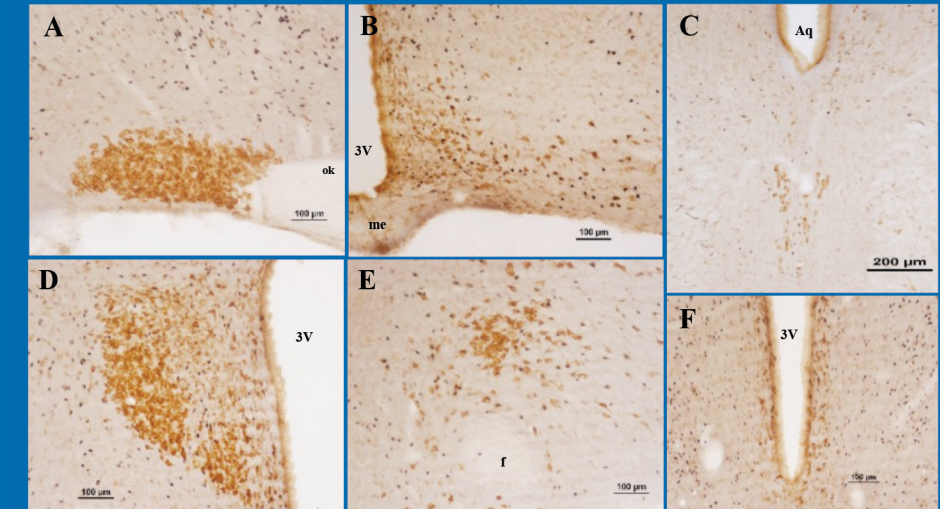


## İÇİNDEKİLER

## ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

- Baş Boyun Kanseri (H&N) Radyoterapisinde Üç Farklı Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT) Tekniği İle Hedef Hacim ve Kritik Organ Dozlarının Retrospektif İncelenmesi**  
Oğuz AYDIN, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Duygu BOLAT, Sibel Kahraman ÇETİNTAŞ, Meral KURT.....65
- Püstüler Psoriasis Tanılı 152 Olgunun Retrospektif Analizi: Klinik, Demografik Özellikler ve Tedavi Yanıtı İle Sigara İlişkisi**  
Serkan YAZICI, Gülistan MAÇIN, Eda HAŞAL, Emel BÜLBÜL BAŞKAN, Kenan AYDOĞAN, Hayriye SARICAOĞLU, Şaduman BALABAN ADIM.....71
- Graves Oftalmopati Tanılı Olguların Yoğunluk Ayarlı ve Üçboyutlu Konformal Retro-Orbital Radyoterapi Planlarının Dozimetrik Olarak İncelenmesi**  
Duygu BOLAT, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Meral KURT, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Oğuz AYDIN, Habibe ALTAŞ.....75
- Üç Farklı Radyoterapi Tekniği Kullanılarak Elde Edilmiş Akciğer Kanseri Tedavi Planlarının Retrospektif Olarak İncelenmesi\***  
Duygu BOLAT, Oğuz AYDIN, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Zenciye KIRAY, Süreyya SARIHAN.....83
- Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu Sikluslarında Embriyo Transferinin Abdominal Ultrasonografi Kılavuzluğunda veya Ultrasonografi Kullanılmadan Yapılmasının Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi**  
Işıl KASAPOĞLU, Furkan ŞEN, Esra ŞEN, Berrin AVCI, Gürkan UNCU.....89
- Malign Glial Tümörlerde Farklı Radyoterapi Teknikleri İle Saçlı Deri ve Riskli Organların Dozimetrik Karşılaştırılması\***  
Oğuz AYDIN, Süreyya SARIHAN, Duygu BOLAT, Habibe ALTAŞ, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Zenciye KIRAY.....95
- Postnatal Fare Testis Gelişiminde Kaspaz-Bağımlı ve Kaspaz-Bağımsız Apoptozun Değerlendirilmesi\***  
Nazlı Ece GÜNGÖR-ORDUERİ, Tuğba ELGÜN, Pınar ŞAHİN, Nilay KUŞCU, Çiler ÇELİK-ÖZENCİ.....103
- Pankreas Kanseri Radyoterapisinde 3 Farklı Tedavi Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma**  
Burcu İBİCİOĞLU, Meral KURT, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Abdulhamit TURAN, Ece Ayfer CURA, Habibe ALTAŞ.....111
- Toraks Yerşimli Özofagus Kanseri Tanılı Olgularda 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) ve Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT) Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma**  
Habibe ALTAŞ, Meral KURT, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Burcu İBİCİOĞLU, Ece Ayfer CURA, Abdulhamit TURAN.....117
- Tıp Fakültesi Dönem 1 ve Dönem 2 Öğrencilerinin Anatomi Pratik Eğitimini Değerlendirmeleri**  
Alper VATANSEVER, Emrah ÖZCAN.....125
- DERLEMELER**
- Subklinik Hipotiroidi Nedir? Tedavi Edilmeli midir?**  
Özen ÖZ GÜL, Soner CANDER, Canan ERSOY.....129
- Besin Alımının Kontrolündeki Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1**  
Duygu Gök YURTSEVEN, Zehra MİNBAY, Özhan EYİGÖR.....135

*Kapak Resmi: Duygu GÖK YURTSEVEN ve ark.'nın "Besin Alımının Kontrolündeki Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1" başlıklı makalesinden alınmıştır.*



## Bu Sayıda;

- H&N VMAT Planlarının Dozimetrik Olarak İncelenmesi  
Püstüler Psoriasis ve Sigara İlişkisi  
GO İçin Yart ve 3BKRT RT Planlarının İncelenmesi  
AKC Kanserinde RT Tekniklerinin Karşılaştırılması  
Embriyo Transferi Tekniklerinin Karşılaştırılması  
Malign Glial Radyoterapisinde Saçlı Deri Dozu  
Postnatal Fare Testis Gelişimi  
Pankreas Kanserinde Radyoterapi Tedavisi  
Özofagus Kanserinde Radyoterapi Tedavisi  
Anatomi Pratik Eğitim Değerlendirmesi  
Subklinik Hipotiroidi  
Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1

## Yayın Kurulu

- Dr. Özhan EYİGÖR (Editör)  
Dr. İlker ERCAN  
Dr. Ulviye YALÇINKAYA  
Dr. İlker M. KAFA  
Dr. Yavuz PEHLIVAN  
Dr. Özen ÖZ GÜL

ISSN 1300-414X



# ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

**Cilt 44 / Sayı 2 / 2018**

Volume 44 / Issue 2 / 2018

---

**Tıp Fakültesi Adına Sahibi**

Prof. Dr. Ekrem KAYA

**Editör**

Dr. Özhan EYİGÖR

**Yayın Kurulu**

Dr. İlker ERCAN / Dr. Ulviye YALÇINKAYA /  
Dr. İlker M. KAFA / Dr. Yavuz PEHLİVAN / Dr. Özen ÖZ GÜL

# ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 44 / Sayı 2 / 2018

## Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof.Dr. Ekrem KAYA

## Yayın Kurulu

Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör) /

Dr. İlker ERCAN / Dr. Ulviye YALÇINKAYA /

Dr. İlker M. KAFA / Dr. Yavuz PEHLİVAN / Dr. Özen ÖZ GÜL

## DANIŞMA KURULU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyeleri /  
Tıp Fakültesi Dergisinin Doğal Danışma Kurulu Üyeleridir.

