



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



**HİPOKAMPÜS KORUMALI TÜM BEYİN RADYOTERAPİSİ
ALAN HASTALARIN VOLUMETRİK ARK TERAPİ (VMAT)
VE YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ (YART)
PLANLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DOZİMETRİK
KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZNUR SARIBAŞ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2022





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



**HİPOKAMPÜS KORUMALI TÜM BEYİN RADYOTERAPİSİ ALAN
HASTALARIN VOLÜMETRİK ARK TERAPİ (VMAT) VE YOĞUNLUK
AYARLI RADYOTERAPİ (YART) PLANLARININ RETROSPEKTİF
OLARAK DOZİMETRİK KARŞILAŞTIRILMASI**

Öznur SARIBAŞ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN:

Doç.Dr. Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ

BURSA-2022

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak sunduğum

“Hipokampüs korumalı tüm beyin radyoterapisi alan hastaların volümetrik ark terapi (VMAT) ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) planlarının retrospektif olarak dozimetrik karşılaştırılması ” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Adı Soyadı :Öznur SARIBAŞ
Tarih ve İmza :

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

29.05.2022

Adı Soyadı:Öznur SARIBAŞ

Anabilim Dalı:Radyasyon Onkolojisi

Tez Konusu: Hipokampus korumalı tüm beyin radyoterapisi alan hastaların volümetrik ark terapi (VMAT) ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) planlarının retrospektif olarak dozimetrik karşılaştırılması

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

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı:Doç.Dr.Sibel KAHRAMAN
ÇETİNTAŞ

İmza:

İÇİNDEKİLER

DIŞ KAPAK

İÇ KAPAK

ETİK BEYANI	III
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU	V
TÜRKÇE ÖZET	VIII
İNGİLİZCE ÖZET	IX
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Beyin Anatomisi	3
2.2. Hipokampus	4
2.2.1. Hipokampus Anatomisi	4
2.2.2. Hipokampusün Fonksiyonları	5
2.2.3. Nöroenez	7
2.2.4.Nöroplastisite	7
2.2.5.Nörokognitif toksisite	8
2.2.6. Nörojenezi etkileyen etmenler	8
2.3. Radyoterapi	8
2.3.1. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)	13
2.3.2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)	14
2.3.3. Volümetrik Ark Terapi (VMAT)	19
2.3.4.Stereotaktik Beden Radyoterapi (SBRT)	20
2.3.5. Radyoterapide Kullanılan Hacimler ve Tanımlar	21
2.4. Radyobioloji	23
2.4.1. Radyobiyolojik Parametreler	28
2.5. Kranyal Radyoterapi	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Gereçler	34
3.1.1. GE Discovery RT Bilgisayarlı Tomografi Cihazı	34
3.1.2. Monaco Planlama Sistemi	35
3.1.3. SPSS	35
3.2. Yöntem	36
3.2.1. Hasta Seçimi	36
3.2.2. Konturlama	37
3.2.3. Monaco 5.1 Planlama Sisteminde VMAT ve YART Planlaması	38
3.2.4.İstatistiksel Veri Analizi	41
4. BULGULAR	42
4.1. Hedef Hacim için Değerlendirme	42
4.1.1. PTV için alınan veriler	42

4.2. Kritik Organlar için Değerlendirme	43
4.2.1. Lens için Elde Edilen Veriler	43
4.2.2. Hipokampus için Elde Edilen Veriler	44
4.2.3. Orbita, Optik Sinir, Optik kiazma için Elde Edilen Veriler	45
4.2.4. Koklea, Parotis için Elde Edilen Veriler	48
4.2.5. Lakrimal için Elde Edilen Veriler	50
4.2.6. Hipofiz, Hipotalamus için Elde Edilen Veriler	51
4.2.7. Beyin Sapı için Elde Edilen Veriler	53
4.2.8. Mandibula için Elde Edilen Veriler	54
4.2.9. Homojenite İndeksi, Konformite İndeksi için Elde Edilen Veriler	55
4.2.10. Monitor Unit için Elde Edilen Veriler	57
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	62
5.1. PTV için Sonuçların Değerlendirilmesi	63
5.2. Lens için Sonuçların Değerlendirilmesi	65
5.3. Hipokampus için Sonuçların Değerlendirilmesi	65
5.4. Orbita, Optik Sinir, Optik Kiazma için Sonuçların Değerlendirilmesi	67
5.5. Koklea, Parotis için Sonuçların Değerlendirilmesi	69
5.6. Lakrimal için Sonuçların Değerlendirilmesi	70
5.7. Hipofiz ve Hipotalamus için Sonuçların Değerlendirilmesi	70
5.8. Beyin Sapı, Mandibula için Sonuçların Değerlendirilmesi	71
5.9. Homojenite indeksi, Konformite İndeksi için Sonuçların Değerlendirilmesi	72
5.10. Monitor Unit (MU) için Sonuçların Değerlendirilmesi	73
6. KAYNAKLAR	75
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	96
8. EKLER	98
8.1. EK 1	98
8.1. EK 2	99
8.1. EK 3	100
9. TEŞEKKÜR	101
10. ÖZGEÇMİŞ	102

TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmada beyin metastazlı 10 olguda hipokampüs korumalı tüm beyin radyoterapisi tekniğiyle VMAT ve YART tedavi planlama sistemleri ile sanal planlar yapılarak dozimetrik karşılaştırma yapılmıştır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi görmüş beyin metastazlı 10 olguya ait arşiv bilgileri retrospektif olarak elde edildi. Yapılan planlarda 30 Gy doz 10 fraksiyonda verilecek şekilde belirlenmiştir. Sanal planları için tüm beyin, hipokampüs, lens, orbita, optik sinir, koklea, parotis, lakrimal, optik kiazma, hipofiz, hipotalamus, mandibula, beyin sapının konturlamaları yapıldı. Hipokampüse 5 mm marj verilerek hedef beyin hacmi, tüm beyin hacminden çıkarılarak PTV oluşturulmuştur. Planlarda izodozun hedef hacmin % 95' ini sarmasına ve kritik organların belirlenen limitlerde doz almasına dikkat edildi. SPSS programı ile Mann Whitney U testi ve Independent Simple T testi kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı.

Çalışmamızın PTV, hipokampüs, lens, orbita, koklea, parotis, optik sinir, optik kiazma, HI dozimetrik karşılaştırmalarında anlamlı bir fark bulunurken, lakrimal, mandibula, hipofiz, hipotalamus, beyin sapı, CI için anlamlı bir fark bulunmamıştır. HI ve MU için en düşük değerler VMAT planlama sisteminde elde edilmiştir. Lakrimal, beyin sapı, mandibula dozları VMAT tekniğinde daha düşük bulunsa da iki farklı tedavi tekniği arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Anahtar Kelime: Hipokampüs Korumalı Tüm Beyin Radyoterapisi, VMAT, YART.

İNGİLİZCE ÖZET

A RETROSPECTIVE DOSIMETRIC COMPARISON OF VOLUMETRIC ARC THERAPY (VMAT) and INTENSITY ADJUSTABLE RADIOTHERAPY (IMRT) PLANS OF PATIENTS RECEIVING WHOLE-BRAIN RADIOTHERAPY WITH HIPOCAMPUS AVOIDANCE

In this study brain metastases 10 with hippocampus-protected whole-brain radiotherapy technique, VMAT and IMRT treatment planning systems and virtual Plansand dosimetric comparison was made.

Archival data of 10 patients with brain metastases who were treated in Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology were obtained retrospectively. In the plans made, a dose of 30 Gy was determined to be given in 10 fractions. Contours of the whole brain, hippocampus, lens, orbit, optic nerve, cochlea, parotid, lacrimal, optic chiasm, pituitary, hypothalamus, mandible, and brain stem were made for virtual plans. PTV was created by subtracting the target brain volume from the whole brain volume by giving a 5 mm margin to the hippocampus. In the plans, attentionwas paid to ensure that the isodose covers 95% of the target volume and that the critical organs receive doses within the specified limits. SPSS program, Mann Whitney U test and Independent Statistical analysis was performed using our study in PTV, hippocampus, lens, orbita, cochlea, parotid, optic nerve, optic chiasm, HI no significant difference was found for lacrimal, mandible, pituitary, hypothalamus, brain stem, CI. The lowest valuesfor HI and MU were obtained in the VMAT planning system. Although the lacrimal, brainstem and mandible doses were found to be lower in the VMAT technique, no statistical significance was found between the two different treatment techniques.

Keywords: Hippocampal Avoidance Whole Brain Radiation, VMAT, IMRT.

1.GİRİŞ

Beyin metastazları kanser hastalarının %25- 45' inde görülür (Nussbaum, 1996). Beyin metastazları erişkin popülasyonda en sık görülen intrakranyal malignitedir (Fox, 2011). Beyin metastazlarının çoğu akciğer, meme, kolorektal kanser, melanomdan kaynaklanır. Genellikle cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavileri kapsayan terapilerle tedavi edilir (Achrol, 2019). Klinik olarak, beyin metastazlarının tedavisi öncelikle tümör büyümesini kontrol etmeyi, hastaların yakınmalarını azaltmayı, hayatta kalma sürelerini uzatmayı, bilişsel işlevlerini ve yaşam kalitelerini iyileştirmeyi amaçlar (Liu, 2021; Ren, 2020).

Tüm beyin radyoterapisi (TBRT), özellikle çoklu beyin metastazları olan hastalarda kullanılan temel radyasyon modalitesidir (Kocher, 2011; Kong, 2011). Hastalarda sağkalım öngörülmesi radyoterapiye bağlı gerçekleşen yan etkilerden daha önemli hale gelmektedir (Gondi, 2010). Radyoterapinin beyin yapısındaki yan etkileri nörokognitif fonksiyonların bozulmasıdır (Osaba, 2000). Nörokognitif bozukluklar radyoterapiden 6 ay sonra hastaların %50-90'ında görülmektedir (Meyers, 2006). Fonksiyonlar arasında demans (DeAngelis, 1989) gelişimi dahil olmak üzere, serebellar disfonksiyon (Roman, 1995), kısa süreli bellek gibi nörobilişsel işlevlerde eksiklik, giderek azalan sözel-uzamsal bellek, dikkat yeteneği vardır (Roman, 1995). Hipokampus, hafıza ve öğrenme ile ilgili fonksiyonlardan sorumludur (Collier, 1987). Hipokampüsteki nöral kök hücreler radyasyona karşı duyarlıdır ve radyoterapi sırasında hipokampüse uygulanan radyasyon dozu, nöral kök hücrelerin apoptoz oranını doğrudan etkiler. Hipokampüse uygulanan RT'nin nörokognitif bozulmaya ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. (Leyrer, 2014) Bu nedenle hastalarda nörobilişsel yan etkileri en aza indirmek için hipokampus koruması önerilmiştir (Gondi, 2010). TBRT sırasında konformal hipokampus koruması ile bilişsel işlev açısından anlamlı bir koruma sağlanacaktır (Ghia, 2007; Truc, 2013). VMAT, helikal tomoterapi, YART gibi tedavi radyoterapi teknikleri sayesinde,

kalan beyne tek tip doz verilerek merkez konumdaki hipokampüsü konformal olarak korumak mümkündür (Oskan, 2014; Prokic, 2013).

Bu çalışmada beyin metastazlı 10 olguda VMAT ve YART tedavi planlama sistemi kullanılarak yapılan hipokampüs korumalı tüm beyin radyoterapisi planları yapılarak doz volüm histogramından hedef hacmin ve riskli organların aldığı doz değerleri, homojenite indeksi, konformite indeksi, monitor unit değerleri kaydedildi. Planlarda reçete edilen doz 10 fraksiyonda 30 Gy olarak tanımlandı. Reçete edilen doz minimum % 95' lik izodoz eğrisine tanımlandı. SPSS 23.0 programı ile VMAT ve YART tedavi planlama sistemleri istatiksel olarak analizi yapılmaya çalışıldı.

2.GENEL BİLGİLER

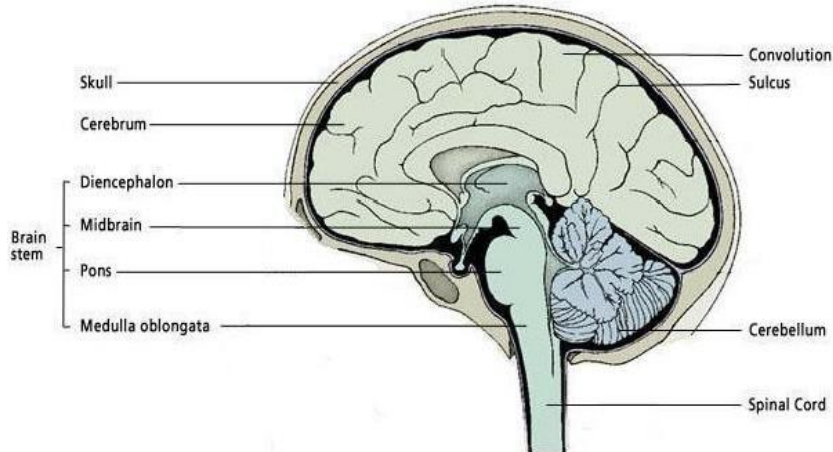
2.1.Beyin Anatomisi

Beyin, sinir sistemin kontrol merkezidir. Duyusal verileri alır, karar verir, hareketi kontrol eder ve bir bütün olarak vücudu yönetir. (Gibb, 2007) Vücudun tüm işlevlerini kontrol eder, dış dünyadan gelen bilgileri yorumlar. Gelişimi tamamlanmış bir yetişkin beyni 1-1,5 kg arasındadır. (Parent& Carpenter, 1996) Serebrum, serebellum ve beyin sapı olmak üzere üç kısımdan oluşur (Carpenter, 1983) (Şekil 2.1).

Serebrum (*Cerebrum*): Beynin en büyük bölümü olup sağ ve sol hemisferlerden oluşur. Konuşma, akıl yürütme, görme ve işitme gibi yüksek işlevlerden sorumludur (Marieb, 1995).

Serebellum (*Cerebellum*): Serebrumunun alt kısmında bulunur. Kas hareketlerini ve dengeyi koordine etmektedir (Marieb, 1995).

Beyin sapı (*Brain stem*): Serebrum ve serebellumu omuriliğe bağlar. Solunum, nabız, vücut ısısı, kusma, yutma gibi pek çok görevi vardır (Marieb, 1995).



Şekil 2.1 : Serebrum, serebellum ve beyin sapının sagittal görüntüsü (Löfhede, 2006)

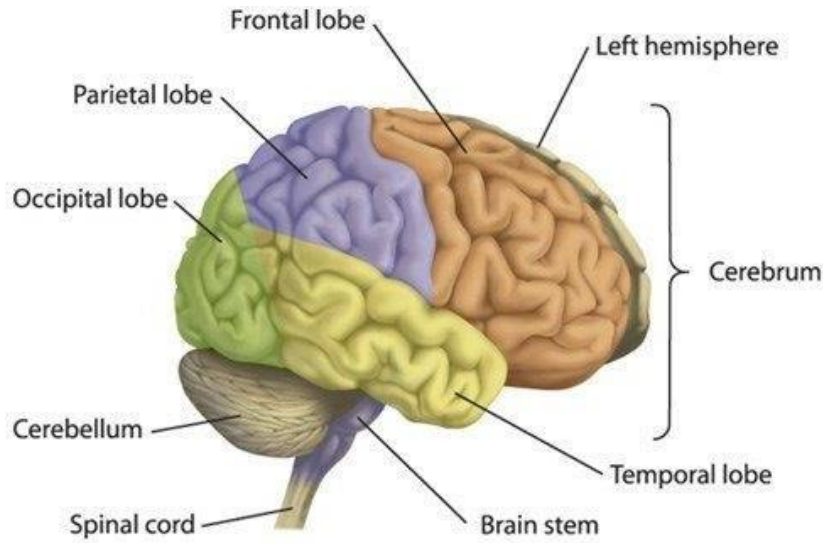
Beynin karşılıklı hemisferlerinin birbirine bağlantısı “corpus callosum” ile sağlanır. Her hemisfer vücudun karşı tarafını kontrol eder. Sol kısım konuşma, aritmetik yeteneğini sağ kısım yaratıcılık, müzikal yeteneğini kontrol eder. Her bir hemisferde dört lob bulunur. (Hendelman, 2006) (Şekil 2.2)

Frontal lob: En büyük kısımdır ve ön tarafta yer alır. İstemli hareketler, konuşma işlevleri yerine getirir. (Hendelman, 2006)

Parietal lob: Frontal lobun arkasında bulunur. Duyulardan gelen verileri işler.

Temporal lob: Beynin arkasında bulunur. Görme merkezinden gelen sinyalleri kullanarak görüntüleri işler.

Oksipital lob: Her bir hemisferin yan tarafında bulunur. Bağlantı kanalıyla bellek oluşum süreçlerine eşlik eder



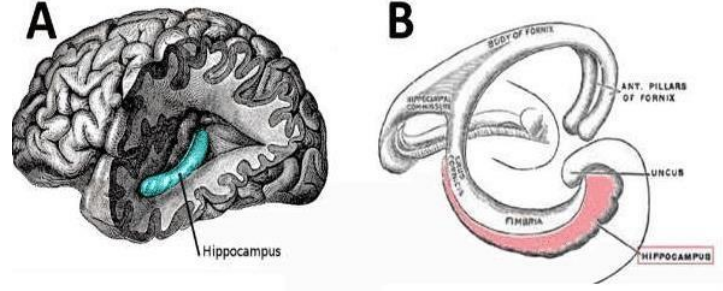
Şekil 2.2 : Frontal, oksipital, temporal, pariyetal lob (Latif, 2014)

2.2.Hipokampüs

2.2.1.Hipokampüs Anatomisi

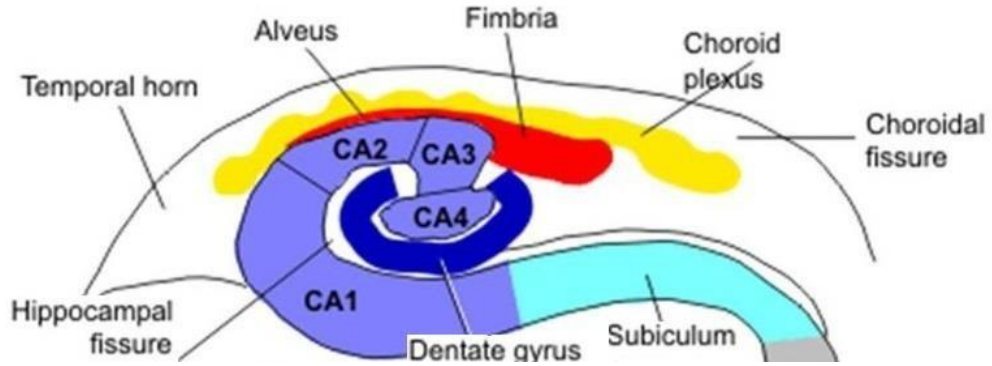
Hipokampüs beynin her yarım küresinde bir tane bulunur ve deniz atı şeklini andırır (Queensland Brain Institute, 2019). Lateral ventrikülün alt boynuz tabanı boyunca uzanan, 5-8 cm uzunluğunda gri cevher katmanıdır. (Şekil 2.3) Temporal lobun medialinde bulunur (Barr, 1988). Yeni deneyimleri, öğrenmeyi ve hafızayı kontrol eder

(Parker, 2007). Özellikle kısa süreli anıların yaratılmasında ve anıların çeşitli duyularla ilişkilendirilmesini sağlar. Genel olarak hafıza, duygulanma, uzaysal konum işlevlerinden sorumludur (Isaacson, 2002).



Şekil 2.3 : (A) Hipokampüsün beyindeki konumu (B) Hipokampüse yakın yapılar (Sayın, 2017)

Görüntüsü C harfine benzetilir. Üç kısımdan oluşur: *Cornu ammonis (CA)*, *Dentat girus* ve *Subiculum*. (Şekil 2.4) *Cornu ammonis* ve *dentat girus* içe doğru katlanmış şekildedir (Amaral, 1990). Hipokampüsün gelişim prosesi alanda bulunan nöral kök hücrelerinin çoğalması ve göç etmesiyle başlar (Collins, 1995).



Şekil 2.4 : Hipokampüsün bölümleri (Patwari, 2017)

2.2.2.Hipokampüsün Fonksiyonları

20.yüzyılın ortalarında hipokampüsün yalnızca koku alma ilgili bir merkez olduğu düşünülmektedir (Songur, 2001). Bunun nedeni olfaktor bulbustan direkt sinir lifleri aldığına dair bir inanış vardı (Boyer, 2007). Ancak koku alma yeteneği gelişmeyen hastalarda hipokampüsün gelişiminin normal olduğu gözlenmiştir (Broglia, 2005).

İlk modern alışmalar Scoville ve Milner tarafından hipokampüsün hafıza ile bağlantılı olduğunu bulmasıyla başlamıştır (Scoville, 1957). Yaptıkları bir ameliyatın beklenmedik sonucu hastanın epizodik belleğinde (günlük yaşantılar kaydedilir) eksiklikler olmasıydı. Ameliyat sırasında hipokampüs tahrip edilmişti. Hasta ameliyattan önce meydana gelen olayları hatırlayamazken çocukluk yaşantılarını hatırlamaktaydı. Takip eden yıllarda hipokampüs hasarı ile hafıza arasında ilişki incelenmiştir (Cantero, 2003).

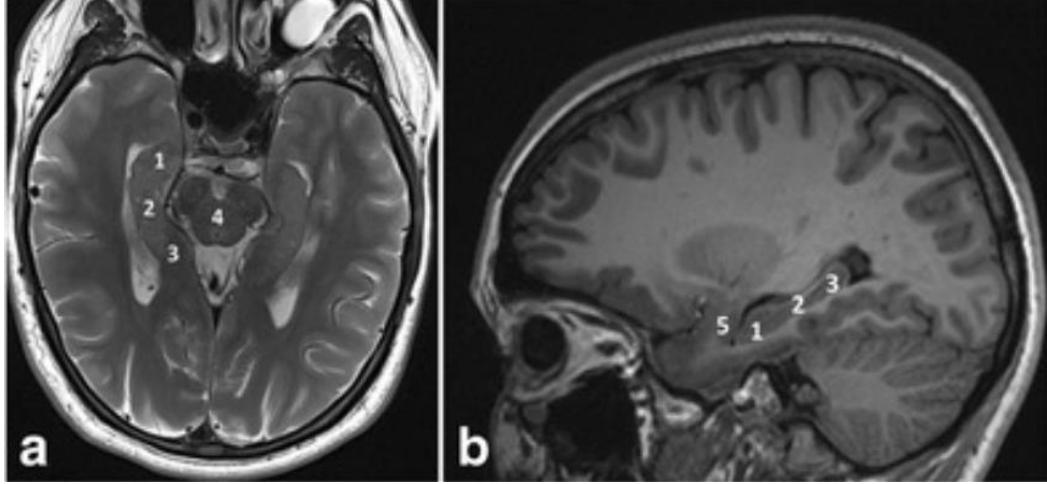
Hipokampüs, yeni anıların oluşmasında görev alır (Cho, 2005). Sağ kısım görsel, sol kısım sözel hafıza ile ilgili fonksiyonları vardır (Songur, 2001). Hipokampüsün tahrip edilmesi yeni hatıraların oluşturulmasında zorluk çıkarır ve genelde hasardan önce oluşan hatıraları etkiler. Ancak geçmiş yaşantıların hipokampüs hasarına rağmen korunması eski yaşantıların beynin diğer bölümlerine transfer edildiği fikrine yol açar (Colombo, 2000). Hipokampüsün zarar görmesi psikomotor becerileri etkilemez. Bu yeteneklerin hala korunması beyinde farklı bellek türleri olduğunu göstermektedir.

21.yüzyılın başında çalışmalar hipokampüsün içindeki ve evre yapılar ile ilişkisine doğru kaymıştır (Wixted, 2014). Hipokampüs; ventral talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer alanlarına işaretler gönderir (Sendrowski, 2013). Böylelikle eylemlerin davranış şekline dönmesinden önce limbik sistemi etkileyen hipokampüs, davranışların biçimlenmesine yardımcı bulunmuş olur.

Endokrin sistemi içerisinde kortizol, bütün beden üzerinde etkili bir hormondur. Kortizolün hipokampüste reseptörleri vardır. Hipokampüs kandaki kortizol düzeyini belirli bir değerde tutarak, vücuttaki stres tepkisini kontrol eder. Uzayan stres süresi hipokampüsün işlevlerine zarar verir (Saransaari, 1997).

Hipokampüsün uzaysal konum ile ilişkisi olduğuna dair çalışmalar vardır. O'Keefe, 1971 yılında deney hayvanları üzerinde yaptıkları çalışmada hipokampüsteki nöronların konumla ilgisi olduğunu savunmuştur (O'Keefe, 1971). 1978'de çalışmalarını

“The Hippocampus as a Cognitive Map” adlı kitapta yayınladılar. (O’Keefe & Nadel, 1978) İlerleyen yıllarda deney hayvanları üzerinde hipokampüsün hafıza ile uzaysal konumdaki rolü incelenmiştir (Lega, 2016). Heyecan uyandıran tepkiler, heyecanın denetlenmesi, iç organlara ait etkinliklerin düzenlenmesi gibi işlevlere de eşlik ettiği kabul edilmektedir (Green, 1953).



Şekil 2.5 : T2 sekansında aksiyel ve sagittal beyin MR görüntüsü (1-hippocampal head, 2-hippocampal body, 3-hippocampal tail, 4-mesencephalon, 5-amygdala) (Dekeyzer, 2017).

2.2.3.Nörogenez

Nörogenez, sinir kök ve progenitör hücrelerinden nöronların üretildiği bir prosestir. En fazla hamilelik sırasında aktif olur. Doğumdan 6 ay sonra nöronların çoğunluğu oluşur. Beyin içerisinde belirli alanlarda nörogenez hayat boyu devam etmektedir (Shrieve, 1994).

2.2.4.Nöroplastisite

Nöroplastisite, beynin öğrenme, hatırlama kapasitesidir (Dengke, 2009; Rakic, 1985). Nöroplastisite, dentrit nöronlarının yapısındaki değişiklikler ve nöral kök hücreleri arasındaki sinaptik bağlardan etkilenir.

2.2.5.Nörokognitif toksisite

Nörotoksisite, hafıza ve öğrenme kapasitesinin, işlem yapabilme ve psikomotor davranışların zamanla azalmasıdır. (Cross, 2003) Toksikiteyi ölçmek için testler geliştirilmiştir. (Meyers, 2006) Beyin ışınlaması ardından hastaların “The Hopkins Verbal Learning Test - Revised” (HVLN-R) ve “Trial Making Test” (TMT) testleri uygulanır. Bu testler sayesinde sözel hafıza, öğrenme, psikomotor becerileri gerçekleştirme hızı hakkında bilgi edinilebilir.(Lin, 2013)

2.2.6.Nörogenezi etkileyen etmenler

1960’lı yıllarda hayvanlar yaşlansa bile beyinde nöronların gelişmeye devam ettiği biliniyordu. Bu bilgiyi kullanarak omurgalılarda yetişkin nörogenezinin varlığı keşfedildi. Fakat insan üzerinde yapılan çalışmalar yaygınlaşmamıştır (Danzer, 2018).

Boldrini ve arkadaşları, insan nörogenezinin yaşlılığa kadar sürdüğünü bulmuştur (Boldrini, 2018). Bir sonraki yıl yaşlı beyin hipokampusünde ve hafif kognitif bozukluğu ve Alzheimer hastalığı olan hastalarda kalıcı nörogenez bulunmuştur (Tobin, 2019).

Kronik stres, beyinde sinyal iletimine zarar verir. Bu sebeple nöroplastisiteyi etkileyerek, hipokampüste sinirlerin körelmesi ve hücre ölümüne neden olur. Stres, yeni nöronların üretilmesini ve varolan nöronların devam etmelerini baskılayabilir. Yaşlanma aşamasında stresin etkileri daha net gözlemlenir (Aizawa, 2009; Van Passchen, 2013).

Genel olarak nörogenez genetik, cinsiyet, yaşlanma, hormonlar, zengin çevre, egzersiz, stres ve antidepresan kullanımından etkilenir. Nörogenezi iç ve dış uyaranlar olumlu yada olumsuz etkileyebilir (Coskun, 2008).

2.3.Radyoterapi

Radyasyon tedavisi olarak biline radyoterapi (RT), tümör hücrelerine zarar vererek bölünmelerini durdurmak için yüksek enerjili ışınların veya radyoaktif maddelerin kullanılmasına dayanan bir tedavi yöntemidir (Jackson, 2009). Kanseri hastalarının yaklaşık

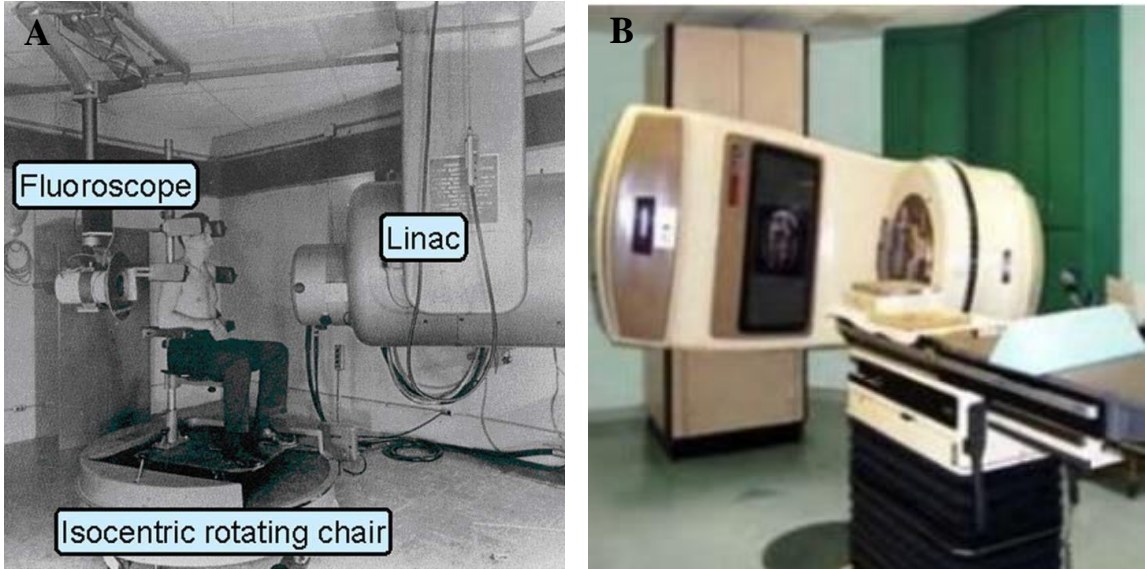
% 50' si radyoterapi almaktadır (Barton, 2006; Tyldesley, 2011). Radyoterapi hastalara ameliyat sırası (intraoperatif), öncesi (neodjuvan) veya rezeksiyondan sonra verilebilir (Alterio, 2016). Ayrıca lokal olarak ilerlemiş veya yayılmış kanserlerde, vakaların % 60' ında kemik metastazlarından kaynaklı ağrıyı azaltarak septomlarda rahatlama sağlayabilir (Chow, 2012; Fisher, 1995).

