malzemelerine ait modelleme: a) Kalite kontrol aplikatörü, b) Kompansatuar malzeme, c) Kalite kontrol fantomu.	30
3.18. YA-BRT aplikatörünün prototipi: a) İç gövde, b) Dış gövde, c) Kompansatuar örneği, d) Kaynak transfer kanalları ve e) Fiksasyon malzemeleri.	31
3.19. YA-BRT aplikatörleri (solda:35 mm çaplı, sağda:30 mm çaplı) ve fiksasyon araçları.	31

3.20.	Kalite kontrol malzemelerine ait çıktılar: a) Kalite kontrol aplikatörü, b) PLA kompensatuar malzeme, c) Kalite kontrol fantomu.	32
3.21.	Kalite kontrol testlerinin yapılması amacı ile tasarlanan fantom düzeneği.	32
3.22.	Nokta doz için ölçüm düzeneği.	34
3.23.	Kalite kontrol aplikatörü (solda) ve YA-BRT aplikatöründe (sağda) kompensatuar malzemelerin yerleşimine ait aksiyal görüntü.	35
4.1.	Kaynak pozisyon doğruluğu testi; a) 1 cm aralıklı işaretleyici kullanılarak, b) kateter üzerindeki pozisyon çizgisi referans alınarak.	36
4.2.	RW3 fantomda yapılan tedavi planlama ve ölçüm koşulları.	40
4.3.	RW3 fantomda 1 cm derinlikte alınan ölçüm değerlerinin TPS verileri ile karşılaştırması.	41
4.4.	RW3 fantomda 2 cm derinlikte alınan ölçüm değerlerinin TPS verileri ile karşılaştırması.	41
4.5.	Nokta doz ölçümü için modellenen fantom ve ölçüm düzeneği.	42
4.6.	Nokta doz ölçüm mesafesi.	43
4.7.	2B doz ölçümü.	44
4.8.	“2D-Array” iyon odası üzerinde GT “Gun-Target” ve LR “Left-Right” yönelimlerinin gösterimi.	45
4.9.	30 mm çaplı YA-BRT aplikatörü a) PLA, b) Serobend ve c) y eksen (GT) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.	46
4.10.	30 mm çaplı YA-BRT aplikatörü a) PLA, b) Serobend ve c) x eksen (LR) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.	47
4.11.	35 mm çaplı YA-BRT aplikatörü a) PLA, b) Serobend ve c) y eksen (GT) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.	48
4.12.	35 mm çaplı YA-BRT aplikatörü a) PLA, b) Serobend ve c) x eksen (LR) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.	49
4.13.	Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Hava ve c) y eksen (GT) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.	50

4.14.	Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Hava ve c) x eksen (LR) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.	51
4.15.	Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Alüminyum ve c) y eksen (GT) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.	52
4.16.	Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Alüminyum ve c) x eksen (LR) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.	53
4.17.	Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Paslanmaz çelik ve c) y eksen (GT) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.	54
4.18.	Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Paslanmaz çelik ve c) x eksen (LR) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.	55
4.19.	Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Serobend ve c) y eksen (GT) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.	56
4.20.	Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Serobend ve c) x eksen (LR) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.	57

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. BRT’de kullanılan kaynakların özellikleri ve klinik uygulamaları.	5
2.2. Doz hızına göre sınıflandırma.	7
2.3. BRT kalite kontrol testleri.	8
3.1. “Makerbot Replicator Z18” teknik özellikleri.	17
3.2. PLA teknik özellikleri.	19
4.1. 30 mm çaplı aplikatör için lineerite testi.	37
4.2. 35 mm çaplı aplikatör için lineerite testi.	37
4.3. Kalite kontrol aplikatöründe PLA malzeme için lineerite testi.	37
4.4. Kalite kontrol aplikatöründe hava için lineerite testi.	38
4.5. Kalite kontrol aplikatöründe alüminyum malzeme için lineerite testi.	38
4.6. Kalite kontrol aplikatöründe paslanmaz çelik malzeme için lineerite testi.	38
4.7. Kalite kontrol aplikatöründe serobend malzeme için lineerite testi.	39
4.8. Farklı adım mesafeleri için tekrarlanabilirlik.	39
4.9. 30 ve 35 mm çaplı aplikatörler için nokta doz ölçümü ve TPS karşılaştırması.	43
4.10. Homojen ortamda “2D-Array” iyon odası ile alınan ölçümler ve TPS doz dağılımının gama analizi yöntemi ile karşılaştırması.	44
4.11. Homojen ortamda EBT3 gafkromik film dozimetre ile alınan ölçümler ve TPS doz dağılımının gama analizi yöntemi ile karşılaştırması.	44

1.GİRİŞ VE HEDEFLER

Jinekolojik tümörlerin tedavisinde intrakaviter brakiterapi (BRT) tek başına veya eksternal radyoterapi (ERT) ile birlikte lokal kontrolün arttırılmasında çok önemli bir role sahiptir (1, 2). Günümüzde klinikler arasında BRT endikasyonuna ait protokollerin farklılık göstermesine rağmen Uluslararası jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (Federation of Gynecology and Obstetrics-FIGO) evreleme sistemine göre evre I-II endometrium kanseri tanılı hastalarda tam evreleme yapılmış, uterusu sınırlı hastalığı olan ve miyometriyal invazyon derinliği, yüksek grad, hasta yaşının ≥ 60 olması, lenfovasküler alan tutulumu, tümör çapı > 3 cm olması gibi olumsuz risk faktörleri saptanan hastalarda adjuvan olarak vajinal kaf BRT'si önerilmektedir. Bunun yanında FIGO evreleme sistemine göre serviks stromal invazyon saptanan evre II hastalarda tam bir cerrahi evreleme yapılmış ise ERT'ye ek olarak vajinal kaf BRT'sinin uygulanabileceği, lokal ileri evre hastalıkta ise tümör çapının 3 cm den fazla olması, endometriyal kavitede kötü yerleşim yeri, yüksek gradlı, kötü histolojili tümör, lenfovasküler alan invazyonu gibi olumsuz risk faktörlerine sahip olan hastalarda lokal rekürrens ve uzak metastaz oranlarının yüksek olması nedeni ile cerrahiye adjuvan olarak ERT ve/veya BRT'nin eklenmesi tavsiye edilmektedir (3-5). Literatürdeki çalışmalar ve klinik deneyimler doğrultusunda farklı merkezlerde farklı protokollerin kullanılıyor olmasına rağmen hedef hacim tanımlaması açısından relaps paterni göz önüne alındığında erken evre olup vajinal tutulumu olmayan hastalarda üst 1/3 vajenin hedef olarak tanımlanması birçok araştırmacı tarafından kabul görmektedir. Ayrıca vajen tutulumu olan veya berrak hücreli ya da papiller seröz histoloji, lenfovasküler invazyon, grade 3 veya nod pozitifliği gibi yüksek risk faktörlerine sahip hastalarda da tüm vajenin tedavi edilmesi önerilmektedir (3, 6, 7). Endometrium kanseri dışında vajinal kaf BRT'sinin post-op serviks kanseri, vajina veya vulva kanseri gibi makroskopik tümörün bulunduğu durumlarda ve vaginal metastazın kanamaya sebep olduğu palyatif over ca tanılı hastalarda da endikasyonu bulunmaktadır (7).

BRT uygulamalarında üç boyutlu BRT (3B-BRT) ve görüntü kılavuzluğunda BRT (GK-BRT) yeni tedavi modalitelerine geçiş ile birlikte volümetrik olarak hedefin doğru

tanımlanmasının yanında hastanın anatomisi, tümör boyutu, derinliği, lokalizasyonu, rektum ve mesane doluluğu gibi parametreler göz önünde bulundurularak doğru aplikatör seçiminin yapılması tedavinin etkinliği açısından daha da büyük önem kazanmaktadır. Özellikle de lokal ileri evre hastalıkta ERT'ye ek olarak BRT ile yüksek RT dozlarına çıkılması gerektiği veya tümör yerleşiminin asimetric ve 5 mm'den daha derin olduğu durumlarda konvansiyonel yöntemlerde sıkça kullanılan merkezi tek kanallı BRT aplikatörü ile hedef etrafında istenilen doz dağılımının elde edilebilmesi mümkün olmamaktadır. Hedef kapsamasının arttırılmak istenmesi durumunda ise RT'ye bağlı rektum ve mesane toksisitesi kaçınılmaz hale gelmektedir. Bu sorunun minimize edilebilmesi amacı ile üretici firmalar tarafından farklı tasarımlara sahip çok kanallı aplikatörler kullanıma sunulmuştur. Fakat tümör boyutunun veya derinliğinin artması ya da ilgili derinlikte doz arttırımının istenmesi durumunda mevcut çok kanallı aplikatörler avantajını yitirmekte ve interstisyel BRT uygulamalarına gereksinim duyulmaktadır (4, 8-10). Bu çalışma kapsamında tasarladığımız aplikatörün en önemli avantajı ise kaf BRT uygulamalarında 1 cm üzerindeki derinliklerde dahi interstisyel BRT'ye alternatif olabilecek tedavi planlamalarının oluşturulabilmesine olanak sağlamasıdır. Aplikatörün hedef ve kritik organ dozları açısından tedavi planlaması üzerindeki etkinliği yapmış olduğumuz ön simülasyon planları ile desteklenerek teyit edilmiş ve interstisyel BRT'ye alternatif olabilmesinin yanında standart hastalarda da mevcut çok kanallı aplikatörlere göre avantaj sağladığı gözlemlenmiştir. Tüm bu avantajların yanında tasarlanan aplikatörün klinikte kullanılması ile birlikte tedavi kalitesinden ödün vermeden bazı hastalarda interstisyel BRT'nin gerektirdiği invaziv işlemin vajinal kaf ışınlamalarında büyük oranda ortadan kaldırılarak uygulama kolaylığının ve hasta konforunun arttırılması hedeflenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.BRT'nin Tarihçesi

BRT Eski Yunanca'da "kısa" veya "yakın" anlamına gelen "brachy" sözcüğünden türetilmiştir ve kısa mesafeden ya da yakından tedavi olarak tanımlanmaktadır. BRT uygulamalarının tarihçesi ilk olarak 1896 yılında Paris'te başlamıştır (11). 1895 yılında Konrad von Roentgen'in X-ışınlarını keşfetmesinin ardından 1896 yılında Henri Becquerel doğal radyoaktiviteyi tanımlamıştır (12). 1898 yılında ise Marie Sklodovska Curie ve eşi Pierre Curie'nin radyumu keşfi ve 1919 yılında da Rutherford'un yapay radyoaktiviteyi bulması ile birlikte tıpta tanı ve tedavi alanında önemli adımlar atılmıştır (12). Radyoizotopların kanser tedavisinde kullanımına ait ilk öneriler ise benzer zamanlarda Pierre Curie ve Alexander Graham Bell tarafından yapılmıştır (13). BRT uygulamasına ait ilk klinik çalışmalardan bir tanesi 1901 yılında Curie Enstitüsü'nden Alexandre Danlos ve Block tarafından lupus tedavisinde yapılmış ve ardından malign tümörlerin tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır (14). Radium kaynaklarının jinekolojik tümörlerin tedavisinde kullanımına ait ilk çalışma ise 1903 yılında rapor edilmiştir (15). 1905 yılında ise Robert Abbe tarafından ilk radyum implantı gerçekleştirilmiştir (14). BRT ile ilgili ilk kitap olan "Radium Therapy" ise 1909 yılında Wickham ve Degrais tarafından yayınlanmıştır (12). 1913 yılında Fizikçi Sidney Russ ise X-ışınları ve gama ışınlarının biyolojik etkileri araştırmak amacı ile çeşitli çalışmalar yapmıştır. Bu dönemde elde edilen veriler doğrultusunda 1950'li yıllardan sonra dahi keşfedilen radyoizotopların BRT uygulamalarındaki kullanımlarında uzun bir dönem mg radyum eşdeğeri (mgRaEq) doz verim ve doz hesaplamalarında referans olarak kullanılmıştır (12). 1914 ve 1919 yıllarında sırası ile Stokholm ve Paris okulları tarafından intrakaviter BRT'nin tanımlaması yapılırken 1930'lu yıllarda New York'ta Quimby tarafından Quimby, Manchester'da ise Ralston Paterson ve Herbert Parker tarafından Paterson-Parker hesaplama sistemleri geliştirilmiştir (12). 1934 yılında ise yapay radyonuklidler Irene Curie ve eşi Frederick Joliot tarafından keşfedilerek BRT'de yeni bir dönem başlamıştır. İkinci dünya savaşı sonrasında Co-60, Au-198, Cs-137 ve Ta-182 gibi

radyoizotoplar kısa bir süre kullanılmıştır (12). 1958 yılında ise Ulrich Henscheke tarafından Ir-192 radyonüklidi ile ilk BRT uygulaması gerçekleştirilmiş ve bu uygulama Ir-192 kaynaklı BRT ünitelerinin temelini oluşturmuştur. 1960'lı yıllardan sonra elle "manuel" yüklemeli cihazlar yerini personel korumasını arttıran uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli cihazlara bırakmıştır. Bu cihazlar minyatür ve hareketli kaynak "stepping source" teknolojisi ile daha da geliştirilmiştir. 1990'lı yılların başından itibaren bilgisayarlı tomografi (BT) tabanlı 3B teknikler konvansiyonel tekniklerin yerini almaya başlamıştır. Günümüzde ise özellikle kanal sayısının fazla olduğu BRT uygulamalarında hacim optimizasyonu yapmaya olanak sağlayan ters planlama (inverse planning) yöntemleri hedef ve kritik organ dozlarının optimize edilmesinde büyük avantaj sağlamaktadır. Ayrıca yeni teknoloji planlama sistemlerinde TG-43 formalizmi (16) yerine heterojenite düzeltmesi yapan algoritmalar ile birlikte heterojeniteden kaynaklı doz hesaplama belirsizlikleri de büyük ölçüde minimize edilmiştir. Tüm bu gelişmelerin yanında 3B-BRT uygulamalarından yoğunluk ayarlı BRT (YA-BRT) yapmaya olanak sağlayacak yeni sistemlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Sonuç olarak yüz yılın üzerinde bir birikime sahip olan BRT uygulamalarının etkinliği teknolojinin gelişmesi ile birlikte artmakta ve seçili hasta gruplarında tek başına ya da ERT'ye ek olarak uygulandığında tedavi başarısını arttırmaktadır.

2.2. BRT'de Kullanılan Kaynaklar ve Yöntemler

BRT'de kullanılan kaynaklar genellikle kontaminasyon ve sızıntıyı önlemek, hem de toz ve mikropellet yapıdaki radyoaktif malzemeyi bir arada tutmak amacı ile titanyum veya paslanmaz çelik gibi radyoaktif olmayan bir kapsül tabaka ile kaplanmaktadır. Aynı zamanda bu kapsül tabaka bozunum sonucunda oluşan düşük enerjili foton demetlerinin alfa ve beta parçacıklarının filtrasyonunda da rol oynamaktadır (11). BRT uygulamaları için uygun radyoizotop seçiminde bozunum sonucunda ortaya çıkan enerji/ortalama enerji, yarılanma ömrü, yarı tabaka kalınlığı (half value layer-HVL), spesifik aktivite ve hava kerma şiddeti gibi fiziksel ve dozimetrik parametrelerin yanında doz hızı ve radyasyon tipi gibi tedavinin etkinliğini değiştiren

radıyobiolojik parametreler büyük önem taşımaktadır (17). BRT uygulamalarında kullanılmış ve halen kullanılmakta olan radyoizotoplar ve özellikleri Tablo 2.1’de sunulmuştur (3, 17).

Tablo 2.1. BRT’de kullanılan kaynakların özellikleri ve klinik uygulamaları.

Element	İzotop	Enerji (MeV)	Yarı ömrü	Kaynak formu	Klinik uygulama	Enerji Sınıfı
Radyum	Ra-226	0,83 (γ)	1,626 yıl	Tüp-iğne	LDR intrakaviter, interstisyel	Yüksek
Sezyum	Cs-137	0,662 (γ)	30 yıl	Tüp-iğne	LDR intrakaviter, interstisyel	Yüksek
Sezyum	CS-131	0,030 (γ)	9,69 gün	Seed	VLDR kalıcı interstisyel	Düşük
İridyum	Ir-192	0,397 (γ)	73,8 gün	Seed-iğne	LDR interstisyel HDR intrakaviter, interstisyel	Yüksek
Kobalt	Co-60	1,25 (γ)	5,26 yıl	Seed-tel	HDR intrakaviter	Yüksek
İyot	I-125	0,028 (γ)	59,6 gün	Seed	VLDR kalıcı interstisyel	Düşük
Altın	Au-198	0,412 (γ)	2,7 gün	Seed	LDR kalıcı interstisyel	Yüksek
Stronsiyum	Sr-90	2,24 (β)	28,9 yıl	Plak	HDR kontak tedavi/konjonktiva	-
Paladyum	Pd-103	0,02 (γ)	8,06 gün	Seed	VLDR kalıcı interstisyel	Düşük

BRT uygulamaları, radyoaktif kaynağın veya özel tasarlanmış aplikatörlerin yerleştirme tekniklerine, implant süresine ve doz hızlarına göre sınıflandırılmaktadır (17).

BRT uygulamaları yerleştirme tekniklerine göre aşağıdaki gibi sıralanabilir;

İntrakaviter BRT: Endometrium, serviks ve nazofarinks kanseri gibi vücut boşluklarında bulunan tümörlerde kaynak hasta anatomisine uygun aplikatörler aracılığı ile tümöre en yakın mesafeye yerleştirilerek gerçekleştirilir.

İnterstisyel BRT: İnterstisyel BRT uygulamaları hedef bölge ve çevresine pirinç tanesi büyüklüğünde I-125, Au-198 ve Pd-103 gibi kalıcı radyoaktif kaynakların yerleştirilmesi veya hedef bölge içerisine yerleştirilen geçici transfer tüpleri kullanılarak Ir-192 ve Co-60 gibi radyoaktif kaynaklar aracılığı ile belirlenen duruş

pozisyonlarında belirli sürelerde ışınlama yapılarak uygulanır. Prostat, meme kanseri ve yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır.

Yüzeyel BRT: Yüzeyel yerleşimli tümörlerin ve intraoküler lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

İntraluminal BRT: Endobronşial, safra yolları, özefagus ve bazı baş-boyun tümörlerinde olduğu gibi lümen içerisindeki yerleşimli lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

İntraoperatif BRT: Cerrahi operasyon sırasında makroskopik olarak görünen kitlenin içine veya eksizyon sonrası tümör yatağına özel tasarlanmış aplikatörlerin yerleştirilmesi ile gerçekleştirilir. Uygulamanın ameliyathane koşullarında yapılması gerekmektedir.

İntravasküler BRT: Anjioplasti veya koroner by-pass sonrasında damar tıkanıklıklarını önlemek amacı ile uygulanır.

BRT uygulamalarını implant süresine göre ise geçici ve kalıcı implantlar olarak sınıflandırmak mümkündür. Geçici implantlarda kullanılan radyoaktif kaynakların enerjileri genellikle yüksek ve yarı ömürleri uzundur. Tümöre kısa zaman dilimlerinde hedeflenen doz verildikten sonra radyoaktif kaynaklar ortamdan uzaklaştırılır. Genellikle hasta anatomisinin intrakaviter BRT'ye uygun olmadığı durumlarda veya yaygın parametrium tutulumu olan jinekolojik hastalarda kullanımı tercih edilmektedir. Kalıcı implantlarda ise kaynak tümör dokusuna kalıcı olarak yerleştirilir ve doz kaynağın ömrüne bağlı olarak tespit edilir. Genellikle, I-125 ve Pd-103 gibi düşük enerjili radyoaktif kaynaklar kullanımı tercih edilmektedir. Günümüzde daha çok prostat kanseri BRT'sinde kullanılmaktadır.

BRT'de kullanılan radyoaktif kaynakların doz hızları Tablo 2.2'de belirtilen iki farklı tanımlamaya göre HDR, MDR, LDR ve PDR olmak üzere dörde ayrılır. Belirtilen doz hızı değerlerinin altındaki uygulamalar ise çok düşük doz hızlı (very low dose rate-VLDR) uygulamalar olarak tanımlanmaktadır (17).

Tablo 2.2. Doz hızına göre sınıflandırma.

Doz Hızı	ICRU-38	ORTON
Düşük doz hızlı (Low dose rate) (LDR)	0,4-2 Gy/sa.	0,4-1Gy/sa.
Orta doz hızlı (Medium dose rate) (MDR)	2-12 Gy/sa.	1-6 Gy/sa.
Yüksek doz hızlı (High dose rate) (HDR)	> 12 Gy/sa.	> 6 Gy/sa.
Puls doz hızlı (Pulsed dose rate) (PDR)	HDR veya PDR kaynakları ile 10-15 dk/sa.	

2.3. BRT’de Kalite Kontrol

Kalite kontrol testlerinin temel amacı cihazın ve yardımcı diğer ekipmaların belirli periyotlarda kontrollerinin yapılarak uluslararası protokollerde belirlenen standartlara uygunluğunun test edilmesi ve cihazın rutin klinik uygulamalarda kullanılabilmesi için hazır halde bulundurulmasını sağlamaktır. Bu çerçevede ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) (18) tarafından yapılan öneriler Tablo 2.3’de gösterilmektedir. Bu kılavuz kapsamında yapılacak kalite kontrol testleri mekanik ve dozimetrik testler olarak iki ana başlık altında incelenebilir.

Tablo 2.3. BRT kalite kontrol testleri.

Kontrol Parametresi	Test Sıklığı	Müdahale Seviyesi
Güvenlik sistemleri		
Işıklı radyasyon uyarı sistemleri	Günlük/3 ay	-
Alan monitörü	Günlük/3 ay	-
Haberleşme sistemi	Günlük/3 ay	-
Acil durum talimatı ve cihaz kullanım kılavuzu	Günlük/3 ay	-
Acil durdurma butonları	3 ay	-
Acil durum araçları (kesici, tutucu, acil durum kabı vb.)	Günlük/3 ay	-
Elektrik kesintisi ve UPS sisteminin kontrolü	3 ay	-
Aolitikatör ve kateter bağlantısı	6 ay	-
Hasarlı kateter kontrolü	3 ay	-
Kapı emniyet sistemi	3 ay	-
Sızıntı ve kontaminasyon testi	Yıllık	-
Fiziksel ve dozimetrik parametreler		
Kaynak kalibrasyonu	Kaynak değişimi	>%5
Kaynak pozisyon doğruluğu testi	Günlük/3 ay	>2mm
Transfer tüplerinin uzunluğu	Yıllık	>1mm
Zamanlayıcı kontrolü	Yıllık	>%2
Tedavi konsolundaki tarih, zaman ve aktivite kontrolü	Günlük	-
Geçiş süresi eykisi	Yıllık	-

Mekanik kalite kontrol testleri BRT cihazının özelliklerine bağlı olarak güvenlik sistemlerinin kontrollerini, kaynak-pozisyon testi, lineerite ve transfer tüplerinin uzunluğu gibi fiziksel parametrelere ait testleri kapsamaktadır.

Güvenlik sistemlerine ait kontroller aşağıdaki gibi sıralanabilir;

Hasta haberleşme sistemleri: Hasta haberleşme sistemleri genellikle kapalı devre televizyon ve mikrofon sistemlerinden oluşmaktadır. Görüntüleme ve interkom sistemlerinin günlük test edilmesi tedavi esnasında hasta takibinin yapılabilmesi ve olası olumsuz bir durumda zamanında müdahale edilmesi açısından önemlidir.

Cihaz bağlantı sisteminin kontrol edilmesi: Her tedavi öncesinde transfer tüpleri ile aplikatör ve cihaz arasındaki bağlantıların uyumluluğu kontrol edilmeli, tedavi

esnasında ise bağlantıların doğruluğu için renk kodları, mekanik kodlar ve kilitleme sistemlerinin uygunluğu denetlenmelidir.

Radyasyon uyarı sistemlerinin kontrolü: Işınlama sırasında BRT ünitesine ait kapı üzerinde yer alan uyarı sistemi aktif hale gelmelidir. Ayrıca kontrol odasında bulunan radyasyon alan monitörünün ve tedavi konsolu üzerinde tedavinin devam ettiğini gösteren uyarı sisteminin düzgün bir şekilde çalışması gerekmektedir.

Tedavinin sonlandırılması: Acil durum esnasında ışınlamanın kapının açılması, acil durum butonuna basılması veya kontrol panelinden durdurulması için gerekli olan emniyet sistemlerinin çalışır durumda olduğu günlük olarak test edilmelidir. Ayrıca tedavinin yarıda kesilmesi durumunda tekrar başlatıldığında kaldığı yerden düzgün bir şekilde devam edip etmediğinin kontrol edilmesi önerilmektedir.

Acil durum planı: BRT ünitesine ait acil durum planı kolay erişilebilir ve uygun bir yerde asılı olmalıdır. Kaynağın dışarda kalması veya tedavi bitiminde geri çekilememesi gibi acil durumlarda kullanılacak olan acil durum kabı, kesici ve tutucu ekipmanların konumu ve durumları denetlenmelidir. Kullanılan sistemde mevcut ise cihaz üzerindeki acil durum geri çekme sisteminin kontrolü, genellikle kaynak değişimi esnasında yetkili servis personeli ile birlikte, periyodik olarak yapılmalıdır.