Dr.Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Feyyaz ÖZDEMİR Karadeniz Teknik Üniversitesi	Dr.Nur KEBAPÇI Osmangazi Üniversitesi	Dr.Serdar KÜÇÜKOĞLU İstanbul Üniversitesi Haseki Kardiyoloji Enstitüsü
Dr. Alp ÇETİN Hacettepe Üniversitesi	Dr.Fulya GÜNŞAR Ege Üniversitesi	Dr.Nursel BİLGİN Mersin Üniversitesi	Dr.Sırrı ÇAM Celal Bayar Üniversitesi
Dr. Alp ERGÖR Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Hüsnü GÖKASLAN Marmara Üniversitesi	Dr.Orhan TARÇIN Acibadem Kadıköy Hastanesi	Dr.Tayfun HAKAN Memorial Ataşehir Hastanesi
Dr.Babür DORA Akdeniz Üniversitesi	Dr.İbrahim AKDAĞ Etlik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Osman SAATÇI Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Tayyup ŞİMŞEK Akdeniz Üniversitesi
Dr.Bahriye Oya İTİL Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Mehmet ERGÜN Gazi Üniversitesi	Dr.Pervin TOPÇUOĞLU Ankara Üniversitesi	Dr.Turan ACICAN Ankara Üniversitesi
Dr.Cemil EKİNCİ Ankara Üniversitesi	Dr.Mehmet SAYARLIOĞLU Sütçü İmam Üniversitesi	Dr.Raşit MİDİLLİ Ege Üniversitesi	Dr.Ulus Ali ŞANLI Ege Üniversitesi
Dr.Cengiz ÇETİN Osmangazi Üniversitesi	Dr.Mehmet UYAR Ege Üniversitesi	Dr.M.Reşat DABAK Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Ülver DERİCİ Gazi Üniversitesi
Dr.Cevdet DURAN Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Murat BİRTANE Trakya Üniversitesi	Dr.Sema DEMİRÇİN Akdeniz Üniversitesi	Dr.Ümit ZEYBEK İstanbul Üniversitesi
Dr.Durmuş ETİZ Osmangazi Üniversitesi	Dr.M.Mümtaz MAZICIOĞLU Erciyes Üniversitesi	Dr.Serdar KAHVECİOĞLU Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Zihni SANUS İstanbul Üniversitesi
Dr.Eray KARAHACIOĞLU Gazi Üniversitesi			

## Biyostatistik Danışmanları

Dr.Deniz SİĞİRLİ  
Uludağ Üniversitesi

Dr.Gökhan OCAKOĞLU  
Uludağ Üniversitesi

Dr.Güven ÖZKAYA  
Uludağ Üniversitesi

Uludağ Üniversitesi ISSN 1300 - 414X

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 3 kez Nisan / Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanır. Dergi basımında asitsiz ve çevreye uyumlu kağıt kullanılmaktadır.

**Yazışma Adresi:** Seyhan Miğal / Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu Sekreteri / 16059 Görükle-BURSA

Tel: (0.224) 4428017 / Faks: (0.224) 4428047 e-posta: tipyayinkom@uludag.edu.tr

**Web sayfası:** <http://www.uludagtipdergisi.org>

**Dizgi-Baskı:** Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa – 2018

# İÇİNDEKİLER

## ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

### **Baş Boyun Kanseri (H&N) Radyoterapisinde Üç Farklı Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT) Tekniği İle Hedef Hacim ve Kritik Organ Dozlarının Retrospektif İncelenmesi**

Oğuz AYDIN, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Sema GÖZCÜ TUNÇ,  
Duygu BOLAT, Sibel Kahraman ÇETİNTAŞ, Meral KURT .....65

### **Püstüler Psoriasis Tanılı 152 Olgunun Retrospektif Analizi: Klinik, Demografik Özellikler ve Tedavi Yanıtı İle Sigara İlişkisi**

Serkan YAZICI, Gülistan MAÇIN, Eda HAŞAL, Emel BÜLBÜL BAŞKAN,  
Kenan AYDOĞAN, Hayriye SARICAOĞLU, Şaduman BALABAN ADIM .....71

### **Graves Oftalmopati Tanılı Olguların Yoğunluk Ayarlı ve Üçboyutlu Konformal Retro-Orbital Radyoterapi Planlarının Dozimetrik Olarak İncelenmesi**

Duygu BOLAT, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Meral KURT,  
Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Oğuz AYDIN, Habibe ALTAŞ .....75

### **Üç Farklı Radyoterapi Tekniği Kullanılarak Elde Edilmiş Akciğer Kanseri Tedavi Planlarının Retrospektif Olarak İncelenmesi\***

Duygu BOLAT, Oğuz AYDIN, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Zenciye KIRAY,  
Süreyya SARIHAN.....83

### **Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu Sikluslarında Embriyo Transferinin Abdominal Ultrasonografi Kılavuzluğunda veya Ultrasonografi Kullanılmadan Yapılmasının Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Işıl KASAPOĞLU, Furkan ŞEN, Esra ŞEN, Berrin AVCI, Gürkan UNCU .....89

### **Malign Glial Tümörlerde Farklı Radyoterapi Teknikleri İle Saçlı Deri ve Riskli Organların Dozimetrik Karşılaştırılması\***

Oğuz AYDIN, Süreyya SARIHAN, Duygu BOLAT, Habibe ALTAŞ,  
Sema GÖZCÜ TUNÇ, Zenciye KIRAY .....95

### **Postnatal Fare Testis Gelişiminde Kaspaz-Bağımlı ve Kaspaz-Bağımsız Apoptozun Değerlendirilmesi\***

Nazlı Ece GÜNGÖR-ORDUERİ, Tuğba ELGÜN, Pınar ŞAHİN,  
Nilay KUŞCU, Çiler ÇELİK-ÖZENCİ .....103