Radyasyon normal dokuları ve tümörü etkilediğinden, belli bir terapötik orana ulaşmak için radyasyon dozunun % 5' ten daha az sapma ile verilmesi gerekir. Radyoterapi (RT), için radyasyon onkologları, tıbbi fizikçiler, radyoterapi teknikerleri ve uzman hemşirelerden oluşan disiplinler arası bir ekip çalışması gerekmektedir. Ekip, uygun dozu reçete edecek radyasyon onkologlarını, doğru dozun verilmesini sağlayacak tıbbi fizikçileri ve ekipmanları çalıştıracak ve radyasyon süresinde hastalara rehberlik eden radyasyon teknikerlerini içerir (Gospodarowicz, 2015).

1895 yılında W.C.Röntgen'in X ışınları (Rontgen, 1985) keşfinden sonra 1896' da radyasyonun ilk klinik kullanımını (Bernier, 2004) takiben radyoterapi alanında önemli gelişmeler yaşanmıştır. 1895 yılında A.H.Becquerel radyoaktivite olgusunu incelemeye ve doğal radyasyon kaynaklarını araştırmaya başladı (Martin, 2006). 1898 yılında M.S.Cuire ve P.Curie, radyumu keşfetti (Martin, 2006). 1903' te Becquerel ve Curie, radyum ışınlarının fizyolojik etkileri hakkında rapor hazırladılar (Gianfaldini, 2017). 20.yüzyılın ilk yıllarında X ışını ve radyumun tıpta kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Radyasyonun dokuya düşük penetrasyonu nedeniyle cilt kanserleri en sık tedavi edilen kanserdi. 1910'larda Coolidge'i daha derinde bulunan kanserleri tedavi etmek için daha yüksek enerjili X ışınları yayan yeni bir cihaz geliştirdi (Mould, 2017). Radyoterapinin özellikleri ve etki mekanizmaları hakkında bilgi eksikliği nedeniyle kanser tedavisinde etkili, faydalı sonuçlar yan etkilerine göre zayıf kalmıştır (Lederman, 1895). Bilim adamları radyasyonların doğasını, etki mekanizmaları ile radyasyon dozu arasındaki ilişkiyi incelediler. Bunun üzerine doktorlar, toplam radyasyon dozunun fraksiyone dozlarda uygulanmasının, kanser kontrolü ve daha az yan etki açısından iyi olduğunu 1920'lerde anlaşılmıştır (Coutard, 1934). Normal hücreler, hızla çoğalan kanser

hücrelerine kıyasla daha yavaş çoğalır ve bu sebeple replikasyondan önce hasarı onarmak için süreye ihtiyaçları vardır. Fraksiyone radyasyon tedavisine ilişkin ilk gözlemler toplam doza, fraksiyon sayısına ve toplam tedavi süresine göre yapılmıştır (Bernier, 2004). Radyoterapi rejimleri, tümör tipleri ve normal dokular ile fraksiyone rejim arasındaki ilişki incelenmiştir (Ellis, 1969)

1930-1950 yıllar arasında yapılan çalışmalar derinde bulunan tümörler üzerinde yoğunlaşmıştır. Esas olarak radyum bazlı intertisyel ışınlamanın (brakiterapi) kullanımı, 50 kV' den 200 kV' e kadar enerji iletebilen X ışını tüplerinin geliştirilmesiyle sağlanmıştır. Çalışmalar sayesinde sağlıklı doku üzerinde radyasyona bağlı yan etkiler azalmıştır. Yüksek enerjili elektronların derindeki tümörlerin tedavisinde kullanılmasına yönelik çalışmalar başlamıştır. 1950' den sonra yürütülen çalışmalar, deri dokularındaki kanserleri tedavi edebilen daha yenilikçi radyoterapi cihazlarının geliştirilmesine odaklandı. Yüksek enerjili gama ışınları (Boone, 1977) üreten Co-60 teleterapisinin ve megavoltajlı X ışınları üretebilen elektron lineer hızlandırıcıları (Fry 1948) cihazları kullanılmaya başlamıştır. Bu cihazlar daha yüksek dozda enerji vererek daha derinde bulunan tümörlerin tedavisini daha fazla cilt korumasıyla mümkün kıldı.



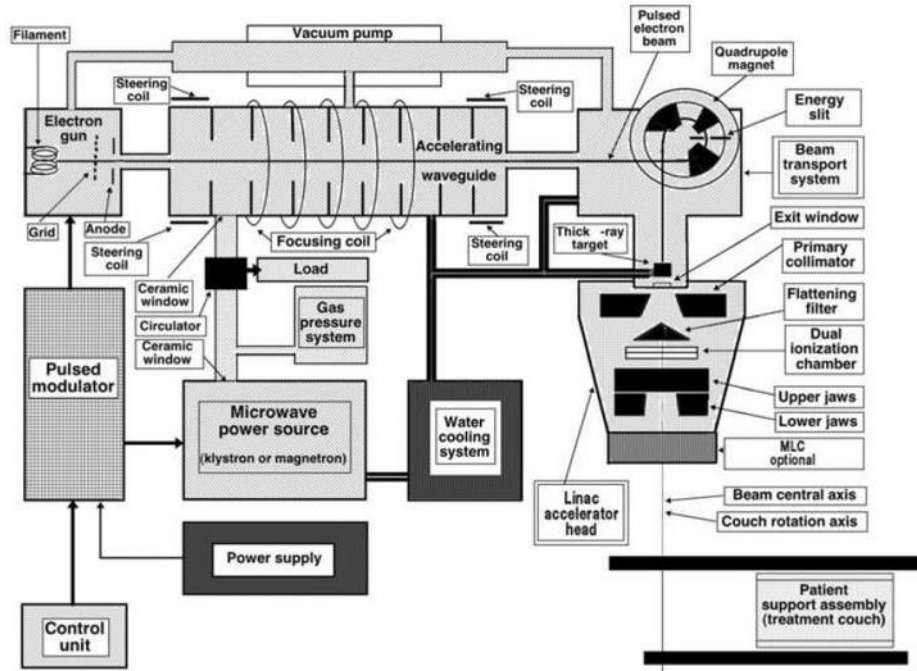
Şekil 2.6 : (A) İlk nesil lineer hızlandırıcılar, (B) İkinci nesil lineer hızlandırıcılar (Yorke, 2008)

1970' lerde proton ışını sağlayan yenilikçi cihazların kullanılması ile yeni bir dönem başlamıştır. Bilgisayar destekli hızlandırıcılar farklı türdeki tümörlerin tedavisinde uygulanmıştır (Ying 2001).

Yeni görüntüleme modaliteleri, daha güçlü bilgisayarlar, yazılımlar ve lineer hızlandırıcıların (linak) gelişmesi sayesinde normal dokunun korunması ve tümöre yüksek doz verilmesi sağlanmıştır. Linaklarda yüksek enerjili elektron demeti, doğrudan yüzeysel tümörlerin tedavisinde kullanılabilceği gibi bir hedefe çarptırılarak üretilen X ışınları ile derin yerleşimli tümörlerin tedavisi için de kullanılabilmektedir (Karaguler, 2020) İlk Linak 1956'da ABD.'de bulunan Stanford Üniversitesi' nde kullanıldı. Cihazın büyük olması nedeniyle sınırlı gantri dönüşü vardı. İkinci nesil linaklar 1962-1982 yılları arasında tasarlandı. Doğruluk açısından ilk nesil linaklardan daha iyidiler (Şekil 2.6).

Linakların çalışma prensibi; elektron tabancası ile sisteme elektron enjekte edilmesi, Klystron / Magnetron ile enjekte edilen bu elektronlara güç uygulanması ve hızlandırılması esasına dayanır. Hızlandırıcı dalga kılavuzu içerisinde elektronlar hızlandırılır. Elektronların burada hem hızları hem de rölativistik kütleleri artmış olur. Hızlandırılan elektronlar ya doğrudan elektron demeti ya da bir hedefe çarptırıldıktan sonra foton demeti olarak kullanılır. Tıbbi uygulamalarda üretilen ışınların kontrol ve kolimasyonu önemlidir (Khan, 2014). Yüksek enerjili X ışınları, hastanın tümörünün şekline uyum sağlamak için linaktan çıkarken şekillendirilir ve ışın tümöre yönlendirilir. Işınlar önce X ışınları düzleştirici filtrelerden, elektronlar ise saçıcı foilden geçerler. Elektronların bir hedefe çarptırılması sonucu oluşan yüksek enerjili X ışınları daha çok merkezi eksene doğru saçılır. Düzleştirici filtre bu saçılmayı engeller.

Cihazın bileşenleri; mikro dalga güç kaynağı (Magnetron /Klystron), hızlandırıcı dalga kılavuzu, elektron tabancası, saptırıcı magnet düzeneği, linak kafa yapısı (X ışını hedefi, düzleştirici filtre, monitor iyon odaları, kolimatörlerdir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 : Lineer hızlandırıcının şematik gösterimi (O'Shea, 2012)

Günümüzde tedavi planlama ve uygulama sırasında hedef hacmi doğru şekilde lokalize etmek şartı ile klinik uygulamada yüksek hassasiyetli RT tekniklerinin sayısı da artmıştır. Linak sayesinde radyasyon kaynağı hastanın dışına yerleştirilir ve radyasyon vücudun belirli bir bölgesine gönderilir. Bu yöntemle eksternal radyoterapi denir. Eksternal radyoterapi teknikleri 3 boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), volümetrik ark terapi (VMAT), stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) olarak hastalara uygulanır.

Radyasyon sadece kanser hücrelerini öldürmek veya büyümesini yavaşlatmakla kalmaz, aynı zamanda yakınındaki sağlıklı hücreleri de etkileyebilir. Sağlıklı hücrelere verilen hasar yan etkilere neden olabilir. Radyoterapinin normal dokular üzerinde yan etkileri akut ve geç etkiler olarak sınıflandırılır (Majeed, 2021). Akut yan etkiler, tedavi sırasında ya da tedaviden kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Tedavi bittikten sonra genellikle birkaç hafta içinde geçerler. Geç yan etkilerin gelişmesi aylar hatta yıllar alabilir. Radyasyon almış vücuttaki herhangi bir normal dokuda oluşabilirler. Tedavi edilen alana ve kullanılan radyasyon dozuna bağlıdır.

Yorgunluk, radyoterapi alan dokularda şişlik, cilt kızarıklıkları en yaygın görülen akut yan etkilerdir ayrıca alan içinde kalan riskli organ (kalp, akciğer vb) sorunları da görülebilir (Adams, 2003; Bronnum, 2013; Dörr, 2002; McDonald, 1995; O'Brien, 2001) (Şekil 2.8).

Geç yan etkilerin görülmesi zamanla ortaya çıkar (Cooper, 1995; Darby, 2003; Mikami, 2018;). Mesane, bağırsak, doğurganlık ve cinsel sorunlar, karın veya pelvise radyasyon uyguladıktan sonra başlayabilir. Bir başka olası yan etki ikincil kanser riskidir (Hoskin, 2002). Radyoterapiden sonra ikincil kanser yılda % 0,2 ile % 1 arasında değişir. Örneğin, serviks kanseri tedavisinde radyasyon almış hastalarda ikincil kanser olarak mesane, rektum ya da sarkom olarak ortaya çıkabilir. Bu etkileri azaltmak için radyasyon dozu ve tedavi edilen bölgeye göre uygun radyoterapi teknikleri uygulamak gerekmektedir



Şekil 2.8 : 70 Gy alan hasta için RT'den 6 hafta görülen cilt durumu (A) Nazofarenks kanseri (B)Orofaringeal kanseri (Chou, 2019)

2.3.1.Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

3BKRT, bilgisayarlı tomografi (BT) ile tedavi pozisyonunda çekilen görüntülerine dayalı olarak yapılır. Tümör bölgesine verilecek doz, tümör bölgesini çevreleyen normal dokuların tolerans dozlarıyla sınırlanır. Hedef hacme tanımlanan dozun daha hassas şekilde verilmesini ve daha iyi tümör kontrol olasılığı (TKO) değerlerinin elde edilmesini sağlar. Hedef yakınındaki ani doz düşüşleri, normal doku komplikasyon olasılığını (NDKO) en aza indirir (Takahaski, 1965) (Şekil 2.11 (A)).

2.3.2.Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)

YART'ın modern tarihi 1982' de Brahme' nin ters planlama kavramını veren matematiksel ifadeyi yayınlamış ile başlamıştır. Hedefte istenen soğurulan dozu üretebilecek uygun olan doz profilinin ne olacağına yanıt bulmuştur. Çalışmada, merkezinde kritik organ olan hedef hacimde düzgün bir doz dağılımının simetrik olarak düzgün olmayan yoğunluk profili döndürülerek elde edilebileceği gösterilmiştir (Brahme, 1982). Ters planlama problemini çözmeye çalıştığı yaklaşımda, hedef üzerinde istenen doz dağılımı, istenen dozu nokta doza çevirerek elde edilebilir ve bu nokta doz yoğunluğunun geriye dönük iz düşümü, her bir ışın için gerekli akıyı verebilir (Brahme, 1988). Aynı yıl Censor, organlar için doz kısıtlamaları fikrini önerdi ve bir fizibilite araştırması geliştirdi. Bu kısıtlamaları yerine getirebilecek matris kavramını buldu (Censor, 1988). Webb'e göre YART' in ters planlama problemi, tüm kısıtlamaları karşılayan ve PTV (planlanan hedef volüm) 'ye tam reçete edilen dozu veren, riskli organlara hiçbir doz vermeyen kesin bir çözüm olmalıdır (Webb, 1989). Webb, ters planlama problemini optimizasyon problemi olarak kullanan ilk kişiydi. Bortfeld ve ark., YART planlamasının BT yeniden yapılandırma sürecinin tersi olduğunu ve bu nedenle çözümü bulmak için hızlı gradyan iniş yöntemlerini kullanılabilirliğini fark etti (Bortfeld,1990). Brahme ve ark., 1985 yılında radyasyon yoğunluklarını bir radyasyon alanıboyunca modüle edilebilen ve 3BKRT' ye göre hedefe daha iyi uyum sağlayabilmesi için yüksek doz hacimlerini şekillendirmede çok yapraklı kolimatörün (ÇYK) kullanılabilirliğini bildirmişlerdir (Brahme, 1988).

ÇYK' nin radyasyon alanı içindeki yoğunlukları modüle etmek için motorize olarak şekillendirme özellikleri ve tedavi planlama optimizasyon algoritmaları yardımıyla YART çalışmalarında kullanılmıştır (Palma, 2010) (Şekil 2.11 (B)). 1995 yılında Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi (MSKCC) planlama ortamında prostat kanseri hastasının ilk ÇYK tabanlı YART planı için bu yöntem kullanıldı (Ling, 1996). Ancak minimum ve maksimum dozlar gibi doz hedeflerine ve kısıtlamalarına dayalı optimizasyonun tatmin edici sonuçlar vermediği anlaşıldı. Ek iyileştirme için doz hacim sınırları getirildi (Spirou, 1998). Biyolojik hedeflere ve kısıtlamalara dayalı YART optimizasyonu önerilmiştir (Brahme, 1999). 1992' de Convery ve Rosenbloom, ÇYK yapraklarının bir taraftan diğerine tek yönlü bir süpürme hareketiyle farklı yoğunluk profillerinin üretilmesine izin veren “yaprak dizilimi” yaklaşımını önerdiler (Convery & Rosenbloom, 1992). İlk ÇYK tabanlı YART tedavisi için bu yöntem kullanıldı (Ling, 1996). Dünya çapında üç araştırma grubu: Karolinska grubu (Svensson,1994), MSKCC grubu (Spirou, 1994) ve Heidelberg grubu (Stein, 1994), yaprak problemi hemen hemen aynı analitik çözümle buldular. Orijinal olarak Convery ve Rosenbloom tarafından tanımlanmış ve sayısal olarak çözümlenmiştir. YART tarihinin önemli gelişmeleri Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1: YART tekniğinin tarihsel aşamaları.

YIL	ÇALIŞMA GRUBU	GELİŞMELER
1982	Brahme ve ark.	Hedefe tek tip doz vermek için ters planlama sorununun çözülmesi
1984	Brahme	Scanditronix tarafından ilk ticari ÇYK' lar
1988	Brahme	Matematiksel olarak ters planlama üzerine ilk makale
1989	Webb	Ters planlamanın optimizasyon problemi olarak görülmesi
1990	Bortfeld ve ark.	Ters planlama için geliştirilmiş matematiksel optimizasyon
1991	Boyer ve ark.	Çoklu ayrılmış alanlı YART'ın geliştirilmesi ilkesi
1992	Convery ve Rosenbloom	Sliding window tekniği YART'ın geliştirilmesi
1993	Mackie ve ark.	Sarmal tomoterapi kavramı
1994	Svensson ve ark.	Karolinska grubu, MSKCC grubu ve Heidelberg grubu tarafından sliding window yaprak yörüngesi problemi için analitik çözümlerin bulunması
	Spirou ve Chui	
	Stein ve ark.	
1994	Bortfeld ve ark.	İlk çoklu statik alan deneyleri
1995	Ling ve ark.	İlk ÇYK tabanlı YART
2007	Otto	VMAT tedavisi: Tek bir portal arkta YART

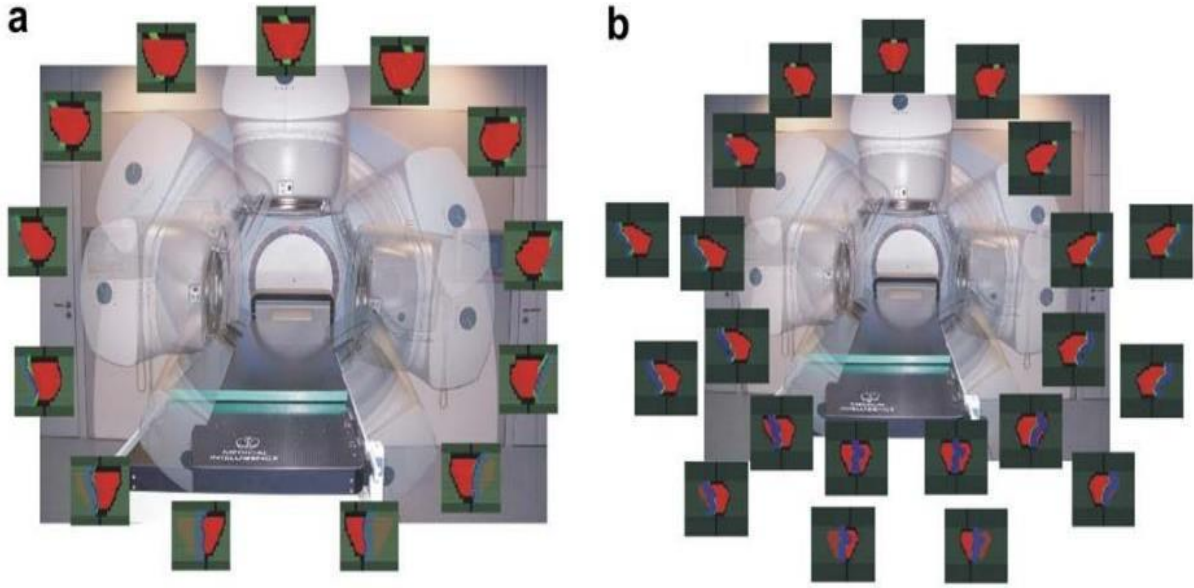
“ Konformal radyoterapiye kıyasla iki önemli özelliği vardır. Radyasyon ışınlarının homojen olmayan yoğunluğu ve bilgisayarlı ters planlamadır. Tek tip yoğunluğun aksine her ışın boyunca değişken radyasyon yoğunluğu üretilir. Her ışın, her biri farklı yoğunluk seviyesine sahip yüzlerce ışın demetine bölünür ve çok karmaşık bir modelin oluşturulmasını sağlar. Birkaç ışının kullanılması yüksek derecede uyumlu bir doz dağılımı oluşturabilir, bu da kavisli bir hedefin hassas şekilde şekillendirilmesine ve böylece normal dokuların daha fazla korunmasına olanak tanır. İçinde yüksek doz bölgesi, merkezi olarak yerleştirilmiş mesaneyi ve ince bağırsağı koruyarak nodal hedef hacme tam uyar.

Konformal radyoterapi ileriye dönük planlanır ve tedavi planlayıcısının ışınların sayısına, şekline ve yönüne karar verebilir. Ters planlama aksine tümör dozu ve normal yapıların doz limitleri planın sonucunu belirler.

YART’ da uyumlu üç boyutlu tedavi planlama sisteminde (TPS) kullanılan optimizasyon işlemi ile tedavi alanlarında ÇYK hareketleriyle farklı doz yoğunlukları oluşturacak şekilde daha küçük ışın demetçikleri (beamlet) oluşturulur. Böylece her demetin yoğunluğu tek tek modüle edilerek konkav ve kompleks hedef hacimlerde, tümörü daha iyi kapsayan konform planların elde edilmesi sağlanır. İleri planlama tekniğinde plan optimizasyon kriterleri planlayıcı tarafından belirlenir. Hedefe en uygun doz dağılımı sağlamak için ışınla ilgili tüm optimizasyonlar TPS’in ters planlama algoritması tarafından gerçekleştirilmektedir. Hazırlanan YART planların tedavide hesaplanan şekilde verilebilmesi için TPS gerekli yazılıma ve donanıma sahip olmalıdır (Chao, 2013).

Hedef lokalizasyonun belirlenmesi nedeniyle YART tedavisi konvansiyonel tedavilere göre daha uzun sürmektedir. YART’ın dezavantajları özenli klinik uygulamalar ve teknolojik gelişmeler ile azaltılabilir. YART çok fazla segment kullanması nedeniyle MU değerinin artması ve özellikle yüksek enerjilerin kullanılması nötron dozuna bağlı olarak ikincil malignite riski oluşturur.

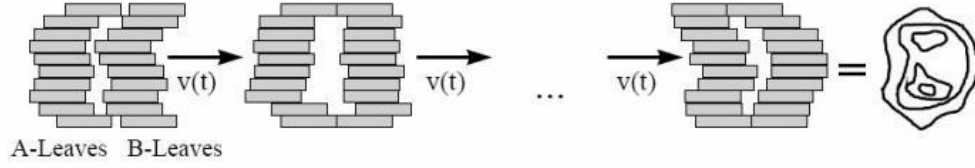
Bu etkiler YART tekniği ve enerji seçimi ile azaltılabilir (Boyer, 2001). Sabit gantri açılı YART teknikleri (statik YART, dinamik YART) ve Ark tabanlı YART (tomoterapi, vmat) teknikleri kullanılabilir (Şekil 2.9).



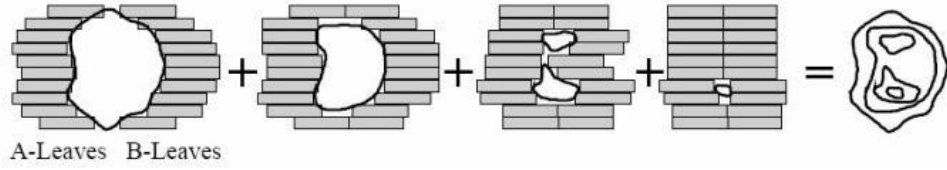
Şekil 2.9 : (a) Statik YART (b) Dinamik YART (Wolff, 2009)

Statik YART, doğrudan konformal radyoterapiden gelişmiştir. Her ışın oryantasyonu için birkaç farklı ÇYK'ler sayesinde segmentler oluşturulur. Modüle edilmiş bir alan yoğunluğu, tüm segmentlerin toplanmasıyla elde edilir. Radyasyon sadece segmentler yerinde olduğunda açılır ve bu nedenle bu yöntem *step and shoot* olarak da bilinir. Dinamik YART, uygulamasında ÇYK yaprakları her alanın tedavisi sırasında sürekli hareket halindedir. Sabit bir huzme açısında, her bir karşıt ÇYK yaprağı çifti, istenen akıcılık profilini üretmek için bilgisayar kontrolü altında hedef hacim boyunca devam eder. Yapraklar arasındaki hız ve mesafenin değişimi, istenen radyasyon yoğunluğunu belirtilen noktaya iletir. Bu yöntem ÇYK ışınlama sırasında radyasyon iletmeye devam eder, daha fazla sızıntı üretir ve toplam vücut dozunu artırır (Şekil 2.10).

Dynamic (analog) technique



"Step-and-shoot" (digital) technique



Şekil 2.10 : Dinamik YART planlamada ÇYK sistemi, Statik YART planlamada ÇYK sistemi (Bortfeld,1999)

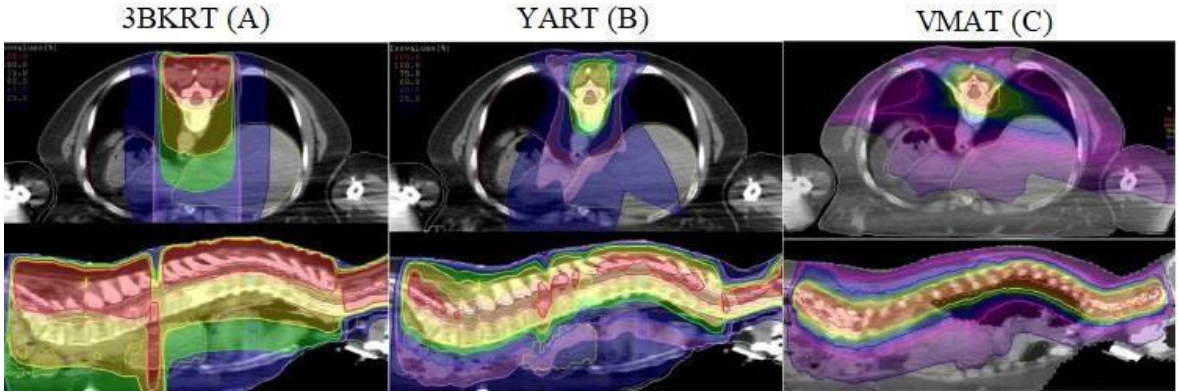
YART' ın karmaşık konkav şekillerdeki tümöre yüksek doz verme yeteneği, çevredeki organların korunmasını kolaylaştırır. YART' ın bu özelliği, tedavinin lokal nüksünü, toksisitelerini ve komplikasyonlarını azaltmaya yardımcı olur (Staffurth, 2010; Urbano, 2004; Veldemani 2008).

YART, PTV boyunca hızlı doz gradyanı üreten hızlı doz düşüşüne izin verir, bu özellik hedef hacme yakın kritik organlara daha düşük dozun verilmesini sağlar (Lee & Terezakis, 2008). Bu nedenle omurilik, beyin sapı, parotis bezleri, optik sinirler, kiazma, koklea gibi pek çok kritik organa yakın yerleşim gösteren baş boyun kanserleri için uygun bir teknik olarak bulunmuştur (Gregoire, 2007).

Riskli organları yüksek radyasyon dozu almaktan korurken ancak aynı zamanda kritik organlara daha düşük doz verir. Verilen dozu tüm vücuda yayar ve toplam vücut maruziyetini artırır. Daha büyük MU' ların kullanılması, ikincil malignitelere neden olan radyasyon sızıntısının artmasına neden olur (Hall, 2006; Purdy, 2008). Ayrıca zaman alıcı ve karmaşık bir prosedürdür. Planlaması, kalite güvencesi zaman gerektirir. Uzun tedavi süresi, hastanın konforunu ve pozisyonunu etkileyebilir.

2.3.3. Volümetrik Ark Terapi (VMAT)

VMAT, ilk olarak 2007 yılında tanıtıldı ve tedavi sırasında gantri dönüş hızı, ÇYK yapraklarının hareketi yoluyla tedavi açıklığının şekli ve doz hızının aynı anda değişmesine izin veren yeni bir radyasyon tekniği olarak tanımlandı (Otto, 2008) (Şekil 2.11 (C)). Işınlama sırasında ÇYK'lerin yanı sıra gantri de hareketlidir. Teknikte her bir alan küçük alt alanlara ayrılırken gantri de ÇYK her bir küçük alt alanının pozisyonunu alırken döner. Üst üste gelen çok sayıda arklar, ÇYK'lerin düzenli açılarla yeni pozisyonlara hareket ettirilmesiyle sağlanır. Her ark her gantri açısındaki segmenti oluşturmak için programlanır bir sonraki segmenti oluşturmak için yeni bir ark başlatılır. ÇYK yaprakları sürekli hareket ederken gantri radyasyon devam eder. Yoğunluk modülasyonu örtüşen arklar tarafından oluşturulur. Doz yoğunluk ayarının derecesi ark başına düşen ışın şekli, sayısı, ve toplam ark sayısına bağlıdır. Bu yöntem, değişken gantri dönüş hızları ve doz oranlarının eklenmesiyle geliştirilmiştir. VMAT, oldukça uyumlu doz dağılımları sağlayabilir ve YART verimliliğini önemli ölçüde artırabilir.



Şekil 2.11 : Örnek olarak hedef hacme 36 Gy'lik doz verilen kraniyospinal tedavi planı (Studenski, 2013)

VMAT tekniğinin rotasyonel yapısı sebebiyle doz dağılımında esneklik sağlayabilmesi, devamlı doz çıkışı sağlayan yapısı ile oldukça yüksek etkili bir radyoterapi tekniği olması nedeniyle diğer RT göre üstünlük sağlar. Daha hızlı tedaviler, fraksiyonel dozların hem tümörler hem de organlar üzerindeki etkilerini azaltır ve elbette daha kısa tedavi süreleri de hasta verimliliğini artırır (Teoh, 2011). Pek çok çalışmada farklı anatomik bölgelerde VMAT tekniği YART tekniğine kıyasla daha düşük monitor

unit ve daha kısa tedavi süresi sağlamıştır. Daha az monitor unit kullanılması, cihazın aşınma ve yıpranmasını, sızıntı ve saçılma dozunu azaltmaktadır (Khan, 2016).