Fiziksel kontrollere ait testler ise aşağıdaki gibi sıralanabilir;

Kaynak-pozisyon doğruluğu testi: Kaynak-pozisyon doğruluğu BRT’de dikkat edilmesi gereken en önemli fiziksel parametrelerin başında gelmektedir. BRT uygulamalarındaki yüksek doz değişimine bağlı olarak kaynak pozisyonundaki 3 mm hata %10’un üzerinde doz farklılığına neden olabilmektedir. Kaynak pozisyon doğruluğu için tavsiye edilen üst tolerans limiti kullanılan sisteme ve tedavi yöntemine bağlı olarak 1-2 mm’dir. Kaynak-pozisyon doğruluğuna ilişkin testler cihaz üretici firması tarafından temin edilen mekanik cetvel veya film dozimetre kullanılarak otoradyografi yöntemi ile gerçekleştirilebilir.

Transfer tüplerinin uzunluğunun kontrolü: Transfer tüpleri cihaz ile aplikatörler arasındaki bağlantıyı sağlar ve pozisyon doğruluğu açısından büyük önem

taşımaktadır. Tüplerin uzunluğu ise üretici firma tarafından sağlanan referans uzunluktaki kılavuz teli ile kontrol edilerek tüp uzunluğu ayarlanabilmekte veya bazı sistemlerde tolerans limitlerinin dışına çıkması durumunda cihaz tarafından uyarı verilerek gerekli düzeltme yapılana kadar ışınlamaya izin verilmemektedir.

Lineerite Kontrolü: Farklı ışınlama süreleri için okunan doz değerinin referans süredeki değere oranı cihazın lineeritesi hakkında bilgi vermektedir. Tolerans limiti olarak farklılığın %2'den daha az olması önerilmektedir.

Belirtilen mekanik testlerin yanında tedaviye başlamadan önce hastaya ait planlama verilerinin, kaynak aktivite değişimi için sistem tarafından yapılan düzeltmenin, tedavi konsolu üzerindeki zaman ve aktivite değeri gibi yazılımsal bilgilerin kontrol edilmesi gerekmektedir.

Dozimetrik kalite kontrol testleri ise cihaz tabanlı ve hasta tabanlı olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilir.

Cihaz tabanlı dozimetrik testler: Cihaz tabanlı dozimetrik testlerin başında aktivite ölçümü gelmektedir. HDR BRT kaynaklarında aktivite ölçümüne ilişkin Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı "International Atomic Energy Agency" (IAEA) tarafından TECDOC 1274 no'lu raporu yayınlanmıştır (19). Raporda aktivite ölçümünde kullanılması önerilen üç farklı yöntem tanımlanmıştır. Bunlar havada referans mesafede iyon odası ile ölçüm, kuyu tipi iyon odası ile ölçüm ve özel tasarlanmış fantomlar kullanılarak yapılan ölçüm yöntemleridir

Hasta tabanlı dozimetrik testler: Hasta tabanlı kalite kontrol testleri ERT'de rutin olarak gerçekleştirilirken, BRT uygulamaları için günümüzde halen standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Fakat yeni tedavi planlama sistemlerinde (TPS) heterojenite düzeltmesinin ve hacimsel optimizasyonunun yapılabilmesi BRT uygulamalarında da hasta tabanlı kalite kontrol testlerinin gerekliliğini tartışılır hale getirmektedir. Literatürde hasta tabanlı kalite kontrol testleri özel tasarlanmış jel dozimetreler kullanılarak 3 boyutlu, film dozimetre ve "2D-Array" gibi sistemler kullanılarak 2 boyutlu veya iyon odası, termoluminesans dozimetre (TLD) ve optik

uyarmalı dozimetre (OSL) gibi sistemler kullanılarak nokta doz olarak analiz edilmiştir. Gelişen teknoloji ile birlikte BRT uygulamalarında da optimizasyon yöntemlerinin ve YA-BRT uygulamalarının yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanması ile birlikte hasta tabanlı kalite kontrol testleri daha da önem kazanacaktır.

2.4. Vajinal Kaf BRT’de Güncel Gelişmeler

Gelişen teknoloji ve onkoloji alanındaki ilerlemelere paralel olarak jinekolojik tümörlerin tedavisinde de hastaların sağkalım sürelerini arttırmaya yönelik çalışmalar devam etmekte ve bu alandaki yeni tedavi modaliteleri hızla gelişmektedir. 2000’li yılların başlarından itibaren ERT’de olduğu gibi BRT uygulamalarında da BT tabanlı TPS’ler ile birlikte 3B-BRT ve GK-BRT gibi yeni tedavi tekniklerinin klinikte kullanımı yaygın hale gelmiştir. Geçmişte temel tedavi yaklaşımı olan konvansiyonel yöntemlerde tedavi planlamaları iki boyutlu radyografi görüntüleri üzerinden yapılarak hedef ve kritik organ dozları sadece belirlenen referans noktalara göre kontrol edilebilmekteydi. Bu nedenle hedef ve kritik organ doz değerlerinin hacimsel olarak analiz edilmesi mümkün olmamaktadır. Güncel yaklaşımda ise 3B-BRT uygulamalarında TPS’de tanımlanan tüm yapılara ait doz değerleri hacimsel olarak analiz edilebilmekte ve hastaya özgü olarak doz dağılımı şekillendirilebilmektedir. Bu sayede hedef bölgede doz artırımına gidilirken rektum ve mesane gibi komşu kritik organlar azami ölçüde korunabilmektedir. Ayrıca 3B görüntüleme teknikleri hastaya uygun aplikatör seçiminde de önemli rol oynamaktadır. Bu konu ile ilgili olarak 2012 yılında Amerikan Brakiterapi Topluluğu (American Brachytherapy Society) tarafından yayınlanan Konsensus’ta (20) ve 2015 yılında Schwarz ve ark.’nın (21) yapmış olduğu çalışmada uygun aplikatör seçiminde fizik muayenenin yanı sıra 3B görüntüleme tekniklerinin önemi vurgulanmıştır. Aplikatör seçiminde ise klinik şartlara, hastanın anatomik yapısına ve hastalık boyutlarına bağlı olarak farklı tasarımlara sahip jinekolojik aplikatörler ticari olarak sunulmaktadır. Ayrıca 3B baskı teknolojisine ait maliyetin azalması ile birlikte BRT uygulamalarında da yüzeysel, hastaya özgü mold ve jinekolojik aplikatörlerin üretilmesine yönelik araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu yönü ile 3B baskı teknolojisi hastaya özgü BRT aplikatörlerinin düşük maliyet ile üretilmesine olanak sağlamaktadır. Günümüzde BRT uygulamalarında tedavi

başarısını arttırmaya yönelik diğer bir gelişme ise hasta görüntüleme ve takip sistemlerinde olmuştur. Adaptif ve GK-BRT uygulamaları hem tedavi esnasında tümör lokalizasyonunun belirlenmesinde hem de tümör boyutunun değişmesi veya rektum, mesane doluluğu gibi fizyolojik organ hareketlerinin kontrol edilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sayede BRT uygulamalarında fraksiyon içi ve fraksiyonlar arası belirsizlikler minimize edilerek tedavi etkinliğinin artırılması amaçlanmaktadır.



3.ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

Bu tez çalışmasında kullanılan araç ve gereçler aşağıda belirtilmiştir.

1. Varian GammaMed Plus iX BRT Ünitesi
2. Varian Eclipse BrachyVision TPS ile yapılan tedavi planlaması
3. Toshiba™ LB BT Cihazı
4. “MakerBot Replicator Z18” 3B Yazıcı
5. Poliaktik asit (PLA) Filament
6. Akrilik ve RW3 Kalite Kontrol Fantomları
7. PTW “2D-Array” İyon Odası
8. Gafkromik EBT 3 Film
9. Kodak EDR2 Radyografik Film
10. PTW 300001 0,125 cc Farmer Tipi Silindirik İyon Odası
11. PTW 300001 0,6 cc Farmer Tipi Silindirik İyon Odası
12. PTW Unidos Marka Elektrometre
13. Epson Marka Expression 10000 XL Model Tarayıcı
14. Colento Mediphot-937 Film Banyo Cihazı
15. PTW Mephysto Mc² Verisoft Yazılım Programı
16. SketchUp Çizim Programı

3.1.1. Varian GammaMed Plus iX BRT Ünitesi

Varian GammaMed Plus iX cihazı (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA) intrakaviter, interstisyel ve intralüminal uygulamalarda kullanılabilen uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli HDR ve PDR yapabilme özelliği olan BRT cihazıdır. Sisteme 15 Ci'ye kadar Ir-192 radyoaktif kaynağı yüklenebilmektedir. Kliniğimizde kullanmakta olduğumuz cihazda 24 kanal üzerinden tedavi yapılabilir (Şekil 3.1). TPS'den cihaza aktarılan tedavi süreleri sonraki tedavilerde dikey faktörüne göre otomatik olarak düzeltilmektedir. Cihazda kaynak yerinin doğruluğunu kontrol etmek amacı ile özel kontrol sistemi bulunmaktadır. Kaynak sistemden çıkmadan önce

yalancı kaynak belirlenen mesafeye gönderilerek sistem ve aplikatörlerin bağlantısı kontrol edilmektedir. Tranfer tüpü mesafesi ve aplikatör bağlantısının uygun olması durumunda sistem tedavinin başlatılmasına izin vermektedir

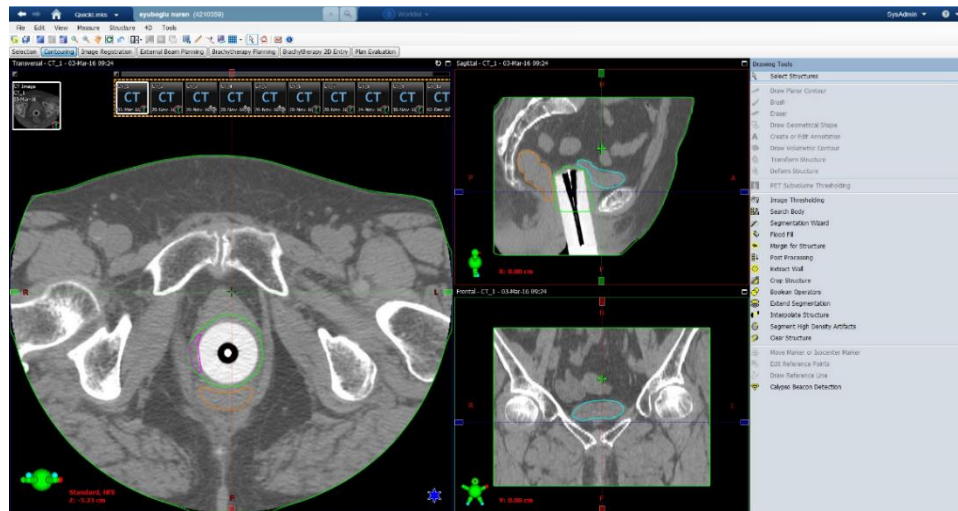
Varian'ın GammaMed Plus iX için ürettiği Ir-192 radyoaktif kaynak 0.6 mm çap ve 3,5 mm aktif uzunluğa sahiptir. Kaynak 0,9 mm çapında ve 4,52 mm uzunluktaki paslanmaz çelik kapsül tabaka ile kaplanmıştır ve 0,9 mm çapında bir telin ucuna bağlıdır. Maksimum kullanılabilir tel uzunluğu 1300 mm'dir.



Şekil 3.1. Varian GammaMed Plus iX BRT ünitesi.

3.1.2. Varian Eclipse BrachyVision TPS

Varian Eclipse BrachyVision TPS (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA) ile intrakaviter, intralüminal ve interstisyel BRT uygulamalarına ait tedavi planları yapılabilmektedir (Şekil 3.2). Sisteme BT ve konturlama amacı ile kullanılacak yardımcı MRG datası “Digital Imaging and Communications in Medicine” DICOM bağlantısı aracılığı ile aktarılabilmektedir. Bu sayede farklı görüntülerin füzyonu üzerinden hedef ve kritik organlar konturlanabilmektedir. Aplikatörlerin rekonstrüksiyonu sistem tarafından otomatik veya kullanıcı tarafından manuel olarak olarak tanımlanabilmektedir. Tedavi planlama aşamasında ise volüm optimizasyonu, doz şekillendirici araçlar veya kaynak pozisyon bilgilerinin ve süresinin kontrol edildiği pencere aracılığı ile tedavi planlamalarının yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Volüm optimizasyonu genellikle çok kanallı tedavi planlamalarında avantaj sağlarken, kanal sayısının düşük olduğu uygulamalarda doz şekillendirici araçların kullanımı kolaylık sağlamaktadır. Kliniğimizde kullanmakta olduğumuz sistem TG-43 formalizmine göre doz hesaplaması yapmakta olup anisotropi ve saçılma fonksiyonu gibi radyoaktif kaynak modellerinin özelliklerine ait genel parametreler üretici firma tarafından otomatik olarak tanımlanmaktadır



Şekil 3.2. Varian Eclipse BrachyVision TPS ile yapılan tedavi planlaması

3.1.3. Toshiba Aquilion LB BT Cihazı

Toshiba Aquilion LB BT (Toshiba Medical Systems, Otowara, Japan) cihazında 16 sıra halinde dizilmiş katı hal dedektörleri bulunmaktadır (Şekil 3.3). Bu sayede her rotasyondada 32 adet olmak üzere 0,5 mm ile 8 mm kesit aralıklarında görüntüler alınabilmektedir. Mevcut sistem 90 cm gantri açıklığı ve 70 cm değerlendirme alanı (FOV) ile en geniş tarama alanına sahiptir. Cihaz tek seferde 180 cm mesafeye kadar görüntü alınabilmesine olanak sağlamaktadır. “Adaptive Iterative Dose Reduction 3D” AIDR 3D algoritması ile BT çekimi sırasındaki dozu %75’e kadar azaltabilmekte ve yüksek çözünürlüğe sahip görüntüler elde edilebilmektedir. Cihazda mevcut olan “Single Energy Metal Artifact Reduction” SEMAR algoritması diş, kalça, vertebra ve femur gibi bölgelere yerleştirilen metal protezlere ait artefaktları azaltarak görüntü kalitesinin artırılmasında ve TPS’den kaynaklı belirsizliklerin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca 4B solunum kontrolü algoritması ile hedeflerin solunuma bağlı hareketi ve lokalizasyonu yüksek doğrulukta tayin edilerek hedefe verilen emniyet sınırları azaltılabilmekte ve bu sayede hedef çevresinde yer alan sağlıklı dokular maksimum düzeyde korunabilmektedir. Sistemde BT görüntüleri üzerinden simülasyon yapmak amacı ile dörtlü lazer sistemi bulunmaktadır.



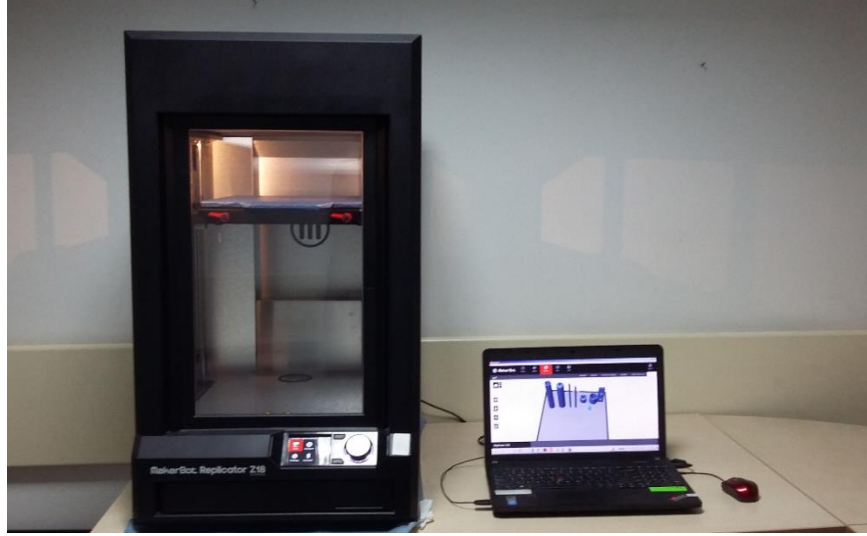
Şekil 3.3. Toshiba Aquilion LB BT cihazı.

3.1.4. “MakerBot Replicator Z18” 3B Yazıcı

“MakerBot Replicator Z18” (MakerBot industries, Brooklyn, NY) geniş baskı hacmine sahip ve gelişmiş birçok teknolojiyi bünyesinde barındıran 5. Jenerasyon bir yazıcıdır (Şekil 3.4). Sahip olduğu akıllı akıtıcı (smart extruder) sayesinde filamet değişimi veya başka bir nedenden dolayı ara verilmesi durumunda baskıya kaldığı yerden devam edebilmektedir. “MakerBot Desktop” arayüz programı aracılığı ile basılması planlanan parçalara ait baskı özellikleri kontrol edilebilmektedir. Cihaza ve kullanılan yazılıma ait özellikler Tablo 3.1’de ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tablo 3.1. “MakerBot Replicator Z18” teknik özellikleri.

Genel Özellikler	
Ölçüler	49,3 cm x 56,5 cm x 8534 cm
Ağırlık	41 kg
Güç Gereksinimleri	10-240V, 2.2A50/60hz, 350 W
Baskı Özellikleri	
Akıtıcı	Tek
Baskı Alanı	30,5 cm x 30,5 cm x 45,7 cm
Baskı Hassasiyeti	100-300 mikrometre
Kullandığı Hammadde	Poliaktik asit (PLA) Filament
Yazılım Özellikleri	
Sistem Gereksinimi	Windows XP (SP3) ve üzeri, Mac OS X 10.7 ve üzeri Linux (ubuntu) 12.04 ve üzeri
Yazılım ve Dosya Formatı	MakerBot Desktop .stl, .obj ve .thing uzantılı dosyalar
Veri Girişi	USB Kablo, SD Kart, Ethernet, Wi-fi
Kamera	Çözünürlük: 320 x 240 px



Şekil 3.4. "MakerBot Replicator Z18" yazıcı.

3.1.5. Poliaktik asit (PLA) Filament

Poliaktik asit (PLA) 3B yazıcıda kullanılabilecek en iyi baskı malzemelerinden bir tanesidir (Şekil 3.5). Hammadesi mısır, şeker kamışı ve buğday gibi nişastası zengin bitkisel kaynaklardan oluşmaktadır. PLA filamentinin soğuk bir yüzeye basılabilmesi, parlak ve pürüzsüz bir görünüme sahip olması, farklı renklerde üretilebilmesi ve baskı hızının yüksek olması gibi özellikler PLA malzemesini 3B baskı teknolojisinde avantajlı hale getirmektedir. Fakat düşük erime noktasına sahip olması nedeni ile kolay deforme olabilmekte ve diğer baskı materyali olan Akrilonitril Bütadien Stiren'e (ABS) göre daha kırılgan yapıda olması malzemenin önemli dezavantajları arasında yer almaktadır. PLA malzemesine ait teknik özellikler Tablo 3.2'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 3.2. PLA teknik özellikleri.

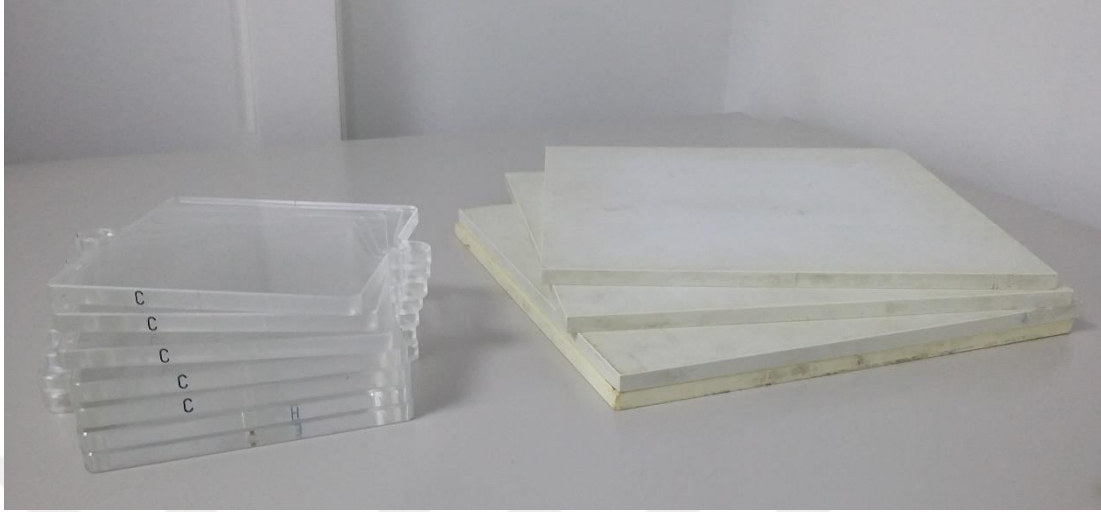
Özellikler	PLA
Tam Adı	Polilaktik asit ya da polilaktid
Hammadesi:	Mısır Nişastası
Özellikler:	Sert, güçlü
Akıtıcı Sıcaklığı:	60-220°C (320-428F)
Baskı Sonrası Rötuşlar:	Zımparalanabilir, Yapıştırılabilir
Yüzey Isısı:	Gerekli değildir
Baskı Kalitesi :	Parlak ve pürüzsüzdür
Mukavemet :	%50 ve üzeri doluluk oranında dayanıklıdır
Erime Derecesi:	190 °C
Yoğunluğu:	1,210–1,430 g/cm ³

**Şekil 3.5.** PLA filament.

3.1.6 Akrilik ve RW3 Katı Su Fantom

Akrilik ve PTW RW3 fantomlar (PTW, Freiburg, Germany) RT cihazlarına ait dozimetrik ölçümlerde ve hasta tabanlı kalite kontrol uygulamalarında önemli bir yere sahiptir (Şekil 3.6). Bu ölçümler genellikle insan vücuduna en yakın fiziksel özelliklere sahip olan su ortamında yapılmaktadır. Ancak, rutin ölçümlerde su fantomu kurulumunun pratik olamaması nedeni ile su eşdeğeri katı fantomlar kullanılmaktadır. Çalışmamızda kullanılan akrilik fantomlar şeffaf görünümde olup 15 cm x 15 cm boyutlarında ve 10 mm kalınlığa sahiptir. RW3 katı su fantomlar ise beyaz polyesterden yapılmış olup 30 cm x 30 cm boyutlarında 1 mm, 2 mm, 5 mm ve 10 mm kalınlıklardaki plakalardan oluşmaktadır. Akrilik fantomlar 70 kV ile 50 MV aralığındaki foton enerjileri ve 1 MeV ile 50 MeV arasındaki elektron enerjilerinde

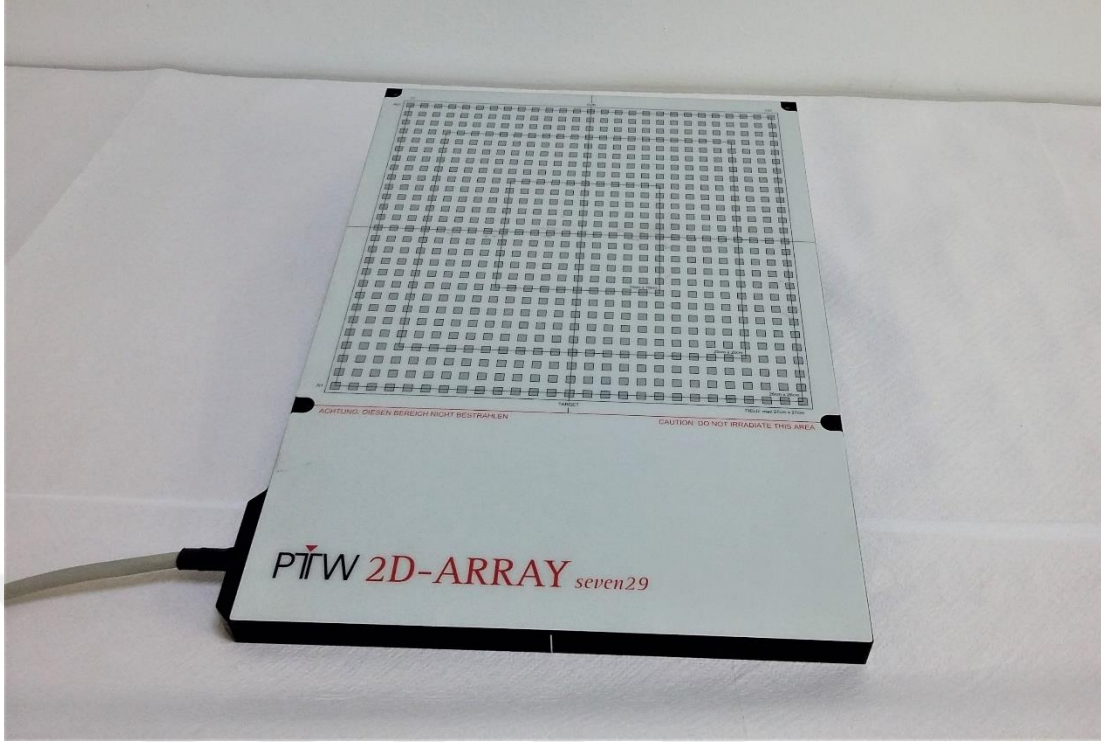
kullanılacak şekilde, RW3 fantom ise Co-60 ile 25 MV foton enerjileri ve 4 MeV ile 25 MeV arasındaki elektron enerjilerinde kullanılacak şekilde imal edilmiştir.