### **Pankreas Kanseri Radyoterapisinde 3 Farklı Tedavi Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma**

Burcu İBİCİOĞLU, Meral KURT, Sema GÖZCÜ TUNÇ,  
Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ,  
Abdulhamit TURAN, Ece Ayfer CURA, Habibe ALTAŞ .....111

### **Toraks Yerşimli Özofagus Kanseri Tanılı Olgularda 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) ve Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT) Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırması: Retrospektif Çalışma**

Habibe ALTAŞ, Meral KURT, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ,  
Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Burcu İBİCİOĞLU, Ece Ayfer CURA,  
Abdulhamit TURAN .....117

### **Tıp Fakültesi Dönem 1 ve Dönem 2 Öğrencilerinin Anatomi Pratik Eğitimini Değerlendirmeleri**

Alper VATANSEVER, Emrah ÖZCAN .....125

## **DERLEMELER**

### **Sublinik Hipotiroidi Nedir? Tedavi Edilmeli midir?**

Özen ÖZ GÜL, Soner CANDER, Canan ERSOY .....129

### **Besin Alımının Kontrolündeki Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1**

Duygu Gök YURTSEVEN, Zehra MİNBAŞ, Özhan EYİGÖR.....135

**Kapak Resmi:** Duygu GÖK YURTSEVEN ve ark.'nın "Besin Alımının Kontrolündeki Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Baş Boyun Kanseri (H&N) Radyoterapisinde Üç Farklı Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT) Tekniği İle Hedef Hacim ve Kritik Organ Dozlarının Retrospektif İncelenmesi\*

Oğuz AYDIN, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Sema GÖZCÜ TUNÇ,  
Duygu BOLAT, Sibel Kahraman ÇETİNTAŞ, Meral KURT

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Baş boyun kanseri (H&N) radyoterapisinde hacimsel ayarlı ark terapi (VMAT) tekniği ile hazırlanan üç farklı radyoterapi planında, hedef hacim dozu ve kritik organ dozlarını incelemesi hedeflenmiştir. Çalışmada sekiz baş boyun kanseri (H&N) tanılı olgu değerlendirildi. Radyoterapi planlarında; çift rotasyon şeklinde 1 ark (sVMAT), çift ark (dVMAT) ve 15° kolimatör açılı olacak şekilde (cVMAT) planları hazırlandı. Üç yöntemde hedef hacme reçete edilen doz istenilen şekilde verilebilmiştir. Sağ ve sol parotis  $D_{mean}$  değerlerinde anlamlı fark gözlenmemiş ancak sağ parotis için sVMAT tekniği daha düşük doz aldığı görülmüştür. Üç farklı planda tümör dozu istenilen şekilde sağlanmış ve organ dozlarımız istenilen sınırlar içerisinde tutulabilmiştir. Ancak parotis bezi ve beyin sapında elde edilen düşük doz değeri sVMAT tekniğini diğer tekniklere göre üstün kılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Baş Boyun Kanseri. Kolimatör açısı. Monaco. VMAT.

**Retrospective Study of Target Volume and Critical Organ Doses Using Three Volumetric Arc Therapy (VMAT) Techniques in Head and Neck Cancer (H&N) Radiotherapy**

### ABSTRACT

The aim of this study to examine, the target volume dose and critical organ doses in three different radiotherapy plans prepared with the volumetric arc therapy (VMAT) techniques in head and neck cancer (H&N) radiotherapy. Eight head and neck cancer (H & N) cases were evaluated in the study. In radiotherapy plans; in the form of double rotation of 1 arc (sVMAT), double arc (dVMAT) and with 15° colimator angles of two arc (cVMAT) were prepared. In the three methods, the prescribed dose of the target volume could be given in preferred. No significant difference was showed in the values of the left and right parotid  $D_{mean}$ , however, the sVMAT technique for the right parotid was found lower dose value. In the three different plans, tumor doses and critical organs doses had been provided within the required limits. However, sVMAT was found superior than other techniques for the parotid gland and brain stem doses.

**Key Words:** Colimator Angle. Head and Neck Cancer (H&N). Monaco. VMAT.

Baş-boyun bölgesi yerleşimli tümörler tüm kanserlerin %10'unu, kanserden ölümlerin %4'ünü oluşturur<sup>1</sup>. Baş boyun bölgesinde çok zengin lenfatik ağı olması sebebiyle geniş tedavi alanlarının tedavi edilmesi zorunludur. Baş boyun RT uygulamalarının da önemli zorluklarından biri tümörün yerleşim yerinden dolayı yakın komşuluğunda çok fazla kritik organ olmasıdır.

Bir diğer zorluğumuz bu bölgenin zengin lenfatik ağı olmasıyla geniş tedavi alanının ışınlanmasıdır. Kompleks yapısından, kritik organların yaygınlığından ve geniş tedavi alanlarından dolayı bu hasta grubunda yan etki olasılığı artmaktadır<sup>2</sup>. Hastalarda oluşan biyolojik yan etkilerin dışında baş boyun bölgesi yerleşim yeri ile vücudumuzda ilk bakışta görünen bölgemiz olması nedeniyle bu bölgede oluşan hastalığın ve tedavinin yol açtığı fiziksel, kozmetik sorunlar hastalarda duygusal yıkıma sebep olabilmektedir<sup>3</sup>.

Teknolojik gelişmeler sayesinde özellikle kompleks tümörlerde yeni gelişen radyoterapi yöntemleri sayesinde riskli organlar korunurken hedef hacimde yüksek dozlara çıkılabilmektedir. Baş boyun kanseri radyoterapisinde VMAT yöntemi ile YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) ve 3B-KRT (Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi) yöntemleri karşılaştırıldığında; VMAT ve YART yöntemlerinde 3B-KRT yöntemine

\* TESNAT 2018 Kongresi'nde (Alanya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 4 Mayıs 2018  
Kabul Tarihi: 08 Haziran 2018

Yüksek Lisans Öğrencisi Oğuz AYDIN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
Tel.: 0544 202 03 89  
E-posta: aoguz246@gmail.com

göre riskli organlarda daha düşük doz değeri sağlanabilmektedir<sup>4</sup>. Ancak YART tekniğindeki yüksek MU (Monitor Unit) değeri ve tedavi süresinin uzunluğu bu tekniğin dezavantajıdır<sup>5,6</sup>.

VMAT tekniğinde dinamik çok yapraklı kolimatörler (ÇYK) kullanılır ve hasta ışınlanırken gantri hastanın etrafında döner. Gantri dönerken ÇYK sürekli hareket eder ve doz oranındaki varyasyonlarla konformal dağılımlar oluşturarak ışınlanacak bölgenin tam ve doğru bir şekilde ışınlanmasına, aynı zamanda sağlam dokuların korunmasına olanak sağlar<sup>7</sup>. Bu sebeple tedavi süresi diğer yöntemlere göre oldukça kısalmaktadır. Ancak gantri rotasyonu sırasında düşük doz değerlerinde saçılma fazla olmaktadır<sup>8</sup>.