VMAT ile Helikal Tomoterapiyi (HT) farklı tedavi bölgeleri için karşılaştırılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Rong ve ark., (2011) yapmış oldukları çalışmada baş boyun kanserli hastalarda VMAT ile tedavide, PTV' de yüksek doz konformalitesi ve doz homojenliğini sağladıklarını, riskli organlarında olabildiğince korunduğunu bildirmişlerdir (Rong, 2011). Farklı bir çalışma da ise HT' ye benzer riskli organ koruması ile yüksek doz homojenliği ve konformalitesine ulaşıldığı gösterilmiştir (Clemente, 2011). VMAT ve YART tekniğinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada VMAT tekniği ile YART tekniğinin doz dağılımının eşit veya VMAT' ın daha iyi doz dağılımına sahip olmasının yanı sıra MU' yu %50- 60 oranında düşürdüğü (Vanetti, 2009; Verbakel, 2009) ve önemli ölçüde tedavi süresini kısaltarak, hasta konforunu ve bununla beraber set-up içi hataları azaltarak tedavi etkinliğini arttırmaktadır.

2.3.4.Stereotaktik Beden Radyoterapi (SBRT)

SBRT' yi konvansiyonel radyoterapiden ayıran en önemli özellik birkaç fraksiyonda yüksek dozların verilmesi, tümör üzerinde yüksek biyolojik etkin doz (BED) oluşturarak tedavi imkânı sunar (Lo, 2010) (Şekil 2.12). Normal doku toksisitesini en aza indirerek, yüksek dozun konformasyonu, hedefte hızlı doz düşmesine olanak sağlar



Şekil 2.12 : Örnek 30 Gy' lik özefagus SBRT planı 5 fraksiyon olarak hesaplatılmıştır.(Seyedin, 2020)

2.3.5.Radyoterapide Kullanılan Hacimler ve Tanımlar

Gros Tümör Volümü (GTV) : Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi tanı araçları ile tespit edilebilen tümör volümüdür. Palpe edilebilir.

Klinik Tümör Volüm (CTV) : Klinik çalışmalar, gros tümörün etrafında teşhis edilmeyen subklinik hücrelerin var olduğunu ortaya koymuştur. GTV tedavi edilirken bu bölgenin de tedavi alanına dahil edilmesi gerekmektedir. CTV' nin belirlenmesinde klinik ve patolojik özellikleri içeren bölgeyi de kapsar.

$CTV = GTV + \text{Subklinik hastalık bölgesi}$

Planlanan Tümör Volümü (PTV) : Oluşabilecek hata payları dikkate alınarak verilecek istenen dozu CTV içinde oluşturmak için, ışın alanlarının ve boyutlarının doğru olarak seçilebilmesi bu volümün belirlenmesine bağlıdır. Günlük uygulamada engellenemeyen solunum, sindirim, kalp gibi iç organ hareketleri ve günlük hasta pozisyonunun kesin doğrulukla tekrar edilememesi set-up hatalarına neden olabilir. Ayrıca anatomik referans noktalara göre CTV' nin pozisyon, hacminde görülen fizyolojik değişiklikleri internal marj ile ifade ederiz.

$PTV = CTV + \text{internal marj} + \text{Set-up marjı}$

Riskli Organ (RO) : Tedavi alanı içinde kalarak tedavi planlamasını ya da tanımlanan dozu etkileyen ve önemli derecede radyasyona duyarlı olan normal dokulardır.

Planlanan Riskli Organ Volümü (PRV) : Tedavi planlamasına ve uygulanacak doza, komşu organların radyasyona duyarlılıkları ve görülebilecek erken ve geç yan etkilerin önüne alınarak karar verilmelidir. Doku ve organların tolere edebilecekleri doz limitleri bellidir ve bu dozlar aşılmamalıdır. Tedavi planlamasını etkileyebilecek riskli organları belirlerken set-up marjı ve internal marj eklenerek PRV oluşturulur.

İzodoz Eğrileri : TPS'lerin üç boyutlu plan yapabilmeleri ve izodoz eğrilerinin tomografik kesitlerinin her birinde ayrı ayrı gösterebilmesi ile daha çok kesit sayısının olduğu hem 3BKRT hem de daha ileri RT tekniklerinin planlarındaki doz dağılımının her kesitte değerlendirilmesi gerekir. Bu amaçla TPS' lerde bu süreci kolaylaştırmak için farklı çözümler geliştirmiştir. Ortogonal kesitlerden oluşan izodoz yüzeylerinin renkli boyamalar "*colour wash*" şeklinde gösterimi görsel olarak değerlendirmeyi hızlandırır. Ayrıca tanımlanan her bir organın ve hedef hacimlerinin üç boyutlu gösterimi ile bu

yapıları saran izodoz yüzeylerinin rotasyonel hareket ettirebilmesi ile hacimsel doz kapsanması farklı açılardan değerlendirilebilir.

Doz Volüm Histogram (DVH): Üç boyutlu hesaplanan kompleks doz dağılımlarının iki boyutlu grafiksel gösterimidir. Hem hedef hacimlerin kapsanmasının değerlendirilmesinde hem de kritik organların aldığı doz hacim değerlendirilmesinde oldukça sık kullanılan bir yöntemdir. İzodoz eğrileri ve yüzeyleri kullanılarak hedef hacim içindeki homojenite, yüksek ya da düşük dozun olduğu anatomik bölgeler görsel olarak değerlendirilebilir.

Ortalama Doz (D_{ort}) : Her bir vokseldeki dozların toplamının toplam voksel sayısına bölümü.

Minimum Doz (D_{min}) : İlgili hacimdeki en düşük doz değeridir.

Maksimum Doz (D_{max}) : İlgili hacim içindeki maksimum doz değeridir.

D_{ref} doz değerini alan hacim : Herhangi bir D_{ref} doz değerine eşit yada daha fazlasını alan voksellerin toplamı olan hacim değeridir.

V_{ref} hacminin aldığı doz değeri : İlgili organ için belirlenen V_{ref} hacminin aldığı doz değeridir.

Konformite İndeksi (Kİ, Conformity Index, CI) : Tanımlanan izodoz yüzeyinin hacminin (PIV , *Prescription isodose volume*) hedef hacme (TV , *Target volume*) oranı olarak $PITV$ (*Prescription isodose to target volume*) oranı hedef hacmin kapsanma oranıdır ve Eşitlik 1' de verilmiştir (Knoss, 1998).

$$PITV = (PIV) / (TV) \quad \text{Eşitlik 1}$$

CI değeri 1 olduğu durumda PTV kapsanması optimumdur. PIV, TV hacmini tamamen kapsar. Eğer PIV, TV'den küçükse yani PTV'nin bir kısmı istenilen dozu almıyorsa CI <1 olur. Eğer PIV, TV'den büyük ise sağlıklı dokular yüksek doza maruz kalıyor anlamına gelir. Bu durumda CI > 1 olur. CI değeri 1'e yakın olmalıdır.

Homojenite İndeksi (Hİ, Homogeneity Index, HI) : Konvansiyonel planlarda PTV içerisinde homojenitenin bir ölçüsüdür. Eşitlik olarak PTV hacmi içerisindeki maksimum doz değerinin tanımlanan doz değerine oranıdır ve Eşitlik 2' de verilmiştir (Yoon, 2007).

$$HI = (D_{2\%} - D_{98\%}) / D_{50\%} \quad \text{Eşitlik 2}$$

Hedef hacmin tanımlanan doz ile homojen olarak kapsanması, PTV içinde tedavi etkinliğini negatif etkileyecek soğuk noktaların değerlendirilmesi planın klinik etkinliği ile doğrudan ilişkilidir. HI değerinin 0' a yaklaşması PTV' deki doz dağılımının homojen olduğunu gösterir.

2.4.Radyobioloji

Radyobiolojinin konusu, iyonlaştırıcı radyasyonlarla canlı sistemler arasında etkileşimleri ve bunların sonuçlarını araştırmaktır. İyonlaştırıcı radyasyon terimi, X ve gama ışınlar ile alfa ve beta partikülleri, elektronlar, protonlar ve nötronlar gibi radyasyon tiplerini kapsar. İyonlaştırıcı radyasyonların canlı maddede oluşturduğu iyonlaşma ve uyarılma olaylarının yol açtığı fizikokimyasal değişiklikler, bir saniyeden daha kısa bir sürede olup bitenler. Buna karşılık, bu fizikokimyasal değişikliklerin doğurduğu hücre ölümü, genetik mutasyonlar ve kanser oluşumu gibi biyolojik sonuçların ortaya çıkabilmesi için uzun süre gerekebilir. Bu fizikokimyasal değişikliklerle, biyolojik etkilerin ortaya çıkışı arasındaki süre boyunca gelişen olayların neler olduğunu araştırmak radyobiolojinin araştırma konusunu oluşturur (Bergonie, 1906).

1895' te W.C. Röntgen' in X ışınları keşfiyle hemen hemen aynı zamanda 1896 ve 1898 yılında A. Becquerel ve M. Curie uranyum ve radyumun radyoaktif özelliklerini buldular. Keşiflerden kısa bir süre sonra bir kısmi rastlantı sonucu ortaya çıkan bazı olayların, dikkatli gözlemciler tarafından değerlendirilmesi ile radyobioloji gelişmeye başlamıştır. X ışınlarının tanı amaçlı kullanılmasından 4 ay sonra çalışanlardan birinin saçlarının dökülmesi dikkat çekmişti. Becquerel' in gözlemi, bir araştırmacı dalgınlıkla yelek cebine bir radyum preparatı koyarak bir süre taşıdıktan sonra derisinde o bölgede yaranın oluştuğunu fark etmiş ve bu yara çok geç iyileşmişti. Becquerel o zaman bu olayın nedenini anlamamakla beraber, radyumun insan derisinde oluşturduğu yarayı ilk kez görmüştü. Daha sonra P.Curie bu olayı yeniden denemek amacı ile kolunun üstüne bir radyum parçası koydu ve bir süre sonra onun derisinde de kızarıklık ve yara oluştu. X ışınlarının bulunmasından ve radyolojik çalışmalarda kullanılmasından kısa bir süresonra, bu ışınların uygulandığı yerlerde, deride yan etkilerin ortaya çıkması

araştırmacıların dikkatini çekmişti. 1920' lerde matematik ve istatistik yöntemlerin radyobiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlara uygulanması başlamıştır. 1927' de Muller' in *Drosophila* 'larla yaptığı radyasyon etkisi ile oluşan mutasyonların oranının saptanması kantitatif radyobiyolojinin başlangıcı olarak kabul edilir. Radyasyonun canlı üzerinde oluşturduğu etki, canlı tarafından absorplanan radyasyon enerjisinin bir fonksiyonu olarak verilebilir. Değişik radyasyon dozları uygulandıktan sonra canlı kalabilen hücrelerin sayısını gösteren sağkalım eğrilerinin ilk defa 1956 yılında Puck ve Margus tarafından elde edilmesi ve bu eğrilerin istatistik analizi ile radyasyonun etki mekanizması hakkında bazı sonuçlara varmak mümkündür. 1962 yılında Lea tarafından hedef teorisi oluşturuldu. Hedef teorisi, DNA molekülünün radyasyon absorpsiyonu sonucu oluşturduğu fiziksel olayları açıklamada kullanılır. Bu teori biyolojik sistemlerdeki inaktivasyonun radyasyonun direkt etkileri şeklinde ortaya çıktığını ileri sürmektedir. Kantitatif radyobiyoloji yardımı ve özellikle hedef teorisi yolu ile, iyonlaştırıcı radyasyonların etkisi büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Buna karşılık bir noktada radyasyon enerjisinin absorpsiyonu ile son biyolojik etkinin ortaya çıkışı arasında, canlıda oluşan reaksiyon kademelerini tam anlamı ile açıklamada yetersiz kalmıştır. Bu sebeple radyasyonun indirekt etkisi kavramı ortaya çıkmıştır. Bu kavram, su ortamında bulunan biyolojik moleküllerin suda radyasyon etkisi ile oluşan serbest radikaller tarafından inaktif hale getirildiğini ileri sürmektedir. Radyobiyolojinin dönüm noktalarından bir tanesi 1953 yılında Gray ve arkadaşlarının oksijenin canlılara radyasyona karşı duyarlı hale getirici etkisini saptamasıdır. Bunun yanında 1959 yılında Elkind ve Sutton'un radyasyon etkisi ile meydana gelen subletal hasarlar ve bunların onarımı ile bulguları da radyobiyolojide yeni ufukların açılmasına sebep olmuştur (Coggle, 1977).

Terapötik radyasyon iyonize edicidir, yani birlikte reaksiyona girdiği atom veya moleküllerden elektron salar. Bu iyonizasyon olayı ile radyasyon enerjisi dokuya hızla transfer olur. Bu fiziksel enerji transferinin biyolojik belirginliği çok komplekstir. İyonize radyasyonun hücresel hedefinin DNA olduğuna inanılmaktadır. Radyasyonun moleküler reaksiyonlarının hızlı olmasına rağmen normal doku ve tümör hücre kinetiklerine bağımlı

olarak, hücre ölümü için geçen zaman değişkendir. Tümör regresyonu, sadece ölen hücreye bağımlı olmayıp, ışınlanan hücrelerin proliferasyon (hücrelerin çoğalması) kinetikleri ve hücre kaybı faktörlerini bağıdır (Suit, 1980). Tümör regresyonun oranı, tümör kontrolü ihtimali ile her zaman ilişki göstermemektedir. Işınlanmadan sonraki hücre ömür süreci dozun bir expononsiyel fonksiyonu olduğundan, hücre ölümünün belli bir seviyesi için gerekli radyasyon miktarı (veya tümör kontrol ihtimali) direkt olarak ışınlanan *clonogenic* hücrelerin sayısının logaritması ile orantılıdır (Withers, 1980). Uygun büyüme ortamı sağlanırsa koloni oluşturma yeteneğine sahip kök hücrelere *clonogenic* (klonojen) hücreler denir. Uygun ortamda yaklaşık 50 hücreyi aşan koloniler oluşturan hücrelerdir. *Clonogenic* hücre tespiti, tümörlerde ve normal dokulardaki hücre yanıt çalışmalarının temelini oluşturur. Tümör veya çoğalan hücrelerin koloni oluşturma kapasitesini tespit etmek için bazı yöntemler kullanılır. Memeli hücrelerine ait sağ kalım eğrilerini ilk kez Puck ve Marcus tarafından 1956 yılında in vitro olarak elde edilmiştir (Puck & Marcus, 1956). En basit haliyle, tek hücre tümör süspansiyonu hazırlanır ve ikiye ayrılır. Birine radyasyon uygulanır diğerine uygulanmaz, kontrol için bırakılır. Uygun doku kültürü şartlarında 37 °C' de 10-15 gün boyunca koloni oluşturmaları için bekletilir. Kontrol grubunda etkilenen hücrelerin tamamının koloni oluşturmaları beklenmez. Kontrol grubundaki koloni oluşturan hücreler sayılır. Daha sonra farklı dozda ışınlanmış hücrelerde koloniler sayılıp sağ kalım eğrisinde kullanılır. Bölünen hücrelerde çeşitli radyasyon dozları uygulandıktan sonra sağ kalabilen hücrelerin oranlarına sağ kalım, radyasyon dozu ile bu dozda sağ kalan hücrelerin sayısı arasındaki ilişkiyi gösteren grafiğe sağ kalım eğrileri denir. Çok düşük dozlarda bile sağ kalımı görmemizi sağlar bu da tümörün lokal kontrolünde önemlidir (Hall, 2012). Kliniksel olarak verilen belli bir radyasyon dozu ile kür ihtimalinin belirlenmesinde; tümör hacmi kritik bir faktördür. Çapı 3 cm' ye kadar olan tümörler 6-7 haftada 60- 70 Gy miktarında radyasyon dozuyla lokal olarak kontrol edilir (Fletcher, 1973).

İyonlaştırıcı radyasyon içinden geçtiği materyalle etkileşime girdiği zaman enerjisinin bir kısmını veya tamamını bu ortama aktarır. Radyasyon yolu üzerindeki maddenin moleküler bağlarını kırar ve yapısını değiştirir. DNA hedef moleküldür.

Radyasyonun özellikle hücresel düzeyde en belirgin etkilerinden biri hücre bölünmesini baskılamasıdır. Özellikle hücre bölünmesi sırasında radyasyona maruz kalan hücrelerin büyümesi kesintiye uğrar. Hücreler uzun protein zincirlerinden oluşur. Radyasyon bu moleküllere zarar vererek kırabilir ve yeni moleküllerin oluşmasına neden olabilir. Bu kırılmaları daha sonra yapışma olayları izler. Kırılan parça eski yerine yerleşebilir. Kromozom kırıkları sonucu oluşan yeni moleküller, orijinal moleküller işlev göremez ve bu yüzden tamir edilmesi gerekir. Eğer kusurlu molekül DNA’ da ise bu olay kanser hücrelerinin oluşmasına neden olabilir. DNA’ da oluşan hasarlar: Letal hasar, Subletal hasar’ dır. Letal hasar, onarılamayan ve geri dönüşü olmayan hasardır. Sürekli bölünen hücrelerde bölünme yeteneği kaybı, farklılaşmış hücrelerde ise hücrenin özel fonksiyonlarının kaybı söz konusudur. Subletal hasar, ikinci bir doz uygulaması durumunda birkaç saatte onarılabilen hasar türüdür. Onarım yapılırken dozun iki fraksiyona bölünerek uygulanması yöntemi dozun bir kerede uygulanmasından daha yüksek oranda hücrelerin sağ kalmasına neden olur. Hücrelerin DNA hasarları için kullanabilecekleri belirli bir tamir mekanizması vardır. Ancak hücre onarımı kapasitesi sınırlıdır ve bu sınırın aşılması durumunda hasarlı moleküller hücrenin hayati sağkalım fonksiyonlarını etkilemeye başlar (Joiner, 2002).

Radyoterapi tek doz halinde değil de iki veya daha fazla fraksiyonda verilirse subletal hasarın onarımı daha kolay olur. Fraksiyone tümör tedavisindeki strateji; subletal radyasyon hasarının normal dokuda tümördekinden daha iyi tamir edilebilmesi temeline dayanır. Bununla beraber tedavi edilen tümörler için optimal doz ve zaman modelinin seçimi kompleks bir problemdir. Farklı anatomik bölgelerde yerleşmiş, kinetik olarak farklı birçok tümör türlerinde optimal bir zaman doz tarifi beklenilmez (Peschel, 1981). Tümör dozunun bölünerek verilmesi normal dokuları korurken tümörde daha yüksek dozlara çıkılabileceğini göstermiştir. Bu nedenle tümör ve normal dokunun farklı radyasyon yanıtları vardır. Tümör dozunu fraksiyone olarak vermenin avantajı radyoterapide “5R” kavramı açıklanır. Bunlar *repair* (subletal hasar tamiri), *repopulation* (yeniden çoğalma), *redistribution* (hücrelerin farklı fazlarda dizilişi), *reoxygenation*

(yeniden oksijenlenme), *radiosensitivity* (tümör ve normal dokunun radyasyona yanıtı)'tir (Benzten, 1995).

Fowler ve arkadaşları, 1960 yılında yaptıkları deneysel çalışmaların sonunca fraksiyon sayısı ile fraksiyon dozu arasında Lineer Kuadratik (LQ), bir ilişki olduğunu gösterdi (Fowler, 1989) (Şekil 2.13). Barendsen bu eşitliği ETD (*Extrapolated Tolarance Dose*) olarak ifade etti. Son yıllarda BED (Biyolojik Efektif Doz) olarak kullanılmaktadır. LQ model tümör erken cevap veren dokular ile geç cevap veren dokular için farklı uygulanır (Hall, 2012). Toplam tedavi süresi erken cevap veren dokuları ve tümörü etkilerken geç cevap veren dokuları yok denecek kadar az etkiler. Bir hücre grubunun sağ kalımında sürekli olarak aşağıya doğru bir eğilme durumu basit bir şekilde 2. dereceden bir polinoma benzer. Bu modelde α (alfa) ve β (beta) olmak üzere iki komponent vardır. LQ modelde sağ kalım oranı:

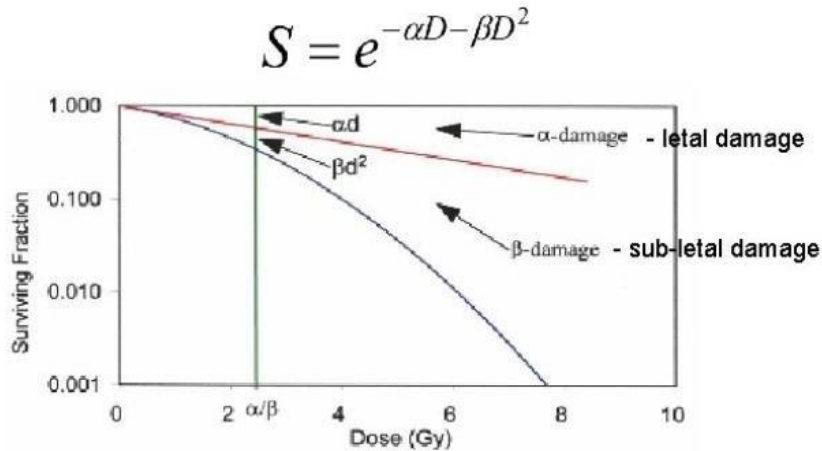
α (Gy^{-1}): Düşük dozlarda başlangıçtaki eğimi ifade eder. Tek fraksiyonda meydana gelen hücre hasarını temsil eder. Bağıntıdaki lineer komponenttir.

β (Gy^{-2}): Bağıntıdaki kuadratik komponenttir. Birden fazla fraksiyonda meydana gelen, tamir edilebiir hücre hasarını temsil eder. Büyük dozlarda etkilidir.

α/β (Gy): Tek fraksiyondaki hücre hasarları ile birden fazla fraksiyondaki hücre hasarlarının aynı miktarda olduğu doz değeri.

S: sağkalım oranı.

D: uygulanan doz



Şekil 2.13 : Lineer Kuadratik modele uyan iki komponentli sağ kalım eğrileri (Mc Mohan, 2018)

Deneysel çalışmalar α/β değerinin erken cevap veren dokular için 7-10 Gy , geç cevap veren dokular için 0.5-6 Gy arasında olduğunu göstermiştir (Hall, 2012; Joiner, 2002).

2.4.1.Radyobiolojik Parametreler

BED (Biyolojik Efektif Doz): Belirli bir α/β oranı ile karakterize edilen, dokuya fraksiyon başına verilen dozun ve toplam dozun bir kombinasyonu ile verilen biyolojik dozun bir ölçüdür (Eşitlik 3). BED hesaplanırken α/β oranı 2 olarak alınmıştır. Bu değer geç yanıt veren beyin için kabul edilen değerdir (Fowler, 1989). BED için TD 5/5 ve TD50/5 (RT sonra 5 yıl sonra, toplumun %5' inde ve %50' sinde Grade 3 ve üzeri yan etki oluşturacak RT dozu) temel alınmıştır (Emami, 1991).

$$BED = nd (1 + (d / (\alpha/\beta))) \quad \text{Eşitlik 3}$$

n: fraksiyon sayısı

d: fraksiyon başına verilen doz

EQD₂ (Equivalent Dose in 2Gy): Fraksiyon başına 2 Gy' lik eşdeğer dozu temsil eder (Eşitlik 4).

$$EQD_2 = D ((d + (\alpha/\beta)) / (2 + (\alpha/\beta))) \quad \text{Eşitlik 4}$$

D: verilen toplam doz

Tümör Kontrol Olasılığı (Tumor Control Probability, TCP): İlgili tümörde sıfır klonojenin hayatta kalma olasılığıdır. Tüm canlı klonojenik hücreler öldürüldüğünde, bir tümörün yok edildiği varsayımına dayanır (Khan, 2007).

Normal Doku Komplikasyon Olasılığı (Normal Tissue Complication Probability, NTCP): Normal dokulardaki komplikasyon olasılığını, dozun ve ışınlanmış hacmin bir fonksiyonu olarak tanımlar (Lyman, 1985).

2.5.Kranyal Radyoterapi

Kanser hastalarının yaklaşık %30' unda kadarında hastalık sürecinin bir noktasında beyin metastazı gelişir ve bunların en az yarısı tüm beyin radyoterapisi (TBRT) alır (Khuntai, 2006). Radyasyon tedavisi, yetişkin ve pediatrik hastalarda primer ve metastatik beyin tümörlerin, etkili bir şekilde tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Fisher, 1998; Patchell, 1998). Yalnızca ABD' de, yılda yaklaşık 200.000 hastada, birincil veya ikincil metastatik tümörler için radyasyon tedavisi

kullanılmaktadır (Lin, 2015). Çoklu beyin metastazlı hastalar için tüm beyin radyoterapisi yaygın bir tedavi seçeneğidir, çünkü tek başına lokal tedavilere kıyasla intraserebral tümör kontrolünü önemli ölçüde iyileştirdiği ve nörolojik ölüm oranını azalttığı gözlenmiştir (NCCN, 2019).

TBRT, beyni içeren primer ve metastatik tümörler için tedavinin temel dayanağıdır (Peacock, 2006). TBRT, foramen magnuma veya 2. servikal vertebraya kadar tüm intrakraniyal bölgenin tek tip radyasyon dozu ile tedavi edilmesini gerektirir. 1960' lardan beri çoklu beyin metastazı olan vakalarda rutin olarak TBRT kullanılmaktadır (Stafinski, 2006). Amerikan Klinik Onkolojisi Derneği tarafından 2015 'te yapılan randomize çalışmada 9 aylık süreçte TBRT ile lokal kontrol %42.1 olarak bulunmuştur (Chabot, 2015). Birden fazla denemede, fokal tedavilere TBRT eklendiğinde mikroskobik lokal kontrol TBRT olmadan %31-73' ten onunla birlikte %73-100'e yükselir (Chang, 2009; Gaspar, 2010).

Fraksiyone kısmi ve TBRT gibi standart yaklaşımlar sırasında, sağlıklı beyin dokusu radyasyona maruz kalır. Sonuç olarak bir çok hasta öğrenme ve hafıza bozukluğu (Gondi, 2014), fokal nörolojik defisit, artmış kafa içi basınç (Brandes, 2008) ve nadiren sekonder epilepsi (Tang, 2011) ve ilerleyici demans (Vigliani, 1999) dahil olmak üzere sağlıklı beyin dokusuna verilen hasarla bağlantılı yan etkiler yaşar. Etkilenen bilişsel alanlar, öğrenme, işlem hızı hafıza, yürütme işlevi ve dikkati içerir (McDuff, 2013). Modern radyoterapi tekniklerinin ortaya çıkmasına rağmen radyasyona bağlı beyin hasarı, bilişsel bozulmanın hafif ya da şiddetli olarak değişebildiği önemli bir komplikasyon olmaya devam etmektedir (Haldbo-Classen, 2019; Michaelidesová, 2019). TBRT'yi takiben bilişsel bozukların sıklığı çalışmaya göre büyük ölçüde değişir ve değerlendirmeye kadar geçen süredeki değişkenlik, nörobilişsel bozukluğun tanımı, tümör tipi, hasta yaşı, başlangıç nörobilişsel işlevi, hastalığın ilerlemesi, radyoterapi modalitesi, radyasyon dozu ve eş zamanlı kemoterapi dahil tedavilerin kullanımına göre değişir. Bu nedenle, klinik ortamda bilişsel işlevin düşüşün zamanını belirlemek zordur ve tedavi sonrası değişiklikleri takip etmek uzun zaman gerektirmektedir. Yine de çalışmalar

radasyondan sonra daha şiddetli bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili risk faktörlerini belirlemeye çalışmıştır ve bunlar ileri yaş (Nolan, 2015), sigara öyküsü, kısmi yerine tüm beyin ışınlanması, daha yüksek radyasyon dozu (Surma-aho, 2001) ve eş zamanlı kemoterapiyi (Ruben, 2006) içermektedir.

Geleneksel olarak radyasyona bağlı beyin hasarı, radyoterapinin başlaması ile yan etkilerin başlaması arasındaki süreye göre akut ve geç etki olarak sınıflandırılır (Greene-Schlosser, 2012; Schultheiss, 1992; Sheline, 1980). Akut etkiler ödem, baş ağrısı, uyuşukluk ile karakterizedir. Geç etkiler beyaz cevher nekrozu, vasküler anormallikler ve kalıcı bilişsel bozulmayı içerir. TBRT, çalışılan popülasyona, takip süresine ve uygulanan kemoterapi tipine bağlı olarak hastaların %11'inde bilişsel işlev bozukluğu hafif etkilerden demansa kadar değişen şiddette beyin toksiteleri ile ilişkilidir (DeAngelis, 1989). İşitme kaybı, nöroendokrin defisitlerin gelişebileceği TBRT ile tedavi edilen pediatrik hastalarda tedavinin sekelleri daha da şiddetlidir (Nandagopal, 2008; Palmer, 2001).

Nörogenezin ağırlıklı olarak yetişkin beyin iki kritik bölgesinde meydana geldiği düşünülmektedir. Bunlar hipokampüsün subgranüler bölgesi ve lateral ventriküllerin subventriküler bölgesidir (Gonzalez-Perez, 2012). Radyasyon bu alanlardaki nörogenezi bozar ve nöral hücrelerin farklılaşmasını engeller (Mizumatsu, 2003). Bir çalışmada 10 Gy intrakranial radyasyonun ardından azalmış nörogenez sergileyen farelerin labirent testinde bilişsel performansı da azalmıştır (Rola, 2004).

Son yıllarda TBRT' nin nörobilişsel işleve verdiği zarar giderek daha fazla dikkat çekmiştir. TBRT, artan bilişsel işlev bozukluğu ile yaşam kalitesinde düşüş ile ilişkilidir (Chang, 2009; Welzel, 2008). Çoğu çalışma, radyasyon hasarının neden olduğu bilişsel bozulmanın, subgranüler bölgenin (SGB) yeni anıların oluşumunda, hafızada depolamada yer aldığı için hipokampüs ile ilgili olduğuna inanmaktadır. RT' nin neden olduğu hipokampüs hasarı en önemli etken olarak kabul eden çok sayıda çalışma yapılmıştır (Brown, 2020; Gondi, 2012; Monje, 2002). RTOG 0933, hipokampüsten yüksek derecede

konformal RT teknikleriyle kaçınmanın, korunmuş hafıza işleviyle sonuçlanıp sonuçlanmadığı sorusuna cevap aramıştır (Gondi, 2014). 4 aylık çalışmada 113 hastayı kaydetmiştir. Protokol başına YART tedavisi ile beyne 10 fraksiyonda 30 Gy verildi. Hipokampüsün % 100' üne yönelik doz tedavinin başlangıcından önce tedavi planlarının merkezi olarak gözden geçirilmesiyle birlikte 16 Gy ile 9 Gy arasında sınırlandırılmıştır. 4 ayda hastalar, geçmişteki kontrollere kıyasla HVLT-R (The Hopkins Verbal Learning Test - Revised)' de önemli ölçüde daha az ortalama düşüş yaşadı (HK-TBRT grubunda %7 iken TBRT grubunda %30 hafızada azalma, $p < 0.001$). RTOG 0933 çalışmasında ve randomize faz III NRG Oncology CC001 (Brown, 2020) çalışmasında geleneksel TBRT' ye kıyasla hipokampüs korumalı tüm beyin radyoterapisi (HK-TBRT) nörobilişsel etkilerde artma göstermiştir.