Şekil 3.6. Akrilik ve RW3 katı su fantomu.

3.1.7 PTW Seven29 “2D-Array” İyon Odası

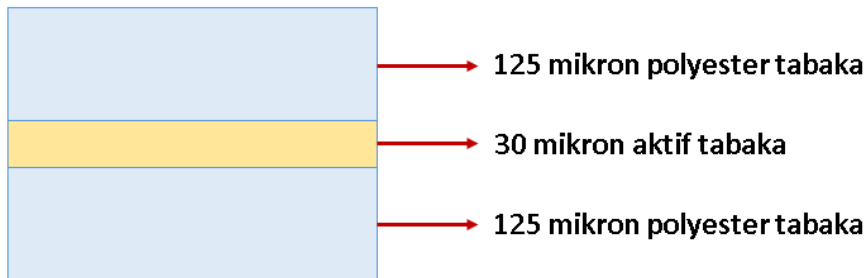
PTW Seven29 “2D-Array” iyon odası sistemi (PTW, Freiburg, Germany) 27x27’lik bir matriks şeklinde dizili içi hava dolu 729 adet iyon odasından oluşmaktadır (Şekil 3.7). Paralel plakalı kübik iyon odalarının boyutu 5 mm x 5 mm x 5 mm ve aktif hacmi 0,125 cc’dir. İyon odaları merkezleri arasındaki mesafe 10 mm’dir. İyon odalarının çevresi, polimetil metakrilat (PMMA) malzeme ile çevrilmiştir. Sistem 2 boyutlu doz verifikasyonları ve profil ölçümleri için çok kullanışlıdır.



Şekil 3.7. PTW “2D-Array” iyon odası sistemi.

3.1.8. Gafkromik EBT3 Film

Gafchromik EBT3 filmi (ISP-Asland, International Specialty Products, ABD) cihaz ve hasta tabanlı kalite kontrollerde kullanılan önemli dozimetre araçlarından bir tanesidir. Şekil 3.8’de gösterildiği üzere film 30 mikronluk aktif ve bu aktif tabakanın dış etkenlerden korunmasını sağlayan 125 mikronluk polyester alt ve üst tabakalardan oluşmaktadır. EBT3 gafkromik filmin simetrik yapısı her iki yüzeyden de taranabilmesi avantajını sağlamaktadır. EBT3 filmler ERT, radyocerrahi ve BRT uygulamalarında kullanılabilmektedir.



Şekil 3.8. Gafkromik EBT3 filminin yapısı.

EBT 3 Filmin önemli özellikleri ise aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- Doz aralığı kırmızı kanalda 10 Gy'e kadar, yeşil kanalda ise 40 Gy'den fazladır.
- Yüksek uzaysal çözünürlüğe sahiptir.
- Enerji bağımlılığı yoktur.
- Yaklaşık doku eşdeğeridir.
- Suyu dayanıklıdır ve su fantomunda ölçüm alınabilir.
- 70 °C'ye kadar dayanıklıdır.
- Herhangi bir kimyasal işleme, banyo ve karanlık odaya ihtiyaç duymamaktadır.
- UV ve ışığa duyarlı değildir.

3.1.9. Kodak EDR2 Radyografik Film

Kodak EDR2 bir çok radyografik film ile karşılaştırıldığında enerjiden daha bağımsızdır ve daha yüksek doz ışınlamalar için filmin cevabı genişletilmiştir. EDR2 filmdeki granüller daha küçük, daha seyrek ve eşit büyüklükteki kübik yapıdadır. Bu sayede daha geniş ışınlama aralığına sahiptir. EDR2 filmi uygun kalibrasyon yapıldığında cihaz ve hasta tabanlı dozimetrik kalite kontrol testlerinde kullanılabilir. Kodak EDR2 filminin doz-cevap eğrisi 0-350 cGy arasında doğrusaldır ve doyum değeri yaklaşık olarak 700 cGy'dir.

3.1.10. PTW 31010 0,125 cc Silindirik İyon Odası

PTW 31010 model silindirik iyon odası (PTW, Freiburg, Germany) su geçirmez yapıdadır (Şekil 3.9). RT cihazlarında genellikle rölatif su fantomu ölçümleri için kullanılırlar. Foton demetleri için nominal enerji aralıkları 30 kV ile 50 MV, elektron demetleri için ise 6 MeV ile 50 MeV aralığındadır. Duvar materyali 0.55 mm kalınlığında koruyucu PMMA ile örtülü 0.15 mm kalınlığında grafitten meydana gelmektedir. Silindirik olarak tasarlanan semifleks iyon odasının aktif hacmi 0.125 cm³'tür ve iç çapı 5.5 mm olacak şekilde imal edilmiştir. Çalışma voltajı 400 V'dir.



Şekil 3.9. PTW 31010 model 0.125 cc iyon odası.

3.1.11. PTW 30013 0,6 cc Farmer Tipi Silindirik İyon Odası

PTW TM30013 Model Farmer Tipi İyon odası (PTW, Freiburg, Germany) RT'de yüksek enerjili foton ve elektron demetlerinin mutlak doz ölçümlerinde sıklıkla kullanılan iyon odası tipidir (Şekil 3.10). İyon odası 23 mm iç uzunluk ve 3,05 mm iç yarıçapa sahiptir. Duvar materyali PMMA ve grafit karışımı olup iyon odasının orta elektrotu alüminyumdan üretilmiştir. Foton demetleri için nominal enerji aralığı 30 kV ile 50 MV, elektron demetleri için ise 10 MeV ile 45 MeV'dir ve çalışma voltajı 400 V'dir. 0,6 cc Farmer tipi iyon odası ile havada veya fantom içerisinde ölçümler alınabilir.



Şekil 3.10. PTW 30013 0,6 cc silindirik iyon odası.

3.1.12. PTW Unidos Weblin Marka Elektrometre

PTW Unidos Weblin (PTW, Freiburg, Germany) mikro işlemci kontrollü referans sınıf bir elektrometredir (Şekil 3.11). AAPM ADCL ve IEC60731 normlarına uygun olarak üretilmiştir. Voltaj değeri 0-400V aralığında 1V'luk adımlarla ayarlanabilmektedir ve yüksek hassasiyete sahiptir. Sıcaklık ve basınç düzeltme faktörünü gerekli değerler girildiği takdirde otomatik olarak hesaba katmaktadır. Radyolojik olarak suda mutlak doz (Gy), havada doz hızı (Gy/dk), ışınlama (R), ışınlama hızı (R/dk), Elektriksel olarak ise akım (A) ve yük (C) cinsinden okuma yapılabilmektedir.



Şekil 3.11. PTW Unidos Weblin marka elektrometre.

3.1.13. Epson Marka Expression 10000 XL Model Tarayıcı

Epson Expression 10000 XL (Epson America, Long Beach, CA, USA) tarayıcı geniş tarama alanına (48 mm x 35 mm), yüksek çözünürlüğe (2400 dpi) ve yüksek optik yoğunluğa (3.8 DMax) sahip gelişmiş ağ özelliklerini sunan profesyonel bir tarayıcıdır (Şekil 3.12). Tarayıcının ışık kaynağı zenon gazlı floresan lambadır ve ön izleme hızı 15 sn'dir. Dozimetrik kontrollerde kullanılan filmlerin taranması için uygun özelliklere sahiptir.



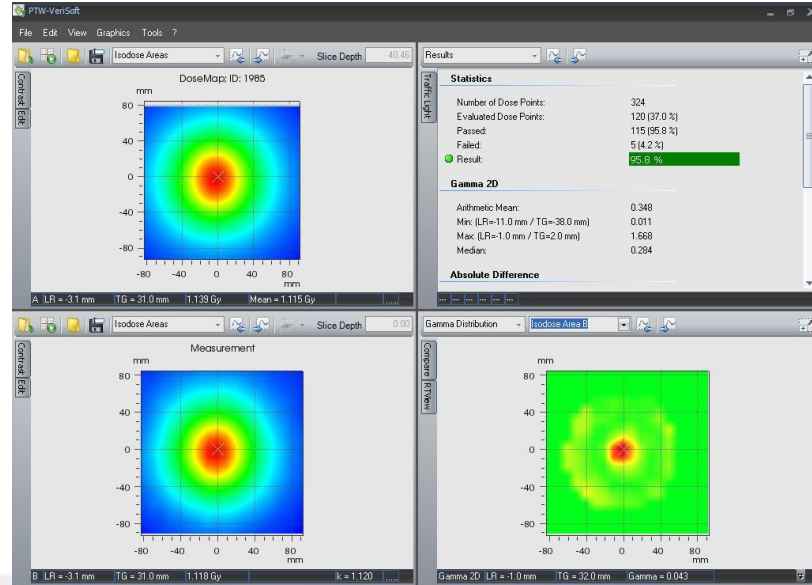
Şekil 3.12. Epson marka Expression 10000 XL tarayıcı.

3.1.14. Colento Mediphot-937 Film Banyo Cihazı

Colento marka otomatik film banyo cihazı her tip medikal röntgen filmi için idealdir. 37 cm boyutundaki film ile 18 sn banyo hızına ve 100 cm/dak işlem hızına sahiptir.

3.1.15. PTW Mephysto Mc² Verisoft Yazılım Programı

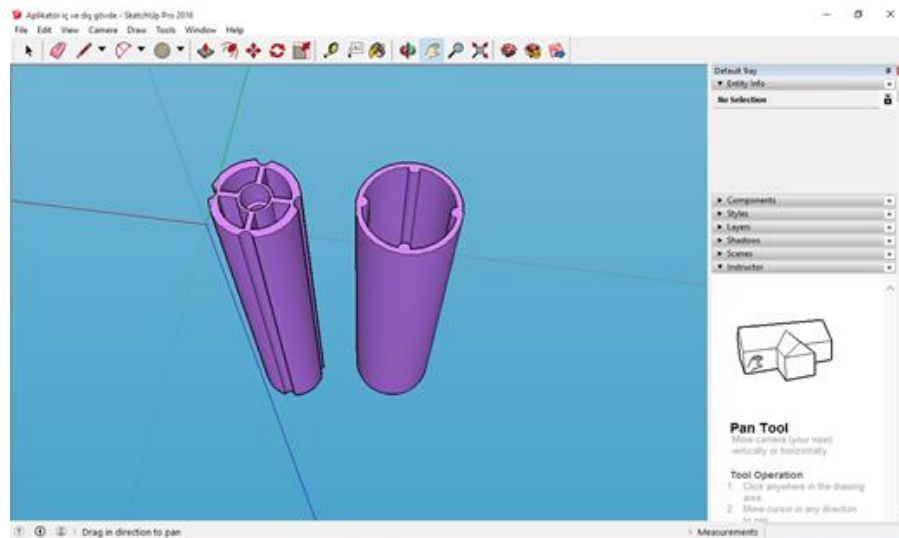
PTW Mephysto Mc² Verisoft yazılım programı (PTW, Freiburg, Germany) TPS'nin hesapladığı iki boyutlu doz dağılımı ile tedavi cihazında ölçülen gerçek doz dağılımının gama-indeks analizi yöntemi ile karşılaştırılmasında kullanılmakta olan yazılımsal bir programdır (Şekil 3.13). Yazılım iki boyutlu doz haritasının karşılaştırılmasına ek olarak ilgili bölgede ölçülen nokta doz değerinin analiz edilebilmesine olanak sağlamaktadır.



Şekil 3.13. PTW Mephysto Mc² Verisoft yazılım programı örneği

3.1.16. SketchUp Çizim Programı

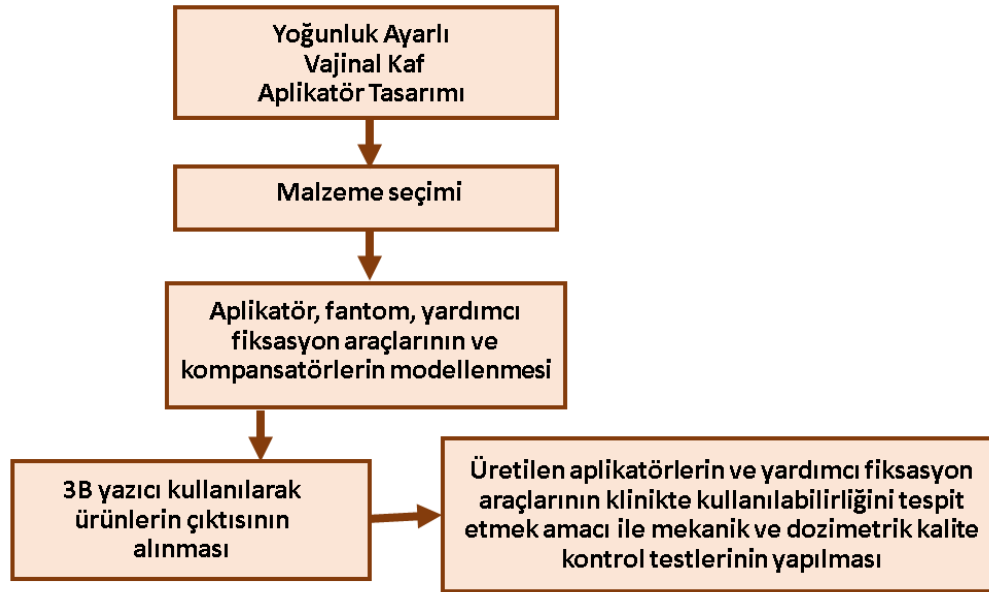
SketchUp çizim programı (Trimble Navigation Ltd., Boulder, CO) mimari, mühendislik, film ve video oyun tasarımı gibi 3B modelleme gerektiren bir çok alanda kullanılmaktadır. SketchUp yazılımı kullanılması kolay ve kullanıcılar tarafından geliştirilmiş olan projeleri ve 3B modelleme örneklerini paylaşabilecekleri “3D Warehouse” adı verilen bir depolama ortamı da sunmaktadır. SketchUp programına ait arayüz Şekil 3.14’de görülmektedir.



Şekil 3.14. SketchUp çizim programında aplikatörümüzün görüntüsü.

3.2.Yöntem

Çalışmamız kapsamında yapılan ölçümler Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda kullanılmakta olan Varian marka GammaMed Plus iX HDR BRT cihazında gerçekleştirilmiştir. Aplikatör tasarımına ait iş-akış şeması Şekil 3.15'de gösterilmektedir.



Şekil 3.15. İş-akış şeması.

Mekanik ve dozimetrik kalite kontrol testlerinde film dozimetre, “2D-Array” iyon odası sistemi, 0,6 cc ve 0,125 cc hacimli iyon odaları kullanılmıştır. Tedavi planlama simülasyonu işlemlerinde ise Varian BrachyVision TPS’den yararlanılarak tedavi planları yapılmıştır.

Uygun özelliklere sahip aplikatörün modellenebilmesi ve aynı zamanda klinikte kullanılabilirliğinin test edilebilmesi amacı ile 3 ana başlık altında incelemeler yapılmıştır. Bunlar;

- i.) Tasarlanan ürünler için malzeme seçimi
- ii.) Aplikatör, fantom, yardımcı fiksasyon araçlarının ve kompansatuarların modellenmesi ve çıktılarının alınması
- iii.) Kalite kontrol testlerinin yapılması

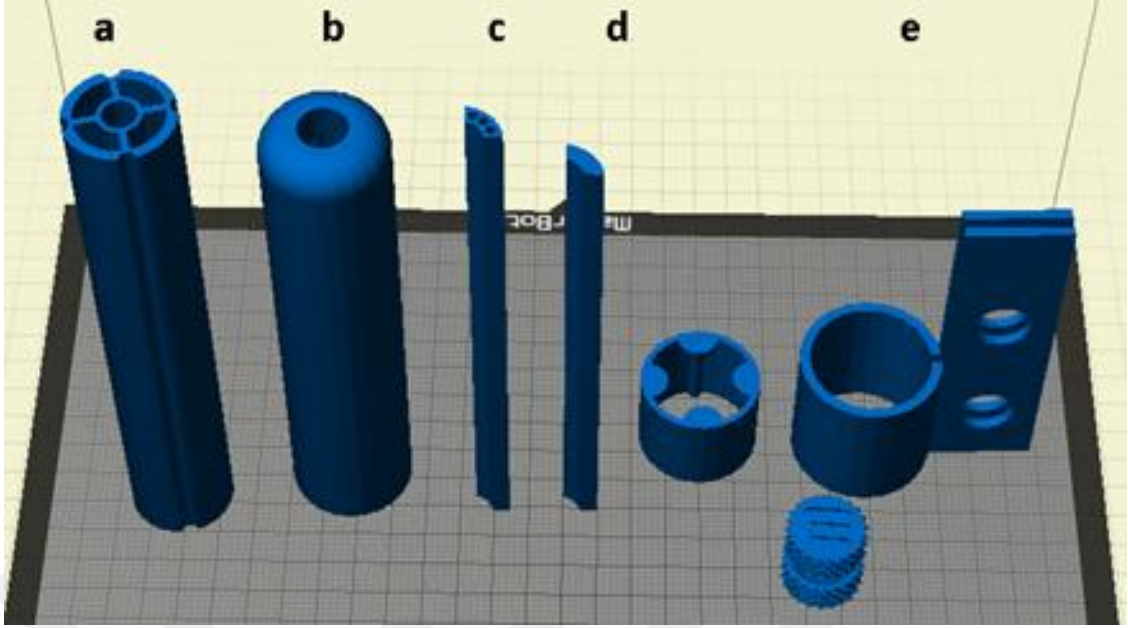
3.2.1. Malzeme Seçimi

Aplikatör, fantom ve fiksasyon araçlarının üretiminde $1,25 \text{ gr/cm}^3$ yoğunluğa sahip olan PLA malzemesi kullanılmıştır. Kalite kontrol aplikatöründe gerekli testlerin yapılması amacı ile kullanılacak kompensatuarlar için ise PLA (yoğunluk: $1,25 \text{ gr/cm}^3$), alüminyum (yoğunluk: $2,5 \text{ gr/cm}^3$), paslanmaz çelik (yoğunluk: $8,0 \text{ gr/cm}^3$) ve serobend (yoğunluk: $9,4 \text{ gr/cm}^3$) olmak üzere 4 farklı yoğunlukta malzeme seçilmiştir.

3.2.2. Ürünlerin Modellenmesi ve Üretimi

Tedavi Aplikatörlerinin ve Yardımcı Fiksasyon Araçlarının Modellenmesi

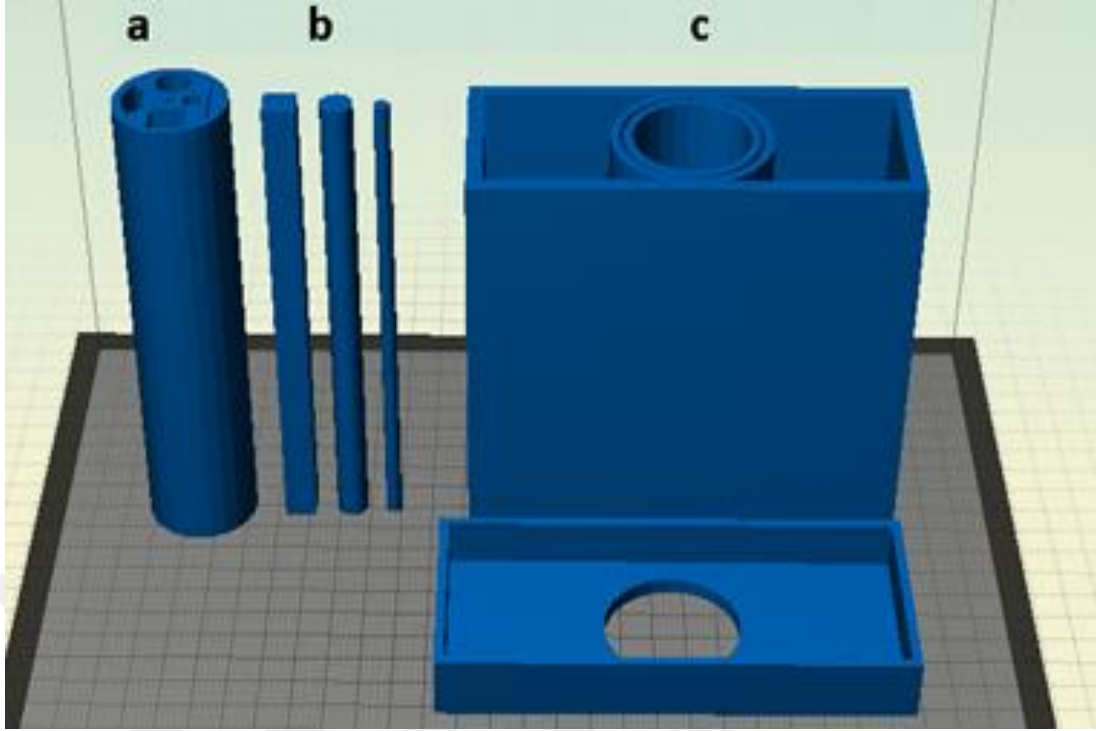
YA-BRT aplikatörüne ve fiksasyon araçlarına ait modelleme örneği Şekil 3.16'da gösterilmiştir. Modelleme SkethUp çizim programında yapılarak gerekli düzenlemelerin yapılması ve dosyanın .stl formatında kaydedilebilmesi için Meshmixer programı kullanılmıştır. YA-BRT aplikatörü 30 ve 35 mm olmak üzere iki farklı çapta modellenmiştir. Aplikatörün dıştan toplam uzunluğu 190 mm'dir. Fiksasyon araçları kliniğimizde kullanmakta olduğumuz BRT masasına uyumlu olacak ve aplikatörün tedavi sırasında immobilizasyonunu sağlayabilecek şekilde tasarlanmıştır.



Şekil 3.16. YA-BRT aplikatöre ait modelleme: a) İç gövde, b) Dış gövde, c) Kaynak transfer kanalları, d) Kompansatuar ve e) Fiksasyon malzemeleri.

Kalite Kontrol Aplikatörü ve Fantomunun Modellenmesi

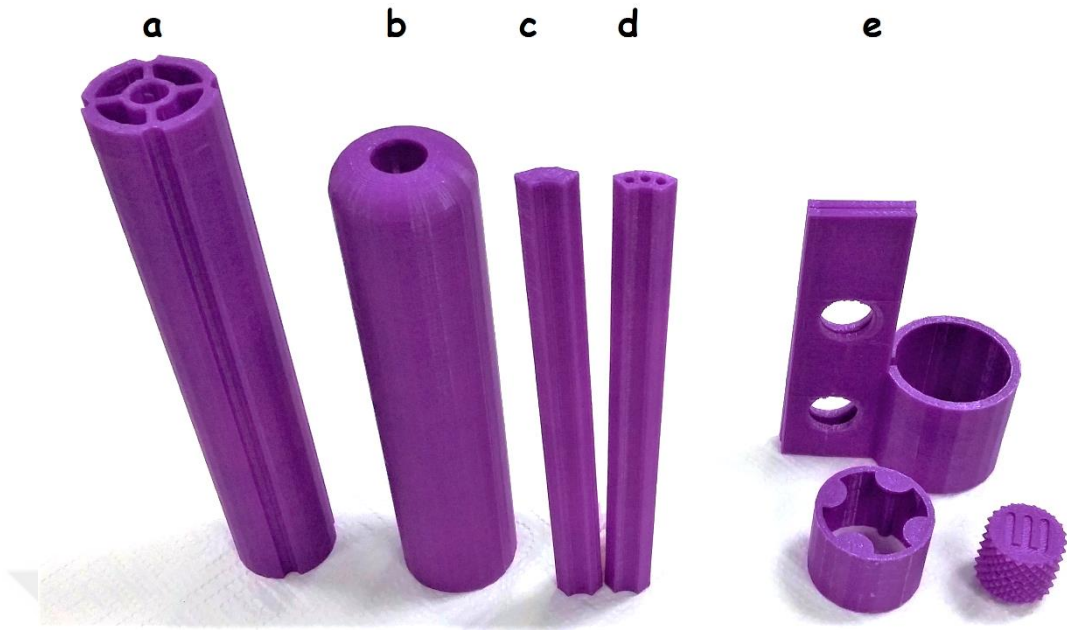
Üretilen aplikatörlere ait kalite kontrol testlerinin yapılabilmesi ve farklı kompansatuar malzemelerin dozimetrik özelliklerinin incelenebilmesi amacı ile kalite kontrol aplikatörü ve fantomu üretilmiştir (Şekil 3.17).



Şekil 3.17. Kalite kontrol malzemelerine ait modelleme: a) Kalite kontrol aplikatörü, b) Kompansatuar malzeme, c) Kalite kontrol fantomu.