VMAT tekniğinde kullanılan arklar sayesinde gantri dönerken ışınlama devam eder ve tedavi süresinde olumlu oranda düşüş sağlanır. Guckenberger M. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; çift ark kullanımının daha iyi hedef hacim dozu, CI, HI ve daha az sıcak doz bölgesi sağladığını görmekle birlikte 1 ark ile kıyaslandığında daha yüksek MU değeri ve düşük dozun daha fazla saçıldığını gözlemlemişlerdir<sup>4,9,10</sup>.

Kalet A. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Monaco Tedavi Planlama Sisteminin özelliği olan 1 ark çift rotasyon ve iki ark ile hazırladıkları tedavi planları arasında, tedavi süresi açısından %33 azalma görülmüştür. Bu iki tedavi tekniğinde; kritik organ ve PTV dozu açısından anlamlı fark gözlememişlerdir<sup>8</sup>.

VMAT planları hazırlanırken kullanılabilen bir diğer önemli etki kolimatör açısidir. Kolimatör açısı, heterojen tümörlerde arzu edilen doz dağılımını daha iyi şekillendirmek ve sağlıklı organ korunmasını sağlayabilmek için uygulanabilir bir parametredir<sup>11,12</sup>.

Bu çalışmada 8 baş boyun kanseri tanılı hastanın üç farklı hacimsel ayarlı ark tedavi planı oluşturulmuş ve sonuçlar dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 15.06.2016- 31.10.2017 tarihleri arasında tedavi görmüş 8 baş boyun kanseri tanılı olgu rastgele seçildi. Hazırlanacak olan sanal tedavi planları için Uludağ Üniversitesi 11 Ocak 2018 tarihli 2018-1/29 nolu etik kurul kararı alınmıştır. Olgulara ait karakteristik özellikler tablo I'de gösterildiği gibidir.

**Tablo I.** Hastaların karakteristik özellikleri, evreleme-si ve tümör yerleşim yerleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Tedavi Yaklaşımı	Evre	Yerleşim	RT Dozu Gy	fx
1	61	Erkek	Küratif	T3N2c (Evre 4a)	Hipofarinks	66-60-54	30
2	66	Erkek	Küratif	T3N0 (Evre 3)	Larinks	70-60-56	33
3	58	Erkek	Post-Operatif	T4N0 (Evre 4)	Larinks	60-54-50,4	30
4	62	Erkek	Küratif	T1N0 (Evre 1)	Oral Kavite	60-54	30
5	70	Erkek	Post-Operatif	T4N0 (Evre 4)	Larinks	60-54	30
6	65	Erkek	Post-Operatif	T4N0 (Evre 4)	Larinks	60-54-50,4	30
7	79	Erkek	Post-Operatif	T4N2b (Evre 4)	Larinks	60-54-50,4	30
8	78	Erkek	Küratif	T3N0 (Evre 3)	Larinks	66-60-54	30

T: Tümör, N: Nodül

### Kritik Organ Doz Sınırlamaları

Hedef hacme istenilen doz verilirken tümörün yakın komşuluğundaki kritik organların korunması önemlidir. Bu sebeple radyoterapi (RT) uygularken tümörün aldığı doz ve kritik organların radyasyona tahammül dozları dikkate alınmalıdır. Biz çalışmamızda kritik organ doz sınırlamalarını tablo II'deki gibi kabul edip planlarımızı bu sınırlamaları dikkate alarak oluşturduk.

**Tablo II.** Kritik Organ Doz Sınırlamaları

Beyin Sapı	Parotis	Oral Kavite	Ozofagus	Spinal Kord	Mandibula
D <sub>max</sub> ≤54 Gy	D <sub>mean</sub> ≤26 Gy	D <sub>mean</sub> ≤40 Gy	D <sub>mean</sub> ≤34 Gy	D <sub>max</sub> ≤40 Gy	D <sub>max</sub> ≤60 Gy
	V <sub>30%</sub> ≤%50				
	V <sub>20</sub> ≤20cc				

D<sub>mean</sub>: Mean doz değeri, D<sub>max</sub>: Maksimum doz değeri, V<sub>30%</sub>: 30 Gy alan hacim yüzdesi, V<sub>45%</sub>: 45 Gy doz alan hacim yüzdesi, V<sub>20cc</sub>: 20 Gy alan hacim cm<sup>3</sup>

### Tedavi Planlaması

Hastaların tedavi için kullanılacak olan kesit görüntüleri tedavi planlarının hazırlanacağı Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemine aktarıldı. Aktarılan kesit görüntüleri üzerinde kritik organ ve hedef hacim konturlamaları Uzman Radyasyon Onkoloğu tarafından yapıldı. Hastalara üç farklı VMAT yöntemi ile tedavi planları hazırlandı. Tedavi planları Monte-Carlo algoritması kullanılarak oluşturulmuştur. Çalışmamızda değişen ışın kombinasyonları dışında bütün diğer değişkenler sabit tutulmuştur.

### sVMAT Planları

Çalışmada Monaco 5.1 tedavi sistemine gönderilen kesit görüntüleri kullanıldı. Bu görüntüler ile sVMAT planı oluşturuldu. sVMAT planında saat yönünde 180°

## H&N VMAT Planlarının Dozimetrik Olarak İncelenmesi

den başlayıp 360° dönen 2 rotasyonlu bir ark kullanıldı. sVMAT planında Grid Size 3 mm ve minimum segment aralığı 5 mm olacak şekilde plan oluşturuldu.

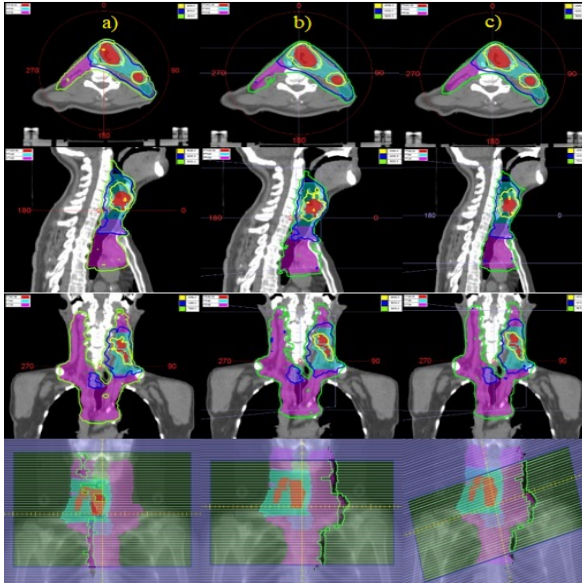
### dVMAT Planları

Çalışmada Monaco 5.1 tedavi sistemine gönderilen kesit görüntüleri kullanıldı. Bu görüntüler ile dVMAT planı oluşturuldu. dVMAT planında saat yönünde 180° den başlayıp 360° dönen bir ark ile saat yönünün tersinde 180° den başlayıp 360° dönen bir ark toplamda çift ark kullanıldı. dVMAT planında Grid Size 5 mm ve minimum segment aralığı 3 mm olacak şekilde plan oluşturuldu.