Radyoterapi planlamasında hipokampüsün korunması, klinik olarak anlamlı ve bilişsel bozulmayı önlemede etkili görünmektedir (Ma, 2017). Wisconsin Üniversitesi' nde 272 intrakraniyal metastazlı hastada çalışma yapılmıştır (Ghia, 2007). Bu çalışmada lezyonların %3.3'ü hipokampüsün 5 mm yakınında ve lezyonların %86.4'ü hipokampüsten 15 mm uzaktadır. Tüm beyni 32.25 Gy' lik dozla tedavi ederken hipokampüs dozunun seçici olarak azaltmanın (maksimum doz kısıtlaması 6 Gy) mümkün olduğunu göstermiştir. TBRT uygulaması sırasında hipokampüsün korunması ile terepötik hedeften ödün vermeden daha düşük hafıza kaybı oranları ile sonuçlanmıştır (Duffner, 2004; Marsh, 2010). Hipokampüsün radyasyon maruziyetine, özellikle (*Cornu Ammonis*) CA1 ve subgranüler bölgelerine çok duyarlı olduğu bilindiğinden bu yapıyı korumak için bu tür doz azaltımları gerekli olabilir.

2007'de Gutierrez ve ark., tarafından helikal tomoterapi (HT) kullanılarak HK-TBRT ile metastazlara yönelik simultane integre boost (SIB) yapılmıştır (Gutierrez, 2015). Tüm beyinde homojen doz dağılımı ve hipokampüs korunması konformal olarak sağlanmıştır. HK-TBRT'nin doz kılavuzu ilk olarak Gondi tarafından yayınlanmıştır (Gondi, 2010). HT ile YART için sırasıyla ortalama hipokampüs dozu 5.5 Gy ve 7.8 Gy' dir. Bu dozlar ilerleyen çalışmalarda referans olarak alınmıştır. 2013 yılında Nevelsky ve ark., YART tekniği kullanarak 10 hastada HK-TBRT kullanarak 10 fraksiyonda 30 Gy

doz reçetelendirmiştir (Nevelsky, 2013). Hipokampus için maksimum dozu 14.35 Gy olarak kaydetmişlerdir.

Bizim çalışmamıza benzer olarak Yi Rong ve ark., (2015) HK-TBRT tedavisi gören 10 hastada YART ve VMAT'ı karşılaştırmış ve 10 fraksiyonda 30 Gy doz reçetelendirmiştir (Yi Rong, 2015). YART ve VMAT planlarında maksimum ve minimum hipokampus dozları sırasıyla 14.9 Gy, 13.6 Gy ve 8.7 Gy, 8.6 Gy olarak bulunmuştur.

TBRT uygulaması için çeşitli tedavi programları geliştirilmiştir. Yaygın olarak kullanılan 10 fraksiyonda 30 Gy'dir. Tüm tedavi programları % 5'ten daha az olan geç nörolojik etki oranları ile sonuçlanmalıdır. NCI (National Cancer Institute) ve EORTC/RTOG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Radiation Therapy Oncology Group) toksisite skorlama sistemleri, tedavilerden sonraki biliş ve davranışta klinik olarak tanımlanmış değişiklikleri içermez.

Radyasyonun hipokampusün radyobiyojisi üzerine etki mekanizmaları tam olarak açıklanmamıştır. Kaliforniya Üniversite'sinde yapılan çalışmada SYBR green (bir tür nükleik asit boyası) kullanılarak düşük doz RT'nin etkilerini, radyolojik değişiklikler ortaya çıkmadan önce saptanmaya çalışılmıştır. 2 Gy'lik radyoterapi sonrasında farklılaşmaya uğrayan nöral kök hücre sayısında azalma görülmüştür (Acharya, 2010). Parinhar ve ark., radyoterapi sonrası nöral kök hücre sayı ve fonksiyonda azalmayla beraber, nöronal yapıdaki varyasyon, bu değişime radyoterapinin eşlik ettiğini düşündürmektedir (Parinhar, 2013). Çalışmada radyoterapi sonrası dendritik dallanmada azalma gözlenmiştir. QUANTEC (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*) çalışmasında normal beyin için α/β oranı 2,9 olarak alınmıştır (Lawrence, 2010). Hipokampusün bulunduğu bölge için bu oran 2-3 arasında değişir (Gondi, 2010). Bazı çalışmalar nöral kök hücre bölgesi olmasından dolayı α/β oranını 10 olarak alır (van Kesteren, 2012). Bu farklılıkların nedeni hipokampusün radyasyon duyarlılığı için ortak görüş birliğinin olmamasındandır. Preklinik çalışmalarda 2 Gy sonrası radyoterapide bile

nöral kök hücre apoptozu görülmesi hipokampüsün radyasyona karşı aşırı hassas olduğunu düşündürmektedir (Acharya, 2010). Tüm prelinik çalışmaların bize gösterdiği sonuç nörokognitif disfonksiyonun çok daha düşük dozlarda (<10 Gy) ortaya çıkabileceğidir (Limoli, 2004). Beyin tümörü tanılı, prospektif çalışmada radyoterapi alan çocuk hastalarda nörokognitif ölçümler yapılmıştır (Merchant, 2006; Merchant, 2009). Sol temporal lob için D_{ort} , 45 Gy ve üzeri olanlarda IQ (*Intelligence Quatient*) değerlerin anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Yüksek risk glioma tanılı yetişkinlerde radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrası 18.ayda nörokognitif fonksiyonların değerlendirilmesi yapılmıştır (Gondi, 2012). Sonuçta hipokampüsün $D_{%40}$ için BED değeri 7.3 Gy' den fazla çıkmıştır. Bu hastalarda uzun dönem nörokognitif fonksiyonlarda bozulma saptanmıştır. Jalali ve ark., yüksek risk glioma tanılı hastalarda IQ değerlerine bakmış ve sol temporal lob ile IQ düşüşü arasında ilişki saptamıştır (Jalali, 2010).

RTOG 0933 çalışmasında HK-TBRT yapılan hastalarda 4.ayda yapılan HVLTR testine göre "*delayed recall* (gecikmeli hatırlama)" değerlendirilmesi yapılmıştır. TBRT alan kontrol grubunda değer %30 iken HK-TBRT alan grupta bu değer %7 olarak bulunmuştur (Gondi, 2013).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereçler

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda radyoterapi almış meme kanseri tanılı 10 beyin metastazlı hastaya ait 1 mm aralıklarla çekilen BT görüntüleri kullanılarak hipokampus korumalı olarak VMAT ve YART teknikleri ile tüm beyin radyoterapisi planları yapılmıştır. Hedef volüm ve riskli organlar için dozimetrik karşılaştırılma yapılmıştır.

3.1.1. GE Discovery RT Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

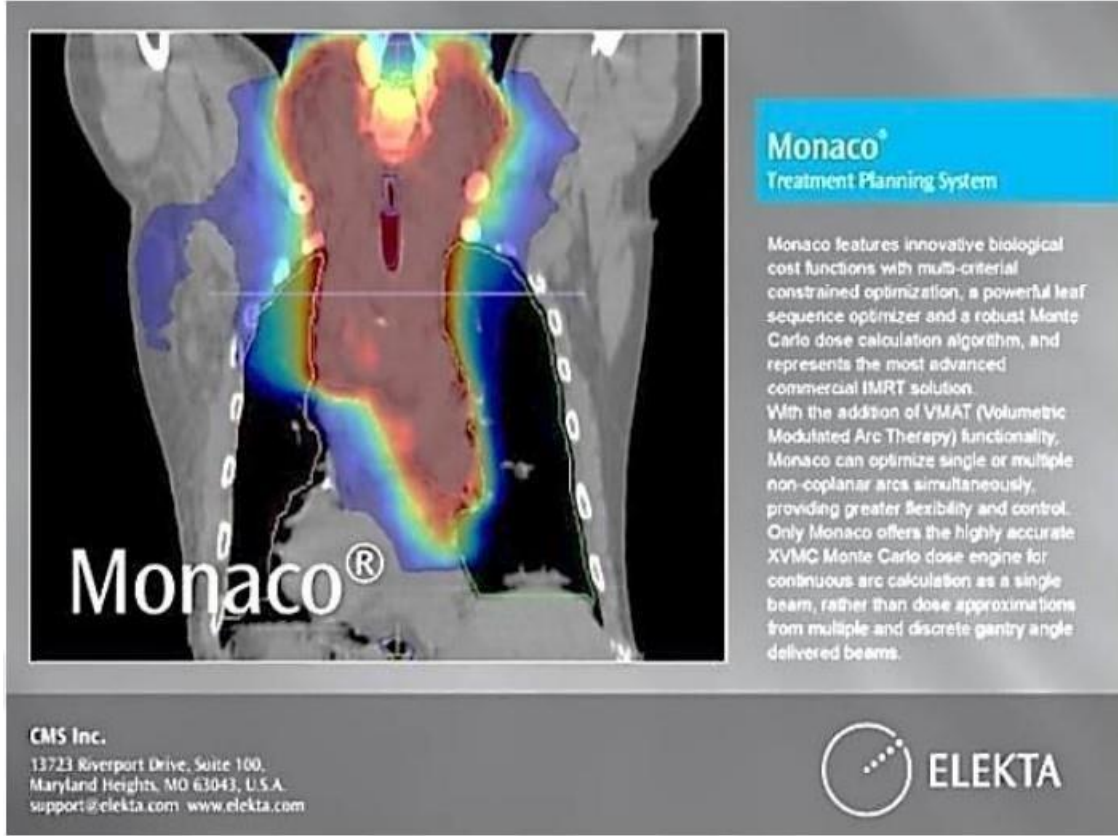
Bilgisayarlı tomografi cihazı, 16 dedektöre ve 80 cm'lik iç çapa sahip üç boyutlu bir görüntü serisi oluşturarak geometrik, mekanik ve optik özellikleri açısından radyasyon tedavi makinesini kopyalamak için kullanılır (Şekil 3.1). Bu veriler klinisyenler tarafından tümörü lokalize etmek için kullanılır. Hastaların BT görüntüleri supin pozisyonda kranyal bölge maske ile sabitlendikten sonra çekilmiştir. BT görüntüleri DICOM sistemine aktarıldıktan sonra TPS' e gönderildi



Şekil 3.1 : GE Discovery RT Bilgisayarlı Tomografi (U.Ü.T.F. Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, 2022)

3.1.2. Monaco Planlama Sistemi

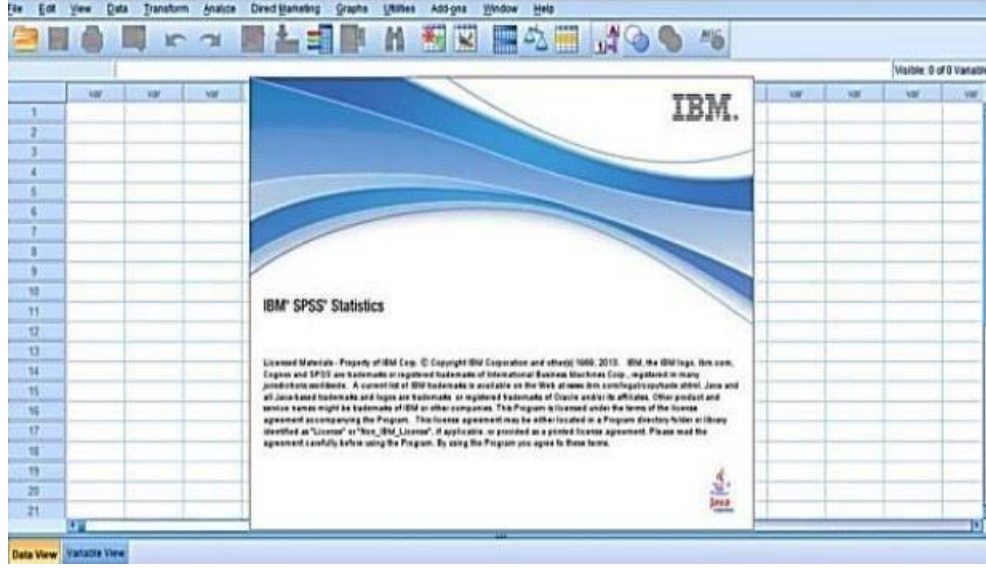
Elekta Snergy cihazının tedavi planlama sistemi (TPS) Monaco 5.1' dir (Şekil 3.2). Foton ve elektron demetlerinin modellenmesini hassasiyetle yapmayı sağlayan bir yazılımdır. 3BKRT, YART, VMAT teknikleri için Pencil Beam, Collapse Cone, Monte Carlo doz hesaplama algoritmaları kullanır. Sistemde 6 MV ve 15 MV' lik enerjiler bulunmaktadır.



Şekil 3.2 : Monaco TPS başlangıç arayüzü

3.1.3. SPSS

SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), 1968' te ilk sürümü piyasaya sürülmüştür (Şekil 3.3). Sağlık bilimleri ve fen bilimleri alanlarında elde edilen ölçümlerin analiz edilmesinde kullanılır. Verilerin sayısal dağılımlarının belirlenmesinde kullanılır. Verilere ilişkin ortalama, standart sapma, mod, medyan gibi istatistikler elde edilir. SPSS 23.0 programı ile elde ettiğimiz bulguların istatistiksel analizleri yapılmıştır.



Şekil 3.3 : IBM SPSS Statistics Versiyon 23

3.2. Yöntem

Çalışmada U.Ü.T.F Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda radyoterapi tedavisi görmüş meme kanseri tanılı 10 beyin metastazlı hastaya 1 mm' lik kesitlerle çekilen BT görüntüleri kullanılarak her bir hasta için yapılan hipokampus korumalı VMAT ve YART tüm beyin radyoterapisi planlarının dozimetrik karşılaştırması yapılmıştır.

3.2.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza daha önce radyoterapi almış çoklu beyin metastazına sahip 10 hasta dahil edilmiştir.

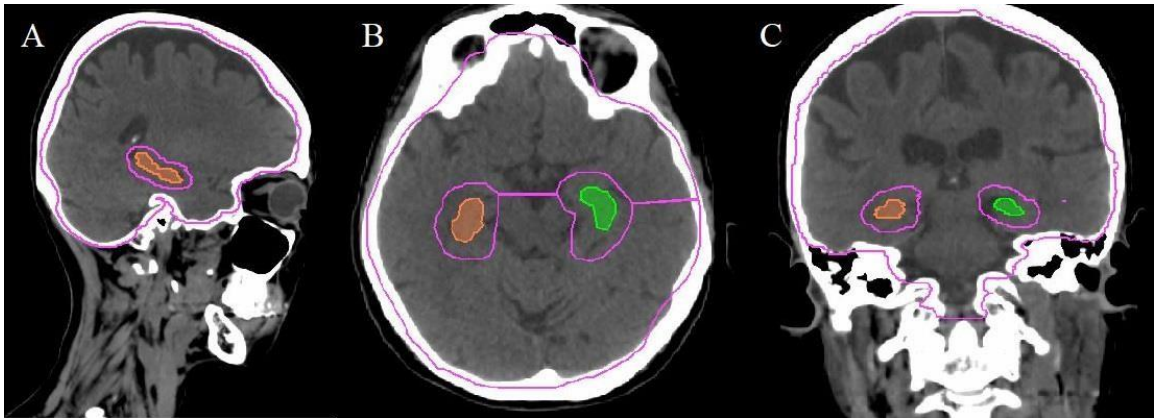
Tablo 3.1 : PTV hacmi, metastaz lokalizasyonunu gösteren veriler

Olgular	PTV Hacmi (cm ³)	Metastaz Lokalizasyonu	Yaş
1.Olgu	1440.6	Parietal Lob	57
2.Olgu	1438.3	Serebellum	56
3.Olgu	1375.3	Talamus	55
4.Olgu	1414.5	Temporal Lob	44
5.Olgu	1361.6	Serebellum	64

6.Olgu	1406.6	Serebellum	43
7.Olgu	1410.6	Parietal Lob	39
8.Olgu	1385.6	Parietal Lob	39
9.Olgu	1248.4	Temporal Lob	59
10.Olgu	1281.9	Serebellum	70

3.2.2. Konturlama

Hastalara ait BT görüntüleri TPS' e gönderilir. Hastanın simülasyon BT' si hastanın MR (manyetik rezonans)'ı füzyon edilmiştir. Tüm beyin hedef hacim olarak, lens, optik sinir, kiazma, orbita, koklea, parotis, lakrimal, beyin sapı, hipofiz, hipotalamus riskli organlar olarak konturlanmıştır (Şekil 3.4). Hipokampus konturlaması T1 ağırlıklı kontrastlı MR sekanslarında “ Hippocampal Contouring: A Contouring Atlas for RTOG 0933” rehberliğinde yapılmıştır (Hippocampal Contouring: A Contouring Atlas for RTOG 0933, 2010). Hipokampüse 5 mm marj verilerek “Hippocampal Avoidance Zone” (HA zone) oluşturulmuştur. Beyin, C1 vertebra altına kadar konturlanıp hedef hacim olarak belirlenmiştir. Hipokampus konturu için deneyimli bir nörologtan yardım alınmıştır. Olgularımızın sol hipokampusün ortalama hacmi 1,51 cc, sağ hipokampusün ortalama 1,73 cc olarak bulunmuştur. Bilateral hipokampus hacmi 3,24 cc' dir. Gondi ve ark.,1,25 mm kesit aralığına BT kullanmış ve ortalama hacmi 3,3 cc olarak kaydetmişlerdir (Gondi, 2010).



Şekil 3.4 : Hipokampus korumalı tüm beyin radyoterapisinde örnek hasta konturlaması (A: Sagittal kesit, B: Aksiyel kesit, C: Koronal kesit)

3.2.3. Monaco 5.1 Planlama Sisteminde VMAT ve YART Planlaması

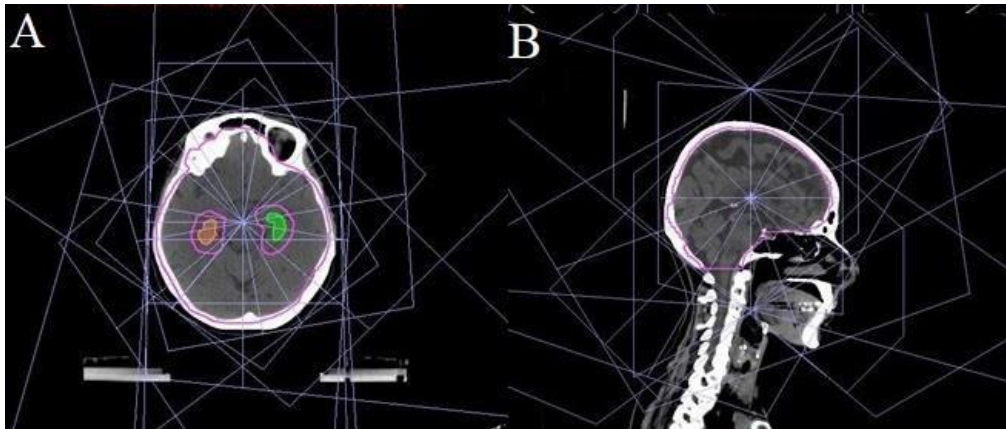
Monaco 5.1 sistemi kullanılarak her olgu için 2 ayrı sanal plan yapıldı. Monaco planlama sisteminde konturlar girildikten sonra VMAT ve YART planları yapıldı. Yapılan planların hepsinde 6 MV' lik enerji kullanılmıştır. Reçete edilen doz 10 fraksiyonda toplamda 30 Gy' dir. HK-TBRT planında hedef beyin hacmi, tüm beyin hacminden HA zone hacmi çıkarılarak hesaplanmıştır.

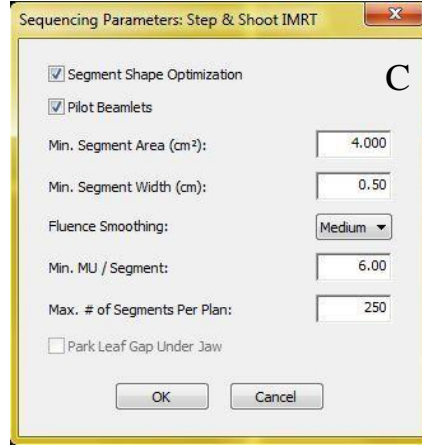
3.2.3.1. YART Tedavi Planlarının Hazırlanması

Planlanan hedef hacme bağlı olarak 10°, 60°, 130°, 170°, 220°, 270°, 290°, 320°, 330° (Şekil 3.5) açıları ile 6 MV' lik foton enerjisiyle, Monte Carlo hesaplama algoritması kullanılarak Monaco 5.1 TPS' nde tedavi planları oluşturuldu (Şekil 6.5). Minimum segment genişliği 0,5 cm plan başına maksimum segment 250 ve segment başına 6 MU olacak şekilde tedavi planları oluşturulmuştur (Şekil 3.6- 3.7).

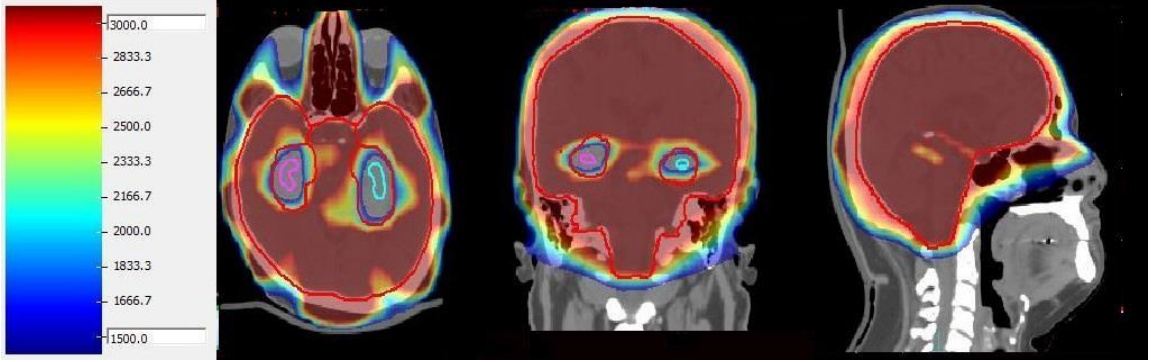
<i>Beam</i>	<i>Gantry Angle</i>	<i>Collimator Angle</i>	<i>Couch Angle</i>
1	10	45	0
2	60	45	0
3	130	45	0
4	170	45	0
5	220	45	0
6	270	45	0
7	320	45	0
8	290	0	90
9	330	0	90

Şekil 3.5 :YART planında kullanılan ışın düzeni (Nevelsky, 2013).





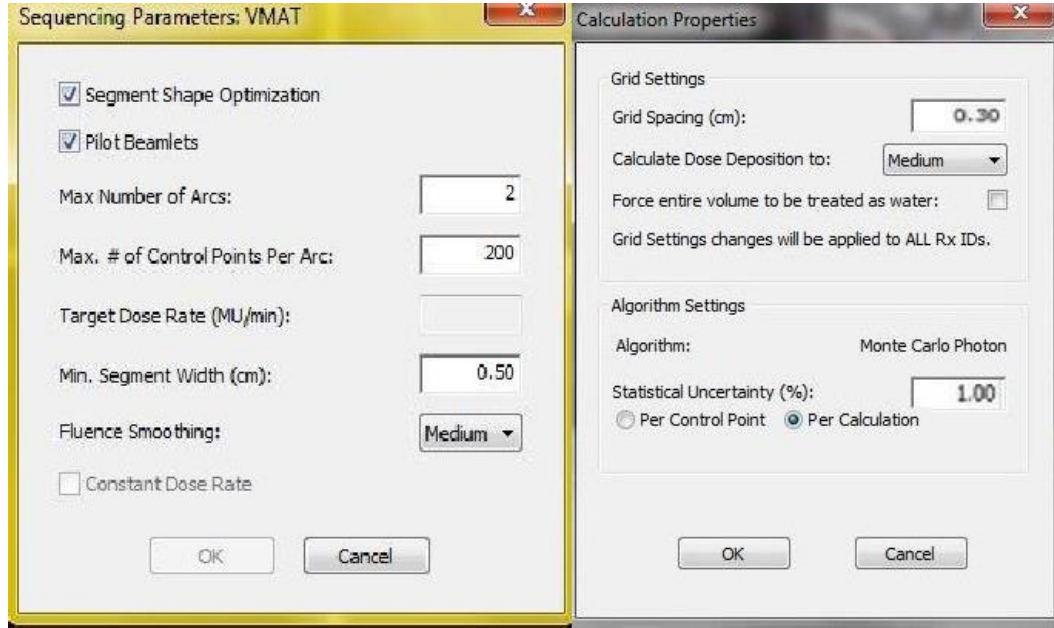
Şekil 3.6 : YART planlamasında kullanılan ışın düzeni ve hesaplama parametreleri (A: Aksiyel kesit, B: Sagittal kesit, C: hesaplama parametreleri)



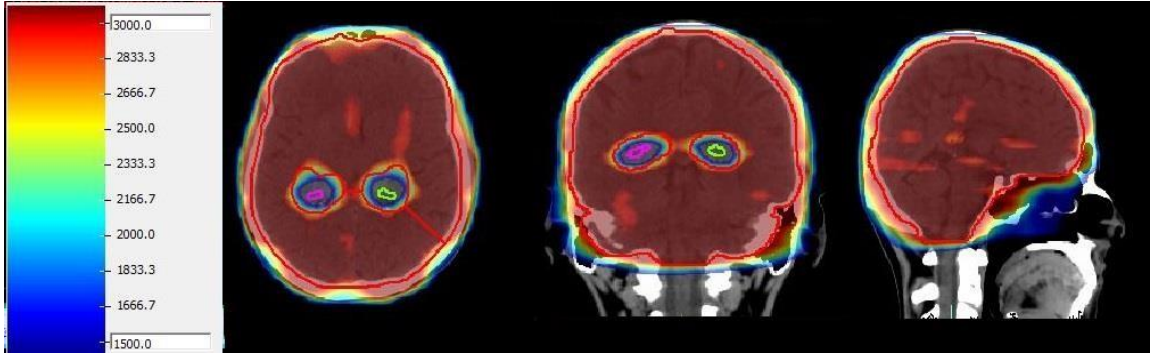
Şekil 3.7 : Hipokampus korumalı TBRT örnek YART planlamasında doz dağılımı.

3.2.3.2. VMAT Tedavi Planlarının Hazırlanması

Monte Carlo hesaplama algoritması ile 360 ° lik iki ark ile 6 MV'lik foton enerjisiyle VMAT tedavi planları oluşturulmuştur (Şekil 3.8). Oluşturulan planlarda ark başına maksimum kontrol noktası 200 ve minimum segment genişliği 0, 5 cm olarak seçildi (Şekil 3.9).



Şekil 3.8 : VMAT planlamasında kullanılan hesaplama parametreleri



Şekil 3.9 : Hipokampus korumalı TBRT örnek VMAT planlamasında doz dağılımı.

Hedef ve kritik organlar için temel olarak RTOG 0933 çalışmasının Hipokampus korumalı TBRT için belirlediği doz sınırlamaları kriter olarak alınmıştır (Gondi, 2015) (Tablo 3.2). TBRT planlarında lens, optik sinir, kiazma gibi kritik yapılarında maksimum değerleri planımız için sınırlayıcı olmuştur. Lens, optik sinir maksimum doz sınırları RTOG 0615 (Lee, 2012) ve RTOG 0539 (Rogers, 2016)' a göre belirlenmiştir.

Tablo 1.2 : HK-TBRT için hedef ve riskli organ doz kısıtlamaları (Gondi, 1995)

ORGAN	KISITLAMALAR
Optik sinir	$D_{\max} \leq 37.5 \text{ Gy}$
Kiazma	$D_{\max} \leq 37.5 \text{ Gy}$
Lens	$D_{\max} \leq 7 \text{ Gy}$
Hipokampüs	$D_{\min} \leq 9 \text{ Gy}$ $D_{\max} \leq 16 \text{ Gy}$
PTV Beyin	$V_{\%30} \geq \%90$ $D_{2\%} \leq 37.5 \text{ Gy} D_{98\%} \geq 25 \text{ Gy}$

3.2.4. İstatistiksel Veri Analizi

Ölçümler sonucu elde edilen verilerin analizi SPSS 23.0 istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin analizi $p \leq 0,05$ anlamlılık düzeyinde kabul edilerek yapılmıştır. Analiz sonucu p (*probability*) değeri 0,05' ten küçükse normal dağılım göstermez, büyükse normal dağılım gösterir. Normal dağılım gösteren verilerde 'Independent Simples T' testi, normal dağılım göstermeyen verilerde 'Mann Whitney U' testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hedef Hacim için Değerlendirme

4.1.1. PTV için alınan veriler

PTV için V_{30Gy} , V_{90} , V_{95} , $D_{98\%}$, $D_{2\%}$ değerlerine bakıldı. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.1’ de verilmiştir. Hedef hacmin $D_{98\%}$ değeri her iki planda 25 Gy’ en yüksek bulunmuştur ve $D_{2\%}$ değeri her iki planda 37,5 Gy’ den düşük bulunmuştur.