3B Baskı Teknolojisi ile Ürünlerin Çıktısının Alınması

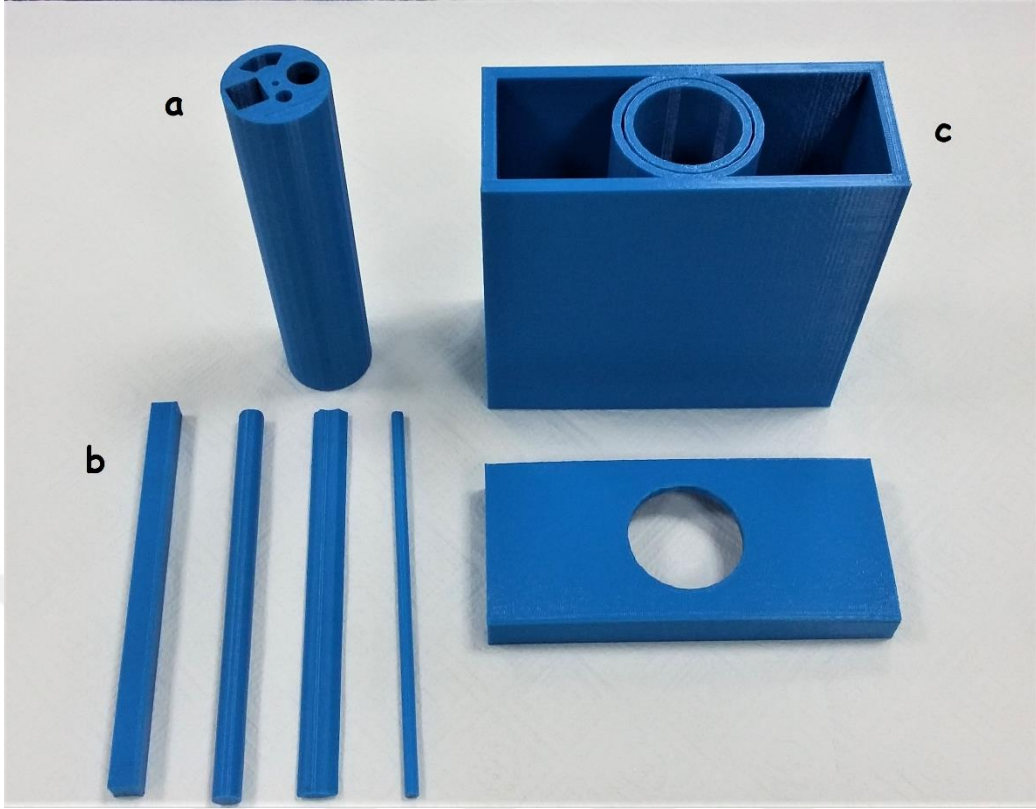
Modellenen ürünlerin çıktısı 'MakerBot Replicatör Z18'' marka 3B yazıcıda PLA filament kullanılarak alınmıştır. Ürünlerin çıktısı alınmadan önce baskı kalitesinin ve hassasiyetinin arttırılabilmesi için 3B yazıcıya ait bazı güncelleme ve kalibrasyon işlemlerinin yapılması gerekmektedir. Baskı ayarlarında 0.2 mm baskı çözünürlüğü, %100 doluluk oranı ve 2 katmanlı destek materyali kullanımı seçilerek ürünlerin çıktısı alınmıştır. Modellenen prototip ürünlere ait çıktılar Şekil 3.18-21'de gösterilmiştir.



Şekil 3.18. YA-BRT aplikatörünün prototipi: a) İç gövde, b) Dış gövde, c)Kompansatuar örneği, d) Kaynak transfer kanalları ve e) Fiksasyon malzemeleri.



Şekil 3.19. YA-BRT aplikörleri (solda:35 mm çaplı, sağda:30 mm çaplı) ve fiksasyon araçları.



Şekil 3.20. Kalite kontrol malzemelerine ait çıktılar: a) Kalite kontrol aplikatörü, b) PLA kompensatuar malzeme, c) Kalite kontrol fantomu.



Şekil 3.21. Kalite kontrol testlerinin yapılması amacı ile tasarlanan fantom düzeneği.

3.2.3. Kalite Kontrol Testlerinin Yapılması

Mekanik Kalite Kontrol Testleri

Üretilen aplikatörlere ait mekanik kalite kontrol testleri üç aşamada gerçekleştirilmiştir. Bunlar;

i.) Kaynak-Pozisyon Doğruluğu: Kalite kontrol testlerinin ilk aşamasında aplikatöre ait transfer kanalları içerisine 5 French (Fr) kalınlığındaki kateterler yerleştirilerek EDR2 film dozimetre ile kaynak-pozisyon doğruluğu testi yapılmıştır. Kaynak-pozisyon doğruluğu testi için tolerans değeri: < 2 mm'dir

ii.) Lineerite: Lineerite testi için iki farklı aşamada 0,125 cc'lik iyon odası kullanılarak ölçümler alınmıştır. Birinci aşamada, kaynak 30 ve 35 mm çaplı YA-BRT aplikatörü içerisinde belirli bir pozisyona gönderilerek 5, 6, 10, 15, 25 ve 35 sn olmak üzere 6 farklı sürede ışınlamalar gerçekleştirilmiştir. İkinci aşamada ise kalite kontrol aplikatörü içerisine PLA, alüminyum, paslanmaz çelik, serobend kompensatuar malzemeleri yerleştirilerek benzer ölçümler farklı yoğunluklardaki malzemeler için tekrarlanmıştır. Analiz aşamasında her bir süre için Formül 3.1-2'de gösterilen eşitlikler kullanılarak net okuma ve 1 sn'lik net okuma değerleri elde edilmiştir. Sonrasında ise bulunan değerler referans süredeki (10 sn) değere oranlarak üretilen aplikatör sistemi ve farklı yoğunluklardaki malzemeler için cihazın lineeritesi kontrol edilmiştir. Lineerite için tolerans değeri: <%2'dir.

$$\text{Net Okuma} = \text{Okuma} - 5n' \text{lik Okuma} \quad (3.1)$$

$$1 \text{ sn'lik Net Okuma} = \text{Net} / \text{Net Zaman} \quad (3.2)$$

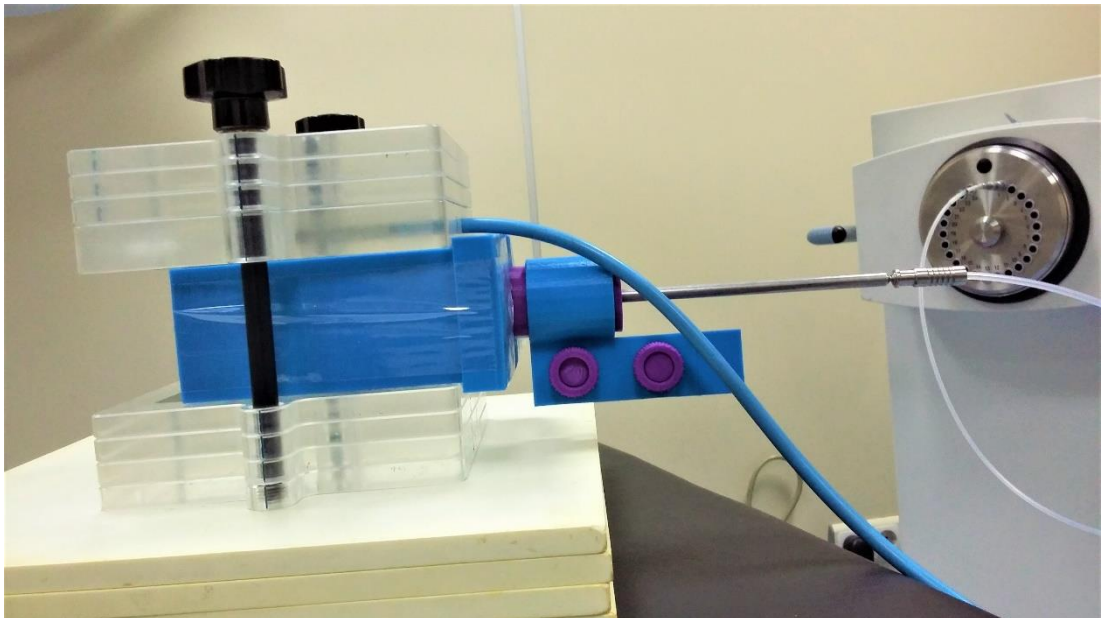
iii.) Tekrarlanabilirlik: Tasarlanan aplikatörler için 0,1, 0,5 ve 1 cm olmak üzere 3 farklı adım mesafesinde planlamalar yapılmıştır. Yapılan planlamalar ard arda üç defa ışınlanarak "2D-Array" sistemi ile ölçümler alınmıştır. Farklı adım mesafeleri için yapılan tedavi planlarının tekrarlanabilirliği gama analizi yöntemi ile kontrol edilmiştir. Birinci ışınlama referans alınarak diğer ışınlamalar ilk ışınlama ile karşılaştırılmıştır. Tekrarlanabilirlik için tolerans değeri: 1 mm uyum mesafesi (UM) ve

%1 doz farkı (DF) için geçen nokta sayısının % 95'in üzerinde olması hedeflenmiştir.

Dozimetrik Kalite Kontrol Testleri

i.) Homojen Ortamda Alınan Ölçümler

Dozimetrik ölçümlerin ilk aşamasında YA-BRT aplikatörleri tasarlanan kalite kontrol fantomu içerisine yerleştirilerek akrilik fantom ve "2D-Array" iyon odası sistemi ile 120 kVp tüp voltajı, 350 mA akım değeri ve 2 mm kesit aralıklarında BT çekimi yapılmıştır. BT görüntüleri DICOM bağlantısı aracılığı ile BrachyVision TPS'e aktarılmıştır. Tasarlanan her bir aplikatör için homojen ortamda merkezi kanallı ve çok kanallı olmak üzere iki farklı tedavi planlaması yapılarak tedavi cihazında ışınlanmıştır. Nokta doz ölçümüne ait "set-up" düzeneği Şekil 3.22'de gösterilmiştir. Analiz aşamasında ise her bir planlama için TPS'deki nokta doz değeri ile cihazda ilgili derinlikte ölçülen nokta doz değerleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca nokta doz değerlerine ek olarak TPS'de belirlenen derinlikteki iki boyutlu doz haritası ile tedavi cihazında "2D-Array" iyon odası sistemi ve EBT3 gafkromik filmler ile alınan ölçüm değerleri gama analizi yöntemi ile karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.22. Nokta doz için ölçüm düzeneği.

ii.) Heterojen Ortamda Alınan Ölçümler

Ölçümlerin ikinci aşamasında ise 30 ve 35 mm çaplı aplikatörler içerisine Şekil 3.23’de gösterildiği gibi anterior bölgeye serobend ve kalite kontrol aplikatörü içerisine PLA, hava, alüminyum, paslanmaz çelik ve serobend yerleştirilerek ölçümler alınmıştır. Kliniğimizde kullanmakta olduğumuz TPS, TG-43 formalizmine göre doz hesaplaması yapmaktadır ve heterojenite hesaba katılamamaktadır. Bu nedenle bu aşamadaki tedavi planları homojen ortamda yani ilgili bölgeye PLA yerleştirilerek yapılmıştır. Ancak ölçümlerde belirlenen bölgeye farklı yoğunluklarda malzemeler yerleştirilerek kompensatuar malzemelerinin doz değişimine etkisi “2D-Array” iyon odası sistemi ile ölçülmüştür. Karşılaştırmalarda referans malzeme olarak PLA kullanılmıştır.



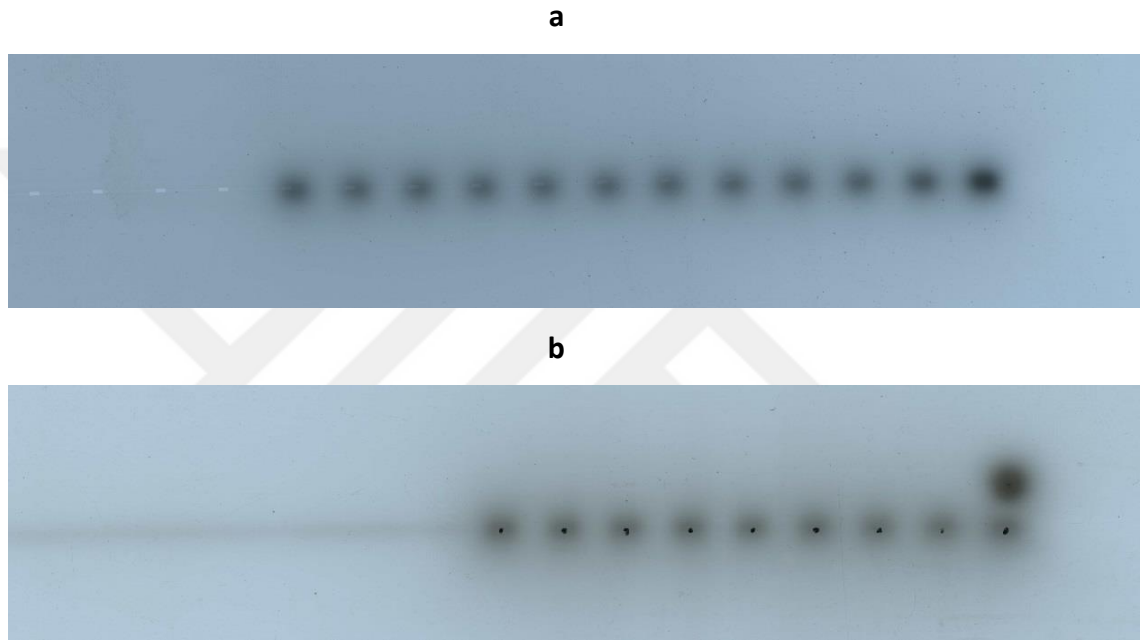
Şekil 3.23. Kalite kontrol aplikatörü (solda) ve YA-BRT aplikatöründe (sağda) kompensatuar malzemelerin yerleşimine ait aksiyal görüntü.

4. BULGULAR

4.1.Mekanik Kalite Kontrol Testleri

4.1.2. Kaynak-Pozisyon Doğruluğu

Cihazın tasarlanan aplikatör sistemi için kaynak pozisyon doğruluğu yapılan ölçümler sonucunda 1 mm'nin altında bulunmuştur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kaynak pozisyon doğruluğu testi: a) 1 cm aralıklı işaretleyici kullanılarak, b) Kateter üzerindeki pozisyon çizgisi referans alınarak.

4.1.2. Lineerite

Üretilen YA-BRT aplikatörleri ve kalite kontrol aplikatöründe farklı malzemeler kullanılarak ölçülen okuma değerleri ve Formül 3.1-2'deki eşitlikler kullanılarak hesaplanan lineerite değerleri Tablo 4.1-7'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Farklı aplikatör tasarımı ve seçilen bütün malzemeler için hesaplanan lineerite değeri %2'den daha küçük bulunmuştur.

Tablo 4.1. 30 mm çaplı aplikatör için lineerite testi.

Işınlama Süresi (sn)	Okuma (pC)*	Net Okuma (pC)	Net Süre (sn)	1 sn'lik Net (pC)	Lineerite
5	84,44	-	0	-	-
6	98,16	13,76	1	13,76	1,0036
10	153,3	68,86	5	13,77	1,0043
15	221,5	137,1	10	13,71	1
25	352,8	274,36	20	13,72	1,0007
35	497	412,56	30	13,75	1,0029

* Tekrarlanan ardışık üç ölçüm için standart sapma değeri $< \pm 0,5$ pC'dur.

Tablo 4.2. 35 mm çaplı aplikatör için lineerite testi.

Işınlama Süresi (sn)	Okuma (pC)*	Net Okuma (pC)	Net Süre (sn)	1 sn'lik Net (pC)	Lineerite
5	82,8	-	0	-	-
6	96,48	13,68	1	13,68	1,0118
10	149,6	66,8	5	13,36	0,9881
15	218,0	135,2	10	13,52	1
25	352,8	270,0	20	13,50	0,9985
35	485	402,2	30	13,41	0,9919

* Tekrarlanan ardışık üç ölçüm için standart sapma değeri $< \pm 0,5$ pC'dur.

Tablo 4.3. Kalite kontrol aplikatöründe PLA malzeme için lineerite testi.

Işınlama Süresi (sn)	Okuma (pC)*	Net Okuma (pC)	Net Süre (sn)	1 sn'lik Net (pC)	Lineerite
5	75,81	-	0	-	-
6	87,92	12,11	1	12,11	1,0041
10	136,7	60,89	5	12,18	1,0099
15	196,4	120,59	10	12,06	1
25	317,2	241,39	20	12,07	1,0008
35	439,7	363,89	30	12,13	1,0058

* Tekrarlanan ardışık üç ölçüm için standart sapma değeri $< \pm 0,5$ pC'dur.

Tablo 4.4. Kalite kontrol aplikatöründe hava için lineerite testi.

Işınlama Süresi (sn)	Okuma (pC)*	Net Okuma (pC)	Net Süre (sn)	1 sn'lik Net (pC)	Lineerite
5	79,33	-	0	-	-
6	92,10	13,36	1	12,77	0,9930
10	143,3	63,97	5	12,79	0,9946
15	207,9	128,57	10	12,86	1
25	336,9	257,57	20	12,88	1,0015
35	462,5	383,17	30	12,77	0,9930

* Tekrarlanan ardışık üç ölçüm için standart sapma değeri $< \pm 0,5$ pC'dur.

Tablo 4.5. Kalite kontrol aplikatöründe alüminyum malzeme için lineerite testi.

Işınlama Süresi (sn)	Okuma (pC)*	Net Okuma (pC)	Net Süre (sn)	1 sn'lik Net (pC)	Lineerite
5	67,52	-	0	-	-
6	78,23	10,71	1	10,71	0,9853
10	122,2	54,68	5	10,94	1,0064
15	176,2	108,68	10	10,87	1
25	284,9	217,38	20	10,87	1
35	394,3	326,78	30	10,89	1,0018

* Tekrarlanan ardışık üç ölçüm için standart sapma değeri $< \pm 0,5$ pC'dur.

Tablo 4.6. Kalite kontrol aplikatöründe paslanmaz çelik malzeme için lineerite testi.

Işınlama Süresi (sn)	Okuma (pC)*	Net Okuma (pC)	Net Süre (sn)	1 sn'lik Net (pC)	Lineerite
5	49,14	-	0	-	-
6	56,91	7,77	1	7,77	0,9885
10	88,40	39,26	5	7,85	0,9987
15	127,7	78,56	10	7,86	1
25	206,7	157,56	20	7,88	1,0025
35	285	235,86	30	7,86	1

* Tekrarlanan ardışık üç ölçüm için standart sapma değeri $< \pm 0,5$ pC'dur.

Tablo 4.7. Kalite kontrol aplikatöründe serobend malzeme için lineerite testi.

Işınlama Süresi (sn)	Okuma (pC)*	Net Okuma (pC)	Net Süre (sn)	1 sn'lik Net (pC)	Lineerite
5	17,61	-	0	-	-
6	20,37	2,76	1	2,76	0,9892
10	31,55	13,94	5	2,79	1
15	45,47	27,86	10	2,79	1
25	73,01	55,40	20	2,77	0,9928
35	100,9	83,29	30	2,78	0,9964

*Tekrarlanan ardışık üç ölçüm için standart sapma değeri < +/- 0,5 pC'dur.

4.1.3. Tekrarlanabilirlik

30 ve 35 mm çaplı YA-BRT aplikatörleri kullanılarak 3 farklı adım mesafesinde alınan ölçümlerin tekrarlanabilirliğine ait gama-analizi sonuçları Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Bu aşamada ölçümlerin kendi içerisindeki tekrarlanabilirliği kontrol edildiği için gama analizi kriterleri standart yaklaşımlara kıyasla daha düşük tutularak (1 mm DMU ve %1 DF) karşılaştırmalar yapılmıştır. Ölçüm sonuçları analiz edildiğinde yapılan 12 karşılaştımanın 11'inde gama analizi sonucu %99'un üzerinde bulunurken diğer bir karşılaştırmada ise %97.7 olarak bulunmuştur. Analiz sonuçlarının tamamı tolerans değer olan %95'in üzerindedir.

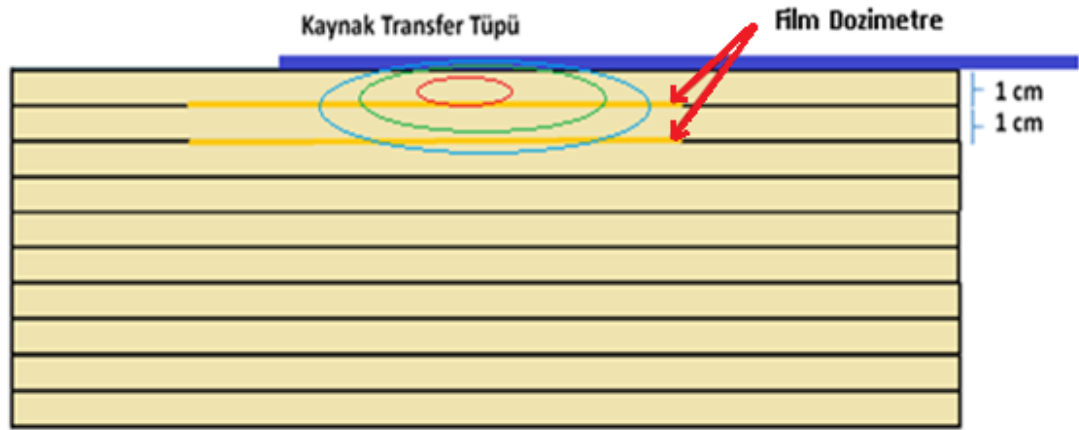
Tablo 4.8. Farklı adım mesafeleri için tekrarlanabilirlik.

Adım Mesafesi	30 mm çaplı aplikatör		35 mm çaplı aplikatör	
	1. ve 2. ışınlama	1. ve 3. ışınlama	1. ve 2. ışınlama	1. ve 3. ışınlama
0.1 cm	% 99,1	%97,7	%100.0	%99,7
0.5 cm	%100.0	%100.0	%100.0	%99,2
1.0 cm	%100.0	%100.0	%100.0	%99,7

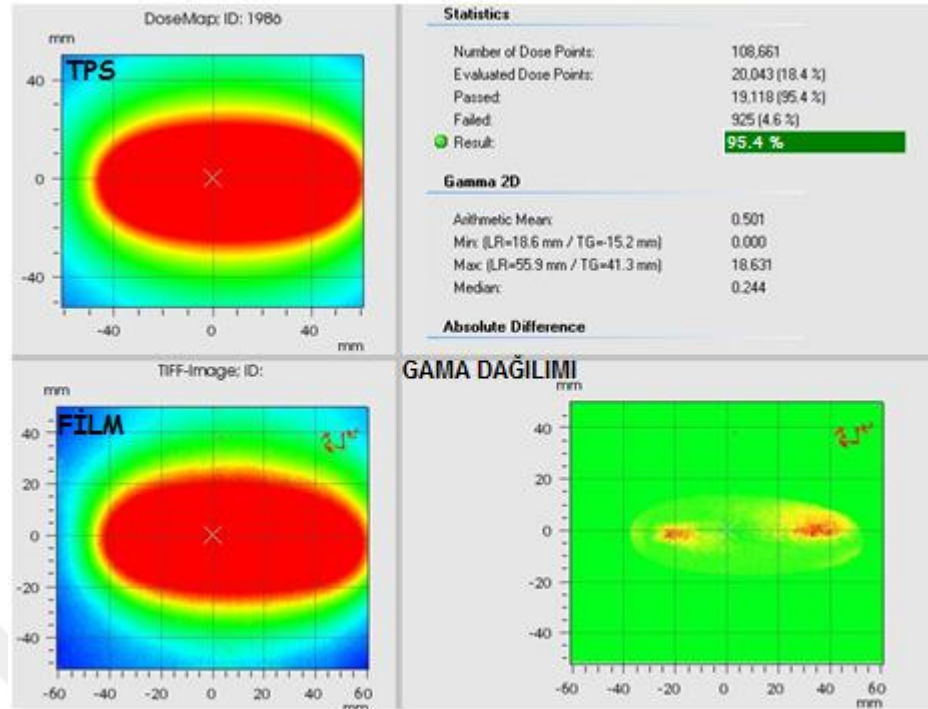
* Gama-analizi kriteri: 1mm DMU ve %1 DF

4.2. Dozimetrik Kalite Kontrol Testleri

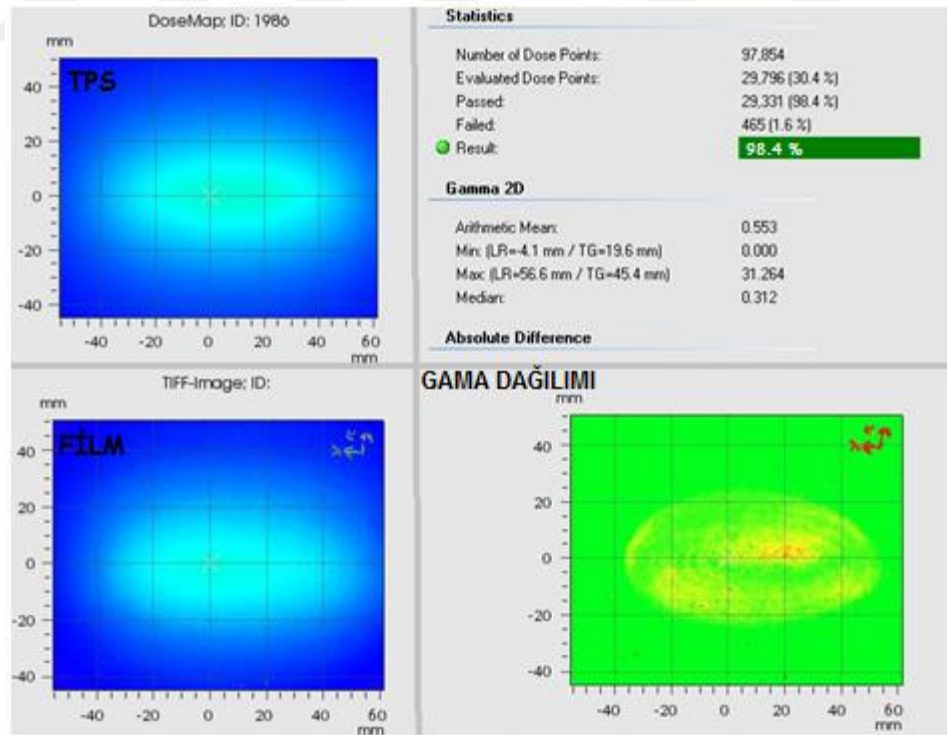
Üretilen YA-BRT aplikatörleri için dozimetrik kalite kontrol testlerine başlamadan önce aplikatörlerin kullanımından bağımsız olarak homojen ortamda TG-43 formalizmine göre TPS’de hesaplanan doz değerleri ile ölçüm sonuçlarının tutarlılığı tekrardan kontrol edilmiştir. Bu aşamada Şekil 4.2’de gösterildiği gibi RW3 fantom üzerine sadece transfer tüpü yerleştirilerek tedavi planlaması yapılmıştır. Sonrasında ise 1 ve 2 cm derinlikte EBT3 film ile ölçümler alınarak ölçüm sonuçları TPS’den elde edilen doz dağılımı ile karşılaştırılmıştır ve gama analizi kriteri olarak 3mm DMU ve %3 DF kriterleri kullanılmıştır. Ölçüm sonuçları belirtilen kriterler kullanılarak değerlendirildiğinde her iki derinlik için de geçen nokta sayısının %95’in üzerinde olduğu görülmektedir (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4). Ayrıca 2B gama analizi sonuçlarına ek olarak Şekil 4.5’te yer alan su fantomu modellenerek 3B yazıcıdan çıktısı alınmıştır ve üzerinde tedavi planlaması yapılarak 10 cm mesafede 0.6 cc ve 0.125 cc silindir tipi iyon odası ile nokta doz ölçümü gerçekleştirilmiştir. Ölçüm değerlerinin TPS verileri ile %3 içerisinde uyumlu olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.2. RW3 fantomda yapılan tedavi planlama ve ölçüm koşulları.