### cVMAT Planları

cVMAT planında saat yönünde 180° den başlayıp 360° dönen 15° kolimatör açılı bir ark ile saat yönünün tersinde 180° den başlayıp 360° dönen 345° kolimatör açılı bir ark kullanıldı. cVMAT planında Grid Size 3 mm ve minimum segment aralığı 5 mm olacak şekilde plan oluşturuldu.

3 farklı VMAT tekniği kullanılarak hazırlanan radyoterapi planlarının izodoz dağılımı Şekil 1’de gösterildiği gibidir.



Şekil 1:

a) sVMAT planı izodoz dağılımı, b) dVMAT planı izodoz dağılımı, c) cVMAT planı izodoz dağılımı

### Konformite İndeksi (CI)

CI; hazırladığımız planın tedaviye uygunluğunu ifade eder. Tek başına yeterli bir bilgi vermez fakat planın kalite değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm standartlarından biridir. CI 0 ile 1 arasındadır. 1 olması planın ideal olduğunun bir göstergesidir. CI’nin 0’a yaklaşması hedef hacmin istenilen dozu almadığını gösterir<sup>13</sup>.

$$CI = \frac{TV_{RI}}{TV} \times \frac{TV_{RI}}{V_{RI}}$$

$TV_{RI}$  = Referans izodozla sarılı hedef hacim

$TV$  = Hedef hacim

$V_{RI}$  = Referans izodoz hacmi

### Homojenite İndeksi (HI)

HI değeri belirlenen hedef hacim için verilen dozun hacim içerisinde ne kadar homojen, eşit oranlarla dağıldığının göstergesidir. HI değeri 0’a yaklaştıkça planın kalitesi atmaktadır<sup>14</sup>.

$$HI = \frac{D_{\%2} - D_{\%98}}{D_{\%50}}$$

$D_{\%2}$  = Hedef hacmin %2’sinin aldığı doz

$D_{\%98}$  = Hedef hacmin %98’sinin aldığı doz

$D_{\%50}$  = Hedef hacmin %50’sinin aldığı doz

### İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics20 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. sVMAT, dVMAT ve cVMAT planlarında istatistiksel analiz yapılırken, veriler bağımsız değişken olduğu için;

Veriler normal dağılıma uygun, varyanslar homojen ise; One - Way Anova Testi uygulandı.

Veriler normal dağılıma uygun, varyanslar homojen değil ise; Kruskal - Wallis Testi uygulandı.

Veriler Normal dağılıma uygun değilse; Kruskal - Wallis Testi uygulandı.

Kruskal - Wallis testi sonucunda yöntemler arasında anlamlı fark var ise hangi yöntemler arasında anlamlı fark olduğunu bulmak için Mann - Whitney U Testi uygulandı.

Tablolar; veriler normal dağılıma uygun ise Ortalama  $\pm$  Standart sapma şeklinde, eğer normal dağılıma uygun değilse ortanca (Minimum- Maksimum) şeklinde oluşturuldu.

## Bulgular

Hedef hacmin aldığı doz değerleri tablo III de gösterilmiştir.

Tablo III. PTV1, PTV2, PTV3, HI, CI ve MU değerleri

Tümör Dozları	sVMAT	dVMAT	cVMAT	p Değeri	
PTV1	D <sub>2%</sub>	62,0 (61,3-72,0)	62,2 (61,2-72,3)	61,9 (61,6-72,1)	0,746
	D <sub>98%</sub>	63,4 (59,2-72,0)	60,2 (59,1-70,5)	60,0 (59,9-70,2)	0,878
	CI	1,008 $\pm$ 0,009	1,005 $\pm$ 0,01	1,011 $\pm$ 0,005	0,378
	HI	0,062 $\pm$ 0,008	0,063 $\pm$ 0,009	0,059 $\pm$ 0,005	0,647
MU	1381,5 $\pm$ 153,6	1447,1 $\pm$ 131,2	1503,8 $\pm$ 190,0	0,777	
PTV2	D <sub>98%</sub>	54,6 (53,8- 60,2)	54,4 (53,1-60,4)	54,7(54,2-60,8)	0,633
	CI	1,008 $\pm$ 0,006	1,004 $\pm$ 0,01	1,008 $\pm$ 0,009	0,554
PTV3	D <sub>98%</sub>	52,5 $\pm$ 2,1	52,3 $\pm$ 2,0	52,7 $\pm$ 2,0	0,952
	CI	1,008 $\pm$ 1,01	1,002 $\pm$ 0,015	1,011 $\pm$ 0,012	0,519

D<sub>2%</sub>: PTV1’nin %2’lik hacmin aldığı doz değeri, D<sub>98%</sub>: PTV1, PTV2 ve PTV3’ ün %98’lik hacmin aldığı doz.



Hazırlanan üç farklı VMAT planında da hedef hacme reçete edilen doz verilebilmiş ama yapılan planın kalitesini belirten faktörlerden biri olan HI değerinde bakıldığında cVMAT planının daha homojen olduğu gözlenmektedir. CI indeks değerlerine bakıldığında ise en konformal doz dağılımı dVMAT tekniğinde sağlanmıştır. Kritik organların aldığı doz değerleri tablo IV'de verildiği gibidir.