Tablo 2.1 : PTV için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları (cGy)

PTV										
Olgular	VMAT					YART				
	$D_{2\%}$	$D_{98\%}$	V_{95}	V_{90}	V_{30Gy}	$D_{2\%}$	$D_{98\%}$	V_{95}	V_{90}	V_{30Gy}
1.Olgü	3554	2762	2960	2996	89,67	3589	2671	2850	2975	88,45
2.Olgü	3556	2537	2870	2996	90,69	3504	2664	2873	3000	90,01
3.Olgü	3587	2518	2853	2994	90,58	3593	2541	2859	3013	90,72
4.Olgü	3620	2584	2851	2960	90,41	3523	2643	2864	2986	89,01
5.Olgü	3559	2516	2861	2983	90,70	3586	2596	2865	2996	89,82
6.Olgü	3528	2630	2867	2971	90,38	3440	2643	2863	2997	89,88
7.Olgü	3590	2574	2861	2968	90,16	3501	2566	2854	2986	89,07
8.Olgü	3516	2582	2869	2990	89,32	3527	2549	2882	3029	91,54
9.Olgü	3542	2635	2853	2969	89,46	3445	2664	2895	3027	91,45
10.Olgü	3580	2388	2858	2985	89,74	3527	2893	2893	3027	91,50
Ortalama	3563,2	2572	2870,3	2981,2	90,11	3525,5	2643	2869,8	3003,6	90,14
± standart	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
sapma	31,38	97,07	32,23	13,22	0,52	54,84	100,85	15,61	19,38	1,12

PTV, V_{90} , $D_{98\%}$ için normal dağılım sağlanmış ve Independent Simples T testi yapılmıştır. ($p < 0,05$) çıktığı için YART lehine anlamlı bir fark bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 4.2’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 : PTV $V_{\%95}$, $D_{98\%}$ Değerleri için İstatistiksel Sonuçlar ve Independent Simple T Testi Sonucu

	$D_{98\%}$		$V_{\%90}$	
	VMAT	YART	VMAT	YART
Ortalama	2572,6	2643	2981,2	3003,6
Minimum	2388	2541	2960	2975
Maksimum	2762	2893	2996	3029
Standart Sapma	97,07	100,85	13,22	19,38
p değeri	0,017		0,022	

PTV $V_{\%95}$, $D_{2\%}$, V_{30Gy} için normal dağılım sağlanmıştır ve Independent Simple T testi yapılmıştır. ($p > 0,05$) çıktığı için anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuçlar Tablo 4.3' te gösterilmiştir.

Tablo 4.3: PTV V_{30Gy} , $V_{\%90}$, $D_{2\%}$ Değerleri için İstatistiksel Sonuçlar ve Independent Simple T Test Sonucu

	V_{30Gy}		$D_{2\%}$		$V_{\%95}$	
	VMAT	YART	VMAT	YART	VMAT	YART
Ortalama	90,11	90,14	3516,2	3523,5	2870,3	2869,8
Minimum	89,32	89,32	3516	3440	2851	2850
Maksimum	90,7	91,54	3620	3593	2960	2895
Standart Sapma	0,52	1,12	31,83	54,84	32,23	15,61
p değeri	0,146		0,305		0,491	

4.2. Kritik Organlar için Değerlendirme

4.2.1. Lens için Elde Edilen Veriler

Sağ ve sol lens için maksimum dozuna bakıldı. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.4' te verilmiştir. Her iki lens için doz kriteri 7 Gy sağlanmamıştır.

Tablo 4.4 : Lensler için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları (cGy)

Lensler				
Olgular	VMAT		YART	
	(Sağ Lens) D_{max}	(Sol Lens) D_{max}	(Sağ Lens) D_{max}	(Sol Lens) D_{max}
1.Olgu	808	714	924	982
2.Olgu	846	761	834	742
3.Olgu	824	800	839	745
4.Olgu	762	769	782	746
5.Olgu	940	877	888	932
6.Olgu	910	794	732	752
7.Olgu	876	912	770	784
8.Olgu	855	864	859	777
9.Olgu	753	813	803	779
10.Olgu	850	742	897	725
Ortalama ± standart sapma	842,4 ± 59,09	804,6 ± 63,07	832,8 ± 61,29	796,4 ± 87,48

Sol ve sağ lensin, D_{max} değeri için normal dağılım sağlanmıştır ve Independent Simple T testi yapılmıştır. (p< 0,05) çıktığı için YART lehine anlamlı bir fark bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 4.5’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.5 : Sağ ve Sol Lens için İstatistiksel Sonuçlar ve Independent Simple T Test Sonucu

	Sağ Lens D_{max}		Sol Lens D_{max}	
	VMAT	YART	VMAT	YART
Ortalama	842,4	832,8	804,6	796,4
Minimum	753	732	714	725
Maksimum	940	924	912	982
Standart Sapma	59,09	61,29	63,07	87,48
p değeri	0,020		0,032	

4.2.2. Hipokampüs için Elde Edilen Veriler

Sağ ve sol hipokampüs için minimum, ortalama, maksimum dozlara bakıldı. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.6’ da verilmiştir. Elde edilen D_{min} ve D_{max} değerleri 10 hasta planı içinde sırasıyla doz kriteri 9 Gy ve 16 Gy’ in altındadır. Bilateral hipokampüs için BED ve EQD₂ (α/β=2) değerleri VMAT için sırasıyla 11,74 Gy ve 5,87 Gy ve YART için sırasıyla 11,93 Gy ve 5,96 Gy’ dir.

Tablo 4.6 : Hipokampüs için kaydedilen veriler, ortalama (ort) ve standart sapma (ss) sonuçları (cGy)

Hipokampüs												
Olgular	VMAT						YART					
	(Sağ)			(Sol)			(Sağ)			(Sol)		
	D _{max}	D _{ort}	D _{min}	D _{max}	D _{ort}	D _{min}	D _{max}	D _{ort}	D _{min}	D _{max}	D _{ort}	D _{min}
1.Olgu	1562	952	862	1427	971	872	1681	960	857	1498	981	835
2.Olgu	1550	860	755	1613	915	765	1526	944	821	1554	989	832
3.Olgu	1581	961	797	1590	945	793	1535	934	823	1590	989	813
4.Olgu	1644	866	772	1655	847	799	1749	979	853	1693	923	837
5.Olgu	1426	816	784	1421	821	813	1447	959	845	1475	998	829
6.Olgu	1751	917	866	1615	915	899	1713	1060	875	1624	1072	843
7.Olgu	1693	1001	868	1530	979	853	1633	1036	823	1572	1008	814
8.Olgu	1487	919	831	1455	907	835	1529	926	869	1531	957	828
9.Olgu	1673	1046	848	1681	995	853	1697	1031	873	1639	1000	835
10.Olgu	1526	939	845	1528	936	883	1533	1014	840	1542	1025	842
Ort± ss	1589,3 ± 100,21	927,7 ± 68,51	822,8 ± 42,1	1551,5 ± 94,06	923,1 ± 55,61	836,5 ± 43,2	1604,3 ± 102,46	984,3 ± 47,46	830,8 ± 10,3	1571,8 ± 66,62	994,2 ± 39,32	847,9 ± 20,9

Sağ ve sol hipokampüsün D_{min}, D_{ort}, D_{max} değeri için normal dağılım sağlanmış ve Independent Simples T testi yapılmıştır. (p< 0,05) çıktığı için VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 4.7' de gösterilmiştir.

Tablo 4.7 : Hipokampüs için İstatistiksel Sonuçlar ve Independent Simples T Test Sonucu (1: VMAT, 2: YART, ort:ortalama, ss: standart sapma, min: minimum, max: maksimum)

	D _{max} (Sol)		D _{ort} (Sol)		D _{min} (Sol)		D _{max} (Sağ)		D _{ort} (Sağ)		D _{min} (Sağ)	
	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)
Ort	1551	1571	923,1	994,2	836,5	847,9	1589	1604	927,7	984,3	822,8	830,8
Min	1421	1475	821	923	765	821	1426	1447	816	926	755	813
Max	1681	1693	995	1072	899	875	1751	1749	1046	1060	868	843
ss	94,06	66,62	55,61	39,32	43,2	20,9	100,2	102,4	68,51	47,46	42,1	10,3
p	0,039		0,037		0,032		0,030		0,027		0,021	

4.2.3. Orbita, Optik Sinir, Optik kiazma için Elde Edilen Veriler

Sağ ve sol orbita için maksimum dozuna bakıldı. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.8' de verilmiştir.

Tablo 4.8 : Orbitalar için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları (cGy)

Orbita				
Olgular	VMAT		YART	
	(Sağ Orbita) D_{max}	(Sol Orbita) D_{max}	(Sağ Orbita) D_{max}	(Sol Orbita) D_{max}
1.Olgu	2057	2270	2172	2375
2.Olgu	2336	2245	2220	2408
3.Olgu	2252	2019	2043	2281
4.Olgu	2435	2642	2376	2136
5.Olgu	2638	2323	2286	2160
6.Olgu	1862	2047	1991	2133
7.Olgu	2349	2034	2158	2066
8.Olgu	2205	2231	2181	2174
9.Olgu	2127	2336	2264	2126
10.Olgu	2243	2015	2063	2081
Ortalama ± standart sapma	2250,4 ± 212,64	2216,2±97,82	2175,4 ± 118,7	2194 ± 119,51

Sol ve sağ orbitanın, D_{max} değeri için normal dağılım sağlanmıştır ve Independent Simples T testi yapılmıştır. (p< 0,05) çıktığı için YART lehine anlamlı fark bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 4.9’ da gösterilmiştir.

Tablo 4.9 : Sağ ve Sol Orbita için İstatistiksel Sonuçlar ve Independent Simples T Test Sonucu

	Sağ Orbita D_{max}		Sol Orbita D_{max}	
	VMAT	YART	VMAT	VMAT
Ortalama	2250,4	2175,4	2216,2	2194
Minimum	1862	1991	2015	2066
Maksimum	2638	2376	2642	2408
Standart Sapma	212,64	118,7	197,82	119,51
p değeri	0,048		0,047	

Optik sinirin her iki taraf için maksimum dozuna bakıldı. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.10’ da verilmiştir.

Tablo 4.10 : Optik sinirler için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları (cGy)

Optik Sinir				
Olgular	VMAT		YART	
	(Sağ Taraf)	(Sol Taraf)	(Sağ Taraf)	(Sol Taraf)
	D_{max}	D_{max}	D_{max}	D_{max}
1.Olgü	2684	2831	3307	3118
2.Olgü	3268	3379	3496	3471
3.Olgü	3361	3296	3496	3329
4.Olgü	2996	3383	3047	3441
5.Olgü	3598	3376	3697	3493
6.Olgü	3285	3306	3318	3433
7.Olgü	3469	3676	3449	3740
8.Olgü	3368	3363	3426	3398
9.Olgü	3352	3302	3411	3447
10.Olgü	3512	3357	3531	3415
Ortalama ± standart sapma	3289,3 ±267,77	3326,9 ± 205,55	3417,8±171,20	3428,5 ± 153,09

Sol ve sağ optik sinirin, D_{max} değeri için normal dağılım sağlanmamış ve Mann Whitney U testi yapılmıştır. (p< 0,05) çıktığı için VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 4.11' de gösterilmiştir.

Tablo 4.11 : Optik sinir için İstatistiksel Sonuçlar ve Mann Whitney U Test Sonucu

	Sağ Optik Sinir D_{max}		Sol Optik Sinir D_{max}	
	VMAT	YART	VMAT	YART
Ortalama	3289,3	3417,8	3326,9	3428,5
9inimum	2684	3047	2831	3118
Maksimum	3598	3697	3676	3740
Standart Sapma	267,77	171,20	205,55	153,09
p değeri	0,045		0,032	

Optik kiazma için maksimum dozuna bakıldı. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.12' de verilmiştir.

Tablo 4.12 :Optik kiazma için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları (cGy)

Optik Kiazma		
Olgular	VMAT D_{max}	YART D_{max}
1.Olgu	3466	3599
2.Olgu	3476	3570
3.Olgu	3489	3551
4.Olgu	3459	3525
5.Olgu	3442	3552
6.Olgu	3576	3505
7.Olgu	3469	3564
8.Olgu	3506	3502
9.Olgu	3374	3474
10.Olgu	3416	3517
Ortalama ± standart sapma	3467,3 ±53,65	3535,9 ± 37,76

Optik kiazmanın, D_{max} değeri için normal dağılım sağlanmamış ve Mann Whitney U testi yapılmıştır. (p<0,05) çıktığı için VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 4.13’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.13 : Optik kiazma için İstatistiksel Sonuçlar ve Mann Whitney U Test Sonucu

	Optik Kiazma D_{max}	
	VMAT	YART
Ortalama	3467,3	3535,9
Minimum	3374	3474
Maksimum	3576	3599
Standart Sapma	53,65	37,76
p değeri	0,021	

4.2.4. Koklea, Parotis için Elde Edilen Veriler

Sağ ve sol koklea için maksimum dozuna bakıldı. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.14’ te verilmiştir.

Tablo 4.14 : Koklealar için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları (cGy)

Koklea				
Olgular	VMAT		YART	
	(Sağ Koklea) D_{max}	(Sol Koklea) D_{max}	(Sağ Koklea) D_{max}	(Sol Koklea) D_{max}
1.Olgu	2860	2791	2773	2657
2.Olgu	2651	2647	2556	2706
3.Olgu	2760	2703	2770	2601
4.Olgu	2687	2846	2630	2791
5.Olgu	2704	2840	2743	2844
6.Olgu	2762	2821	2632	2760
7.Olgu	2762	2963	2553	2735
8.Olgu	2837	2783	2815	2773
9.Olgu	2793	3042	2670	3007
10.Olgu	2609	2834	2602	2738
Ortalama ± standart sapma	2742,5 ± 79,65	2827 ± 113,69	2674,4 ±94,93	2761,2±110,09

Sağ kokleanın D_{max} değeri için normal dağılım sağlanmış ve Independent Simplex T testi yapılmıştır. (p< 0,05) çıktığı için YART lehine anlamlı fark bulunmuştur. Sağ kokleanın D_{max} değeri için normal dağılım sağlanmış ve Independent Simplex T testi yapılmıştır. (p< 0,05) çıktığı için YART lehine anlamlı fark bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 4.15' te gösterilmiştir.

Tablo 4.15 : Sağ ve Sol Koklea için İstatistiksel Sonuçlar ve Independent Simplex T Test Sonucu

	Sağ Koklea D_{max}		Sol Koklea D_{max}	
	VMAT	YART	VMAT	YART
Ortalama	2742,5	2674,4	2827	2761,2
Minimum	2609	2553	2647	2601
Maksimum	2860	2815	3042	3007
Standart Sapma	79,65	94,93	113,69	110,09
p değeri	0,017		0,036	

Sağ ve sol parotis için maksimum dozuna bakıldı. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.16' da verilmiştir.

Tablo 4.16 : Parotisler için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları (cGy)

Parotis				
Olgular	VMAT		YART	
	(Sağ Parotis) D_{max}	(Sol Parotis) D_{max}	(Sağ Parotis) D_{max}	(Sol Parotis) D_{max}
1.Olgü	1934	1617	2385	1822
2.Olgü	931	1086	1187	1400
3.Olgü	2230	2220	1936	2080
4.Olgü	1664	1796	2142	1901
5.Olgü	1794	2283	1891	2099
6.Olgü	1518	1839	1639	1901
7.Olgü	2036	1775	2016	2025
8.Olgü	1635	2111	2032	2205
9.Olgü	1774	2126	1878	2127
10.Olgü	1537	1596	1915	1824
Ortalama ± standart sapma	1705,3±352,63	1844,9±362,02	1902,1±316,78	1938,4±230,77

Sağ ve sol parotisin D_{max} değeri için normal dağılım sağlanmamış ve Mann Whitney U testi yapılmıştır. (p< 0,05) çıktığı için VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 4.17' de gösterilmiştir.

Tablo 4.17 : Sağ ve Sol Parotis için İstatistiksel Sonuçlar ve Mann Whitney U Test Sonucu

	Sağ Parotis D_{max}		Sol Parotis D_{max}	
	VMAT	YART	VMAT	YART
Ortalama	1705,3	1902,1	1844,9	1938,4
Minimum	931	1187	1086	1400
Maksimum	2230	2385	2283	2205
Standart Sapma	352,63	316,78	362,02	230,77
p değeri	0,032		0,049	

4.2.5. Lakrimal için Elde Edilen Veriler

Sağ ve sol lakrimal için maksimum dozuna bakıldı. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.18' de verilmiştir.

Tablo 4.18 : Lakrimaler için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları (cGy)

Lakrimal				
Olgular	VMAT		YART	
	(Sağ Lakrimal) D_{max}	(Sol Lakrimal) D_{max}	(Sağ Lakrimal) D_{max}	(Sol Lakrimal) D_{max}
1.Olgu	2223	2048	2385	2086
2.Olgu	2292	1905	2286	1952
3.Olgu	2141	1875	2090	2074
4.Olgu	2047	2087	2132	2096
5.Olgu	1789	1867	1983	1837
6.Olgu	1993	1977	2043	2047
7.Olgu	2026	2024	2024	2074
8.Olgu	1855	1816	1931	1932
9.Olgu	1772	2022	1894	2079
10.Olgu	1812	1880	1852	1927
Ortalama ± standart sapma	1995 ± 185,72	1950,1 ±92,59	2062 ± 169,22	2010,4 ±90,52

Sol ve sağ lakrimalin, D_{max} değeri için normal dağılım sağlanmıştır ve Independent Simple T testi yapılmıştır. ($p > 0,05$) çıktığı için anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlar Tablo 4.19’da gösterilmiştir.

Tablo 4.19 : Sağ ve Sol Lakrimal için İstatistiksel Sonuçlar ve Independent Simple T Test Sonucu

	Sağ Lakrimal D_{max}		Sol Lakrimal D_{max}	
	VMAT	YART	VMAT	YART
Ortalama	1995	2062	1950,1	2010,4
Minimum	1772	1852	1816	1837
Maksimum	2292	2385	2087	2096
Standart Sapma	185,72	169,22	92,59	90,52
p değeri	0,305		0,114	

4.2.6. Hipofiz, Hipotalamus için Elde Edilen Veriler

Hipofiz için maksimum dozuna bakıldı. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.20’ de verilmiştir.

Tablo 4.20 : Hipofiz için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları (cGy)

Hipofiz		
Olgular	VMAT D_{max}	YART D_{max}
1.Olgu	3458	3311
2.Olgu	3386	3328
3.Olgu	3497	3322
4.Olgu	3324	3220
5.Olgu	3278	3465
6.Olgu	3359	3426
7.Olgu	3692	3521
8.Olgu	3475	3412
9.Olgu	3490	3539
10.Olgu	3581	3442
Ortalama ± standart sapma	3454 ± 123,78	3398,6±101,29

Hipofizin, D_{max} değeri için normal dağılım sağlanmıştır ve Independent Simple T testi yapılmıştır. (p> 0,05) çıktığı için anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlar Tablo 4.21’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.21 : Hipofiz için İstatistiksel Sonuçlar ve Independent Simple T Test Sonucu

	Hipofiz D_{max}	
	VMAT	YART
Ortalama	3454	3398,6
Minimum	3278	3220
Maksimum	3692	3539
Standart Sapma	123,78	101,29
p değeri	0,375	

Hipotalamus için maksimum dozuna bakıldı. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.22’ de verilmiştir.

Tablo 4.22 : Hipotalamus için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları (cGy)

Hipotalamus D_{max}		
Olgular	VMAT D_{max}	YART D_{max}
1.Olgu	3345	3146
2.Olgu	3495	3263
3.Olgu	3367	3523
4.Olgu	3447	3458
5.Olgu	3188	3176
6.Olgu	3552	3445
7.Olgu	3593	3591
8.Olgu	3469	3498
9.Olgu	3416	3497
10.Olgu	3347	3550
Ortalama ± standart sapma	3421,9±117,22	3414,7±159,79

Hipotalamusun, D_{max} değeri için normal dağılım sağlanmıştır ve Independent Simples T testi yapılmıştır. (p> 0,05) çıktığı için anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlar Tablo 4.23' te gösterilmiştir.

Tablo 4.23 : Hipotalamus için İstatistiksel Sonuçlar ve Independent Simples T Test Sonucu

	Hipotalamus D_{max}	
	VMAT	YART
Ortalama	3421,9	3414,7
Minimum	3188	3146
Maksimum	3593	3591
Standart Sapma	117,22	159,79
p değeri	0,569	

4.2.7. Beyin Sapı için Elde Edilen Veriler

Beyin sapı için maksimum dozlara bakıldı. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.24' te verilmiştir.

Tablo 4.24 : Beyin sapı için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları (cGy)

Beyin Sapı		
Olgular	VMAT D_{max}	YART D_{max}
1.Olgu	3533	3635
2.Olgu	3401	3518
3.Olgu	3524	3560
4.Olgu	3429	3508
5.Olgu	3409	3543
6.Olgu	3641	3714
7.Olgu	3556	3538
8.Olgu	3499	3514
9.Olgu	3530	3585
10.Olgu	3405	3462
Ortalama ± standart sapma	3492,7 ± 79,72	3557,7 ± 72,16

Beyin sapının D_{max} değeri için normal dağılım sağlanmamıştır ve Mann Whitney U testi yapılmıştır. (p> 0,05) çıktığı için anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlar Tablo 4.25’ te gösterilmiştir.

Tablo 4.25 : Beyin sapı için İstatistiksel Sonuçlar ve Independent Simples T Test Sonucu

	Beyin Sapı D_{max}	
	VMAT	YART
Ortalama	3492,7	3557,7
Minimum	3401	3462
Maksimum	3641	3714
Standart Sapma	79,72	72,16
p değeri	0,360	

4.2.8. Mandibula için Elde Edilen Veriler

Mandibula için maksimum dozlara bakıldı. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.26’ da verilmiştir.

Tablo 4.26 : Mandibula için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları (cGy)

Mandibula		
Olgular	VMAT D_{max}	YART D_{max}
1.Olgu	2861	2823
2.Olgu	2714	2734
3.Olgu	3044	2708
4.Olgu	2923	2743
5.Olgu	2593	2742
6.Olgu	3183	3022
7.Olgu	2644	2759
8.Olgu	3078	3079
9.Olgu	2575	2679
10.Olgu	2344	2824
Ortalama ± standart sapma	2795,9 ±265,69	2811,3 ±134,45

Mandibula, D_{max} değeri için normal dağılım sağlanmıştır ve Independent Simplex T testi yapılmıştır. (p> 0,05) çıktığı için anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlar Tablo 4.27’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.27 : Mandibula için İstatistiksel Sonuçlar ve Mann Whitney U Test Sonucu

	Mandibula D_{max}	
	VMAT	YART
Ortalama	2795,9	2811,3
Minimum	2344	2679
Maksimum	3183	3079
Standart Sapma	265,69	134,45
p değeri	0,216	

4.2.9. Homojenite İndeksi, Konformite İndeksi için Elde Edilen Veriler

Homojenite indeksi için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.28’ de verilmiştir.

Tablo 4.28 : HI için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları

Homojenite İndeksi		
Olgular	VMAT	YART
1.Olgu	0,25	0,33
2.Olgu	0,23	0,27
3.Olgu	0,27	0,29
4.Olgu	0,24	0,24
5.Olgu	0,27	0,28
6.Olgu	0,24	0,33
7.Olgu	0,26	0,27
8.Olgu	0,26	0,29
9.Olgu	0,21	0,28
10.Olgu	0,25	0,25
Ortalama ± standart sapma	0,24 ± 0,018	0,28 ± 0,029

Homojenite indeksi için normal dağılım sağlanmamış ve Mann Whitney U testi yapılmıştır. ($p < 0,05$) çıktığı için VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 4.29' da gösterilmiştir.

Tablo 4.29 : Homojenite indeksi için İstatistiksel Sonuçlar ve Mann Whitney U Test Sonucu

	Homojenite İndeksi	
	VMAT	YART
Ortalama	0,24	0,28
Minimum	0,21	0,24
Maksimum	0,27	0,33
Standart Sapma	0,018	0,029
p değeri	0,021	

Konformite indeksi için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.30' da verilmiştir.

Tablo 4.30 : Kİ için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları

Konformite indeksi		
Olgular	VMAT	YART
1.Olgu	0,88	0,86
2.Olgu	0,87	0,88
3.Olgu	0,86	0,86
4.Olgu	0,84	0,85
5.Olgu	0,86	0,86
6.Olgu	0,86	0,85
7.Olgu	0,86	0,86
8.Olgu	0,86	0,88
9.Olgu	0,85	0,85
10.Olgu	0,89	0,88
Ortalama ± standart sapma	0,86 ± 0,014	0,86 ± 0,012

Konformite indeksi, için normal dağılım sağlanmıştır ve Independent Simple T testi yapılmıştır. ($p > 0,05$) çıktığı için anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlar Tablo 4.31’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.31 : Konformite indeksi için İstatistiksel Sonuçlar ve Mann Whitney U Test Sonucu

	Konformite indeksi	
	VMAT	YART
Ortalama	0,86	0,86
Minimum	0,84	0,85
Maksimum	0,89	0,88
Standart Sapma	0,014	0,012
p değeri	0,715	

4.2.10. Monitor Unit için Elde Edilen Veriler

Monitor unit için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 4.32’ de verilmiştir.

Tablo 4.32 : MU için kaydedilen veriler, ortalama ve standart sapma sonuçları

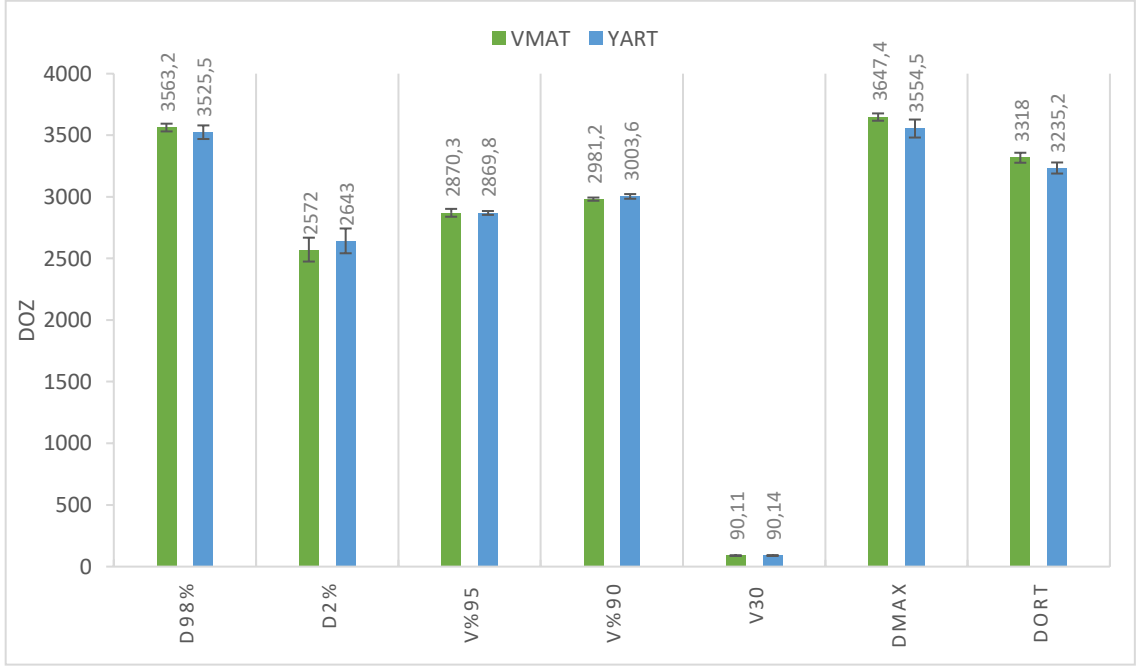
Monitor Unit		
Olgular	VMAT	YART
1.Olgu	741	1075
2.Olgu	696	695
3.Olgu	769	992
4.Olgu	736	1175
5.Olgu	740	871
6.Olgu	811	1144
7.Olgu	752	937
8.Olgu	753	1045
9.Olgu	850	1180
10.Olgu	792	899
Ortalama ± standart sapma	764 ± 43,7	1001 ± 154,6

Monitor unit, için normal dağılım sağlanmamış ve Mann Whitney U testi yapılmıştır. ($p < 0,05$) çıktığı için anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlar Tablo 4.33' te gösterilmiştir.

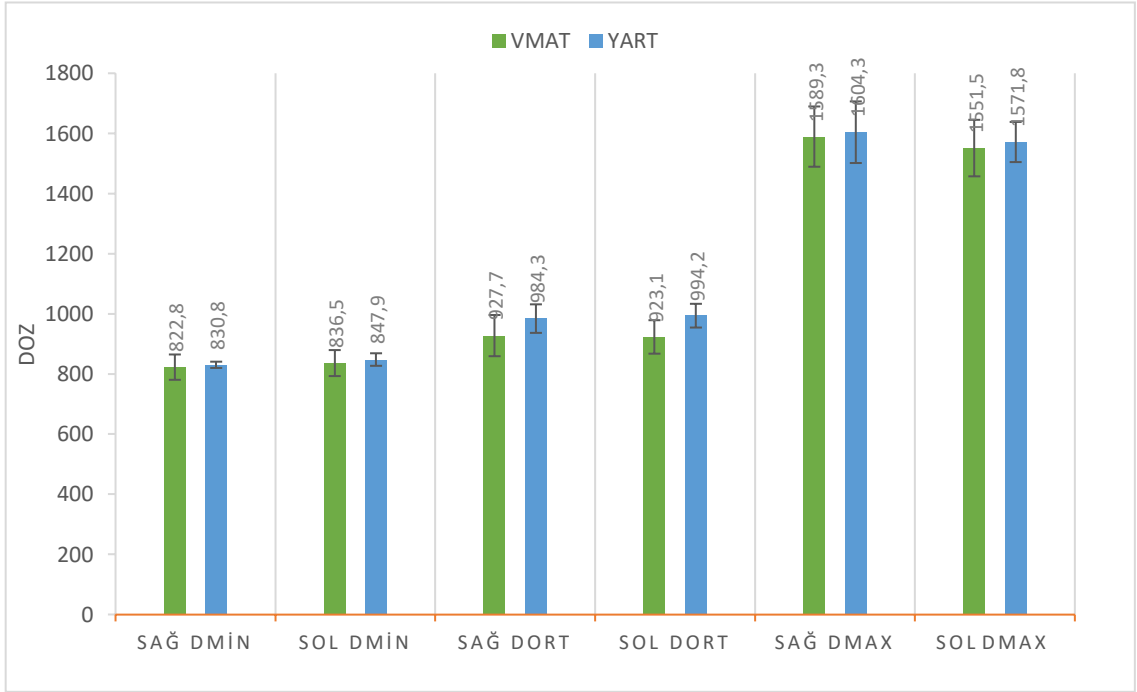
Tablo 4.33 : Monitör unit için İstatistiksel Sonuçlar ve Mann Whitney U Test Sonucu

	Monitor Unit	
	YART	VMAT
Ortalama	1001	764
Minimum	695	696
Maksimum	1180	850
Standart Sapma	154,66	43,70
p değeri	0,305	

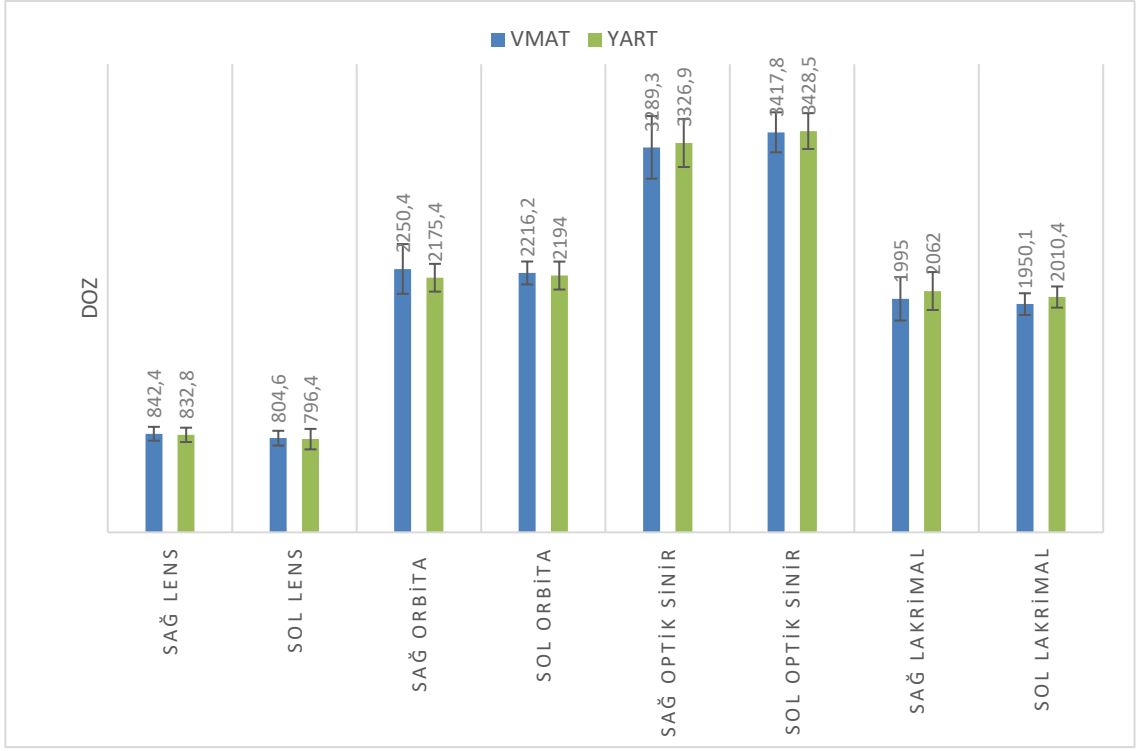
Çalışmada seçilen 10 hastanın VMAT ve YART planları için, hedef hacim ve riskli organ değerlendirme parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılması Şekil 4.1-4' te ve Tablo 4.34' te gösterilmiştir.