Şekil 4.3. RW3 fantomda 1 cm derinlikte alınan ölçüm değerlerinin TPS verileri ile karşılaştırması.



Şekil 4.4. RW3 fantomda 2 cm derinlikte alınan ölçüm değerlerinin TPS verileri ile karşılaştırması.



Şekil 4.5. Nokta doz ölçümü için modellenen fantom ve ölçüm düzeneği.

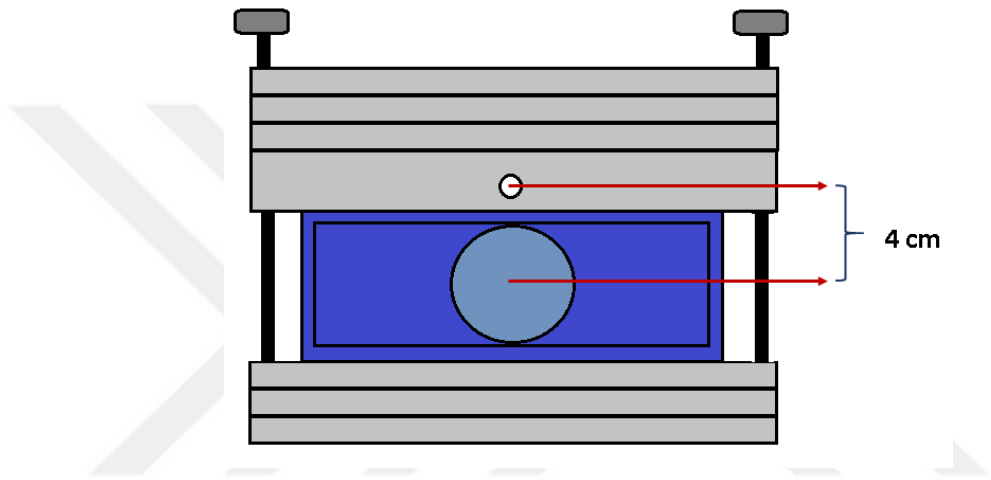
Üretilen YA-BRT aplikatörlerine ait dozimetrik kalite kontrol testleri ise homojen ve heterojen ortamda alınan ölçümler olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilir.

4.2.1. Homojen Ortamda Alınan Ölçümler

Nokta Doz Ölçümü

30 ve 35 mm çaplı YA-BRT aplikatörlerine ait dozimetrik kalite kontrol testlerinin ilk aşamasında homojen ortamda Şekil 3.22’de belirtilen ölçüm düzeneği kullanılarak Şekil 4.6’da gösterildiği üzere aplikatör merkezinden 4 cm mesafe uzaklıkta nokta doz ölçümleri alınmıştır. Ölçümlerde 0.125 cc hacimli silindirik iyon odası kullanılmıştır. Ölçüm sonuçları analiz edildiğinde yapılan ölçümlerin TPS’den elde edilen nokta doz değerleri ile %4 içerisinde uyumlu olduğu görülmüştür (Tablo 4.9). Ölçüm sonuçları arasındaki farklılıkların temel nedenleri arasında ilk olarak yüksek doz gradyanına bağlı belirsizlikler gelmektedir. Ölçüm mesafesinde ve kaynak pozisyonlandırmasında mm düzeyindeki sapmalar dahi tedavi planlamasına bağlı olarak %10’un üzerinde doz farklılığı yaratabilmektedir. Ayrıca kullanılan fantomlar

her ne kadar su eşdeğeri malzemelerden üretilmiş olsalarda yoğunluk farkından dolayı su eşdeğeri derinlik mesafesi “water equivalent distance” (WED) fiziksel derinlik değerinden bir miktar farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada ise 4 cm olarak ölçülen fiziksel derinliğin TPS’de ölçülen WED değeri yaklaşık olarak 3.7 cm bulunmuştur. Bu da Tablo 4.9’da gösterildiği üzere TPS’de ilgili derinlikteki (4 cm mesafede) nokta doz değerinin ölçüm yapılan WED değerindeki (yaklaşık 3.7 cm mesafede) nokta dozdan daha düşük hesaplanmasına neden olabilir.



Şekil 4.6. Nokta doz ölçüm mesafesi.

Tablo 4.9. 30 ve 35 mm çaplı aplikatörler için nokta doz ölçümü ve TPS karşılaştırması.

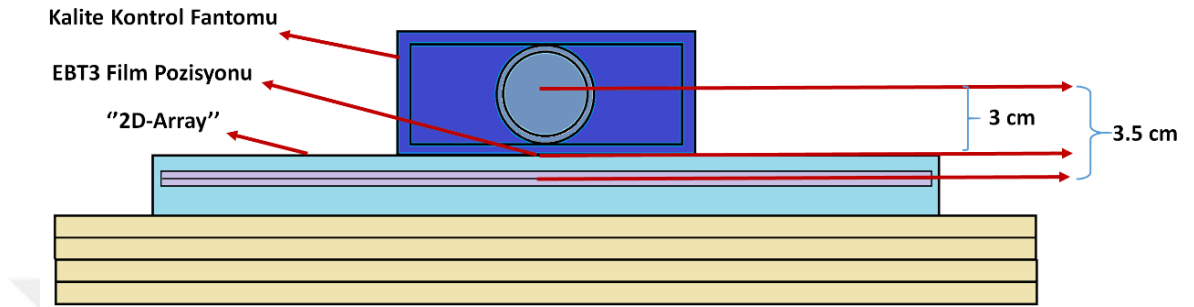
	30 mm çaplı aplikatör		35 mm çaplı aplikatör	
	Merkezi Tek Kanallı	Çok Kanallı	Merkezi Tek Kanallı	Çok Kanallı
TPS (cGy)	208,50	215,10	219,60	220,30
Ölçüm (cGy)*	213,57	223,40	222,37	228,10
% Fark	2,40	3,86	1,26	3,54

*Tekrarlanan ardışık üç ölçüm için standart sapma değeri $< \pm 0,2$ cGy’dir.

2B Doz Ölçümü ve Gama Analizi

Homojen ortamda alınan ölçümlerin ikinci aşamasında ise Şekil 4.7’de gösterildiği gibi sırası ile 3.5 cm ve 3 cm mesafede “2D-Array” iyon odası sistemi ve EBT3 gafkromik film kullanılarak ölçümler alınmıştır. Ölçüm sonuçları ve TPS’de ilgili derinlikte elde edilen doz dağılımları gama analizi yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Gama analizi kriteri olarak 4 farklı DMU ve DF değerleri (3mm DMU/%3 DF, 3mm DMU/%5

DF, 5mm DMU/%3 ve 5mm DMU/%5 DF) üzerinden karşılaştırmalar yapılmıştır. Her iki dozimetrik sistem ile elde edilen sonuçlar Tablo 4.10 ve Tablo 4.11’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Ölçüm sonuçlarının tamamı tolerans değeri olan %90’ın üzerinde bulunmuştur.



Şekil 4.7. 2B doz ölçümü.

Tablo 4.10. Homojen ortamda “2D-Array” iyon odası ile alınan ölçümler ve TPS doz dağılımının gama analizi yöntemi ile karşılaştırması.

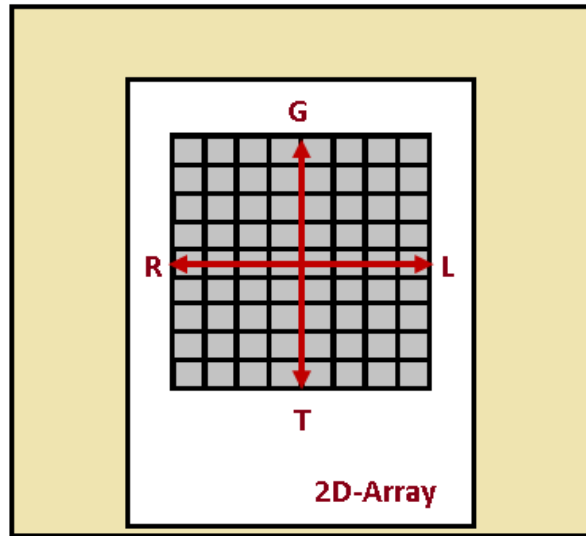
Gama-Analizi Kriterleri	30 mm aplikatör		35 mm aplikatör	
	Merkezi Tek Kanallı	Çok Kanallı	Merkezi Tek Kanallı	Çok Kanallı
3 mm DMU ve %3 DF	% 94,8	%92,5	%95,0	%94,7
3 mm DMU ve %5 DF	%97,4	%98,3	%100,0	%98,2
5 mm DMU ve %3 DF	%100,0	%95,8	%100,0	%100,0
5 mm DMU ve %5 DF	%100,0	%99,2	%100,0	%100,0

Tablo 4.11. Homojen ortamda EBT3 gafkromik film dozimetre ile alınan ölçümler ve TPS doz dağılımının gama analizi yöntemi ile karşılaştırması.

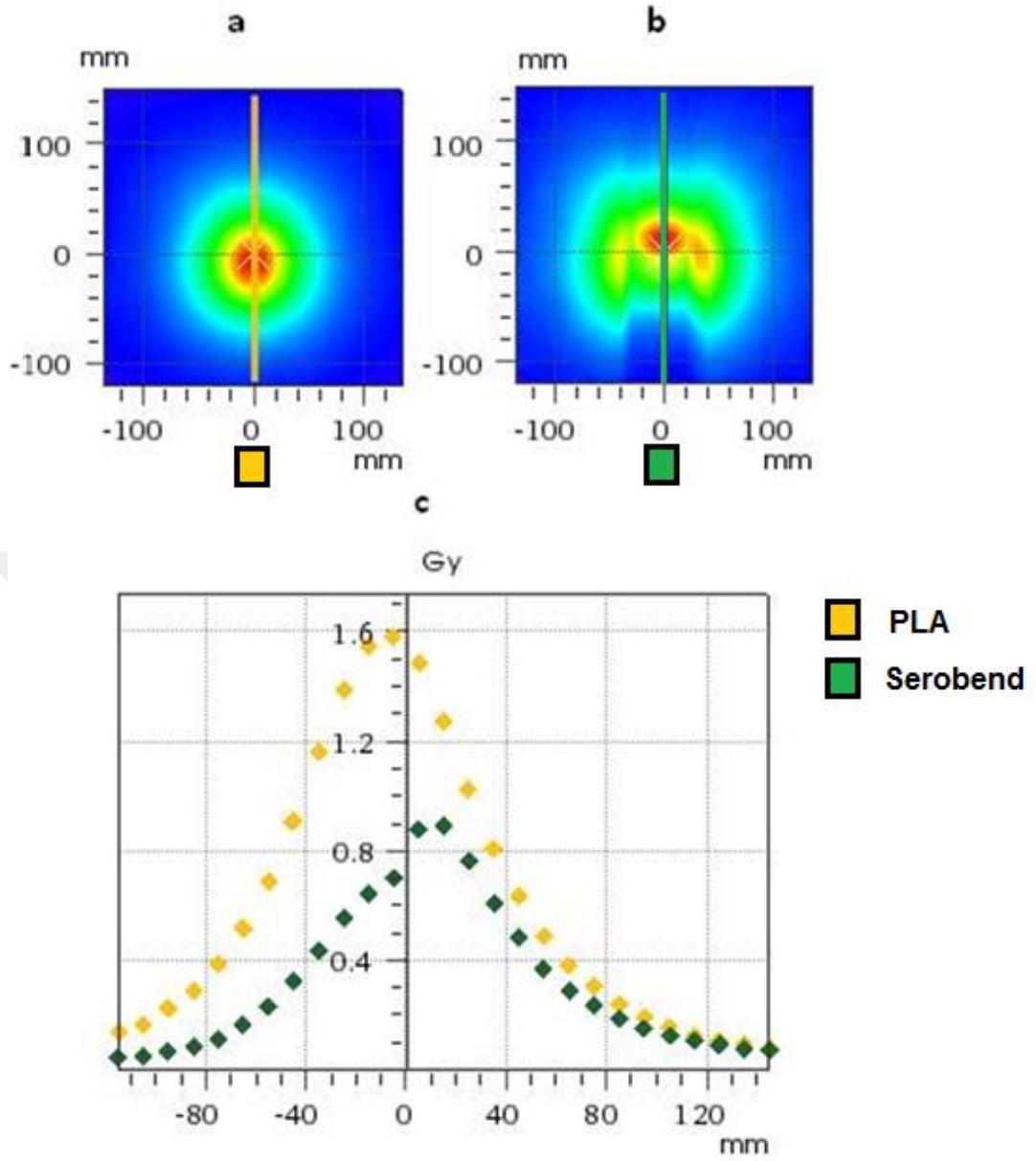
Gama-Analizi Kriterleri	30 mm aplikatör		35 mm aplikatör	
	Merkezi Tek Kanallı	Çok Kanallı	Merkezi Tek Kanallı	Çok Kanallı
3 mm DMU ve %3 DF	% 93,1	%99,3	%92,7	%93,7
3 mm DMU ve %5 DF	%94,3	%99,7	%95,8	%97,1
5 mm DMU ve %3 DF	%94,4	%99,9	%96,3	%95,8
5 mm DMU ve %5 DF	%94,6	%99,9	%97,7	%97,6

4.2.2. Heterojen Ortamda Alınan Ölçümler

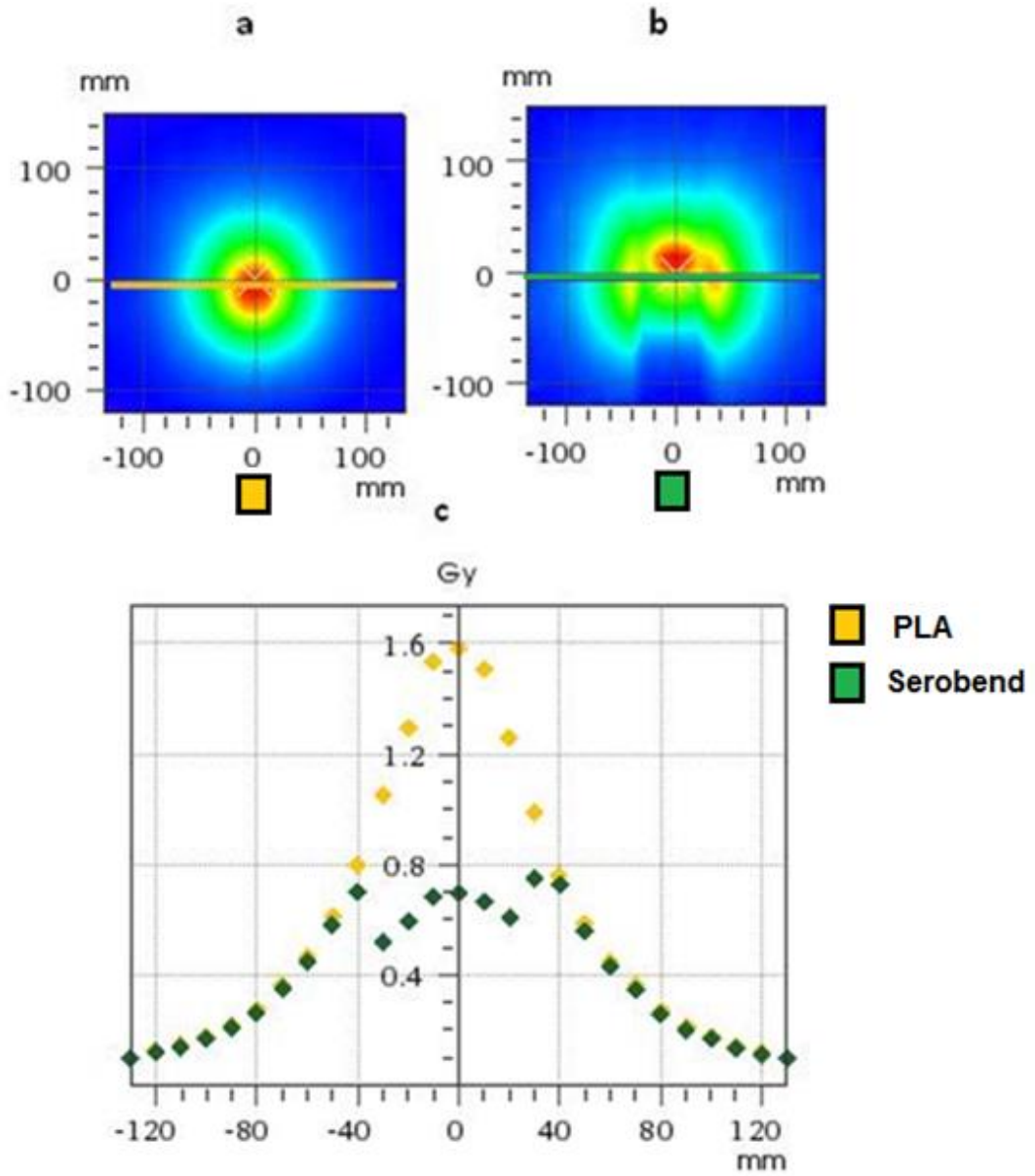
Kliniğimizde kullanmakta olduğumuz TPS'nin TG 43 formalizmine göre hesap yapmasından dolayı heterojenite hesaba katılamamaktadır. Bu nedenle ölçümlerin bu aşamasında farklı yoğunluklara sahip malzemelerin doz dağılımına etkisi referans malzeme olarak belirlenen PLA malzeme ile karşılaştırılmıştır. Verisoft programı aracılığı ile Şekil 4.8'de gösterildiği gibi x ("Left-Right"-LR) ve y ("Gun-Target"-GT) eksenlerinde çizgi doz grafiği çizdirilerek her iki eksen boyunca doz değerindeki farklılıklar kontrol edilmiştir. Karşılaştıma sonuçları analiz edildiğinde 30 ve 35 mm çaplı aplikatörlerde posterior bölgeye yerleştirilen serobend kompensatuar malzemenin x ve y eksenlerinin merkezinde dozu yaklaşık olarak %50 oranında azalttığı görülmektedir (Şekil 4.9-12). Kalite kontrol aplikatöründe ise posterior bölgede kullanılan malzemenin yoğunluğu arttıkça ilgili ekseninde ölçülen doz değerindeki azalma Şekil 4.13-20'de gösterilmektedir.



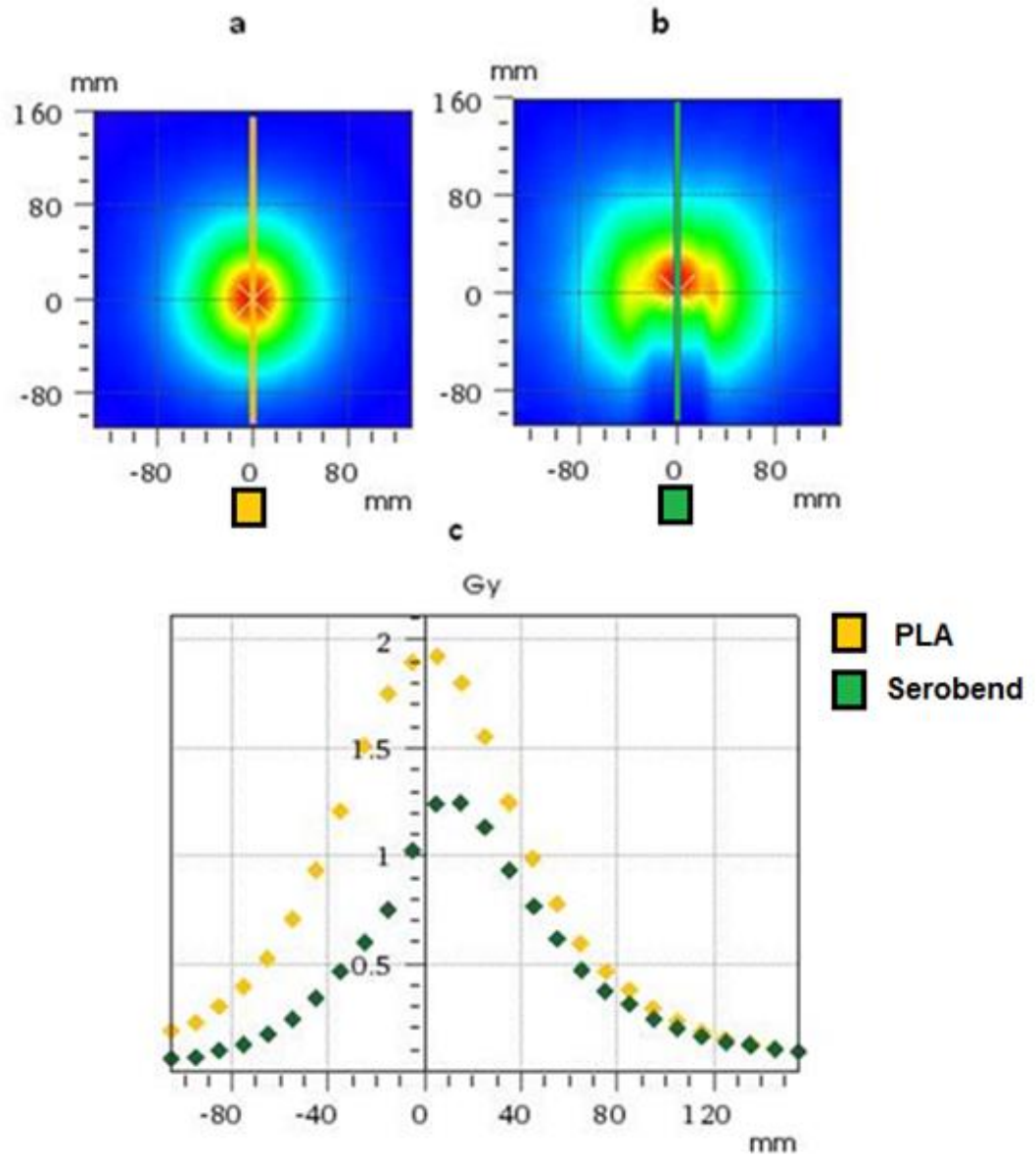
Şekil 4.8. "2D-Array" iyon odası üzerinde GT "Gun-Target" ve LR "Left-Right" yönelimlerinin gösterimi



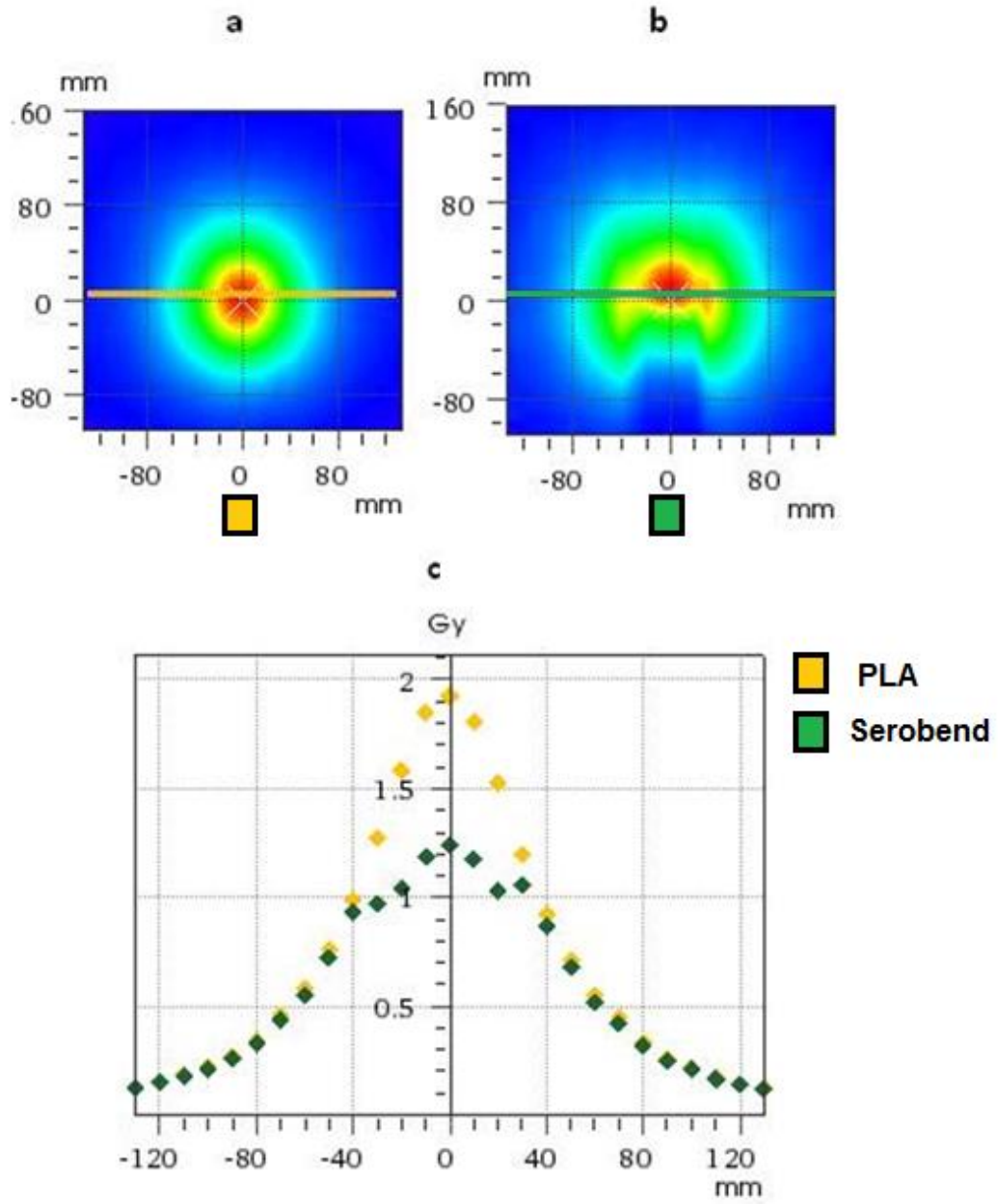
Şekil 4.9. 30 mm çaplı YA-BRT aplikatörü a) PLA, b) Serobend ve c) y eksen (GT) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.