**Tablo IV:** Kritik Organ (OAR) dozları tablosu

OAR		sVMAT (cGy)	dVMAT (cGy)	cVMAT (cGy)	p değeri
Brain Stem	D <sub>mean</sub>	5,6 ± 2,6	6,0 ± 2,9	5,9 ± 3,0	0,954
	D <sub>max</sub>	33,9 (30,7 – 42,8)	37,1 (30,7 – 46,0)	38,6 (25,8 – 46,1)	0,085
Parotid Gland R	D <sub>mean</sub>	21,5 ± 3,4	23,7 ± 3,4	23,1 ± 3,1	0,412
	V <sub>30%</sub>	22,63 ± 6,94	27,74 ± 8,24	25,63 ± 7,39	0,412
	V <sub>20cc</sub>	11,383 ± 4,809	13,365 ± 4,031	12,704 ± 4,196	0,657
Parotid Gland L	D <sub>mean</sub>	20,5 ± 2,6	21,0 ± 3,3	20,6 ± 3,1	0,939
	V <sub>30%</sub>	21,67 ± 7,76	25,07 ± 9,34	22,62 ± 8,24	0,714
	V <sub>20cc</sub>	10,585 ± 3,496	11,240 ± 2,719	10,508 ± 2,865	0,87
Esophagus	D <sub>mean</sub>	33,0 ± 10,9	33,2 ± 10,5	33,4 ± 10,7	0,997
	V <sub>45%</sub>	32,33 ± 20,00	34,00 ± 20,04	35,26 ± 21,06	0,959
Spinal Cord	D <sub>max</sub>	40,5 (32,1 – 41,7)	40,7 (32,4 – 41,3)	40,7 (32,4 – 41,2)	0,968
Oral Cavite	D <sub>mean</sub>	34,5 ± 1,6	35,4 ± 2,0	35,1 ± 1,9	0,616
Submandibular R	D <sub>mean</sub>	40,9 ± 3,6	40,8 ± 3,6	41,0 ± 3,9	0,994
Submandibular L	D <sub>mean</sub>	40,8 (34,7 – 46,4)	40,9 (19,9 – 45,3)	40,8 (35,2 – 45,2)	0,983
Mandibula	D <sub>max</sub>	55,1 ± 10,3	55,7 ± 9,2	56,6 ± 9,0	0,957
Lens R	D <sub>mean</sub>	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,904
	D <sub>max</sub>	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,746
Lens L	D <sub>mean</sub>	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,791
	D <sub>max</sub>	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,772
O. Nerve R	D <sub>mean</sub>	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,973
	D <sub>max</sub>	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,4	0,905
O. Nerve L	D <sub>mean</sub>	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,969
	D <sub>max</sub>	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,968

D<sub>mean</sub>: Mean doz değeri, D<sub>max</sub>: Maksimum doz değeri, V<sub>30%</sub>: 30 Gy doz alan hacim yüzdesi, V<sub>45%</sub>: 45 Gy doz alan hacim yüzdesi, V<sub>20cc</sub>: 20 Gy alan hacim cm<sup>3</sup>

Kritik organ doz değerleri incelendiğinde dVMAT ve cVMAT tekniğinin Oral Kavite doz değerini istenilen sınırlar içerisinde sağlayamadığı gözlenmektedir.

## Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada; baş boyun kanseri tanılı olgular için hazırlanan üç farklı VMAT tekniğini hedef hacim dozu ve kritik organ dozları açısından karşılaştırmak için Monaco TPS kullandık. Monaco TPS çift ark kullanımı için kullanıcılarına iki yöntem sunmakta; bunlardan birincisi ışın ekleme sekmesinden ikinci bir

ışın eklemektir. Bu yöntemin avantajı kolimatör rotasyonlarına izin vermesidir. İkinci yöntem ise aynı ışının ikinci kez rotasyonuna izin vermektedir. Bu yöntemle ışın ikinci kez rotasyon yapmaktadır. İlk yöntem ile ikinci yöntem karşılaştırıldığında ışın sekmesinden yeni ark eklemek yerine 1 arkı çift rotasyon şeklinde döndürmek tedavi süresini olumlu yönde etkilemektedir. 1 arkı çift rotasyon şeklinde kullanmak segment sayısını arttırmaktadır, MU değeri nispeten aynı kalmaktadır. İki ışın yerine tek ışına iki yay eklendiğinde, Monaco TPS segmentasyon işlemini geliştirir. Esas olarak merkezi, X eksenini boyunca böler. Bir rotasyonda, Monaco TPS tümörün bir yarısını optimize eder. İkinci rotasyon ile, diğer yarısını optimize eder.

Guckenberger M. ve ark. yaptıkları çalışmada; statik YART, 1 ark VMAT (sVMAT), 2 ark VMAT (dVMAT) ve 3 ark VMAT (tVMAT) planlarını dozimetrik olarak karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında sonuç olarak; baş boyun bölgesi tanılı olgular için hazırladıkları planlarda sVMAT tekniği ile dVMAT ve tVMAT tekniklerini karşılaştırdıklarında; sVMAT tekniğinde hedef hacme istenilen dozun verilemediğini ve bunun yanında kritik organ dozlarının daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir<sup>4</sup>.

Dai X. ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada; 15 orofarınjiyel kanser tanılı olgunun statik YART ve VMAT yöntemi ile hazırlanmış 1 ark ve 2 ark tedavi planlarını dozimetrik olarak karşılaştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada PTV dozu için üç teknik de benzer sonuçlar vermesine rağmen parotis dozunda 2 ark tedavi planlarının, 1 ark planlarına göre daha iyi sonuç verdiğini gözlemlemişlerdir<sup>15</sup>. Bizim çalışmamızda da hazırlanan VMAT planları PTV dozu açısından benzer bulunmuştur.

Benzer bir çalışmada; YART, 1 ark ve 2 ark VMAT planlarını karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda 1 ark yerine 2 ark kullanımının daha homojen ve konformal doz dağılımı sağladığını ancak özellikle küçük dozdaki saçılmaların daha fazla ve MU değerinin daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir<sup>16</sup>. Kliniğimizde yapılan çalışma sonuçlarında tedavi planlarının HI ve CI değerleri benzer sonuçlar vermiştir.

YART, VMAT 1 ark ve 2 ark kullanarak hazırlanan başka bir çalışmada tedavi planlarını dozimetrik olarak karşılaştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda YART ve 2 ark VMAT planların, aynı plan kalitesine sahip olduğunu ve iki tekniğin 1 ark tedavi planlarından üstün olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmalarında baş boyun kanseri tedavisi için, daha kısa tedavi süresi ve daha düşük MU değeri sebebiyle 2 ark tedavi planı YART tekniğinden daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır<sup>17</sup>.

Sze H.C.K. ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada; YART, VMAT 1 ark (SA) ve VMAT 2 ark (DA) radyoterapi yöntemleriyle hazırladıkları planları dozimetrik açıdan karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda DA yöntemi ile hazırlanan planlarda; SA yöntemi-

## H&N VMAT Planlarının Dozimetrik Olarak İncelenmesi

ne göre daha iyi doz sarımı ve daha düşük oranda sıcak nokta oluşumu gözlemlemişlerdir. Bunun yanında DA planlarında daha yüksek MU değeri ve tedavi süresinin %46 daha uzun olduğu dikkat çekmiştir<sup>18</sup>. Bizim planlarımızda MU değeri anlamlı fark gözlenmesine de 1 ark çift rotasyon planlarında daha düşük bulunmuştur.