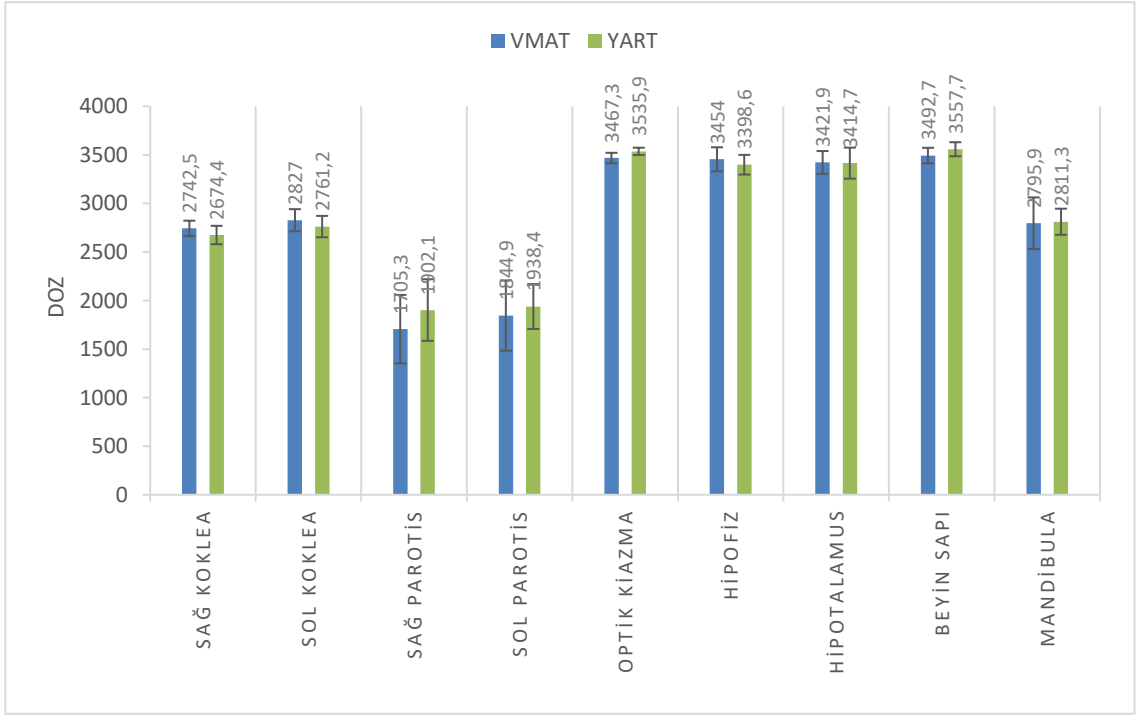
Şekil 4.1 : Hedef hacim değerlendirme verilerinin her iki plan için karşılaştırılması



Şekil 4.2 : Hipokampus değerlendirme parametrelerinin her iki plan için karşılaştırılması



Şekil 4.3 : Riskli organ değerlendirme parametrelerinin her iki plan için karşılaştırılması



Şekil 4.4 : Riskli organ değerlendirme parametrelerinin her iki plan için karşılaştırılması-2

Tablo 4.34: Sonuç Tablosu (X: İstatistiksel anlamlı fark bulunan tekniği gösterir)

	YART	VMAT
Homojenite indeksi		X
Konformite indeksi		
Monitor Unit		
Lens (D_{max})	X	
Orbita (D_{max})	X	
Optik sinir (D_{max})		X
Lakrimal (D_{max})		
Optik kiazma (D_{max})		X
Koklea (D_{max})	X	
Parotis (D_{max})		X
Hipofiz (D_{max})		
Hipotalamus (D_{max})		
Beyin sapı (D_{max})		
Mandibula (D_{max})		
Hipokampüs (D_{max})		X
Hipokampüs (D_{ort})		X
Hipokampüs (D_{min})		X
PTV (V_{%95})		
PTV (V_{%90})	X	
PTV (D_{98%})	X	
PTV (D_{2%})		
PTV (V_{30Gy})		

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Metastatik kanser hastaların yaklaşık 1/3' ünde beyin metastazı gelişmektedir (Kırık, 2008). Beyin metastazlarının tedavi yaklaşımı arasında TBRT, cerrahi, kemoterapi yer alır. Hastaların prognostik faktör özelliklerine göre tedavi seçeneklerine karar verilir. TBRT, çoklu beyin metastazlarında, nörolojik semptomların kontrol altına alınması ve progresyonun önlenmesinde standart tedavi yaklaşımıdır (Uğurluer, 2009). Tüm beyin radyoterapisi, kanser hücrelerinin vücudun diğer organlarından beynemetastaz yapmasına karşı etkili bir tedavidir. Hedef bölgenin ışınlanması, tümöre yakın normal beyin dokusunda radyasyon hasarını tetikleyebilir, bu da beyin ödemi ve vasküler endotelde hasara neden olabilir (Cross, 2003). Sonuç olarak bilişsel yeteneği önemli ölçüde tehlikeye atabilir.

TBRT işleminde beyne radyasyon uygulandığında, beyindeki çeşitli sağlıklı organ ve dokular, vasküler değişiklik ve inflamasyona bağlı TBRT yoluyla geçici değişikliklere maruz kalabilir. Bu nedenle TBRT uygulanan hastalar için hipokampus koruması büyük önem taşımaktadır. Beynin medial temporal lobunda yer alan hipokampus, beynin limbik sisteminde, öğrenme, hafıza, duygu, motor kontrol ve endokrin regülasyon ile yüksek oranda sürekli bellekle ilgili olan hayati derecede önemli bir yapıdır. Hipokampus dokusunun radyasyona karşı çok hassas olduğunu ve uygulanan radyasyonun hipokampus bölgesine zarar verebileceğini ilgili çalışmalar göstermiştir (Glukhovsky, 2021; Hubachek, 2021). Hastaların yaşam kalitesinden ciddi şekilde ödün vererek ilerleyici geri dönüşü olmayan hafıza kaybı ve demans olarak kendini gösterecektir.

Nöral kök hücrelerin hipokampus bölgesinde yer aldığı ve yaşam boyu nörogenezi desteklediği bilinmektedir (Cameron, 1993). TBRT' nin bir sonucu olarak öğrenme ve hafıza gibi işlevlerin azalması, nöral kök hücrelere verilen hasar ve nöron popülasyonlarının yenilenmesi için daha düşük bir yetenek ile açıklanmaktadır. Hipokampüste nöral kök hücrelerin korunması, TBRT' nin nörotoksitesini azaltmaya

yardımcı olabilir. RTOG 0933 çalışmasında ilk veriler yayınlandı; hipokampüs korumalı TBRT, standart TBRT' ye kıyasla 4 ay sonra hafızayı koruyabildiğini göstermiştir (Gondi, 2010).

Son yapılan klinik çalışmalar, hipokampüste radyasyona bağlı hasarın kranyal ışınlama sonrası hastaların nörobilişsel düşüşünde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Gondi, 2012; Jalali, 2010; Mahajan, 2007; Merchant, 2006;). Özellikle TBRT alan hastalarda gözlenen öğrenme, hafıza ve uzamsal işlemdeki eksikliklerin hipokampal yaralanma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Abayomi, 1996).

Çalışmamızda YART ve VMAT teknikleri kullanılarak beyin metastazı olan 10 hastanın sanal planları yapılmıştır. PTV için V_{30Gy} , $D_{2\%}$, $D_{98\%}$, $V_{\%95}$ dozlarına, lens, optik kiazma, orbita, optik sinir, hipofiz, mandibula, beyin sapı, hipotalamus' un maksimum dozlarına bakıldı. Çalışmanın amacı beyin metastazı olan hastalarda TBRT' nin hipokampüs korumalı YART ve VMAT tekniklerini dozimetrik olarak karşılaştırmak ve TBRT sırasında hipokampüsü korumak için en iyi tedavi tekniğini seçmektir.

5.1. PTV için Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hedef hacme reçete edilen doz 30 Gy olarak belirlenmiştir. İki planlama sisteminde sanal tedavi planlarını karşılaştırmamız sonucunda PTV D_{max} (cGy) için incelendiğinde yapılan analizler sonucu istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. PTV $V_{\%90}$, $D_{98\%}$ bakıldığında yapılan analizler sonucu istatistiksel olarak YART lehine anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca PTV, $V_{\%95}$, $D_{2\%}$, V_{30Gy} için bakıldığında yapılan analizler sonucu istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

PTV' nin VMAT ve YART maksimum ve ortalama dozları sırasıyla $3647,4 \pm 30,19$ (3604- 3689) cGy, $3318 \pm 40,61$ (3204- 3340) cGy, $3554,5 \pm 73,21$ (3414- 3664) cGy, $3235,2 \pm 44,59$ (3147-3288) cGy olarak bulunmuştur. Protokole göre $D_{max} \leq 37,5$ Gy olarak verilmiştir ve planlarda D_{max} dozu daha düşük çıkmıştır.

Jiang ve ark., (2019) yılında SIB' li HK-TBRT' nin statik YART, dinamik YART, VMAT ve helikal tomoterapi yöntemlerini karşılaştırdıkları 10 beyin metastazlı hastada metastatik lezyona 10 fraksiyonda 45-50 Gy ve tüm beyine 30 Gy'lik doz kullanmışlardır. Tüm beyinden hipokampusleri 5 mm marj ile çıkararak PTV' nin en az % 90' nı hedef dozu kapsamı planlanmıştır. $D_{98\%}$ için doz değeri ≥ 25 Gy olarak belirlenmiş ve planlar yapılmıştır Statik YART ve VMAT planlarında $D_{98\%}$ için sırasıyla $14,7 \pm 3,2$ Gy ve $21,7 \pm 1,1$ Gy olarak hesaplanmıştır. PTV, $D_{98\%}$ için $p < 0,05$ olarak bulunmuş ve statik YART lehine anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamızda YART tedavi planlama sisteminde $D_{98\%}$ dozu $2643 \pm 100,85$ cGy olarak hesaplanmıştır. Jiang ve ark., (2019) yaptığı çalışma ile sonuçlarımızın benzerlik gösterdiği anlaşılmaktadır.

Wang ve ark., (2015) yılında 3BKRT, dinamik YART ve VMAT yöntemlerini karşılaştırdıkları 10 beyin metastazlı hastada 10 fraksiyonda 30 Gy' lik kullanmışlardır. V_{90} değerleri ≥ 90 Gy olarak belirlenmiş ve planlar yapılmıştır. HK- TBRT uyguladıkları hastalarda dinamik YART ve VMAT için V_{90} değerleri 98,30 ve 95,75 olarak hesaplanmıştır. PTV, V_{90} için $p < 0,05$ olarak bulunmuştur ve dinamik YART lehine anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamızda YART tedavi planlama sisteminde V_{90} değeri VMAT' a kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Wang ve ark., (2015) yaptığı çalışma ile sonuçlarımızın benzerlik gösterdiği anlaşılmaktadır. Wang ve ark., (2015) PTV için V_{95} dozlarını dinamik YART ve VMAT için 91,93,- 95,06 olarak VMAT planlarında daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda VMAT için V_{95} değerleri 95,6 olarak hesaplanmış ve YART planlarından daha yüksek çıkmıştır. Wang ve ark., (2015) yaptığı çalışma ile sonuçlarımızın benzerlik gösterdiği anlaşılmaktadır.

Wang ve ark., (2017) yılında VMAT ve YART tekniklerini karşılaştırdıkları 10 hastada 10 fraksiyonda 30 Gy' lik doz kullanmışlardır. PTV' nin V_{30Gy} değeri YART için $94,94 \pm 0,81$ olarak, $D_{2\%}$ dozu VMAT için 3512 ± 28 olarak diğer teknikten daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda YART için V_{30Gy} değeri $90,14 \pm 1,12$, VMAT için $D_{2\%}$ değeri $3563,2 \pm 31,38$ olarak diğer teknikten daha yüksek bulunmuştur. Wang ve ark., (2017) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

5.2. Lens için Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda sağ ve sol lens için D_{max} (cGy) dozları incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak YART lehine anlamlı fark bulunmuştur. Yapılan analizler sonucunda sağ ($832,8 \pm 61,29$) ve sol ($796,4 \pm 87,48$) lens D_{max} dozu en düşük YART tedavi planlamasında bulunmuştur. En yüksek D_{max} (cGy) dozu VMAT tekniğinde sağ ($842,4 \pm 59,09$) ve sol ($804,6 \pm 63,07$) lens için elde edilmiş ve doz aralığı sağ (753- 940) ve sol (714- 912) lens için bulunmuştur. Çalışmamızda lensler için $D_{max} \leq 7Gy$ olarak belirlenmiş ve analizler sonucu lens için D_{max} dozu sağlanmamıştır.

Yi Rong ve ark., (2015) yılında YART, VMAT ve helikal tomoterapi tekniklerini 10 hastada 10 fraksiyonda 30 Gy' lik doz kullanmışlardır. Yapılan çalışmada lensin D_{max} dozuna bakılmış ve YART için $5,1 \pm 0,3$ Gy olarak kaydedilmiştir. Sonuç olarak çalışmada YART planında lensin D_{max} dozu VMAT ile karşılaştırıldığında daha düşük çıkmıştır. Lensin D_{max} dozu için $p < 0,05$ olarak bulunmuştur ve YART lehine anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca Wang ve ark., (2017) yaptıkları çalışmada sağ (427 ± 69) ve sol (422 ± 67) lensin D_{max} (cGy) dozu YART planlarında VMAT'a göre daha düşük çıkmıştır. Bizim çalışmamızda sağ ve sol lensin D_{max} dozları incelenmiş YART planında en düşük değerler kaydedilmiştir. Yi Rong ve ark., (2015) ve Wang ve ark., (2017) yaptıkları çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

5.3. Hipokampus için Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda sağ ve sol hipokampus için D_{max} , D_{ort} , D_{min} (cGy) dozları incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Yapılan analizler sonucunda D_{max} , D_{ort} , D_{min} (cGy) dozu sırasıyla sağ ($1604,3 \pm 102,46$) ($984,3 \pm 47,46$) ($830,8 \pm 10,3$) ve sol ($1571,8 \pm 66,62$) ($994,2 \pm 39,32$) ($847,9 \pm 20,9$) hipokampus için en yüksek YART tedavi planlamasında bulunmuştur. En düşük D_{max} , D_{ort} , D_{min} (cGy) dozu VMAT tekniğinde sırasıyla sağ ($1589,3 \pm 100,21$) ($927,7 \pm 68,51$) ($822,8 \pm 42,1$) ve sol ($1551,5 \pm 94,06$) ($923,1 \pm 55,61$) ($836,5 \pm 43,2$) hipokampus için elde edilmiştir. Çalışmamızda hipokampus için $D_{min} \leq 9$ Gy ve $D_{max} \leq$

16 Gy olarak belirlenmiş ve analizler sonucu hipokampus için D_{\min} ve D_{\max} dozu sağlanmıştır.

Yi Rong ve ark., (2015) yılında YART, VMAT ve helikal tomoterapi teknikleriyle 10 hastada yaptıkları çalışmada hipokampusün D_{\min} ve D_{\max} (Gy) dozuna bakılmıştır. D_{\min} ($8,6 \pm 0,3$) ve D_{\max} ($13,6 \pm 1,3$) dozu VMAT tekniğinde daha düşük buna kıyasla D_{\min} ($8,7 \pm 0,2$) ve D_{\max} ($14,9 \pm 0,9$) dozu YART tekniğinde daha yüksek kaydedilmiştir. Sonuç olarak çalışmada VMAT planında hipokampus D_{\min} ve D_{\max} dozu YART ile karşılaştırıldığında daha düşük çıkmıştır. Hipokampus D_{\min} ve D_{\max} dozu için $p < 0,05$ olarak bulunmuştur ve VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamızda sağ ve sol hipokampus için D_{\min} ve D_{\max} dozları incelendiğinde analizler sonucu istatistiksel olarak VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Yi Rong ve ark., (2015) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

Wang ve ark., (2015) yılında 3BKRT, dinamik YART, VMAT teknikleriyle 10 hastada yaptıkları çalışmada hipokampusün D_{ort} , D_{\max} (Gy) dozuna bakılmıştır. Daha düşük D_{ort} ($10,3 \pm 2,27$) ve D_{\max} ($13,92 \pm 0,68$) dozu VMAT tekniğine kıyasla daha yüksek D_{ort} ($10,68 \pm 1,17$) ve D_{\max} ($14,11 \pm 1,05$) dozu YART tekniğinde kaydedilmiştir. Sonuç olarak çalışmada VMAT planında hipokampus D_{ort} ve D_{\max} dozu YART ile karşılaştırıldığında daha düşük çıkmıştır. Hipokampus D_{ort} ve D_{\max} dozu için $p < 0,05$ olarak bulunmuştur ve VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamızda sağ ve sol hipokampus için D_{ort} ve D_{\max} dozları incelendiğinde analizler sonucu istatistiksel olarak VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Wang ve ark., (2015) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

RTOG 0933 (Gondi, 2014) ve NRG CC001 (Brown, 2020) denemeleri hipokampusün D_{\min} , 9 Gy dozunu ($\text{EQD}_2 \leq 6,5$ Gy) ve D_{\max} , 16 Gy dozunu ($\text{EQD}_2 \leq 14,4$ Gy) olduğunu göstermektedir. Gondi ve ark., bilateral hipokampusün $D_{40\%}$ dozunun nörobilişsel hasar ile ilişkisini gözlemlemiştir ve bilateral hipokampusün % 40' ında ($\text{EQD}_2 \alpha/\beta = 2$) eşik değer olarak 7,3 Gy' lik eşdeğer bir doz bulmuşlardır. Çalışmamızda

bilateral hipokampüsün $D_{40\%}$ dozu VMAT için ortalama $1063,2 \pm 34,68$ ($EQD_2 = 8,1$ Gy), YART için $1014,4 \pm 44,18$ ($EQD_2 = 7,6$ Gy), olarak bulunmuştur. Bilateral hipokampüs için $D_{40\%}$ dozu için EQD_2 sınır değerinden daha yüksek bulunmuştur.

5.4. Orbita, Optik Sinir, Optik Kiazma için Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda sağ ve sol orbita için D_{max} (cGy) dozları incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak YART lehine anlamlı fark bulunmuştur. Yapılan analizler sonucunda sağ ($2175,4 \pm 118,7$) ve sol ($2194 \pm 119,5$) orbita D_{max} dozu en düşük YART tedavi planlamasında bulunmuştur. En yüksek D_{max} (cGy) dozu VMAT tekniğinde sağ ($2250,4 \pm 212,64$) ve sol ($2216,2 \pm 197,82$) orbita için elde edilmiştir.

Yi Rong ve ark., (2015) yılında YART, VMAT ve helikal tomoterapi tekniklerini 10 hastada 10 fraksiyonda 30 Gy' lik doz kullanmışlardır. Yapılan çalışmada orbitanın D_{max} (Gy) dozuna bakılmıştır. Daha düşük D_{max} ($8,8 \pm 0,9$) dozu YART tekniğine göre daha yüksek D_{max} ($21 \pm 3,3$) Gy dozu VMAT tekniğinde kaydedilmiştir. Sonuç olarak çalışmada YART planında orbitanın D_{max} dozu VMAT ile karşılaştırıldığında daha düşük çıkmıştır. Orbitanın D_{max} dozu için $p < 0,05$ olarak bulunmuştur ve YART lehine anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda sağ ve sol lensin D_{max} dozları incelenmiş YART planında en düşük değerler kaydedilmiştir. Yi Rong ve ark., (2015) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda sağ ve sol optik sinir için D_{max} (cGy) dozları incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Yapılan analizler sonucunda sağ ($3289,3 \pm 267,77$) ve sol ($3326,9 \pm 205,55$) optik sinir D_{max} dozu en düşük VMAT tedavi planlamasında bulunmuştur. En yüksek D_{max} (cGy) dozu YART tekniğinde sağ ($3417,8 \pm 171,2$) ve sol ($3428,5 \pm 153,09$) optik sinir için elde edilmiştir.

Yi Rong ve ark., (2015) yılında YART, VMAT ve helikal tomoterapi tekniklerini 10 hastada 10 fraksiyonda 30 Gy' lik doz kullanmışlardır. Yapılan çalışmada optik sinirin D_{max} (Gy) dozuna bakılmıştır. Daha düşük D_{max} ($34,4 \pm 0,7$) dozu VMAT tekniğine

kıyasla daha yüksek D_{max} ($36,6 \pm 0,5$) dozu YART tekniğinde kaydedilmiştir. Optik sinirin D_{max} dozu için $p < 0,05$ olarak bulunmuştur ve VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda sağ ve sol optik sinirin D_{max} dozları incelenmiş VMAT planında en düşük değerler kaydedilmiştir. Yi Rong ve ark., (2015) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

Jiang ve ark., (2019) yılında statik YART, dinamik YART, VMAT ve helikal tomoterapi yöntemlerini karşılaştırdıkları 10 hastada yaptıkları çalışmada optik sinirin D_{max} (Gy) dozuna bakılmıştır. Statik YART için $33,6 \pm 1,7$ ve VMAT için 32 ± 2 olarak bulunmuştur. Optik sinirin D_{max} dozu VMAT planında daha düşük çıkmıştır. Jiang ve ark., (2019) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda kiazma için D_{max} (cGy) dozları incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan analizler sonucunda ($3467,3 \pm 53,65$) kiazma D_{max} dozu en düşük VMAT tedavi planlamasında bulunmuştur. En yüksek D_{max} (cGy) dozu YART tekniğinde ($3535,9 \pm 37,76$) kiazma için elde edilmiştir.

Yi Rong ve ark., (2015) yılında YART, VMAT ve helikal tomoterapi tekniklerini 10 hastada 10 fraksiyonda 30 Gy' lik doz kullanmışlardır. Yapılan çalışmada optik kiazmanın D_{max} (Gy) dozuna bakılmıştır. Daha düşük D_{max} ($34,4 \pm 0,7$) dozu VMAT tekniğine göre daha yüksek D_{max} ($36,6 \pm 0,5$) dozu YART tekniğinde kaydedilmiştir. Optik kiazmanın D_{max} dozu için $p < 0,05$ olarak bulunmuştur ve VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda optik kiazmanın D_{max} dozları incelenmiş VMAT planında en düşük değerler kaydedilmiştir. Yi Rong ve ark., (2015) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

Nevelsky ve ark., (2013) yılında linak tabanlı YART tekniğiyle 10 hastada 10 fraksiyonda 30 Gy' lik doz kullanmışlardır. Yapılan çalışmada kiazmanın D_{max} (Gy) dozuna bakılmıştır. YART planında ortalama D_{max} ($36,2$) dozu olarak kaydedilmiştir.

Wang ve ark., (2017) yılında VMAT ve YART tekniklerini karşılaştırdıkları 10 hastada 10 fraksiyonda 30 Gy' lik doz kullanmışlardır. Yapılan çalışmada kiazmanın D_{max} (cGy) dozuna bakılmıştır. YART planında ortalama D_{max} dozu (3502 ± 257) ve VMAT planında ise (3471 ± 113) olarak kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda kiazmanın D_{max} dozları incelenmiş VMAT planında en düşük değerler kaydedilmiştir. Wang ve ark., (2017) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

5.5. Koklea, Parotis için Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda sağ ve sol koklea için D_{max} (cGy) dozları incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak YART lehine anlamlı fark bulunmuştur. Yapılan analizler sonucunda sağ ($2674,4 \pm 94,93$) ve sol ($2761,2 \pm 110,09$) koklea D_{max} dozu en düşük YART tedavi planlamasında bulunmuştur. En yüksek D_{max} (cGy) dozu VMAT tekniğinde sağ ($2742,5 \pm 79,65$) ve sol ($2827 \pm 113,69$) koklea için elde edilmiştir.

Moon ve ark., (2016) yılında linak tabanlı YART ve VMAT teknikleri kullanarak hastanın baş eğimine göre hipokampus korumalı TBRT planlarını karşılaştırmışlardır ve 10 hastada eğimsiz planlarda kokleanın D_{max} dozuna bakmışlardır. Linak tabanlı YART için D_{max} dozu 1818 cGy ve VMAT için 2210 cGy olarak kaydetmişlerdir. Bizim çalışmamızda sağ ve sol kokleanın D_{max} dozları incelenmiş YART planında en düşük değerler bulunmuştur. Moon ve ark., (2016) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda sağ ve sol parotis için D_{max} (cGy) dozları incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Yapılan analizler sonucunda sağ ($1705,3 \pm 352,63$) ve sol ($1844,9 \pm 362,02$) parotis D_{max} dozu en düşük VMAT tedavi planlamasında bulunmuştur. En yüksek D_{max} (cGy) dozu YART tekniğinde sağ ($1902,1 \pm 316,78$) ve sol ($1938,4 \pm 230,77$) parotis için elde edilmiştir.

Oh ve ark., (2020) yılında VMAT tekniğiyle hastanın baş eğimine göre hipokampüs korumalı TBRT planlarını karşılaştırmışlardır ve 20 hastada eğimsiz planlarda parotisin D_{max} dozuna bakmışlardır. VMAT için D_{max} (Gy) dozu $18,92 \pm 3,07$ kaydetmişlerdir. Bizim çalışmamızda sağ ve sol parotisin D_{max} dozları incelenmiş VMAT planında 17-18 Gy aralığında bulunmuştur. Oh ve ark., (2020) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

5.6. Lakrimal için Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda sağ ve sol lakrimal bez için D_{max} (cGy) dozları incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan analizler sonucunda sağ ($1995 \pm 185,72$) ve sol ($1950,1 \pm 92,59$) lakrimal D_{max} dozu en düşük VMAT tedavi planlamasında bulunmuştur. En yüksek D_{max} (cGy) dozu YART tekniğinde sağ ($2062 \pm 169,22$) ve sol ($2010,4 \pm 90,52$) lakrimal için elde edilmiştir.

Krayenbuehl ve ark., (2017) yılında VMAT tekniği ile 10 hastada HK-TBRT planlarını RTOG 0933 doz kısıtlamaları göre karşılaştırmışlardır. PTV' nin %92' si 30Gy reçete edilmiştir. VMAT planlarında PTV, hipokampüs, lens ve lakrimal dozlarına bakılmıştır. Lakrimal için maksimum dozu kısıtlaması $D_{max} < 20$ Gy olarak verilmiştir ve VMAT planında maksimum doz 10,8 (6,6- 15,5) Gy olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda sağ ve sol lakrimalin D_{max} dozları incelenmiş YART ve VMAT $D_{max} \leq 20$ Gy bulunmuştur. Krayenbuehl ve ark., (2017) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

5.7. Hipofiz ve Hipotalamus için Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hipofiz için D_{max} (cGy) dozları incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan analizler sonucunda ($3398,6 \pm 101,29$) hipofiz D_{max} dozu en düşük YART tedavi planlamasında bulunmuştur. En yüksek D_{max} (cGy) dozu VMAT tekniğinde ($3454 \pm 123,78$) hipofiz için elde edilmiştir.

Çalışmamızda hipotalamus için D_{max} (cGy) dozları incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan analizler sonucunda $(3414,7 \pm 159,79)$ hipotalamus D_{max} dozu en düşük YART tedavi planlamasında bulunmuştur. En yüksek D_{max} (cGy) dozu VMAT tekniğinde $(3421,9 \pm 117,22)$ hipotalamus için elde edilmiştir.

Marsh ve ark., (2010) yılında helikal tomoterapi kullanarak 11 hastada HK-TBRT tedavisinde hipokampus ve limbik sistemin korumayı amaçlamışlardır. Planlarda 14 fraksiyonda 35 Gy doz kullanmışlardır. Limbik sistemin (hipofiz, hipotalamus, amigdala) hipokampus dışındaki volümü için ortalama toplam doz 17,91 Gy, doz aralığı 17,68-18,60 Gy olarak bulunmuştur.

Özdemir ve ark., (2018) yılında helikal tomoterapi kullanarak 12 hastada hipokampus ve hipotalamik bölgenin (hipofiz-hipotalamus) korunması sağlanarak TBRT tedavi planları yapılmıştır. Hipokampus ve hipotalamik bölge hedef hacimden 5 mm marj ile çıkarılmıştır. 10 fraksiyonda 30 Gy doz reçetelenmiştir. Hipofiz için D_{ort} dozu $11,4 \pm 1,22$ hipotalamus için D_{ort} $12,6 \pm 0,76$ olarak bulunmuştur.