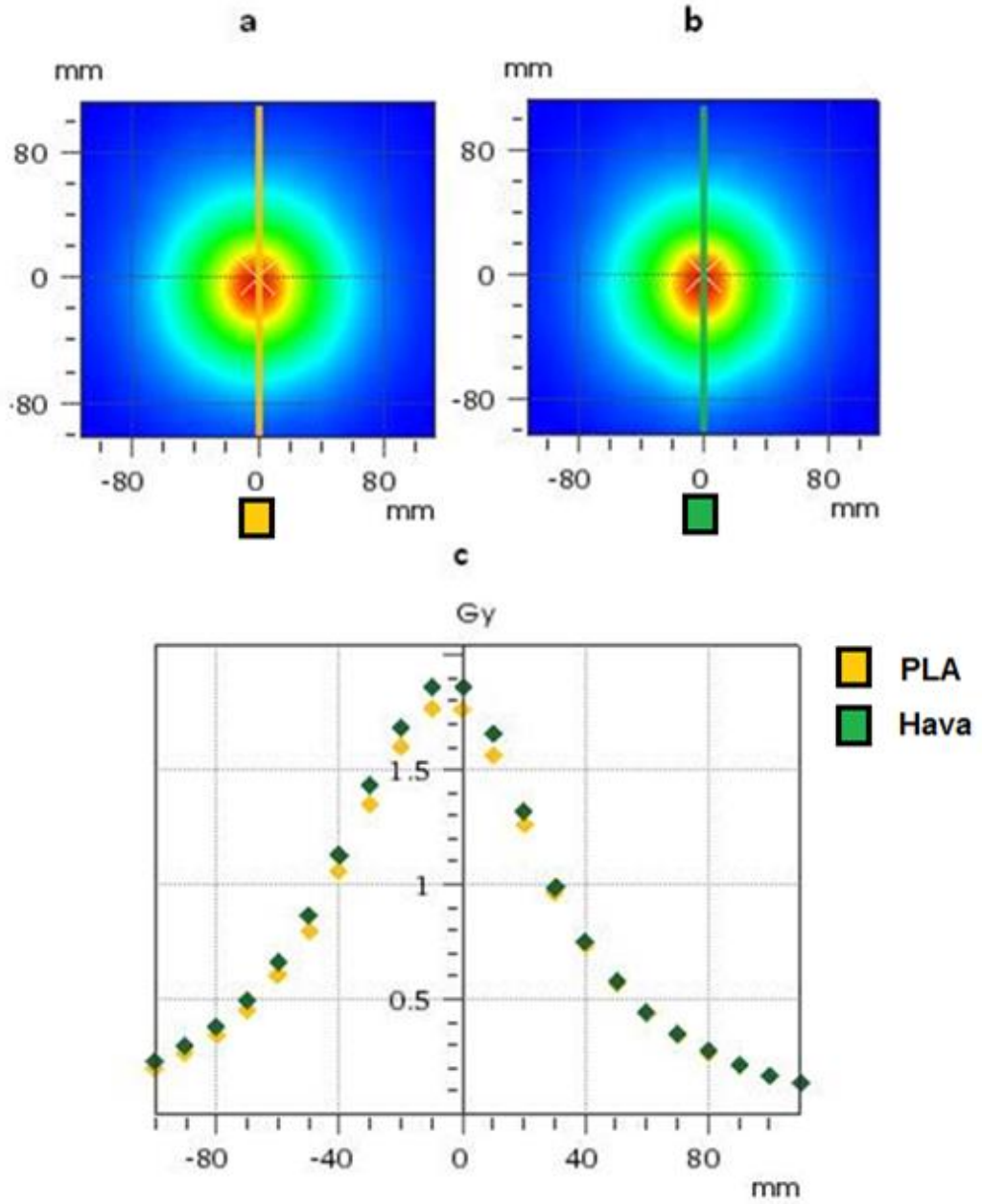
Şekil 4.10. 30 mm çaplı YA-BRT aplikatörü a) PLA, b) Serobend ve c) x eksen (LR) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.



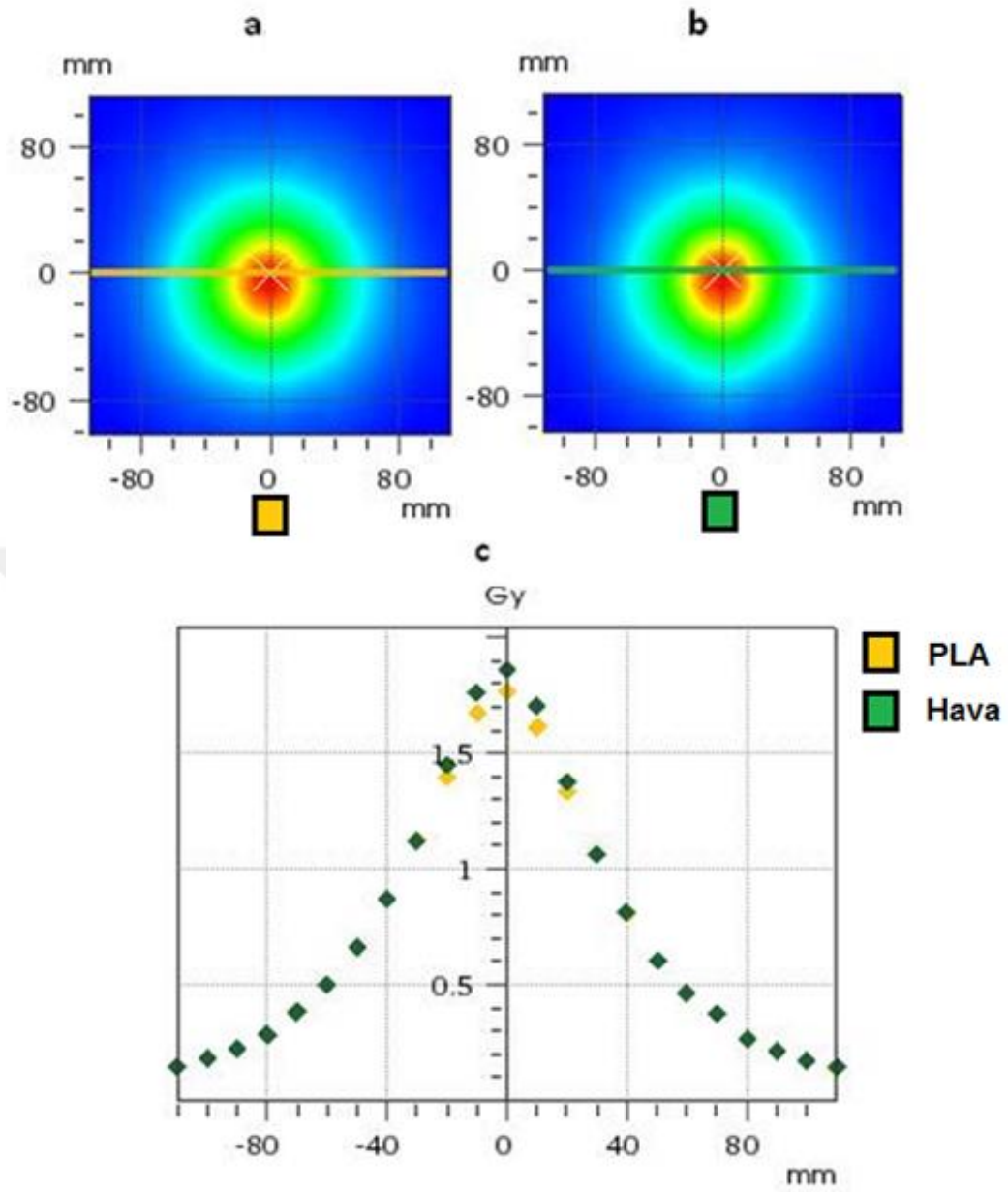
Şekil 4.11. 35 mm çaplı YA-BRT aplikatörü a) PLA, b) Serobend ve c) y eksenini (GT) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.



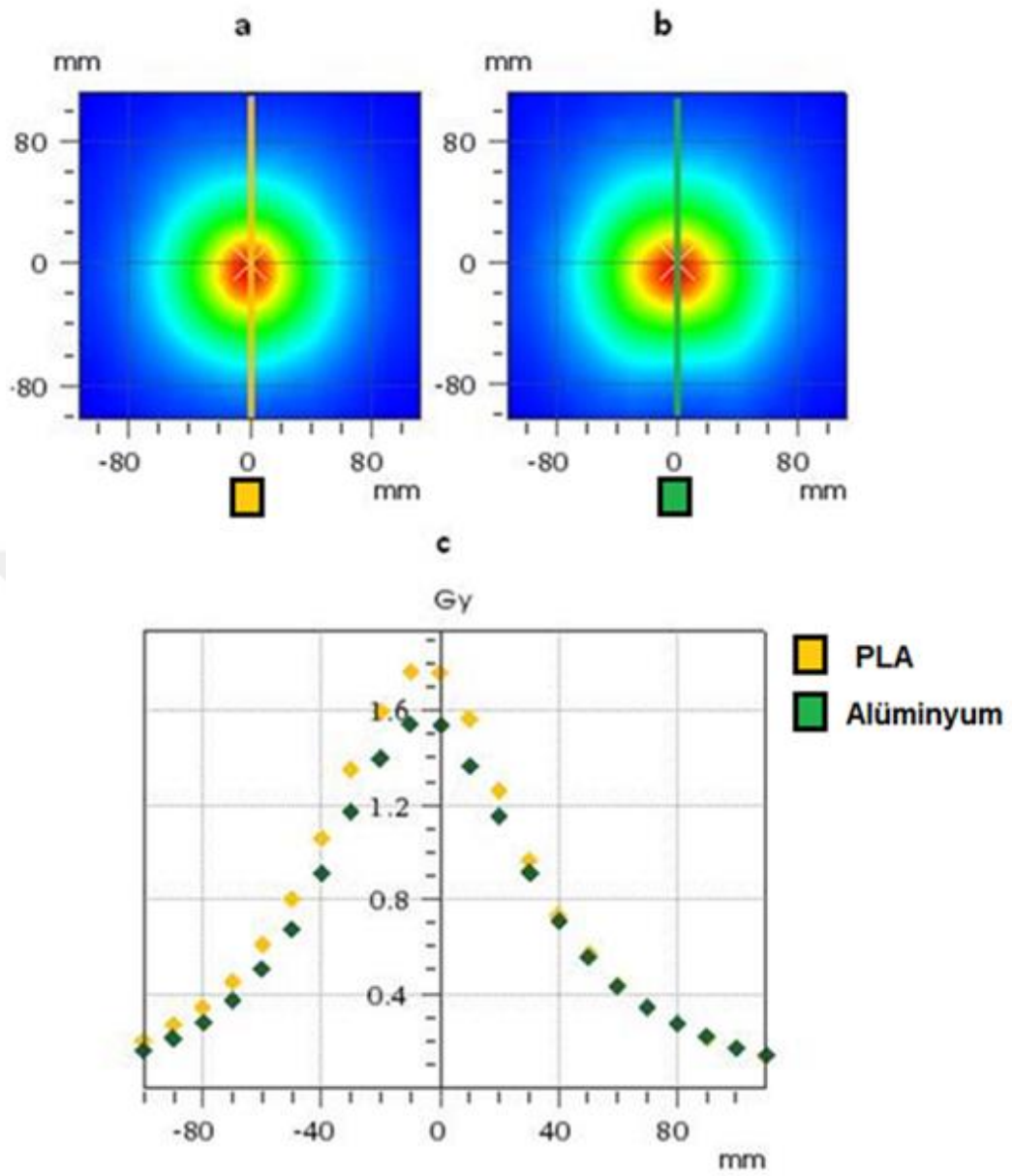
Şekil 4.12. 35 mm çaplı YA-BRT aplikatörü a) PLA, b) Serobend ve c) x eksen (LR) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.



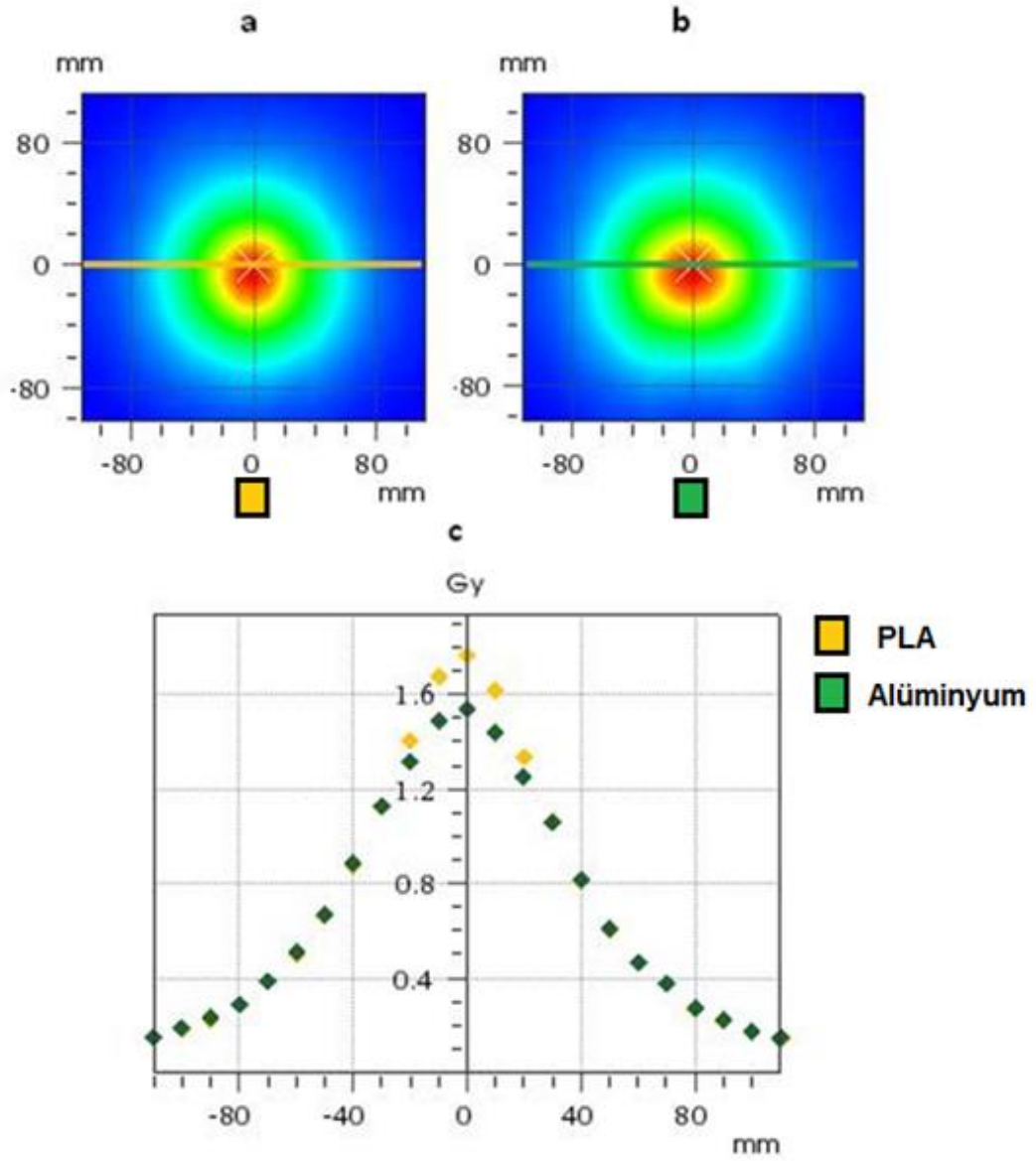
Şekil 4.13. Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Hava ve c) y eksen (GT) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.



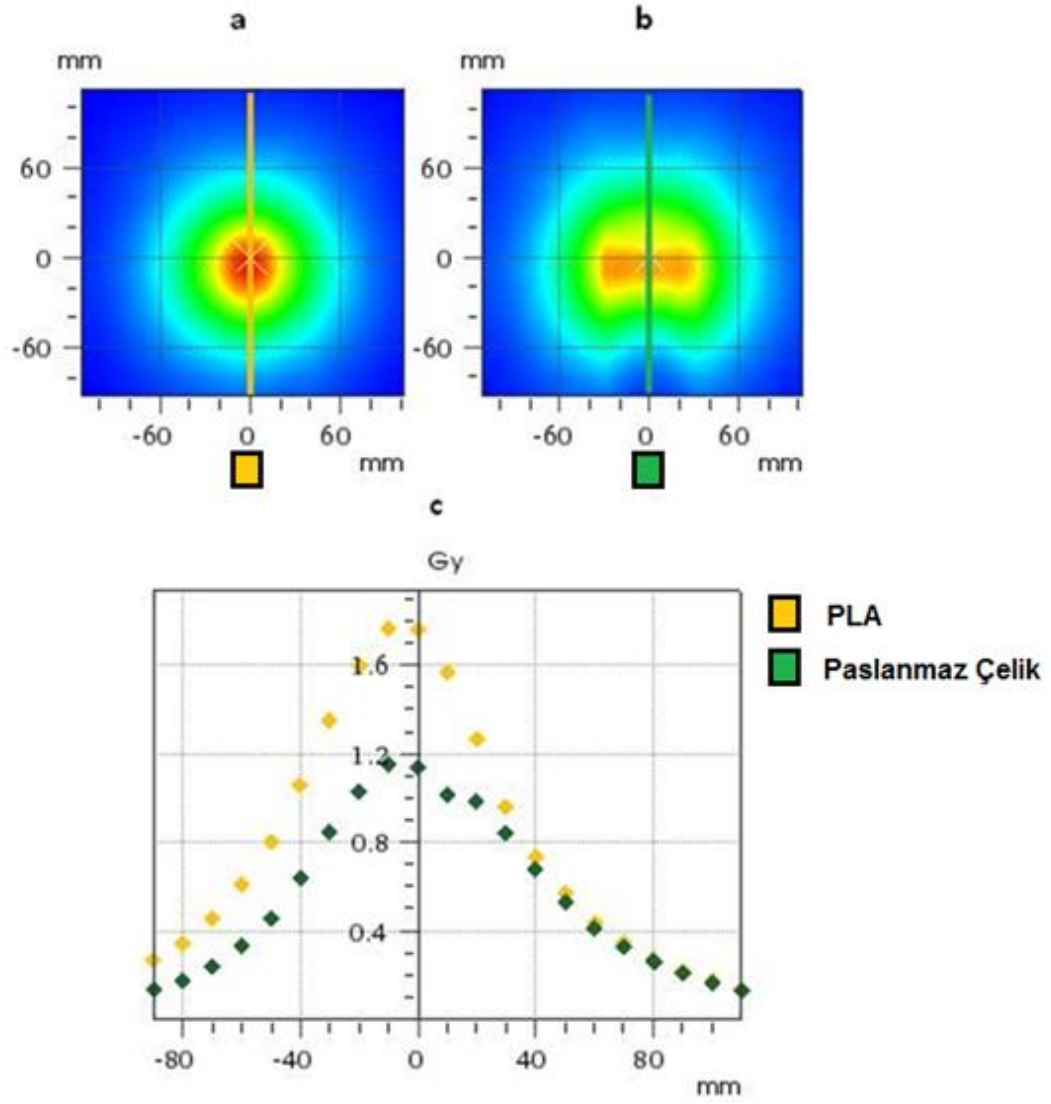
Şekil 4.14. Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Hava ve c) x eksen (LR) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.



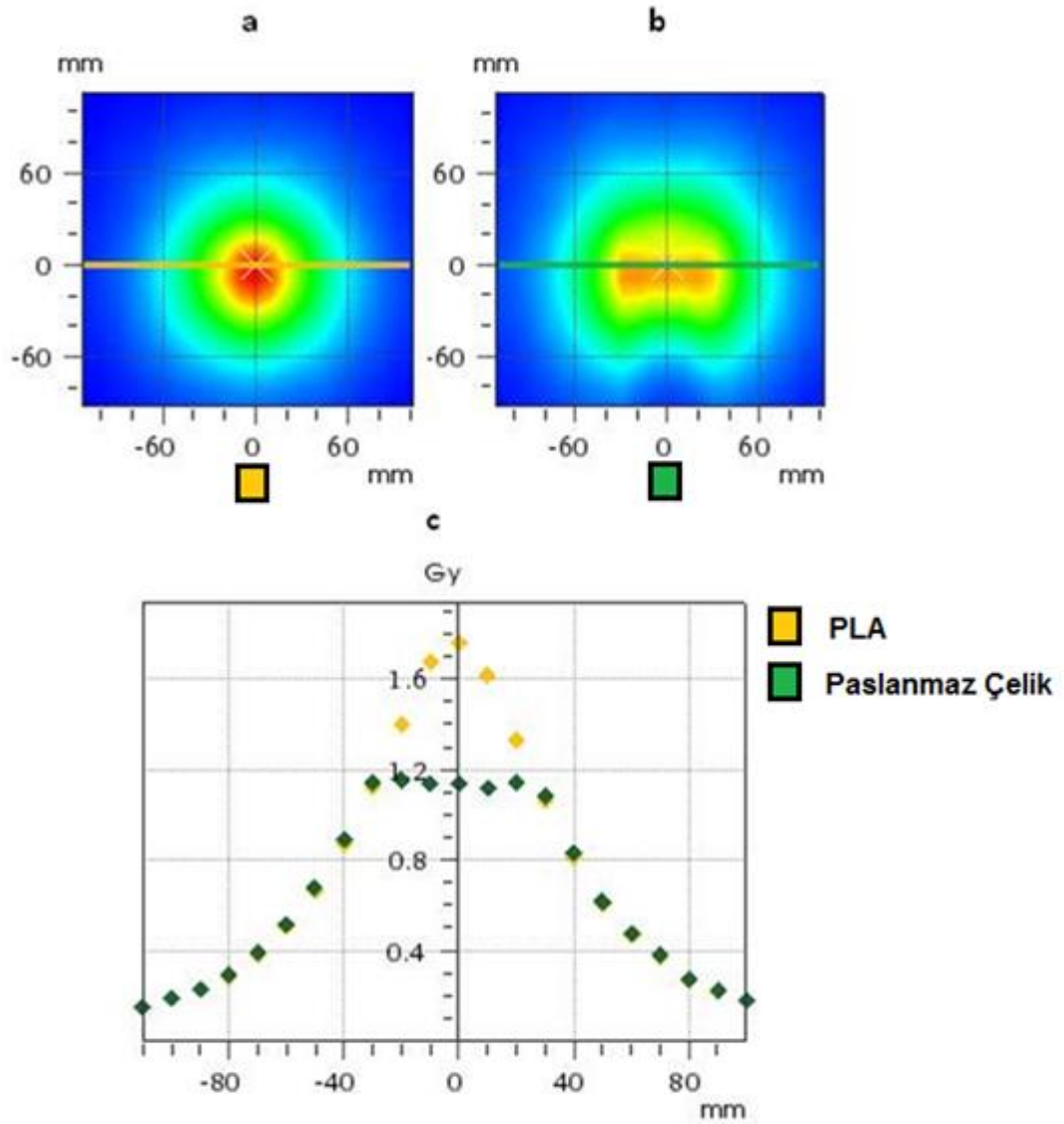
Şekil 4.15. Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Alüminyum ve c) y eksen (GT) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.