2009 yılında yapılan benzer bir çalışmada ise 29 baş boyun kanseri (14 orofarinks, 8 hipofarinks ve 7 larinks) tanılu olgu için hazırladıkları YART, 1 ark (RA1) ve 2 ark (RA2) tedavi planlarını dozimetrik olarak karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Tedavi planları fraksiyon dozu sırasıyla 2,2 Gy (Gray), 2 Gy ve 1,8 Gy olacak şekilde PTV<sub>66</sub>, PTV<sub>60</sub> ve PTV<sub>54</sub> hedef hacimlerine istenilen doz verilirken kritik organların korunması amaçlamışlardır. Çalışma sonuçlarında RA2 tekniğiyle RA1 tekniğine göre daha homojen doz dağılımı elde etmişler ve RA2 tekniğinde kritik organları anlamlı şekilde daha iyi koruyabilmişlerdir. Ancak RA1 tekniğinde daha düşük MU değeri izlemişlerdir<sup>19</sup>. Bizim sonuçlarımızda kritik organlar dozları açısından anlamlı fark gözlenmedi ancak sVMAT planları ile bazı kritik organ dozlarında gözle görülebilir bir düşüş sağlamıştır.

Lee T.F ve arkadaşları; 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada, 20 nazofarinkiyel kanser tanılu olgu için hazırladıkları 7 alan YART (7F-IMRT), 18 alan YART (18F-IMRT), 10° kolimatör açılı 1 ark (SA<sub>1</sub>) ve 10° kolimatör açısı içeren 2 ark (SA<sub>2</sub>) radyoterapi planlarını dozimetrik olarak karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmalarında PTV için reçete edilen dozun %100'ünün hedef hacmin %95'ini sarması istenmiştir. SA<sub>1</sub> tekniği ile hazırlanan planlarda PTV<sub>59,4</sub> ve PTV<sub>54</sub> istenilen dozu sağlamada yetersiz kalmıştır ve anlamlı şekilde SA<sub>2</sub> tekniğinin üstün olduğunu gözlemlemişlerdir. Beyin sapı D<sub>maks</sub>, spinal kord D<sub>maks</sub>, sağ ve sol parotis D<sub>mean</sub> ve V<sub>30%</sub> değerlerinde SA<sub>2</sub> tekniği anlamlı şekilde üstün bulunmuştur. Bunun yanında SA<sub>2</sub> tekniğinde daha az sıcak nokta oluşmuştur. Tedavi planlama süresi, tedavi süresi ve MU değeri SA<sub>2</sub> tekniğinin dezavantajı olarak bulunmuştur<sup>20</sup>. Benzer olarak bizim çalışmamızda parotis D<sub>mean</sub> ve V<sub>30%</sub> dozu, beyin sapı D<sub>mean</sub> ve D<sub>maks</sub> dozunda sVMAT tekniğinin lehine bulunmuştur.

VMAT planlarında uygun kolimatör açısını bulmaya yönelik yapılan bir çalışmada 17 abdominal, baş boyun ve göğüs bölgesi tanılu olguyu değerlendirip; VMAT tekniğinde homojen olmayan tümörler için kullanılacak en uygun kolimatör açısını belirlemeyi amaçlamışlardır. Hazırladıkları parçalı ark planları; her ark için en uygun kolimatör açısını hesaplayıp vermişlerdir. Planlarda 40° rotasyonlu 9 ark [Colli-VMAT(40°)], 60° rotasyonlu 6 ark [Colli-VMAT(60°)], 90° rotasyonlu 4 ark [Colli-VMAT(90°)] ve 120° rotasyonlu 3 ark [Colli-VMAT(120°)] şeklinde oluşturulmuş ve bunun dışında 360° rotasyonlu 0° kolimatör açılı Std-VMAT(360°) 1 ark kullanarak

tedavi planlarını oluşturmuşlardır. 6 baş boyun kanseri tanılu olgu değerlendirildiğinde Colli-VMAT(40°) ve Colli-VMAT(60°) ile hazırlanan planlarda; fazla ark sayısı ile her ark bölgesine denk gelen tümörün, heterojen şekline uygun kolimatör açısı vermenin hedef hacim doz sarımında ve kritik organların korunmasında avantajları olduğunu gözlenmişlerdir. 17 olgu değerlendirildiğinde parçalı ark ve kolimatör açısı kullanılan planlarda MU değerinin düştüğünü gözlemlemişlerdir. Bu MU azalması Colli-VMAT(40°), Std-VMAT(360°) planları karşılaştırıldığında baş boyun bölgesi, abdominal bölge ve göğüs bölgesi için sırasıyla %38,1, %32,5 ve %31,5 Colli-VMAT(40°) tedavi planı lehine bulunmuşlardır. Tedavi planlarında parçalı arkların sayısının artırılması ve her arka uygun kolimatör açısı kullanılması sebebiyle, foton ışınları tarafından maruz kalan alanları daha dar gözlemlemişlerdir. Bu etkilere bağlı olarak da hastalarda oluşabilecek ikincil radyasyon riski azaltılabilmektedir. Ahn B.S. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Colli-VMAT(40°) planlarının daha iyi hedef hacim doz sarımı ve kritik organ korunmasında daha gelişmiş olduğu sonucuna varmışlardır. Düşük MU değeri sebebiyle Colli-VMAT(40°) planları daha kısa tedavi süresine sahip olduğunu gözlemlemişlerdir<sup>21</sup>.

Bizim çalışmamızın benzeri bir çalışma yapan Kalet A. ve ark. Monaco Tedavi Planlama Sisteminin sunduğu özelliklerden olan 1 ark çift rotasyon özelliği ile hazırladıkları planları, çift ark planları ile karşılaştırmışlardır. Bizde kliniğimizde bu iki tekniğe ek olarak 2 ark ve kolimatör açısı içeren planları karşılaştırdık. Çalışmalarında HI değerleri benzer sonuçlar verirken CI değeri açısından 1 ark çift rotasyon planlarını daha iyi bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda HI ve CI değerleri açısından teknikler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. 1 ark çift rotasyon planlarında anlamlı şekilde daha yüksek MU değeri karşılına çıkmasına rağmen bizim hazırladığımız planlarda anlamlı fark gözlenmemiş ve sVMAT planında daha düşük MU değeri bulunmuştur. Bazı kritik organ dozları açısından 2 ark planlarının 1 ark çift rotasyon planlarına üstün olduğunu sonucuna varmışlardır. Ancak bizim çalışmamızda 1 ark çift rotasyon planları beyin sapı ile parotis doz değerlerinde daha iyi sonuç vermiş ve oral kavite doz değeri sadece 1 ark çift rotasyon planında istenilen sınırlar içerisinde tutulabilmektedir. Yaptıkları çalışmada tedavi süreleri karşılaştırıldığında 2 ark ile hazırlanan planların 1 ark çift rotasyon ile hazırlanan planlara oranla %33 daha uzun sürdüğünü gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak 2 ark planlarının tedavi süresi 1 ark çift rotasyon planlarına göre %24 daha uzun sürdüğü bulunmuştur<sup>8</sup>.