Hipofiz için $D_{max} < 50$ Gy olmalıdır ancak α/β oranı 2 alınırsa $D_{ort} \leq 45$ Gy aksi halde toksisiteler (hipopitüitarizm ve büyüme hormonu eksikliği) meydana gelebilir (Lambrecht, 2018).

5.8. Beyin Sapı, Mandibula için Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda beyin sapı için D_{max} (cGy) dozları incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan analizler sonucunda beyin sapı D_{max} $(3492,7 \pm 79,72)$ dozu en düşük VMAT tedavi planlamasında bulunmuştur. En yüksek D_{max} (cGy) dozu YART tekniğinde $(3557,7 \pm 72,16)$ beyin sapı için elde edilmiştir.

Jiang ve ark., (2019) yılında statik YART, dinamik YART, VMAT ve helikal tomoterapi yöntemlerini karşılaştırdıkları 10 hastada yaptıkları çalışmada beyin sapının D_{max} (Gy) dozuna bakılmıştır. Statik YART için $35,4 \pm 1,1$ ve VMAT için $34 \pm 0,2$ olarak bulunmuştur. Beyin sapının D_{max} dozu VMAT planında daha düşük çıkmıştır. Jiang ve ark., (2019) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda mandibula için D_{max} (cGy) dozları incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan analizler sonucunda mandibula D_{max} ($2795,9 \pm 265,69$) dozu en düşük VMAT tedavi planlamasında bulunmuştur. En yüksek D_{max} (cGy) dozu YART tekniğinde ($2811,3 \pm 134,45$) beyin sapı için elde edilmiştir.

5.9. Homojenite indeksi, Konformite İndeksi için Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmamız sonucunda HI değerleri incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. VMAT sisteminde kaydedilen ortalama HI değeri $0,24 \pm 0,018$, YART sisteminde kaydedilen ortalama HI değeri $0,28 \pm 0,029$ olarak bulunmuştur.

Yi Rong ve ark., (2015) yılında YART, VMAT ve helikal tomoterapi tekniklerini 10 hastada 10 fraksiyonda 30 Gy' lik doz kullanmışlardır. YART ve VMAT planların HI değeri sırasıyla ($0,28 \pm 0,04$), ($0,22 \pm 0,03$) olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak ($p < 0,05$) VMAT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda HI değerleri incelenmiş VMAT planında en düşük değerler kaydedilmiştir. Yi Rong ve ark., (2015) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

Wang ve ark., (2015) yılında 3BKRT, dinamik YART, VMAT teknikleriyle 10 hastada yaptıkları çalışmada HI değerine bakılmıştır. Dinamik YART ve VMAT planların HI değeri sırasıyla ($0,22 \pm 0,08$), ($0,13 \pm 0,04$) olarak kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda HI değerleri incelenmiş VMAT planında en düşük değerler kaydedilmiştir. Wang ve ark., (2015) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

Çalışmamız sonucunda CI değerleri incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. VMAT sisteminde kaydedilen ortalama CI değeri $0,86 \pm 0,014$, YART sisteminde kaydedilen ortalama CI değeri $0,86 \pm 0,012$ olarak bulunmuştur.

Wang ve ark., (2017) yılında VMAT ve YART tekniklerini karşılaştırdıkları 10 hastada hasta da yaptıkları çalışmada CI değerine bakılmıştır. YART ve VMAT planların CI değeri sırasıyla $(0,86 \pm 0,01)$, $(0,84 \pm 0,03)$ olarak kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda CI değerleri incelenmiş VMAT planında en düşük değerler kaydedilmiştir. Wang ve ark., (2017) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir.

5.10. Monitor Unit (MU) için Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmamız sonucunda MU değerleri incelendiğinde analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. YART sisteminde kaydedilen ortalama MU değeri $1001 \pm 154,66$, VMAT sisteminde kaydedilen ortalama MU değeri $764 \pm 43,70$ olarak bulunmuştur.

Krayenbuehl ve ark., (2017) yılında VMAT tekniği ile 10 hastada HK-TBRT planlarını RTOG 0933 doz kısıtlamaları göre karşılaştırmışlardır. Ortalama MU 1481 (1345- 1550) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda MU değeri VMAT planında daha düşük kaydedilmiştir.

Nevelsky ve ark., (2013) yılından YART tekniğiyle 10 hastada 10 fraksiyonda 30 Gy' lik doz kullanmışlardır. Ortalama MU 1724 (1622- 1914) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda MU değeri YART planında daha düşük kaydedilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre iki tedavi planlama sistemi karşılaştırıldığında lens, orbita, koklea ve PTV' ye bakıldığında YART planlama sisteminden elde edilen sonuçların tedavi açısından daha üstün olduğunu görmekteyiz. Ayrıca parotis, optik sinir,

optik kiazma, homojenite indeksi ve hipokampüse bakıldığında ise VMAT planlama sisteminden elde edilen sonuçların tedavi açısından daha üstün olduğunu görmekteyiz. YART ve VMAT tedavi planlama sisteminde reçete edilen dozun hedef hacmi iyisardığını ve dozların homojen dağıldığı görülmektedir. Hipokampüs ve PTV dozları kılavuzda belirtilen tüm parametreleri sağlamıştır. Kritik organlar lens, optik sinir, optik kiazma dozları, doz sınırlamaları içinde kalmıştır. HK-TBRT sırasında hipokampüs dozun azaltılması ile YART ve VMAT tekniklerinde fonksiyonel koruma sağlanmıştır. Ancak hipokampüs dozları ve monitör unitin minimum değerleri VMAT tedavi planlama sisteminde kaydedilmiştir. Yaptığımız çalışma sonucunda hipokampüs korumalı tüm beyin radyoterapisinde VMAT tedavi planlama sisteminin daha uygun sonucuna vardık.

6. KAYNAKLAR

- Abayomi, O. K. (1996). Pathogenesis of irradiation-induced cognitive dysfunction. *Acta Oncol*, 35(6), 659-663. <https://doi.org/10.3109/02841869609083995>
- Acharya, M. M., Lan, M. L., Kan, V. H., Patel, N. H., Giedzinski, E., Tseng, B. P., & Limoli, C. L. (2010). Consequences of ionizing radiation-induced damage in human neural stem cells. *Free Radic Biol Med*, 49(12), 1846-1855. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.08.021>
- Achrol, A. S., Rennert, R. C., Anders, C., Soffiotti, R., Ahluwalia, M. S., ... Chang, S. D. (2019). Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0055-y>
- Adams, M. J., Hardenbergh, P. H., Constine, L. S., & Lipshultz, S. E. (2003). Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol*, 45(1), 55-75. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(01\)00227-x](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(01)00227-x)
- Aizawa, K., Ageyama, N., Yokoyama, C., & Hisatsune, T. (2009). Age-dependent alteration in hippocampal neurogenesis correlates with learning performance of macaque monkeys. *Exp Anim*, 58(4), 403-407. <https://doi.org/10.1538/expanim.58.403>
- Alterio, D., Franco, P., Numico, G., Licitra, L., Cossu Rocca, M., Ferrari, A., Pinto, C., Russi, E. G., Ricardi, U., & Jerezek Fossa, B. A. (2016). Non-surgical organ preservation strategies for locally advanced laryngeal tumors: what is the Italian attitude? Results of a national survey on behalf of AIRO and AIOM. *Med Oncol*, 33(7), 76. <https://doi.org/10.1007/s12032-016-0781-5>
- Amaral, D. I. (1990). *Hippocampal formation*. Paxinos G (ed). *The Human Nervous System*. (2nd ed). California: Academic Press Inc.
- Barton, M. B., Frommer, M., & Shafiq, J. (2006). Role of radiotherapy in cancer control in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol*, 7(7), 584-595. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70759-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70759-8)
- Bentzen, S.M., Overgaard, J.(1996). Clinical normal-tissue radiobiology. In: J S Tobias and P.R.M Thomas (eds.): *Current Radiation Oncology* 2, pp. 37-67, Arnold, London.
- Bergonie, J., Tribondeau, L. (1906). Actions des rayons X sur le testicule. *Archives d'electricite Medical*, 14, 779-991.

- Bortfeld, T., Schlegel, W., Höver, K.H., Schulz-Ertner, D. (1999). Mini and Micro Multileaf Collimators, German Cancer Research Center (DKFZ) *Research Program Radiology*, 1-8.
- Bernier, J., Hall, E. J., & Giaccia, A. (2004). Radiation oncology: a century of achievements. *Nat Rev Cancer*, 4(9), 737-747. <https://doi.org/10.1038/nrc1451>
- Boone, M. L., Lawrence, J. H., Connor, W. G., Morgado, R., Hicks, J. A., & Brown, R. C. (1977). Introduction to the use of protons and heavy ions in radiation therapy: historical perspective. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 3, 65-69. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(77\)90229-2](https://doi.org/10.1016/0360-3016(77)90229-2)
- Bortfeld, T., Burkelbach, J., Boesecke, R., & Schlegel, W. (1990). Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy. *Phys Med Biol*, 35(10), 1423-1434. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/35/10/007>
- Bortfeld, T. R., Kahler, D. L., Waldron, T. J., & Boyer, A. L. (1994). X-ray field compensation with multileaf collimators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 28(3), 723-730. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90200-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90200-3)
- Boyer, A. L., Desobry, G. E., & Wells, N. H. (1991). Potential and limitations of invariant kernel conformal therapy. *Med Phys*, 18(4), 703-712. <https://doi.org/10.1118/1.596663>
- Boyer, P., Phillips, J. L., Rousseau, F. L., & Ilivitsky, S. (2007). Hippocampal abnormalities and memory deficits: new evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain Res Rev*, 54(1), 92-112. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.12.008>
- Brahme, A. (1988). Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother Oncol*, 12(2), 129-140. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(88\)90167-3](https://doi.org/10.1016/0167-8140(88)90167-3)
- Brahme, A. (1999). Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives. *Semin Radiat Oncol*, 9(1), 35-47. [https://doi.org/10.1016/s1053-4296\(99\)80053-8](https://doi.org/10.1016/s1053-4296(99)80053-8)
- Brahme, F.M., Gibbons, J.P. (2014). Intensity modulated raditaion therapy: the physics of radiation therapy, 5th ed., Philadelphia, Lippincott Willams & Wilkins, 430- 53.
- Brahme, J.E., Roos, I. (1982). Solution of an integral equation encountered in rotation therapy, *Physics in Medicine and Biology*, 27, 1221.
- Brandes, A. A., Tosoni, A., Spagnolli, F., Frezza, G., Leonardi, M., Calbucci, F., & Franceschi, E. (2008). Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol*, 10(3), 361-367. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-008>

- Broglio, C., Gómez, A., Durán, E., Ocaña, F.M., Jiménez-Moya, F., Rodríguez, F., Salas, C. (2002). Hallmarks of a common forebrain vertebrate plan: Specialized pallial areas for spatial, temporal and emotional memory in actinopterygian fish. *Brain Res*, 57(4), 397–99.
- Brown, P. D., Gondi, V., Pugh, S., Tome, W. A., Wefel, J. S., Armstrong, T. S., Bovi, J. A., Robinson, C., Konski, A., Khuntia, D., Grosshans, D., Benzinger, T. L. S., Bruner, D., Gilbert, M. R., Roberge, D., Kundapur, V., Devisetty, K., Shah, S., Usuki, K., . . . for, N. R. G. O. (2020). Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG OncologyCC001. *J Clin Oncol*, 38(10), 1019-1029. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02767>
- Cameron, H.A., Woolley, C.S., McEwen, B.S., Gould, E.(1993). Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*, 56(2),337–344.
- Cantero, J. L., Atienza, M., Stickgold, R., Kahana, M. J., Madsen, J. R., & Kocsis, B. (2003). Sleep-dependent theta oscillations in the human hippocampus and neocortex. *J Neurosci*, 23(34), 10897-10903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645485>
- Carpenter, M.B., Sutin, J.(1983). Human neuroanatomy (8th ed.). Baltimore, M: Williams & Wilkins.
- Chabot, P., Hsia, T.C., Ryu, J.S. et al. (2015). Results of a randomized, global, multi-center study comparing veliparib and whole brain radiation therapy (WBRT) versus placebo and WBRT in subjects (subjs) with brain metastases (BM) from non-small cell lung cancer (NSCLC), *ASCO*.
- Censor, Y., Altschuler, M.D., Powlis, W.D. (1988). A computational solution of the inverse problem in radiation-therapy treatment planning, *Applied Mathematics and Computation*, 25, 57-87.
- Chang, E. L., Wefel, J. S., Hess, K. R., Allen, P. K., Lang, F. F., Kornguth, D. G., Arbuckle, R. B., Swint, J. M., Shiu, A. S., Maor, M. H., & Meyers, C. A. (2009). Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 10(11), 1037-1044. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70263-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70263-3)
- Cho, R.Y., Gilbert, A., Lewis, D.A. (2005). *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press US.
- Chow, E., Zeng, L., Salvo, N., Dennis, K., Tsao, M., & Lutz, S. (2012). Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 24(2), 112-124. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.11.004>

- Collier, T.J., Quirk, G.J., Routtenberg, A., (1987) Separable roles of hippocampal granule cells in forgetting and pyramidal cells in remembering spatial information. *Brain Res*, 409(2), 316-328.
- Clemente, S., Wu, B.B., Sanguineti, G., Fusco, V., Ricchetti, F., Wong, J. (2011). Smartarc based volumetric modulated arc therapy for oropharyngeal cancer: a dosimetric comparison with both intensity modulated radiation therapy and helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80 (4), 1248-55.
- Collins, P., (1995). Embryology and development. Williams PL (ed). Gray's Anatomy. London: Churchill Livingstone, 249.
- Colombo, M., & Broadbent, N. (2000). Is the avian hippocampus a functional homologue of the mammalian hippocampus? *Neurosci Biobehav Rev*, 24(4), 465-484. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00016-6](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00016-6)
- Convery, D.J., Rosenbloom, M.E. (1992). The generation of intensitymodulated fields for conformal radiotherapy by dynamic collimation. *Phys Med Biol*, 37, 1359– 74.
- Coogle, J.E. (1997). Biological effects of radiation. Wykeham Publ Ltd.
- Cooper, J. S., Fu, K., Marks, J., & Silverman, S. (1995). Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31(5), 1141-1164. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00421-G](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00421-G)
- Coskun, V., Wu, H., Bianchi, B., Tsao, S., Kim, K., Zhao, J., Biancotti, J. C., Hutnick, L., Krueger, R. C., Jr., Fan, G., de Vellis, J., & Sun, Y. E. (2008). CD133+ neural stem cells in the ependyma of mammalian postnatal forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(3), 1026-1031. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710000105>
- Coutard, H. (1934). Principles of X ray therapy of malignant disease. *Lancet*, 2,1–12.
- Cross, N. E., & Glantz, M. J. (2003). Neurologic complications of radiation therapy. *Neurol Clin*, 21(1), 249-277. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(02\)00031-2](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(02)00031-2)
- Danzer, S.C. (2018). Adult neurogenesis in the human brain: Paradise lost?. *Epilepsy Curr*, 18(5), 329–331.
- Darby, S., McGale, P., Peto, R., Granath, F., Hall, P., & Ekbom, A. (2003). Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ*, 326(7383), 256-257. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7383.256>

- Darby, S. C., Ewertz, M., McGale, P., Bennet, A. M., Blom-Goldman, U., Bronnum, D., Correa, C., Cutter, D., Gagliardi, G., Gigante, B., Jensen, M. B., Nisbet, A., Peto, R., Rahimi, K., Taylor, C., & Hall, P. (2013). Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*, 368(11), 987-998. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>
- DeAngelis, L.M., Mandell, L.R., Thaler, H.T. et al. (1989). The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery*, 24(6), 798–805.
- Dekeyser, S., De Kock, I., Nikoubashman, O., Bossche, S.V., Eetvelde, R.V., Groote, J.D., Acou, M., Wiesmann, M., Deblaere, K., Achten, E. (2017). "Unforgettable"- a pictorial essay on anatomy and pathology of the hippocampus. *Insights Imaging*, 8 (2), 199- 212. <http://doi.org/10.1007/s13244-016-0541-2>
- Dorr, W., Hamilton, C. S., Boyd, T., Reed, B., & Denham, J. W. (2002). Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52(4), 911-917. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)02721-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)02721-3)
- Duffner, P. K. (2004). Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist*, 10(6), 293-310. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000144287.35993.96>
- Ellis, F. (1969). Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis. *Clin Radiol*, 20(1), 1-7. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(69\)80043-7](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(69)80043-7)
- Emami, B., Lyman, J., Brown, A., Coia, L., Goitein, M., Munzenrider, J. E., Shank, B., Solin, L. J., & Wesson, M. (1991). Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21(1), 109-122. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90171-y](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90171-y)
- Fisher, B., Anderson, S., Redmond, C. K., Wolmark, N., Wickerham, D. L., & Cronin, W. M. (1995). Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 333(22), 1456-1461. <https://doi.org/10.1056/NEJM199511303332203>
- Fisher, B. J., Bauman, G. S., Leighton, C. E., Stitt, L., Cairncross, J. G., & Macdonald, D. R. (1998). Low-grade gliomas in children: tumor volume response to radiation. *J Neurosurg*, 88(6), 969-974. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.88.6.0969>
- Fletcher, G. H. (1973). Clinical dose response curves of human malignant epithelial tumours. *Br J Radiol*, 46(542), 151. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4686826>

- Fowler, J. F. (1989). The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*, 62(740), 679-694. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-62-740-679>
- Fox, B.D., Cheung, V.J., Patel, A.J., et al. (2011). Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg. Clin. N. Am*, 22, 1-6. doi.org/10.1016/j.nec.2010.08.007
- Frank, D. A., Neault, N. B., Skalicky, A., Cook, J. T., Wilson, J. D., Levenson, S., Meyers, A. F., Heeren, T., Cutts, D. B., Casey, P. H., Black, M. M., & Berkowitz, C. (2006). Heat or eat: the Low Income Home Energy Assistance Program and nutritional and health risks among children less than 3 years of age. *Pediatrics*, 118(5), e1293-1302. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2943>
- Fry, D.W., Walkinshaw, W. (1949). Linear accelerators. *Rep Prog. Phys*, 12, 102.
- Gaspar, L. E., Mehta, M. P., Patchell, R. A., Burri, S. H., Robinson, P. D., Morris, R. E., Ammirati, M., Andrews, D. W., Asher, A. L., Cobbs, C. S., Kondziolka, D., Linskey, M. E., Loeffler, J. S., McDermott, M., Mikkelsen, T., Olson, J. J., Paleologos, N. A., Ryken, T. C., & Kalkanis, S. N. (2010). The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 96(1), 17-32. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-0060-9>
- Ghia, A., Tome, W. A., Thomas, S., Cannon, G., Khuntia, D., Kuo, J. S., & Mehta, M. P. (2007). Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(4), 971-977. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.02.016>
- Gianfaldoni, S., Gianfaldoni, R., Wollina, U., Lotti, J., Tchernev, G., & Lotti, T. (2017). An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Open Access Maced J Med Sci*, 5(4), 521-525. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.122>
- Gibb, B. (2007). *The rough guide to the brain*. London: Rough Guides Ltd.
- Gondi, V., Tome, W.A., Marsh, J. (1995). Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: safety profile for RTOG 0933. *Radiother Oncol*, 327-331.
- Gondi, V., Cui, Y., Mehta, M. P., Manfredi, D., Xiao, Y., Galvin, J. M., Rowley, H., & Tome, W. A. (2015). Real-time pretreatment review limits unacceptable deviations on a cooperative group radiation therapy technique trial: quality assurance results of RTOG 0933. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 91(3), 564-570. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.10.054>

- Gondi, V., Hermann, B. P., Mehta, M. P., & Tome, W. A. (2013). Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85(2), 348-354. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.031>
- Gondi, V., Pugh, S. L., Tome, W. A., Caine, C., Corn, B., Kanner, A., Rowley, H., Kundapur, V., DeNittis, A., Greenspoon, J. N., Konski, A. A., Bauman, G. S., Shah, S., Shi, W., Wendland, M., Kachnic, L., & Mehta, M. P. (2014). Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol*, 32(34), 3810-3816. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2909>
- Gondi, V., Tolakanahalli, R., Mehta, M. P., Tewatia, D., Rowley, H., Kuo, J. S., Khuntia, D., & Tome, W. A. (2010). Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78(4), 1244-1252. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.039>
- Gondi, V., Tome, W. A., Marsh, J., Struck, A., Ghia, A., Turian, J. V., Bentzen, S. M., Kuo, J. S., Khuntia, D., & Mehta, M. P. (2010). Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: safety profile for RTOG 0933. *Radiother Oncol*, 95(3), 327-331. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.02.030>
- Gondi, V., Tome, W. A., & Mehta, M. P. (2010). Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiother Oncol*, 97(3), 370-376. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.09.013>
- Gonzalez-Perez, O. (2012). Neural stem cells in the adult human brain. *Biol Biomed Res*, 2(1), 59-69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23181200>
- Gospodarowicz, M., Trypuc, J., D'Cruz, A., Khader, J., Omar, S., & Knaul, F. (2015). Cancer Services and the Comprehensive Cancer Center. In H. Gelband, P. Jha, R. Sankaranarayanan, & S. Horton (Eds.), *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0349-9_ch11
- Green, J. D., & Shimamoto, T. (1953). Hippocampal seizures and their propagation. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 70(6), 687-702. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1953.02320360002001>
- Greene-Schloesser, D., Robbins, M. E., Peiffer, A. M., Shaw, E. G., Wheeler, K. T., & Chan, M. D. (2012). Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol*, 2, 73. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00073>

- Gregoire, V., De Neve, W., Eisbruch, A., Lee, N., Van den Weyngaert, D., & Van Gestel, D. (2007). Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma. *Oncologist*, *12*(5), 555-564. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-555>
- Gutierrez, A. N., Westerly, D. C., Tome, W. A., Jaradat, H. A., Mackie, T. R., Bentzen, S. M., Khuntia, D., & Mehta, M. P. (2007). Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *69*(2), 589-597. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.05.038>
- Glukhovskiy, L., Brandstadter, R., Leavitt, V. M., Krieger, S., Buyukturkoglu, K., Fabian, M., Sand, I. K., Klineova, S., Riley, C. S., Lublin, F. D., Miller, A. E., & Sumowski, J. F. (2021). Hippocampal volume is more related to patient-reported memory than objective memory performance in early multiple sclerosis. *Mult Scler*, *27*(4), 568-578. <https://doi.org/10.1177/1352458520922830>
- Guerrero, M.T., Nutting, C.M. (2004). Clinical use of intensity-modulated radiotherapy: Part II, *British Journal of Radiology*, *77*, 177-182.
- Haldbo-Classen, L., Amidi, A., Wu, L. M., Lukacova, S., Oettingen, G. V., Gottrup, H., Zachariae, R., & Hoyer, M. (2019). Long-term cognitive dysfunction after radiation therapy for primary brain tumors. *Acta Oncol*, *58*(5), 745-752. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1557786>
- Hall, E.J., Giaccia, A.J. (2012). Cell survival curves, In *radiobiology for radiologist*. 7th ed. Wolters kluwe/Lippincott Williams & Wilkins, USA, 35-53.
- Hall, E. J. (2006). Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *65*(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.027>
- Hall, E.J., Giaccia, A.J. (2012). Time, dose, fraction in radiotherapy, In *radiobiology for radiologist*. 7th ed. Wolters kluwe/Lippincott Williams & Wilkins. USA, 35- 53.
- Hendelman, W.J. (2006). *Atlas of functional neuroanatomy* (2nd ed.). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Hippocampal Contouring: A Contouring Atlas for RTOG 0933. Viewable Link: <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/HippocampalSparing.aspx>.
- Hoskin, P. (2002). The price of anticancer intervention. Secondary malignancies after radiotherapy. *Lancet Oncol*, *3*(9), 577-578. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12233734>

- Hsiu, L.C., Pei, W.S., Li, J.L., Chen, X.H., Deng, Y.K., Wu, C.L., Pei, Y.H., Li-Ying, W., San Fang, C., Chen-His, H. (2019). Prophylactic NS-21 maintains the skin moisture but does not reduce the severity of radiation dermatitis in patients with head and neck cancer: a randomized control trial. *Radiation Oncology*, 14, 90.
- Hubachek, S., Botdorf, M., Riggins, T., Leong, H. C., Klein, D. N., & Dougherty, L. R. (2021). Hippocampal subregion volume in high-risk offspring is associated with increases in depressive symptoms across the transition to adolescence. *J Affect Disord*, 281, 358-366. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.017>
- Isaacson, R. L. (2002). Unsolved mysteries: the hippocampus. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 1(2), 87-107. <https://doi.org/10.1177/1534582302001002001>
- Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461(7267), 1071-1078. <https://doi.org/10.1038/nature08467>
- Jalali, R., Mallick, I., Dutta, D., Goswami, S., Gupta, T., Munshi, A., Deshpande, D., & Sarin, R. (2010). Factors influencing neurocognitive outcomes in young patients with benign and low-grade brain tumors treated with stereotactic conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77(4), 974-979. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.025>
- Jiang, A., Sun, W., Zhao, F., Wu, Z., Shang, D., Yu, Q., Wang, S., Zhu, J., Yang, F., & Yuan, S. (2019). Dosimetric evaluation of four whole brain radiation therapy approaches with hippocampus and inner ear avoidance and simultaneous integrated boost for limited brain metastases. *Radiat Oncol*, 14(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1255-7>
- Joiner ,M.C. (2002). Models of radiation cell killing. Edited Gordon Steel Basic Clinical Radiobiology, 63-64.
- Karaguler, Z. (2020). Radyoterapi fiziği. *Nobel yayınları*, 5,65.
- Khan FM. (2007). Treatment planning in radiation oncology, 2nd ed.Liipincott Williams & Wilkins.
- Khan, F.M., Gibbons, J.P. (2014). The Physics of radiation therapy (5th ed). Philadelphia, 39-47.
- Khan, F.M., Gibbons, J.P., Sperduto, P.W. (2016). Treatment Planning in Radiation Oncology. *Lippincott Williams&Wilkins*, 4. ed, Philadelphia, USA.
- Kırık, A., Cansever, T., Erdoğan, E. (2008). Beyin metastazlarının cerrahi tedavisi. *Türk Nöroşirurji Dergisi*, 18(3), 162-172.