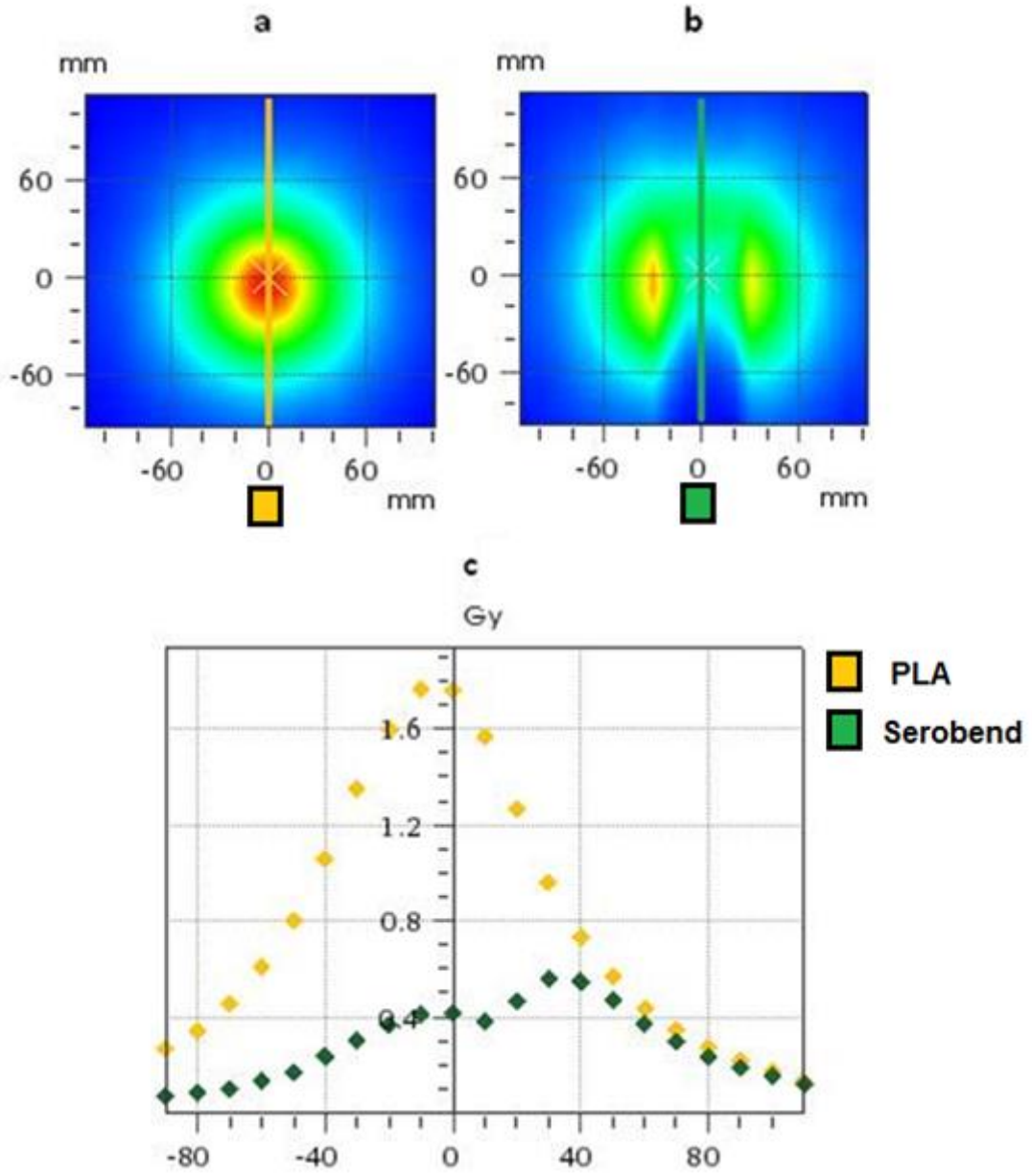
Şekil 4.16. Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Alüminyum ve c) x eksen (LR) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.



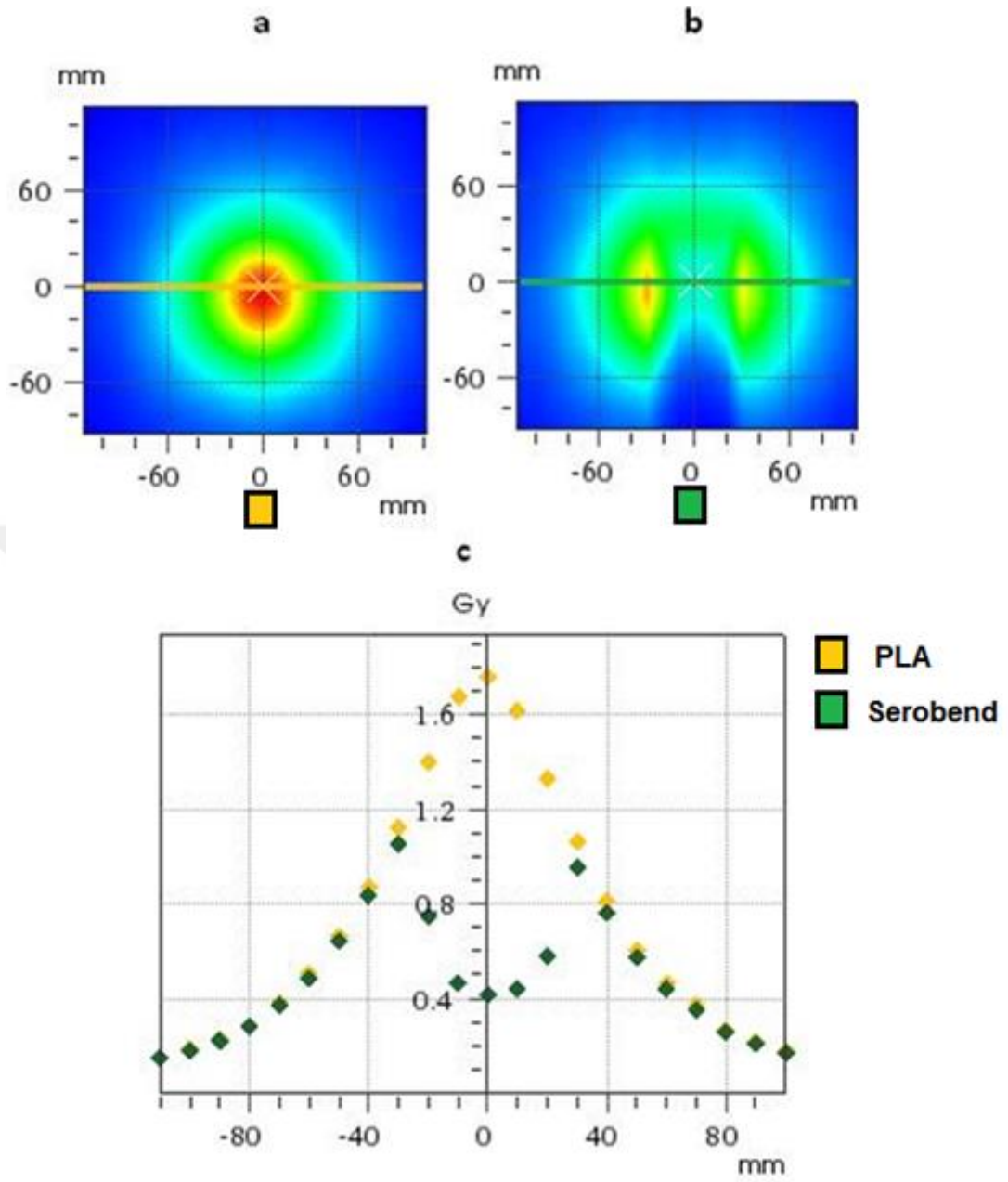
Şekil 4.17. Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Paslanmaz çelik ve c) y eksenini (GT) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.



Şekil 4.18. Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Paslanmaz çelik ve c) x eksen (LR) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.



Şekil 4.19. Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Serobend ve c) y eksen (GT) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.



Şekil 4.20. Kalite kontrol aplikatörü a) PLA, b) Serobend ve c) x eksen (LR) boyunca elde edilen çizgi doz grafiği.

6. TARTIŞMA

Jinekolojik tümörlerin tedavisinde intrakaviter BRT tek başına veya ERT ile birlikte lokal kontrolün sağlanmasında çok önemli bir role sahiptir (1,2,22). BRT'nin tedavi başarısını arttırmadaki en önemli etken ise yüksek doz gradyanına sahip olması nedeni ile çevre dokuların daha iyi korunmasına olanak sağlamasıdır (23, 24).

Günümüzde vajinal kaf BRT uygulamalarında iki boyutlu radyografi görüntüleri üzerinden yapılan tedavi planlamaları yerini 3B tedavi modalitelerine bırakmaktadır. Literatürde konvansiyonel uygulamalarda doz reçetelendirmesinin çoğunlukla aplikatör yüzeyinden 5 mm derinliğe yapılması önerilmektedir (25). Bu nedenle hasta anatomisine ve tümör boyutuna bağlı değişiklikler ihmal edilmektedir. Bu da hedef ve kritik organ dozları açısından çeşitli belirsizlikleri beraberinde getirmektedir. 3B-BRT uygulamalarının klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte konvansiyonel yaklaşımın getirmiş olduğu bu belirsizlikleri ortadan kaldırmaya yönelik farklı çalışmalar yapılmıştır. Kim ve ark.'nın (26) yapmış olduğu çalışmada vajinal kaf ışınlamalarında 3B-BRT uygulamalarının kullanılması durumunda hedef dozundan ödün vermeden rektum ve mesane dozlarının belirgin oranda azaltılabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca Humphrey ve ark.'nın (27) yapmış olduğu çalışmada da uygun boyutta aplikatör seçilmesine rağmen 103 hastanın BT görüntüsü incelendiğinde 38'inde aplikatör yüzeyi ile mukoza arasında aplikasyondan kaynaklı hava boşluklarının oluştuğu ve 11 hastada hava boşluğunun 2 mm'den daha büyük olduğu saptanmıştır. Hava boşluklarının konvansiyonel uygulamalarda göz ardı edilmesinden dolayı hedef hacimin yeterli dozu almayacağı vurgulanmıştır. Benzer şekilde Önal ve ark.'nın (28) yapmış olduğu çalışmada da kendi merkezlerinde silindir aplikatör ile tedavi edilen hastaların %43'ünde hava boşluklarının oluştuğu ve doz reçetelendirmesinin aplikatör yüzeyinden 5 mm derinliğe yapıldığında hastaların %6.3'ünün reçetelendirilen dozu almadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle tedavi planlamalarında 3B olarak hedef hacimin tanımlanması ve referans mesafe yerine hedef hacime doz reçetelendirmesinin yapılması tedavinin doğruluğu açısından büyük önem taşımaktadır.

Gelişen teknoloji ve onkoloji alanındaki ilerlemelere bağlı olarak hastaların sağkalım sürelerini uzatmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir. Artan sağkalım süreleri ile birlikte hastaların tedaviye bağlı yan etkilerinin azaltılabilmesi ve buna bağlı olarak yaşam kalitelerinin yükseltilmesi giderek önem kazanmaktadır. Endometrium ve serviks kanseri gibi jinekolojik tümörlerin tedavisinde RT'den kaynaklı yan etkilerin başında ise rektum ve mesane dozlarına bağlı olarak gözlenen toksisiteler gelmektedir (29, 30). Özellikle de lokal ileri evre hastalıkta BRT ile yüksek tedavi dozlarına çıkılması gerektiği veya tümör yerleşiminin asimetrik ve 5 mm'den daha derin olduğu durumlarda tedaviye bağlı rektum ve mesane toksisitesi kaçınılmaz hale gelmektedir (4, 10). Bu sorunun minimize edilebilmesi amacı ile üretici firmalar tarafından farklı tasarımlara ve markalara sahip çok kanallı aplikatörler kullanıma sunulmuştur. Bu konu ile ilgili olarakta Iftimia ve ark. (4), Demanes ve ark. (8), ve Tanderup ve ark.'nın (9) yapmış olduğu çalışmalarda çok kanallı aplikatörlerin hedef ve kritik organ dozları açısından merkezi tek kanallı aplikatörlere kıyasla dozimetrik olarak üstünlük sağladığı rapor edilmiştir. Ayrıca Iftimia ve ark. (4), Mendez ve ark. (22) ve Shin ve ark. (31) tarafından yapılan çalışmalarda da küçük ve 1 cm derinliğe kadar olan belirli lezyonlarda çok kanallı aplikatörlerin interstisyel BRT yerine kullanılabileceği, fakat tümör boyutunun ve derinliğinin artması ya da ilgili derinlikte doz arttırımının istenmesi durumunda mevcut çok kanallı aplikatörlerin etkinliğini kaybettiği belirtilmiştir. Interstisyel BRT uygulamalarının seçili hasta grubunda büyük avantaj sağlamasına rağmen ameliyathane koşullarında yapılması ve post-op bakım ünitesinin gerekliliği bu yöntemin en büyük dezavantajları arasında yer almaktadır. Bu çalışma kapsamında tasarladığımız YA-BRT aplikatörünün en önemli üstünlüğü farklı uzunluklarda ve yoğunluklardaki kompensatuar malzemelerin hedef ve kritik organ yerleşimine göre aplikatör içerisinde pozisyonlandırılarak aynı tedavi fraksiyonu içerisinde eş zamanlı boost yapabilme ve dozu şekillendirebilme olanağı sağlamasıdır. Bu yönü ile bir cm üzerindeki derinliklerde dahi interstisyel BRT'ye alternatif olabilecek tedavi planları elde edilebilmektedir. Tüm bu avantajlarının yanında prototipi üretilen aplikatörün vajinal kaf ışınlamalarında klinik olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte tedavi kalitesinden ödün vermeden interstisyel

BRT'nin gerektirdiği invaziv işlemin büyük oranda ortadan kaldırılarak uygulama kolaylığının ve hasta konforunun arttırılabileceğini öngörmekteyiz.

Ayrıca aplikatörün 3B baskı teknolojisi kullanılarak çıktısının alınması hem maliyet hem de mevcut teknolojinin kliniğe uyarlanması açısından büyük önem taşımaktadır. 3B yazıcılar literatürde proton terapi uygulamaları için kompensatuar (32, 33), ERT'de bolus (34-38), kalite kontrol fantomu (39-43) ve BRT uygulamalarında çeşitli aplikatörlerin ve yardımcı ekipmanların üretiminde kullanılmıştır (44-51). Zou ve ark. (33) yaptığı çalışmada PLA malzemesinden üretilen kompensatuarların proton terapi uygulamalarında kullanılabileceğini belirtirken, Ju ve ark.'da (32) 3B baskı teknolojisi ve konvansiyonel yöntem kullanılarak üretilen kompensatuarların geometrik ve dozimetrik açıdan benzer özelliklere sahip olduğunu bildirmiştir. ERT uygulamalarında ise Park ve ark. (37) düzensiz vücut konturuna sahip hastalarda 3B baskı teknolojisi kullanılarak hastaya özgü bolusun üretilebileceğini göstermiştir. Bu sayede üretilen bolusların günlük set-up belirsizliği ve istenmeyen hava boşluklarından kaynaklı doz belirsizliklerinin minimize edilerek ticari bolusların yerini alabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca Ehler ve ark.'nın (43) yapmış olduğu çalışmada bolus üretimine ek olarak hastaya özgü kalite kontrol fantomlarının da üretilebileceği belirtilmiştir. Günümüzde proton terapi ve ERT'de olduğu gibi BRT uygulamalarında da 3B baskı teknolojisinin klinikte kullanımı yaygın hale gelmektedir. Harris ve ark. (44) ve Jones ve ark. (45) 3B yazıcı kullanılarak düşük maliyetli ve hastaya özgü mold aplikatörünün üretilebileceğini göstermişlerdir. Cunha ve ark. (46) ile Sethi ve ark. (47) ise mevcut teknolojiyi kullanarak vajinal kaf uygulamaları için silindirik aplikatörler üretmişlerdir. Cunha ve ark. (46) aplikatörlerin üretiminde filament malzemesi olarak yoğunluğu yaklaşık olarak 1.2 gr/cm³ olan PC-ISO kullanmışlar ve yapılan ölçümlerin TPS ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise filament malzemesi olarak 1.25 gr/cm³ yoğunluğa sahip olan PLA kullanılmıştır. Çok kanallı ve tek kanallı tedavi planları yapılarak farklı dozimetrik sistemler ile nokta doz ve iki boyutlu doz dağılımı için ölçümler alınmıştır. Ölçüm sonuçları analiz edildiğinde homojen ortamda alınan ölçümlerin TPS verileri ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Dozimetrik kalite kontrol testlerinin yanında mekanik

testlerde de üretilen sistemin mekanik doğruluğunun tolerans limitlerinin içerisinde olduğu gösterilmiştir. Sethi ve ark.'nın (47) tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise 3B yazıcıdan çıktısı alınan aplikatörler ile tedaviye giren 3 farklı hastaya ait tedavi planları değerlendirilmiştir. Çalışmada ticari olarak sunulan aplikatör boyutlarının getirmiş olduğu sınırlamaların 3B baskı teknolojisi kullanılarak ortadan kaldırılabileceği ve hastaya özgü farklı boyutlarda ve tasarımlarda aplikatörlerin üretebileceği vurgulanmıştır.

3 boyutlu yazıcılarda filament malzemesi olarak yazıcı tipine göre ABS, PLA, naylon, PET, karbonfiber, alimünyum, ahşap gibi farklı malzemelerin kullanımı mümkün olmaktadır. Medikal amaçlı üretimlerde ise kullanım alanına bağlı olarak seçilecek malzemenin yoğunluğu, sterilizasyonu, biyouyumluluğu, toksik olmaması, esnekliği ve dayanıklılığı gibi özellikleri ve baskı hassasiyeti, baskı alanı, doluluk oranı gibi yazıcıya ait baskı özellikleri büyük önem taşımaktadır. BRT'de aplikatör üretiminde ise TG-43 formalizmine göre hesap yapan TPS'ler için malzemenin doku eşdeğeri olması, sterile edilebilmesi, toksik olmaması ve mukavemetinin yüksek olması gerekmektedir. Athanasiou ve ark. (52) ve Rankin ve ark.'nın (53) yapmış oldukları çalışmalarda PLA malzemenin medikal uygulamalar için biyouyumlu ve toksik olmadığını, sterilizasyonunda ise etilen oksit ve gluteraldehit solüsyonun kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bu nedenle kendi çalışmamızda da filament malzemesi olarak PLA kullanımı tercih edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Modellenen aplikatör farklı kanal sayısı seçeneklerinin kullanılabilmesine ve kritik organların yerleşimine göre ilgili bölgeye yüksek yoğunlukta kompensatuar malzemelerinin yerleştirilebilmesine olanak sağlamaktadır. Kullanılacak malzeme seçimi ise yapılacak ön simülasyon planı aşamasında rektum, mesane gibi kritik organların yerleşimi ve doz dağılımına bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bu yönüyle modellenen aplikatör hastaya özgü doz dağılımının şekillendirilebilmesinde ve tedavinin konformalitesinin arttırılmasında avantaj sağlamaktadır.
2. Prototipi üretilen aplikatörün klinikte kullanılması durumunda simetrik ve derinliği 1cm'den küçük olan tümörlerde BRT'den kaynaklı yan etkilerin klinik olarak anlamlı oranda azaltılabilmesi ve gerekli durumlarda doz arttırımının yapılabilmesine olanak sağlanması, ayrıca asimetrik ve derin yerleşimli (>1 cm) tümörlerin tedavisinde de intrakaviter BRT'nin etkinliğinin arttırılarak interstisyel uygulamalara alternatif olarak kullanılabileceği öngörülmektedir. Bu sayede tasarlanan aplikatör sistemi ile tedavi kalitesinden ödün vermeden interstisyel BRT'nin gerektirdiği invaziv işlemin vajinal kaf ışınlamalarında büyük oranda ortadan kaldırılarak uygulama kolaylığının ve hasta konforunun arttırılması hedeflenmektedir.
3. Yapmış olduğumuz detaylı araştırmalar doğrultusunda BRT ünitelerinde kullanılan benzer özelliklere sahip ticari bir aplikatörün bulunmaması ve 3 boyutlu baskı teknolojinin kullanılarak aplikatörlerin üretilmesi hem maliyet hem de mevcut teknolojinin kliniğe uyarlanması açısından büyük önem taşımaktadır.
4. Çalışmanın en önemli dezavantajı ise klinikte kullanmakta olduğumuz BrachyVision TPS'nin TG-43 formalizmine göre hesaplama yapması nedeni ile kompensatuar malzeme kullanılarak yapılan ölçümler TPS verileri ile

karşılaştırılamamıştır. Bu nedenle karşılaştırmalar homojen ortamda alınan ölçümler ile yapılmıştır.

5. Çalışmanın bir sonraki aşamasında ise aplikatörün klinikte kullanımı ile ilgili olarak gerekli onayın alınması ve heterojenite düzeltilmesi yapabilen TPS'nin kliniğimize kazandırılarak prototipi üretilen sistemin klinikte kullanımına ait hasta tabanlı prospektif çalışmaların yapılması hedeflenmektedir.



KAYNAKLAR

1. Horowitz NS, Peters WA, Smith MR, Dresher CW, Atwood M, Mate TP. Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2002;99(2):235-49.
2. Pearcey RG, Petereit DG. Post-operative high dose rate brachytherapy in patients with low to intermediate risk endometrial cancer. *Radiother Oncol.* 2000;56(1):17–22.
3. Yavas G, Yavas C. Jinekolojik tümörlerde brakiterapideki güncel gelişmeler. *Genel Tıp Dergisi.* 2014; 24.3.
4. Iftimia I, Cirino ET, Mower HW, McKee AB. Treatment planning methodology for the Miami Multichannel Applicator following the American Brachytherapy Society recently published guidelines: the Lahey Clinic experience. *J Appl Clin Med Phys.* 2013;14(1):214-227.
5. Kong A, Johnson N, Cornes P, Simera I, Collingwood M, Williams C, ve ark. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003916.
6. Small Jr W, Du Bois A, Bhatnagar S, Reed N, Pignata S, Potter R, et al. Practice patterns of radiotherapy in endometrial cancer among member groups of the gynecologic cancer inter-group. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:395-9.
7. Kemikler G. Post-op Brakiterapide Fizik Özellikler. *Türk. J. Oncol.* 2012;27(Supplement1):50-54.
8. Demanes DJ, Rege S, Rodriques RR, Schutz KL, Altieri GA, Wong T. The use and advantages of a multichannel vaginal cylinder in high-dose-rate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;44:211-9.
9. Tanderup K, Lindegaard JC. Multi-channel intracavitary vaginal brachytherapy using three-dimensional optimization of source geometry. *Radiother. Oncol.* 2004;70:81-5.
10. Beriwal S, Bhatnagar A, Heron DE, Selvaraj R, Mogus R, Kim H, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic malignancies. *Brachytherapy.* 2006;5(4):218–22.

- 11.** Podgorsak EB. Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2005.
- 12.** Aslay I. Brakiterapinin Gelişimi. Turk. J. Oncol. 2017;32(Supp 1):1-6.
- 13.** Devlin PM. Brachytherapy: applications and techniques. Springer Publishing Company;2015.
- 14.** Venselaar J, Baltas D, Meigooni A, Hoskin PJ. Comprehensive Brachytherapy: Physical and Clinical Aspects (Imaging in Medical Diagnosis and Therapy). CRC/Taylor & Francis Group; 2013.
- 15.** Montemaggi P, Mark T, Luther WB. Brachytherapy: an international perspective. Springer; 2016.
- 16.** Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43." Med. Phys. 1995; 22.2: 209-234.
- 17.** Ozturk N, Koksall C, Gursoy O. Brakiterapide Kullanılan Kaynaklar/Özellikleri ve Cihazlar. Türkiye Klinikleri Journal of Radiation Oncology-Special Topics. 2017;3(1): 5-14.
- 18.** Venselaar J, Calatayud JP. A practical guide to quality control of brachytherapy equipment. Brussels: ESTRO, 2004.
- 19.** TECDOC, IAEA. 1274, Calibration of photon and beta ray sources used in brachytherapy. Guidelines on standardized procedures at Secondary Standards Dosimetry Laboratories (SSDLs) and hospitals." International Atomic Energy Agency, Vienna; 2002.
- 20.** Small W, Beriwal S, Demanes DJ, Dusenbery KE, Eifel P, Erickson B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. Brachytherapy. 2012;11(1):58-67.
- 21.** Schwarz JK, Beriwal S, Esthappan J, Erickson B, Feltmate C, Fyles A. et al. Consensus statement for brachytherapy for the treatment of medically inoperable endometrial cancer. Brachytherapy. 2015;14(5):587-599.