- Knoss, T., Kristensen, I., Nilsson, P. (1998). Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: radiation conformity index. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 42(5), 1169-76.
- Khuntia, D., Brown, P., Li, J., & Mehta, M. P. (2006). Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol*, 24(8), 1295-1304. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.6185>
- Kong, W., Jarvis, C.R., Sutton, D.S., Ding, K., Mackillop, W.J. (2012). The use of palliative whole brain radiotherapy in the management of brain metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 24,149-158.
- Kocher, M., Soffiatti, R., Abacioglu, U., Villà, S., Fauchon, F., Baumert, B.G., et al. (2011). Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*, 29,134–41.
- Krayenbuehl, J., Di Martino, M., Guckenberger, M., & Andratschke, N. (2017). Correction to: Improved plan quality with automated radiotherapy planning for whole brain with hippocampus sparing: a comparison to the RTOG 0933 trial. *Radiat Oncol*, 12(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0901-1>
- Lambrecht, M., Eekers, D. B. P., Alapetite, C., Burnet, N. G., Calugaru, V., Coremans, I. E. M., Fossati, P., Hoyer, M., Langendijk, J. A., Mendez Romero, A., Paulsen, F., Perpar, A., Renard, L., de Ruyscher, D., Timmermann, B., Vitek, P., Weber, D. C., van der Weide, H. L., Whitfield, G. A., . . . work package 1 of the taskforce "European Particle Therapy Network" of, E. (2018). Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiother Oncol*, 128(1), 26-36. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.05.001>
- Latif, G. (2014). Brain Tumor Analysis and Classification of Brain MR Images. MS Computer Science.
- Lawrence, Y. R., Li, X. A., el Naqa, I., Hahn, C. A., Marks, L. B., Merchant, T. E., & Dicker, A. P. (2010). Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(3 Suppl), S20-27. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.091>
- Lederman, M. (1981). The early history of radiotherapy: 1895-1939. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 7(5), 639-648. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(81\)90379-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(81)90379-5)

- Lee, N. Y., & Terezakis, S. A. (2008). Intensity-modulated radiation therapy. *J Surg Oncol*, 97(8), 691-696. <https://doi.org/10.1002/jso.21014>
- Lee, N. Y., Zhang, Q., Pfister, D. G., Kim, J., Garden, A. S., Mechalakos, J., Hu, K., Le, Q. T., Colevas, A. D., Glisson, B. S., Chan, A. T., & Ang, K. K. (2012). Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol*, 13(2), 172-180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70303-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70303-5)
- Lega, B., Burke, J., Jacobs, J., & Kahana, M. J. (2016). Slow-Theta-to-Gamma Phase-Amplitude Coupling in Human Hippocampus Supports the Formation of New Episodic Memories. *Cereb Cortex*, 26(1), 268-278. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu232>
- Leyrer, C. M., Chan, M. D., Peiffer, A. M., Horne, E., Harmon, M., Carter, A. F., Hinson, W. H., Mirlolhi, S., Duncan, S. E., Dietrich, A. M., & Lesser, G. J. (2014). Taste and smell disturbances after brain irradiation: a dose-volume histogram analysis of a prospective observational study. *Pract Radiat Oncol*, 4(2), 130-135. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2013.06.003>
- Limoli, C. L., Giedzinski, E., Rola, R., Otsuka, S., Palmer, T. D., & Fike, J. R. (2004). Radiation response of neural precursor cells: linking cellular sensitivity to cell cycle checkpoints, apoptosis and oxidative stress. *Radiat Res*, 161(1), 17-27. <https://doi.org/10.1667/rr3112>
- Lin, N. U., Wefel, J. S., Lee, E. Q., Schiff, D., van den Bent, M. J., Soffiatti, R., Suh, J. H., Vogelbaum, M. A., Mehta, M. P., Dancey, J., Linskey, M. E., Camidge, D. R., Aoyama, H., Brown, P. D., Chang, S. M., Kalkanis, S. N., Barani, I. J., Baumert, B. G., Gaspar, L. E., Response Assessment in Neuro-Oncology, g. (2013). Challenges relating to solid tumour brain metastases in clinical trials, part 2: neurocognitive, neurological, and quality-of-life outcomes. A report from the RANO group. *Lancet Oncol*, 14(10), e407-416. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70308-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70308-5)
- Lin, X., & DeAngelis, L. M. (2015). Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol*, 33(30), 3475-3484. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9503>
- Ling, C. C., Burman, C., Chui, C. S., Kutcher, G. J., Leibel, S. A., LoSasso, T., Mohan, R., Bortfeld, T., Reinstein, L., Spirou, S., Wang, X. H., Wu, Q., Zelefsky, M., & Fuks, Z. (1996). Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 35(4), 721-730. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(96\)00174-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(96)00174-5)

- Liu, X., Chu, B., Jin, S., et al. (2021). Vascular endothelial growth factor alleviates mitochondrial dysfunction and suppression of mitochondrial biogenesis in models of Alzheimer's disease, *International Journal of Neuroscience*, 131, 2, 154–162.
- Löfhede, J. (2007). Classification of burst and suppression in the neonatal EEG. Chalmers University of Technology, 8.
- Lyman, J. T. (1985). Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl*, 8, S13-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3867079>
- Ma, T. M., Grimm, J., McIntyre, R., Anderson-Keightly, H., Kleinberg, L. R., Hales, R. K., Moore, J., Vannorsdall, T., & Redmond, K. J. (2017). A prospective evaluation of hippocampal radiation dose volume effects and memory deficits following cranial irradiation. *Radiother Oncol*, 125(2), 234-240. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.035>
- Mackie, T. R., Holmes, T., Swerdloff, S., Reckwerdt, P., Deasy, J. O., Yang, J., Paliwal, B., & Kinsella, T. (1993). Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys*, 20(6), 1709-1719. <https://doi.org/10.1118/1.596958>
- Maeda, H., Ikoma, K., Toyama, S., Taniguchi, D., Kido, M., Ohashi, S., Kubo, S., Hishikawa, N., Sawada, K., Mikami, Y., & Kubo, T. (2018). A kinematic and kinetic analysis of the hip and knee joints in patients with posterior tibialis tendon dysfunction; comparison with healthy age-matched controls. *Gait Posture*, 66, 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.08.040>
- Mahajan, A., Dong, L., Prabhu, S.(2007). Application of deformable image registration to hippocampal doses and neurocognitive outcomes. *Society of NeuroOncology*, 9, 538.
- Majeed, H., & Gupta, V. (2022). Adverse Effects Of Radiation Therapy. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33085406>
- Marieb, E.N. (1995). Human Anatomy and Physiology, 3rd edition .London: Longmans.
- Marsch, A. F., Shashidhar, H., & D'Orazio, J. A. (2011). B12 deficient megaloblastic anemia in a toddler with a history of gastroschisis. *J Pediatr*, 158(3), 512. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.09.012>
- Marsh, J. C., Giolda, B. T., Herskovic, A. M., Wendt, J. A., & Turian, J. V. (2010). Sparing of the hippocampus and limbic circuit during whole brain radiation therapy: A dosimetric study using helical tomotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 54(4), 375-382. <https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2010.02184.x>

- Marsh, J. C., Herskovic, A. M., Giolda, B. T., Hughes, F. F., Hoepfner, T., Turian, J., & Abrams, R. A. (2010). Intracranial metastatic disease spares the limbic circuit: a review of 697 metastatic lesions in 107 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(2), 504-512. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.038>
- Martin, E.J. (2006). *Physics for Radiation Protection*. Wiley-Vch.
- McDonald, S., Rubin, P., Phillips, T. L., & Marks, L. B. (1995). Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31(5), 1187-1203. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00429-O](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00429-O)
- McDuff, S. G., Taich, Z. J., Lawson, J. D., Sanghvi, P., Wong, E. T., Barker, F. G., 2nd, Hochberg, F. H., Loeffler, J. S., Warnke, P. C., Murphy, K. T., Mundt, A. J., Carter, B. S., McDonald, C. R., & Chen, C. C. (2013). Neurocognitive assessment following whole brain radiation therapy and radiosurgery for patients with cerebral metastases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(12), 1384-1391. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305166>
- Mc Mohan, S.J. (2019). The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges. *Phys Med Biol*, 64.
- Merchant, T. E., Conklin, H. M., Wu, S., Lustig, R. H., & Xiong, X. (2009). Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol*, 27(22), 3691-3697. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.2738>
- Merchant, T. E., Kiehna, E. N., Kun, L. E., Mulhern, R. K., Li, C., Xiong, X., Boop, F. A., & Sanford, R. A. (2006). Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with craniopharyngioma and correlation of surgical factors and radiation dosimetry with change in cognitive function. *J Neurosurg*, 104(2 Suppl), 94-102. <https://doi.org/10.3171/ped.2006.104.2.5>
- Meyers, C. A., & Brown, P. D. (2006). Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol*, 24(8), 1305-1309. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.6086>
- Michaelidesova, A., Konirova, J., Bartunek, P., & Zikova, M. (2019). Effects of Radiation Therapy on Neural Stem Cells. *Genes (Basel)*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/genes10090640>
- Mikami, T., Kato, I., Nozaki, F., Umeda, K., Kamitori, T., Tasaka, K., Ogata, H., Hiramatsu, H., Arakawa, Y., & Adachi, S. (2018). Sudden spinal hemorrhage in a pediatric case with total body irradiation-induced cavernous hemangioma. *Pediatr Blood Cancer*, 65(10), e27250. <https://doi.org/10.1002/pbc.27250>

- Mizumatsu, S., Monje, M. L., Morhardt, D. R., Rola, R., Palmer, T. D., & Fike, J. R. (2003). Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res*, 63(14), 4021-4027. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12874001>
- Monje, M. L., Mizumatsu, S., Fike, J. R., & Palmer, T. D. (2002). Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med*, 8(9), 955-962. <https://doi.org/10.1038/nm749>
- Mould, R.F., Coolidge, W. (2017). Biography with special reference to X-ray tubes (1873–1975). *Nowotwory Journal of Oncology*, 67(4), 273-280.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Central Nervous System Cancers (Version 3.2019 - October 18, 2019).
- Moon, S. Y., Yoon, M., Chung, M., Chung, W. K., & Kim, D. W. (2016). Comparison of the extent of hippocampal sparing according to the tilt of a patient's head during WBRT using linear accelerator-based IMRT and VMAT. *Phys Med*, 32(5), 657-663. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.04.009>
- Nandagopal, R., Laverdiere, C., Mulrooney, D., Hudson, M. M., & Meacham, L. (2008). Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res*, 69(2), 65-74. <https://doi.org/10.1159/000111809>
- Nevelsky, A., Ieumwananonthachai, N., Kaidar-Person, O., Bar-Deroma, R., Nasrallah, H., Ben-Yosef, R., & Kuten, A. (2013). Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy using Elekta equipment. *J Appl Clin Med Phys*, 14(3), 4205. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v14i3.4205>
- o
- Nolan, C. P., & DeAngelis, L. M. (2015). Neurologic complications of chemotherapy and radiation therapy. *Continuum (Minneap Minn)*, 21(2 Neuro-oncology), 429-451. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000464179.81957.51>
- Nussbaum, E.S., Djalilian, H.R., Cho, K.H., Hall, W.A. (1996). Brain metastases. *Histology, multiplicity, surgery, and survival. Cancer*, 78(8),1781–8.
- O'Shea, T. (2011). Monte Carlo simulation of medical accelerator electron treatment heads. School of Physics. National University of Ireland Galway, 7.
- O'Brien, P.C. (2001). Radiation injury of the rectum. *Radiother Oncol*, 60(1), 1-14.
- O'Keefe, J., Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 27, 171-175.

- O'Keefe, J., Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford University Press.
- Oh, S. A., Yea, J. W., Park, J. W., & Park, J. (2020). Use of a head-tilting base plate during volumetric-modulated arc therapy (VMAT) to better protect organs at risk in hippocampal sparing whole brain radiotherapy (HS-WBRT). *PLoS One*, *15*(4), e0232430. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232430>
- Onodera, S., Aoyama, H., Tha, K. K., Hashimoto, N., Toyomaki, A., Terae, S., & Shirato, H. (2014). The value of 4-month neurocognitive function as an endpoint in brain metastases trials. *J Neurooncol*, *120*(2), 311-319. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1550-y>
- Oskan, F., Ganswindt, U., Schwarz, S.B., Manapov, F., Belka, C., Niyazi, M. (2014). Hippocampus sparing in whole-brain radiotherapy. A review. *Strahlentherapie Und Onkologie*, *190*(4), 337-41. doi:10.1007/s00066-013-0518-8.
- Osoba, D., Brada, M., Prados, M. D., & Yung, W. K. (2000). Effect of disease burden on health-related quality of life in patients with malignant gliomas. *Neuro Oncol*, *2*(4), 221-228. <https://doi.org/10.1093/neuonc/2.4.221>
- Otto, K. (2008). Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*, *35*(1), 310-317. <https://doi.org/10.1118/1.2818738>
- Ozdemir, Y., Acıbuç, İ., Topkan, E. (2018). The feasibility of sparing hippocampus and hypothalamic- hypophysial axis during whole brain radiotherapy: a dosimetric study. *International Journal of Hematology and Oncology*, *28*(4), 208-16.
- Palma, D. A., Verbakel, W. F., Otto, K., & Senan, S. (2010). New developments in arc radiation therapy: a review. *Cancer Treat Rev*, *36*(5), 393-399. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.01.004>
- Palmer, S. L., Goloubeva, O., Reddick, W. E., Glass, J. O., Gajjar, A., Kun, L., Merchant, T. E., & Mulhern, R. K. (2001). Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol*, *19*(8), 2302-2308. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2302>
- Parihar, V. K., & Limoli, C. L. (2013). Cranial irradiation compromises neuronal architecture in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *110*(31), 12822-12827. <https://doi.org/10.1073/pnas.1307301110>
- Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Dempsey, R. J., Mohiuddin, M., Kryscio, R. J., Markesbery, W. R., Foon, K. A., & Young, B. (1998). Postoperative radiotherapy in

- the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*, 280(17), 1485-1489. <https://doi.org/10.1001/jama.280.17.1485>
- Patwari, S., Chadaga, H., Rohatgi, A. (2017) Hippocampus Hitched-exemplifying the anatomy and pathology, a pictorial essay. *ECR*.
- Ren, Y.Z., Zhang, B.Z., Zhao, X.J., Zhang, Z.Y. (2020). Resolvin D1 ameliorates cognitive impairment following traumatic brain injury via protecting astrocytic mitochondria, *Journal of Neurochemistry*, 154, 5, 530–546.
- Peschel, R. E., & Fischer, J. J. (1981). Optimization of the time-dose relationship. *Semin Oncol*, 8(1), 38-48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7244664>
- Prokic, V., Wiedenmann, N., Fels, F., Schmucker, M., Nieder, C., Grosu, A.L. (2013). Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: a planning study on treatment concepts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85(1), 264–70. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.02.036.
- Puck, T. T., & Marcus, P. I. (1956). Action of x-rays on mammalian cells. *J Exp Med*, 103(5), 653-666. <https://doi.org/10.1084/jem.103.5.653>
- Purdy, J. A. (2008). Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques. *Health Phys*, 95(5), 666-676. <https://doi.org/10.1097/01.HP.0000326342.47348.06>
- Rogers, C. L., Perry, A., Pugh, S., Vogelbaum, M. A., Brachman, D., McMillan, W., Jenrette, J., Barani, I., Shrieve, D., Sloan, A., Bovi, J., Kwok, Y., Burri, S. H., Chao, S. T., Spalding, A. C., Anscher, M. S., Bloom, B., & Mehta, M. (2016). Pathology concordance levels for meningioma classification and grading in NRG Oncology RTOG Trial 0539. *Neuro Oncol*, 18(4), 565-574. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov247>
- Rola, R., et al. (2004). Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. *Exp Neurol*, 188, 316–330.
- Roman, D. D., & Sperduto, P. W. (1995). Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31(4), 983-998. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00550-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00550-8)
- Rong, Y., Grace, T., Welsh, J.S., Mohiuddin, M., Paiwal, B. (2011). Helical tomotherapy versus single arc intensity modulated arc therapy: a collaborative dosimetric comparison between two institutions. *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 81 (1), 284-296.

- Rong, Y., Evans, J., Xu-Welliver, M., Pickett, C., Jia, G., Chen, Q., & Zuo, L. (2015). Dosimetric evaluation of intensity-modulated radiotherapy, volumetric modulated arc therapy, and helical tomotherapy for hippocampal-avoidance whole brain radiotherapy. *PLoS One*, *10* (4), e0126222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126222>
- Rontgen, W.C. (1895). Über eine neue Art von Strahlen. Sitzungsberichte der physikalisch-medizinischen. Gesellschaft zu Würzburg, *30*, 132–141.
- Ruben, J. D., Dally, M., Bailey, M., Smith, R., McLean, C. A., & Fedele, P. (2006). Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *65*(2), 499-508. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.12.002>
- Queensland Brain Institute. (2019). The Limbic System. Retrieved .
- Saransaari, P., & Oja, S. S. (1997). Taurine release from the developing and ageing hippocampus: stimulation by agonists of ionotropic glutamate receptors. *Mech Ageing Dev*, *99*(3), 219-232. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(97\)00101-2](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(97)00101-2)
- Schultheiss, T. E., & Stephens, L. C. (1992). Invited review: permanent radiation myelopathy. *Br J Radiol*, *65*(777), 737-753. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-65-777-737>
- Saym, U. (2017). Bio-Electrical Tornado in The Hippocampus: Mechanisms of Temporal Lobe Epilepsy. *NeuroQuantology*, *15*(1), 92-103.
- Sendrowski, K., & Sobaniec, W. (2013). Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacol Rep*, *65*(3), 555-565. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71033-8](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71033-8)
- Scoville, W.B., Milner, B. (1987). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *20*(1), 11- 21.
- Seyedin, S. N., Gannon, M. K., Plichta, K. A., Abushahin, L., Berg, D. J., Arshava, E. V., Parekh, K. R., Keech, J. C., Caster, J. M., Welsh, J. W., & Allen, B. G. (2020). Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiation Therapy for Locoregional Recurrences After Prior Chemoradiation for Advanced Esophageal Carcinoma. *Front Oncol*, *10*, 1311. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01311>
- Sheline, G. E., Wara, W. M., & Smith, V. (1980). Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *6*(9), 1215-1228. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(80\)90175-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(80)90175-3)
- Shrieve, D. C., Tarbell, N. J., Alexander, E., 3rd, Kooy, H. M., Black, P. M., Dunbar, S., & Loeffler, J. S. (1994). Stereotactic radiotherapy: a technique for dose optimization and

- escalation for intracranial tumors. *Acta Neurochir Suppl*, 62, 118-123. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9371-6_25
- Songur, A., Özen, O.A., Sarsılmaz, M. (2001). Hipokampus. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 21(5), 427-431.
- Spirou, S. V., & Chui, C. S. (1994). Generation of arbitrary intensity profiles by dynamic jaws or multileaf collimators. *Med Phys*, 21(7), 1031-1041. <https://doi.org/10.1118/1.597345>
- Spirou, S. V., & Chui, C. S. (1998). A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints. *Med Phys*, 25(3), 321-333. <https://doi.org/10.1118/1.598202>
- Staffurth, J., & Radiotherapy Development, B. (2010). A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 22(8), 643-657. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.06.013>
- Stafinski, T., Jhangri, G. S., Yan, E., & Menon, D. (2006). Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 32(3), 203-213. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.12.009>
- Stein, J., Bortfeld, T., Dorschel, B., & Schlegel, W. (1994). Dynamic X-ray compensation for conformal radiotherapy by means of multi-leaf collimation. *Radiother Oncol*, 32(2), 163-173. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(94\)90103-1](https://doi.org/10.1016/0167-8140(94)90103-1)
- Studenski, M. T., Shen, X., Yu, Y., Xiao, Y., Shi, W., Biswas, T., Werner-Wasik, M., & Harrison, A. S. (2013). Intensity-modulated radiation therapy and volumetric-modulated arc therapy for adult craniospinal irradiation--a comparison with traditional techniques. *Med Dosim*, 38(1), 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2012.05.006>
- Suit, H. D., & Walker, A. M. (1980). Assessment of the response of tumours to radiation: clinical and experimental studies. *Br J Cancer Suppl*, 4, 1-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7000117>
- Surma-aho, O., Niemela, M., Vilkki, J., Kouri, M., Brander, A., Salonen, O., Paetau, A., Kallio, M., Pyykkonen, J., & Jaaskelainen, J. (2001). Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology*, 56(10), 1285-1290. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.10.1285>
- Svensson, R., Kallman, P., & Brahme, A. (1994). An analytical solution for the dynamic control of multileaf collimators. *Phys Med Biol*, 39(1), 37-61. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/39/1/003>

- Takahaski, S. (1965). Conformation radiotherapy rotation techniques as applied radiography and radiotherapy of cancer, *Acta Radiol Suppl*, 1-142.
- Tang, Y., Li, Y., Luo, D., Rong, X., Ye, J., & Peng, Y. (2011). Epilepsy related to radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Epilepsy Res*, 96(1-2), 24-28. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.04.010>
- Teoh, M., Clark, C. H., Wood, K., Whitaker, S., & Nisbet, A. (2011). Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol*, 84(1007), 967-996. <https://doi.org/10.1259/bjr/22373346>
- Tobin, M. K., Musaraca, K., Disouky, A., Shetti, A., Bheri, A., Honer, W. G., Kim, N., Dawe, R. J., Bennett, D. A., Arfanakis, K., & Lazarov, O. (2019). Human Hippocampal Neurogenesis Persists in Aged Adults and Alzheimer's Disease Patients. *Cell Stem Cell*, 24(6), 974-982 e973. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.05.003>
- Truc, G., Martin, E., Mirjolet, C., Chamois, J., Petitfils, A., Crehange, G. (2013). The role of whole brain radiotherapy with hippocampal-sparing. *Cancer Radiother*, 17(5–6), 419–23. doi:10.1016/j.canrad.2013.06.042.
- Tyldesley, S., Delaney, G., Foroudi, F., Barbera, L., Kerba, M., & Mackillop, W. (2011). Estimating the need for radiotherapy for patients with prostate, breast, and lung cancers: verification of model estimates of need with radiotherapy utilization data from British Columbia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79(5), 1507-1515. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.12.070>
- Uğurluer, G., İzmirli, M., Palabıyık, Z.A., Çakır, T. (2009). Tüm beyin radyoterapisinde farklı tedavi planlamalarıyla beyin ve lens dozlarının karşılaştırılması. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*, 19(3), 140-145.
- Vanetti, E., Clivio, A., Nicolini, G., Fogliata, A., Ghosh-Laskar, S., Agarwal, J.P., et al. (2009). Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol*, 92, 111–7.
- van Kesteren, Z., Belderbos, J., van Herk, M., Olszewska, A., Lamers, E., De Ruysscher, D., Damen, E., & van Vliet-Vroegindeweij, C. (2012). A practical technique to avoid the hippocampus in prophylactic cranial irradiation for lung cancer. *Radiother Oncol*, 102(2), 225-227. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.09.023>
- van Paasschen, J., Clare, L., Yuen, K. S., Woods, R. T., Evans, S. J., Parkinson, C. H., Rugg, M. D., & Linden, D. E. (2013). Cognitive rehabilitation changes memory-related brain activity in people with Alzheimer disease. *Neurorehabil Neural Repair*, 27(5), 448-459. <https://doi.org/10.1177/1545968312471902>

- Verbakel, W.F., Cuijpers, J.P., Hoffmans, D., Bieker, M., Slotman, B.J., Senan, S.(2009) Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a comparative planning and dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74, 252–9
- Vigliani, M. C., Duyckaerts, C., Hauw, J. J., Poisson, M., Magdelenat, H., & Delattre, J. Y. (1999). Dementia following treatment of brain tumors with radiotherapy administered alone or in combination with nitrosourea-based chemotherapy: a clinical and pathological study. *J Neurooncol*, 41(2), 137-149. <https://doi.org/10.1023/a:1006183730847>
- Wang, B. H., Hua, W., Gu, X., Wang, X. L., Li, J., Liu, L. Q., & Huang, Y. X. (2015). Dosimetric study of different radiotherapy planning approaches for hippocampal avoidance whole-brain radiation therapy (HA-WBRT) based on fused CT and MRI imaging. *Australas Phys Eng Sci Med*, 38(4), 767-775. <https://doi.org/10.1007/s13246-015-0397-7>
- Wang, S., Zheng, D., Zhang, C., Ma, R., Bennion, N. R., Lei, Y., Zhu, X., Enke, C. A., & Zhou, S. (2017). Automatic planning on hippocampal avoidance whole-brain radiotherapy. *Med Dosim*, 42(1), 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2016.12.002>
- Webb, S. (1989). Optimisation of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing. *Phys Med Biol*, 34(10), 1349-1370. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/34/10/002>
- Welzel, G., Fleckenstein, K., Schaefer, J., Hermann, B., Kraus-Tiefenbacher, U., Mai, S. K., & Wenz, F. (2008). Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72(5), 1311-1318. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.03.009>
- Withers, H.R. (1980). Biological aspects of radiation therapy. Textbook of radiotherapy. 3d ed. Philadelphia Febiger, 103-80.
- Wixted, J. T., Squire, L. R., Jang, Y., Papesch, M. H., Goldinger, S. D., Kuhn, J. R., Smith, K. A., Treiman, D. M., & Steinmetz, P. N. (2014). Sparse and distributed coding of episodic memory in neurons of the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(26), 9621-9626. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408365111>
- Wolff, D., Stieler, F., Welzel, G., Lorenz, F., Abo-Madyan, Y., Mai, S., Herskind, C., Polednik, M., Steil, V., Wenz, F., & Lohr, F. (2009). Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer. *Radiother Oncol*, 93(2), 226-233. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.08.011>

- Yoon, M., Park, S. Y., Shin, D., Lee, S. B., Pyo, H. R., Kim, D. Y., & Cho, K. H. (2007). A new homogeneity index based on statistical analysis of the dose-volume histogram. *J Appl Clin Med Phys*, 8(2), 9-17. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v8i2.2390>
- Yorke, E. D., Keall, P., & Verhaegen, F. (2008). Anniversary paper: Role of medical physicists and the AAPM in improving geometric aspects of treatment accuracy and precision. *Med Phys*, 35(3), 828-839. <https://doi.org/10.1118/1.2836420>
- Yu, C. X. (1995). Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys Med Biol*, 40(9), 1435-1449. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/40/9/004>

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

α/β : lineer ve kuadratik hücre ölümünün eşit olduğu doz
3B-KRT: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
3D: 3 boyutlu
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
BED: Biyolojik Etkin Doz
BT: Bilgisayarlı Tomografi
C1: Birinci Servikal Vertebra
CA: Cornu Ammonis
cGy: santigray
CI: Conformite İndeks
cm: santimetre
cm³ : Santimetreküp
CT: Computed Tomography
CTV: Clinical Target Volume
ÇYK: Çok Yapraklı Kolimatör
d: Fraksiyon başı verilen doz
D: Verilen total doz
D_{2%}: En yoğun doz alan %2' lik kısmının aldığı doz
D_{98%}: Hedef hacmin %98' ni saran minimum doz X
D_{max}: hacmin aldığı maksimum doz
D_{min} / D_{100%} : Organ hacminin %100' nün aldığı doz
D_{ort} : Organın aldığı ortalama doz
DVH: Doz Volüm Histogramı D%95: hacmin aldığı %95 lik doz
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQD₂: Fraksiyon başı 2 Gy verilmesi halinde verilen total dozun biyolojik eşdeğeri
fx: Fraksiyon
GD: Gyrus Dentatus
GTV: Gross Tumor Volume
Gy: Gray
HA: Hippocampal Avoidance
HI: Homogeneity Index
HK TBRT: Hipokampus Korumalı Tüm Beyin Radyoterapisi
HT: Helical Tomoterapy
HVLT-R: The Hopkins Verbal Learning Test – Revised
IMRT: Intensity Modulated Radiotherapy
IQ: Intelligence Quotient
LINAC: Linear Acceleratör (doğrusal hızlandırıcı)
MLC: Multi Leaf Colimatör
mm: milimetre
MR: Manyetik Rezonans
MU: Monitor Unite
n: Fraksiyon Sayısı
NCI: National Cancer Institute

OAR: Organ at Risk
PTV: Planned Target Volum
QUANTEC: Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic
RT: Radyoterapi
RTOG: The Radiation Therapy Oncology Group
SBRT: Stereotactic Body Radiotherapy
SGZ: Subgranüler Zon
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TBRT: Tüm Beyin Radyoterapisi
TD5/5: 5 yılda toplumun %5' nde yan etki oluşturacak RT dozu
TD50/5: 5 yılda toplumun %50' nde yan etki oluşturacak RT dozu
V_{30Gy}: 30 Gy alan hedef hacim yüzdesi
VMAT: Volümetrik Modülasyonlu Ark Terapi
YART: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

8. EKLER

8.1. EK 1



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

Sayı : 2011-KAEK-26/772
Konu : Etik Kurul kararı

24 / 12 / 2021

Sayın Doç.Dr.Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Kurulumuza başvurusunu yaptığımız ve sorumlu araştırmacısı olduğunuz "*Hipokampus korumalı tüm beyin radyoterapisi alan hastaların hacimsel ayarlı ark terapi (VMAT) ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) planlarının retrospektif olarak dozimetrik karşılaştırılması*" başlıklı araştırmanız ile ilgili kurulumuzun 22 Aralık 2021 tarih, 2021-19/19 nolu kararı ekte gönderilmektedir.

Araştırmanın tamamlanma bildiriminin ve özet sonuç raporunun kurulumuza iletilmesi için bilgilerinize sunulur.

EK:
-Karar (1 adet)

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

8.1. EK 2

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Hipokampus Korunmalı Tüm Beyin Radyoterapisi Alan Hastaların Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT) ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) Planlarının Retrospektif Olarak Dozimetrik Karşılaştırılması		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26		
	AÇIK ADRESİ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası Kat.1 Görükle Kampüsü Nilüfer/ Bursa		
	TELEFON	0.224.295 00 20		
	FAKS	0.224.295 00 29		
	E-POSTA	uukaek@uludag.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Sibel Kahraman Çetintaş		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı		
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	Sağlık Fiziği Uzmanı Sema Gözcü Tunç, Sağlık Fiziği Yüksek Lisans Öğrencisi Fizikçi Öznur Sarıbaş		
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Retrospektif araştırma		
	ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI	Yüksek lisans tez çalışması		
	ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ	25.12.2022 / 5 ay		
	GÖNÜLLÜ/DOSYA SAYISI	10		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı		Tarihi	Dili
	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU		13.12.2021	Türkçe
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU		<input checked="" type="checkbox"/> Tarih:13.12.2021	
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU		<input checked="" type="checkbox"/> Tarih:13.12.2021	
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLI GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAMESESİ		<input type="checkbox"/>	
	JKU klavyezunun okunduğuna dair taahhütname		<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ ÖZET RAPORU		<input type="checkbox"/>	
DİĞER:		<input checked="" type="checkbox"/> Araştırma ilk başvuru ön yazısı(Tarih:13.12.2021), hasta listesi, sorumlu araştırmacı özgeçmiş, tüm araştırmacılar tarafından imzalanmış Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, literatür		

8.1. EK 3

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hipokampus Korumalı Tüm Beyin Radyoterapisi Alan Hastaların Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT) ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) Planlarının Retrospektif Olarak Dozimetrik Karşılaştırılması
-----------------------	--

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021-19/19	Tarih: 22 Aralık 2021
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelendi. 1-Araştırmanın başvurusu dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna, 2-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurumumuza iletilmesine, 3-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
---------------	---

BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI	Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU
----------------------------	---------------------------------

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *	
			E	K	E	H	E	H
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa U.C. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	E	K	E	H	E	H
Prof.Dr.EİFBAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı	Anesteziyoloji	Bursa U.C. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	E	K	E	H	E	H
Prof.Dr.M.Seruç YILMAZ Üye	Farmakoloji	Bursa U.C. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	E	K	E	H	E	H
Prof.Dr.Hüseyin ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa U.C. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yardımcısı İD	E	K	E	H	E	H
Prof.Dr.Hasan ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E	K	E	H	E	H
Doç.Dr.Alpazade TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	Bursa U.C. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	E	K	E	H	E	H
Doç.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E	K	E	H	E	H
Doç.Dr.Özlem ÖZ GÜL Üye	İç Hastalıklar Endokrin ve Metab.	B.U.C. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma İD	E	K	E	H	E	H
Doktor Öğretim Üyesi Engin SAĞDİLEK Üye	Biyofizik	Bursa U.C. Tıp Fakültesi Biyofizik AD	E	K	E	H	E	H
Doktor Öğretim Üyesi Sezai ERER KAFKA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	Bursa U.C. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD	E	K	E	H	E	H
Av. Ahmet BAYRAM	Hukuk	Bursa U.C. Rektörlüğü Hukuk Bürosu	E	K	E	H	E	H
Tolga MUHTAR Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	E	K	E	H	E	H

* Toplantıda Bulunma

9. TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sürecinde deneyim ve bilgilerini benden esirgemeyen tez danışman hocam Uludağ Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Doç. Dr. Sibel Kahraman Çetintaş başta olmak üzere, yüksek lisans eğitimim boyunca destekleri için Doç. Dr. Candan Demiröz Abakay, Doç. Dr. Meral Kurt ve Doç. Dr. Süreyya Sarıhan'a, tez sürecim ve yüksek lisansım boyunca bilgilerini benden esirgemeyen Uzm. Fiz. Sema Gözcü Tunç, Uzm. Fiz. Ali Altay, Uzm. Fiz. Zenciye Kıray ve Uzm. Fiz. Arda Kahraman'a, öğrencilik dönemimde ve tez aşamamda göstermiş olduğu destek ve bilgilerini benden esirgemeyen arkadaşım Tülay Özbek'e, ayrıca benden yardımlarını esirgemeyen U.Ü.T.F hastanesi Radyasyon Onkolojisi çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında olduğu gibi lisansüstü eğitimim boyunca beni yalnız bırakmayan, desteklerinin hissettiğim, varlıklarıyla güç veren, bana koşulsuz güvenen başta annem olmak üzere Nuran SARIBAŞ, babam Dursun SARIBAŞ, kardeşim Murat SARIBAŞ, ablam İlknur GENÇ, ayrıca her an bana umut veren küçük yeğenlerim Ahmet Baran GENÇ ve Melek GENÇ' e teşekkür ederim.

10. ÖZGEÇMİŞ

Kartal Şehit Öğretmen Hüseyin Ağırman Teknik Meslek Lisesinden mezun oldum. Uludağ Üniversitesi Fizik Bölümü'nü bitirdim. Uludağ Üniversitesinden Pedagojik Formasyon belgesi alarak öğretmenliğe başladım. Sakarya Üniversitesi Fizik/ Nükleer fizik bölümünde yüksek lisans eğitimini bitirdim. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü'nde yüksek lisans yapmaktayım.