22. Mendez LC, Paudel M, Wronski M, Ravi A, Barbera, L, Leung, E. Dosimetric comparison of interstitial brachytherapy with multi-channel vaginal cylinder plans in patients with vaginal tumors. *Radiation Oncology*. 2017;12(1):84.
23. Zhang H, Donnelly ED, Strauss JB, Qi Y. Therapeutic analysis of high-dose-rate ¹⁹²Ir vaginal cuff brachytherapy for endometrial cancer using a cylindrical target volume model and varied cancer cell distributions. *Med. Phys.* 2016;43(1):483-494.
24. Shwetha B, Ravikumar M, Palled SR, Supe SS, Sathiyam S. Dosimetric comparison of high dose rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy for cervical carcinoma. *Journal of Medical Physics/Association of Medical Physicists of India*. 2011;36(2):111-116.
25. Sabater S, Andres I, Lopez-Honrubia V, Berenguer R, Sevillano M, Jimenez-Jimenez E, et al. Vaginal cuff brachytherapy in endometrial cancer-a technically easy treatment?. *Cancer management and research*. 2017;9:351-362.
26. Kim H, Kim H, Houser C, Beriwal S. Is there any advantage to three-dimensional planning for vaginal cuff brachytherapy?. *Brachytherapy*. 2012; 11(5):398-401.
27. Humphrey P, Cornes P, Al-Booz H. Vaginal vault brachytherapy in endometrial cancer: verifying target coverage with image-guided applicator placement. *Br J Radiol*. 2013;86(1023):20120428.
28. Onal C, Guler OC, Dolek Y. The impact of air pockets around the vaginal cylinder on vaginal vault brachytherapy. *Br J Radiol*. 2015;88(1047):20140694.
29. Harkenrider MM, Block AM, Alektiar KM, Gaffney DK, Jones E, Klopp A, et al. American Brachytherapy Task Group Report: Adjuvant vaginal brachytherapy for early-stage endometrial cancer: A comprehensive review. *Brachytherapy*. 2017;16:95-108
30. Sabater S, Andres I, Lopez-Honrubia V, Berenguer R, Sevillano M, Jimenez-Jimenez E, et al. Vaginal cuff brachytherapy in endometrial cancer – a

technically easy treatment?. *Cancer Management and Research*. 2017;(9):351-62

31. Shin SM, Duckworth TL, Cooper BT, Curtin JP, Schiff PB, DeWyngaert JK, et al. Use of a flexible inflatable multi-channel applicator for vaginal brachytherapy in the management of gynecologic cancer. *Frontiers in oncology*. 2015;5.
32. Ju SG, Kim MK, Hong CS, KimJS HanY, Choi DH, et al. New technique for developing a proton range compensator with use of a 3-dimensional printer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;88(2):453–8.
33. Zou W, Fisher T, Zhang M, Kim L, Chen T, Narra V, et al. Potential of 3D printing technologies for fabrication of electron bolus and proton compensators. *J Appl. Clin. Med. Phys.* 2015;16(3):4959.
34. Su S, Moran K, Robar JL. Design and production of 3D printed bolus for electron radiation therapy. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2014;15(4):4831.
35. Kim SW, Shin HJ, Kay CS, Son SH. A customized bolus produced using a 3-dimensional printer for radiotherapy. *PLoS One* 2014;9(10):e110746.
36. Burleson S, Baker J, Hsia AT, Xu Z. Use of 3D printers to create a patient-specific 3D bolus for external beam therapy. *J Appl Clin Med Phys* 2015;16(3):166-78.
37. Park SY, Choi CH, Park JM, Chun M, Han JH, Kim J-i. A Patient-Specific Polylactic Acid Bolus Made by a 3D Printer for Breast Cancer Radiation Therapy. *PloS one*. 2016;11(12):e0168063.
38. Park JW, Yea JW. Three-dimensional customized bolus for intensity modulated radiotherapy in a patient with Kimura's disease involving the auricle. *Cancer. Radiother.* 2016;20(3):205–9.
39. Gear JI, Long C, Rushforth D, Chittenden SJ, Cummings C, Flux GD. Development of patient-specific molecular imaging phantoms using a 3D printer. *Med. Phys.* 2014;41(8):082502.
40. Kairn T, Crowe SB, Markwell T. Use of 3D printed materials as tissue equivalent phantoms. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical*

Engineering, June 7–12, 2015, Toronto, Canada. Springer International Publishing; 2015;728–31.

41. Bieniosek MF, Lee BJ, Levin CS. Technical note: characterization of custom 3D printed multimodality imaging phantoms. *Med. Phys.* 2015;42(10):5913–8.
42. Madamesila J, McGeachy P, Barajas JEV, Khan R. Characterizing 3D printing in the fabrication of variable density phantoms for quality assurance of radiotherapy. *Phys. Med.* 2016;32(1):242–7.
43. Ehler ED, Barney BM, Higgins PD, Dusenbery KE. Patient specific 3D printed phantom for IMRT quality assurance. *Phys. Med.* 2014;59(19):5763.
44. Harris BD, Nilsson S, Poole CM. A feasibility study for using ABS plastic and a low-cost 3D printer for patient-specific brachytherapy mould design. *Australas Phys Eng Sci Med* 2015;38(3):399–412.
45. Jones EL., Baldion AT, Thomas C, Burrows T, Byrne N, Newton V, et al. Introduction of novel 3D-printed superficial applicators for high-dose-rate skin brachytherapy. *Brachytherapy.* 2017;16(2):409-14.
46. Cunha JAM, Mellis K, Sethi R, Siau T, Sudhyadhom A, Garg A, Goldberg K, Hsu I-C, Pouliot J. Evaluation of PC-ISO for customised, 3D printed, gynecologic 192-Ir HDR brachytherapy applicators. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2015;16(1):5168.
47. Sethi R, Cunha A, Mellis K, Siau T, Diederich C, Pouliot J, Hsu IC. Clinical applications of custom-made vaginal cylinders constructed using three-dimensional printing technology. *J. Contemp. Brachyther.* 2016;8(3):208–14.
48. Lindegaard JC, Madsen ML, Traberg A, Meisner B, Nielsen SK, Tanderup K, et al. Individualised 3D printed vaginal template for MRI guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Radiother. Oncol.* 2016;118(1):173–5.
49. Poulin E, Gardi L, Fenster A, Pouliot J, Beaulieu L. Towards real-time 3D ultrasound planning and personalized 3D printing for breast HDR brachytherapy treatment. *Radiother. Oncol.* 2015;114(3):335–8.

50. Walker JM, Elliott DA, Kubicky CD, Thomas CR, Naik AM. Manufacture and evaluation of 3D printed sizing tools for use during intraoperative breast brachytherapy. *Adv. Radiat. Oncol.* 2016;1(2):132–5.
51. Huang MW, Zhang JG, Zheng L, Liu SM, Yu GY. Accuracy evaluation of a 3D-printed individual template for needle guidance in head and neck brachytherapy. *Journal of Radiation Research.* 2016;57(6-1):662-7.
52. Athanasiou KA, Niederauer GG, Agrawal CM. "Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/polyglycolic acid copolymers." *Biomaterials.* 1996;17.2:93-102.
53. Rankin TM, Giovinco NA, Cucher DJ, Watts G, Hurwitz B, Armstrong DG. 3D printing surgical instruments: Are we there yet? *The Journal of surgical research.* 2014;189(2):193-197.

8. EKLER

Ek - 1. Tez Çalışmasına İlişkin Etik Kurul İzni


**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 775
Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 16 MAYIS 2017 SALI
Toplantı No : 2017/13
Proje No : GO 17/441 (Değerlendirme Tarihi: 16.05.2017)
Karar No : GO 17/441- 48

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Fadıl AKYOL' un sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Ferah YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Mete YEĞİNER ile birlikte çalışacakları, Arş. Gör. Fatih BİLTEKİN' in doktora tezi olan, GO 17/441 kayıt numaralı, "*Vajinal Kaf Brakiterapi Uygulamaları İçin Yoğunluk Ayarlı Aplikatör Tasarımı: Dozimetrik Fizibilite Çalışması*" başlıklı proje aplikatör tasarımı ve fantom üzerinden ölçümlerin tamamlanması insanlar üzerinde uygulanmadığı için Etik Kurul izin kapsamı dışındadır. İlgili aplikatörün başarılı olup insanlar üzerinde uygulanması halinde Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alması gereklidir.

1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan)	10. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)
2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Üye)	11. Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım ŞİRA (Üye)	12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)
4. Prof. Dr. Necdet SİĞİRCİ (Üye)	13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)
5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye)	14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)	15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye)
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)	16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)
8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye)	17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGEL (Üye)
9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)	18. Av. Meltem ONURLU (Üye)

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için:

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Kişisel Bilgiler

Fatih BİLTEKİN

Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Doğum Yeri: Nevşehir

Doğum Tarihi: 03.09.1985

Uyruk: Türkiye

E-posta: fatih.biltekin@hacettepe.edu.tr

II - Eğitimi

Doktora	Hacettepe Üniversitesi, Radyoterapi Fiziği, 2012- 2018
Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi, Radyoterapi Fiziği, 2008-2011
Lisans	Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fizik Bölümü, 2003-2008

III- İş Deneyimi

2009 -	Hacettepe Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi
---------------	---

IV- Yabancı Dil Bilgisi

İngilizce: ÜDS: 83.75

V- Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler (SCI, SCI-EXP ve ESCI)

1.) "Evaluation of Secondary Malignancy Risk due to the Whole Body Computerized Tomography Simulation in Radiotherapy Facilities".

F. Biltekin, D. Yildiz, G Ozyigit, *Int J Hematol Oncol*, 2013, 23 , 250-253

2.) “Investigating in-field and out-of-field neutron contamination in high-energy medical linear accelerators based on the treatment factors of field size, depth, beam modifiers, and beam type”.

F. Biltekin, M. Yeginer, G Ozyigit, *Physica Medica*, 2015, 31(5), 517-23

3.) “Evaluation of Photoneutron Dose Measured by Bubble Detectors in Conventional Linacs and Cyberknife Unit: Effective Dose and Secondary Malignancy Risk Estimation” .

F. Biltekin, M. Yeginer, G Ozyigit, *Technol Cancer Res Treat*, July 7, 2015, 1533034615592106

4.) “Dosimetric and Mechanical Stability of Cyberknife Robotic Radiosurgery Unit: 5 Years’ Clinical Experience”.

F. Biltekin, G. Yazici, M. Cengiz, M. Yeginer, A. Dogan, G Ozyigit, *Turk J Oncol* 2016;31(2):45-50 doi: 10.5505/tjo.2016.1434

5.) “Lokal İleri Evre Serviks Kanseri Tedavisinde Adaptif Brakiterapi Uygulaması: Bir Olgu Sunumu Eşliğinde Tedavi Planlama ve Değerlendirmesi”,

F. Biltekin, *Turk J Oncol* 2017;32(Supp 1):87-92.

VI- Ulusal Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1.) “Tüm Beden Foton Işınlamaları ve İn-Vivo Dozimetrisi”.

F. Biltekin, A. Dogan, *Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics* 2016;2(3):193-9.

VII- Uluslararası Bildiriler

1.) “Neutron Contamination in Linac-based Radiosurgery and Conventional Linear Accelerators”,

F. Biltekin, G. Ozyigit, M. Cengiz, D. Çelik, A. Doğan, F. Yıldız, F. Zorlu, F. Akyol, M. Gürkaynak, The SRS/SBRT Scientific Meeting, California, 2012

2.) “The neutron contamination measurement in high-energy electron beams therapy”,

F. Biltekin, G. Ozyigit, M. Yeginer, D. Çelik, M. Cengiz, F. Yıldız, F. Akyol, F. Zorlu, M. Gurkaynak, **31. ESTRO**, Barcelona, 2012

3.) "The evaluation of secondary malignancy risk due to the craniospinal CT simulation",

F. Biltekin, S. Yuce Sari, D. Yildiz, D. Celik, B. Kasr Ghalion, M. Yeginer, G. Ozyigit, **31. ESTRO**, Barcelona, 2012

4.) "Investigating the effect of wedge filter on neutron contamination by using bubble detectors",

F. Biltekin, G. Ozyigit, M. Yeginer, D. Celik, M. Gurkaynak, **31. ESTRO**, Barcelona, 2012

5.) "The Secondary Malignancy Risk Estimation Due to the Neutron Contamination in 3D-CRT and IMRT Treatment Techniques by Using Bubble Detectors",

F. Biltekin, G. Özyigit, D. Celik, M. Yeginer, F. Akyol, M. Cengiz, F. Yildiz, **54 .AAPM**, Charlotte, NC, 2012

6.) "The output stability of CyberKnife robotic radiosurgery unit: 5 years clinical experience"

F. Biltekin, M. Cengiz, H. Yucel, S. Eken, A. Dogan, M. Yeginer, M. Gurkaynak, **33. ESTRO**, Austria, 2014

7.) "Two-dimensional array based mechanical quality control of high dose-rate brachytherapy treatment unit".

F. Biltekin, M. Yeginer, A. Dogan, M. Gultekin, G. Ozyigit, F. Yildiz, **ASTRO 2016 Annual Meeting**, 2016

VIII- Ulusal Sözlü Bildiriler

1.) "6 MV Foton Enerjisinde SRT/SRS ve YART Uygulamalarından Kaynaklı Nötron Kontaminasyonunun Dozimetrik Olarak Ölçülmesi",

Fatih Biltekin, Gökhan Özyiğit, Mustafa Cengiz, Deniz Çelik, Faruk Zorlu, Ferah Yıldız, Fadıl Akyol, Şeyda Çolak, Murat Gürkaynak, 10.UROK, Antalya, 2012

2.) "Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) Tekniği ile Tedavi Edilen Meme Kanseri Olgularda İkincil Kanseri Riskinin Değerlendirilmesi",

Fatih Biltekin, Sezin Yüce Sarı, Serdar Şişecioglu, Ahmet Fatih Yürekli, Baraa Kasr Ghalion, Arij Abdulkader, Deniz Çelik, Demet Yıldız, Gözde Düğel, Gökhan Özyiğit, 10.UROK, Antalya, 2012

3.)”Kranial ve Ekstrakranial Uygulamalarda Robotik (CyberKnife®) ve Linak Tabanlı (Novalis®) Stereotaktik Radyocerrahi/Radyoterapi Sistemlerin Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması: Tüm Vücut Dozu ve İkincil Kanser Riski Değerlendirmesi” ,

Fatih Biltekin, Sumerya Duru Birgi, Selami Eken, Hande Yücel, Melis Gültekin, Gökhan Özyiğit, Faruk Zorlu, Ferah Yıldız, Murat Gürkaynak, 11.UROK, Antalya, 2014

4.) “HDR brakiterapi cihazının mekanik kontrol testlerinde 2D-Array iyon odasının kullanılabilirliğinin test edilmesi”.

Fatih Biltekin, Mete Yeğiner, Ali Doğan, Bülent Ünlü, Melis Gültekin, Gökhan Özyiğit, Ferah Yıldız. 12. UROK, Antalya, 2016

IX- Ulusal Poster Bildiriler

1.) ”Üç boyutlu brakiterapi uygulamalarında aplikatör pozisyon farklılıklarının tedavi planlamasına etkisinin incelenmesi”.

Fatih Biltekin, Melis Gültekin, Bülent Ünlü, Mete Yeğiner, Ali Doğan, Gökhan Özyiğit, Ferah Yıldız. 12. UROK, Antalya, 2016

2.)” Gammamed plus hdr brakiterapi cihazında gün içerisindeki aktivite değişiminin tedavi dozuna etkisinin incelenmesi”.

Fatih Biltekin, Ali Doğan, Mete Yeğiner, Bülent Ünlü, Melis Gültekin, Gökhan Özyiğit, Ferah Yıldız. 12. UROK, Antalya, 2016

3.)” Mikro MLC Tabanlı Dinamik YART Uygulamalarında Segment Sayısının Tedavi Parametrelerine Etkisinin İncelenmesi” ,

Fatih Biltekin, Hande Yücel, Sümerya Duru Birgi, Selami Eken, Gözde Yazıcı, Mustafa Cengiz, Gökhan Özyiğit, Fadıl Akyol, Murat Gürkaynak, 11.UROK, Antalya, 2014

4.) “CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Ünitesinin Output Stabilitesi: 5 Yıllık Klinik Deneyim” ,

Fatih Biltekin, Mustafa Cengiz, Hande Yücel, Selami Eken, Ali Doğan, Mete Yeğiner, Murat Gürkaynak, 11.UROK, Antalya, 2014

5.)“Medikal Lineer Hızlandırıcıların Uzun Dönem Output Stabilitelerinin Değerlendirilmesi”,
Fatih Biltekin, Selami Eken, Hande Yücel, Mustafa Cengiz, Mete Yeğiner, Ali Doğan, Murat Gürkaynak, 11.UROK, Antalya, 2014

6.) “CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Ünitesinin Mekanik Stabilitelerinin Analiz Edilmesi”,
Fatih Biltekin, Selami Eken, Hande Yücel, Mete Yeğiner, Pervin Hürmüz, Ali Doğan, Fadıl Akyol, Murat Gürkaynak, 11.UROK, Antalya, 2014

7.) “18 MV Foton Enerjisinde 3B-KRT Ve YART tekniği ile Tedavi Planlaması Yapılan Prostat Kanseri Hastalarda Nötron Kontaminasyonundan Kaynaklı İkincil Kanser Riskinin Değerlendirilmesi”,

Fatih Biltekin, Gökhan Özyiğit, Fadıl Akyol, Deniz Çelik, Ferah Yıldız, Faruk Zorlu, Mustafa Cengiz, Şeyda Çolak, Murat Gürkaynak, 10.UROK, Antalya, 2012

8.) “Nötron Kontaminasyonundan Kaynaklı Eşdeğer Dozun Alan Boyutuna Bağımlılığının Dozimetrik Olarak İncelenmesi”,

Fatih Biltekin, Gökhan Özyiğit, Faruk Zorlu, Deniz Çelik, Fadıl Akyol, Mustafa Cengiz, Ferah Yıldız, Şeyda Çolak, Murat Gürkaynak, 10.UROK, Antalya, 2012

9.) “Kama Filtresinden Kaynaklanan Nötron Kontaminasyonunun Eşdeğer Doza Katkısının 18 MV Medikal Lineer Hızlandırıcıda BD-PND Bubble Dedektör Kullanılarak Ölçülmesi”,

Fatih Biltekin, Gökhan Özyiğit, Şeyda Çolak, Deniz Çelik, Fadıl Akyol, Mustafa Cengiz, Ferah Yıldız, Faruk Zorlu, Murat Gürkaynak, 10.UROK, Antalya, 2012

10.) “Aksiyal ve Helikal Bilgisayarlı Tomografi Taramalarından Kaynaklı Organ Eşdeğer Dozlarının Karşılaştırılması”,

Demet Yıldız, Gözde Düğel, **Fatih Biltekin**, Ahmet Fatih Yürekli, Baraa Kasr Ghalion, Serdar Şişecioğlu, Arij Abdulkader, Sezin Yüce Sarı, Ceyran Yılmaz, Pervin Hürmüz, Murat Gürkaynak, 10.UROK, Antalya, 2012

11.) “9 MeV, 10 MeV, 15 MeV ve 18 MeV Elektron Enerjilerinde BD-PND Bubble Dedektör Kullanılarak Nötron Kontaminasyonu Ölçümü”,

Fatih Biltekin, Gökhan Özyiğit, Ferah Yıldız, Deniz Çelik, Mustafa Cengiz, Fadıl Akyol, Faruk Zorlu, Şeyda Çolak, Murat Gürkaynak, 10.UROK, Antalya, 2012

12.) “Parotis Bezi Tümörlerinin Tedavisinde Konvansiyonel, Üç Boyutlu Konformal ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniklerinin Karşılaştırılması”,

Fatih Biltekin, Deniz Çelik, Ahmet Fatih Yürekli, Serdar Şişecioğlu, Baraa Kasr Ghalion, Arij Abdulkader, Demet Yıldız, Hamed Farajollahi Far, Gökhan Özyiğit, Mustafa Cengiz, 10.UROK, Antalya, 2012

13.) “Pencil Beam Convolution (PBC) Algoritması İle Hesaplanan Doz Değerlerinin Alderson Rando Fantomda Alınan Ölçüm Sonuçları İle Karşılaştırılması”,

Fatih Biltekin, Deniz Çelik, Sezin Yüce Sarı, Arij Abdulkader, Baraa Kasr Ghalion, Ahmet Fatih Yürekli, Serdar Şişecioğlu, Pervin Hürmüz, Ferah Yıldız, 10.UROK, Antalya, 2012

14.) “Üç Boyutlu Kraniospinal Radyoterapi Planlaması İçin Bilgisayarlı Tomografi (BT) Simülasyonu Yapılan Olgularda Etkin Doz Değerinin Hesaplanması ve İkincil Kansere Riskinin Değerlendirilmesi”,

Fatih Biltekin, Gözde Düğel, Demet Yıldız, Serdar Şişecioğlu, Arij Abdulkader, Braa Kasr Ghalion, Ahmet Fatih Yürekli, Ceyran Yılmaz, Sezin Yüce Sarı, Murat Gürkaynak, 10.UROK, Antalya, 2012

15.) “Radyoterapi Uygulamalarında Yüksek Enerjili Foton ve Elektron Demetlerinin Kullanımı Sırasında Tedavi Odasında Saçılmalardan Kaynaklı Doz Değerlerinin Ölçülmesi”,

Fatih Biltekin, Deniz Çelik, Baraa Kasr Ghalion, Arij Abdulkader, Ahmet Fatih Yürekli, Serdar Şişecioğlu, Pervin Hürmüz, Faruk Zorlu, 10.UROK, Antalya, 2012

16.) “Amorf Silikon Yapıdaki Elektronik Portal Görüntüleme Cihazının (EPID) Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniği (YART) için Gerekli Olan Çok Yapraklı Kolimatör (ÇYK) Testlerinde Film Yerin Kullanılabilirliği”,

Deniz Çelik, Ferah Yıldız, **Fatih Biltekin**, Mete Yeginer, Fadıl Akyol, Mustafa Cengiz, Gökhan Özyiğit, Murat Gürkaynak, 10.UROK, Antalya, 2012

17.) “Gafkromik Film ve Monte Carlo Yöntemi ile Yüzey Dozunun ve Yüzde Derin Doz Eğrisinin Elde Edilmesi”,

Mehmet Ertuğrul Ertürk, Demet Yıldız, **Fatih Biltekin**, Özge Sezginer, Gülay Karagöz, 9.UROK, Antalya, 2010

X- Yayın Kurulu Üyeliği ve Hakemlik Yaptığı Dergiler

- 1) ARC Journal of Cancer Science (Yayın Kurulu Üyeliği)
- 2.) Journal of Clinical Trials in Oncology (Yayın Kurulu Üyeliği)
- 3.) Austin Oncology Case Report (Yayın Kurulu Üyeliği)
- 4.) Journal of Radiation Oncology & Research (Yayın Kurulu Üyeliği)
- 5.) Physica Medica-European Journal of Medical Physics (Hakemlik)
- 6.) British Journal of Radyology (BJR) (Hakemlik)
- 7.) Technology in Cancer Research and Treatment (Hakemlik)

XI- Araştırma Projeleri ve Araştırma Deneyimi

1.) “Kama Filtresinden Kaynaklanan Nötron Kontaminasyonunun Eşdeğer Doza Katkısının 18 MV Elekta Synergy Platform Medikal Lineer Hızlandırıcıda BD-PND Bubble Dedektör Kullanılarak Ölçülmesi”,

Gökhan Özyiğit, **Fatih Biltekin**, 2010-2011, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi, Destek Projesi, 09D09101004

2.) “Yüksek Enerjili Medikal Lineer Hızlandırıcılarda Nötron Kontaminasyonundan Kaynaklı Eşdeğer Dozun Bubble Dedektör Kullanılarak Ölçülmesi”,

Gökhan Özyiğit, **Fatih Biltekin**, 2010-2011, TUBİTAK, Hızlı Destek Projesi, 109S488

XII- Davetli Konuşmacı Olarak Katıldığı Kurs, Sempozyum ve Kongre

1.) “Radyoterapi Tedavi Planlarının Değerlendirilmesi Ve Optimizasyonu” Medikal Fizik Derneği Kursu, 21 Mart 2015, Ankara

- 2.) "Tedavi Planlama ve Planların Değerlendirilmesi Kursu" TROD Kursu, 10-11 Ekim 2015, Ankara
- 3.) "12. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi (UROK)" 20-24 Nisan 2016, Antalya
- 4.) "Cyberknife Kullanıcı Deneyimi Paylaşım Toplantısı" Medipol Üniversitesi, 28 Mayıs 2016, İstanbul
- 5.) "III. Brakiterapi Bilgi Paylaşım Günleri" 12-13 Kasım 2016, İstanbul
- 6.) "1.Radyoterapi Tekniker Bilgi Tazeleme Kursu" RTT-DER, 21-22 Ocak 2017, Antalya
- 7.) "2.Radyoterapi Tekniker Bilgi Tazeleme Kursu" RTT-DER, 4-5 Mart 2017, Ankara
- 8.) "Tedavi Planlama ve Planların Değerlendirilmesi Kursu (Zor Vaka)" TROD Kursu, 16 Eylül 2017, İstanbul