Özellikle baş boyun gibi kompleks tümörlerde VMAT yöntemi ile hazırlanan 1 ark tedavi planlarında; kritik organları koruyup PTV dozunu sağlayabilmek zor olmakta ve ikinci bir arka ihtiyaç duyulabilmektedir. Bu sebeple çalışmamızda Monaco TPS'in çift ark

kullanımı için kullanıcılarına sunduğu iki yöntem incelendi ve buradan hareketle bu etkiyi karşılaştırmak için; 1 ark çift rotasyon, 2 ark ve  $15^0 - 345^0$  kolimatör açılı tedavi planları oluşturulup dozimetrik olarak karşılaştırıldı. Hazırladığımız tedavi planları arasında PTV dozları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Ancak 1 ark çift rotasyon planlarında bazı kritik organlarda daha iyi dozimetrik sonuçlar elde edilmiştir. Tedavi sürelerini karşılaştırdığımızda; Kalet A. M. ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer sonuçlara ulaştık. 1 ark çift rotasyon planlarının sırasıyla 2 ark ve kolimatör açılı planlara göre %23,6 ve %19,8 kısaltıldığını gözlemledik.

Sonuç olarak; yaptığımız bu çalışma sonuçlarına göre Monaco TPS'in sunduğu 1 ark çift rotasyon özelliği sayesinde özellikle baş boyun bölgesi gibi kompleks yapıya sahip tümörlerde 1 ark ile yapılan planlardan daha iyi dozimetrik sonuçlar elde etmekteyiz ancak bununla birlikte MU değeri de artış göstermektedir. Monaco TPS'de 2 ark yerine 1 ark çift rotasyon kullandığımız zaman uzun süren tedavi süresini anlamlı şekilde kısaltmaktayız. Biz kliniğimizde yaptığımız bu çalışma sonuçlarına göre tedavi yöntemleri arasında anlamlı fark olmasa da 1 ark çift rotasyon tedavi planlarının daha iyi dozimetrik sonuçlar verdiğini ve bunun yanında tedavi süresinin kısaltıldığını gözledik. Özellikle tedavi süresinin kısaltılmasıyla hastaların tedavi süresindeki konforu olumlu yönde etkilenmekte böylece ışınlama sırasında meydana gelebilecek hasta hareketinden kaynaklı hataların azalabileceğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Van Luijk P, Pringle S, Deasy J.O., Et Al. Sparing The Region Of The Salivary Gland Containing Stem Cells Preserves Saliva Production After Radiotherapy For Head And Neck Cancer. *Science Translational Medicine*, 2015, 7.305: 305ra147-305ra147.
2. Kim R, Ock C.-Y., Keam B, Et Al. Predictive And Prognostic Value Of Pet/Ct Imaging And Clinical Decision-Making Consequences In Locally Advanced Head & Neck Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study. *Bmc Cancer*, 2016, 16.1: 116.
3. Pollard A, Burchell J.L., Jastle D, Et Al. Individualised Mindfulness-Based Stress Reduction For Head And Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy Of Curative Intent: A Descriptive Pilot Study. *European Journal Of Cancer Care*, 2017, 26.2.
4. Guckenberger M, Richter A, Krieger T, Et Al. Is A Single Arc Sufficient In Volumetric-Modulated Arc Therapy (VMAT) For Complex-Shaped Target Volumes?. *Radiotherapy And Oncology*, 2009, 93.2: 259-265.
5. Stathakis S, Roland T, Papanikolaou N, Li J, Ma C. Prediction Study On Radiation-Induced Second Malignancies For Imrt Treatment Delivery. *Technology In Cancer Research & Treatment*, 2009, 8.2: 141-147.
6. Sivakumar R, Janardhan N, Anuradha C, Et Al. Su-E-T-309: Dosimetric Comparison Of Simultaneous Integrated Boost Treatment Plan Between Intensity Modulated Radiotherapies (Imrts), Dual Arc Volumetric Modulated Arc Therapy (Da-Vmat) And Single Arc Volumetric Modulated Arc Therapy (Sa-Vmat) For Nasopharyngeal Carcinoma (Npc). *Medical Physics*, 2015, 42.6part16: 3404-3404.
7. Gomez J, Barrachina M, Sainz I J, Et Al. Potential Advantages Of Volumetric Arc Therapy In Head And Neck Cancer. *Head & Neck*, 2015, 37.6: 909-914.
8. Kalet Alan M., Richardson Hannah L., Nikolaisen Darrin A., Et Al. Dosimetric Comparison Of Single-Beam Multi-Arc And 2-Beam Multi-Arc VMAT Optimization In The Monaco Treatment Planning System. *Medical Dosimetry*, 2017, 42.2: 122-125.
9. Matuszak M.M., Steers J.M., Long T., Et Al. Fusionarc Optimization: A Hybrid Volumetric Modulated Arc Therapy (Vmat) And Intensity Modulated Radiation Therapy (Imrt) Planning Strategy. *Medical Physics*, 2013, 40.7.
10. Palma D, Vollans E, James K, Et Al. Volumetric Modulated Arc Therapy For Delivery Of Prostate Radiotherapy: Comparison With Intensity-Modulated Radiotherapy And Three-Dimensional Conformal Radiotherapy. *International Journal Of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 2008, 72.4: 996-1001.
11. Oddiraju S, Rangaraj D, Papiez L. Su-E-T-384: Combining Multiple Arcs Into A Single Arc For Efficient Delivery. *Medical Physics*, 2013, 40.6part16: 293-293.
12. Zhang P, Happersett L, Yang Y, Et Al. Optimization Of Collimator Trajectory In Volumetric Modulated Arc Therapy: Development And Evaluation For Paraspinal Sbrt. *International Journal Of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 2010, 77.2: 591-599.
13. Feuvret L, Noël G, Mazon J-J, Bey P. Conformity index: a review. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 2006, 64.2: 333-342.
14. Cantürk E, Topgul G, Gurler O, Et Al. Endometrium, Serviks Ve Larinks Kanserlerinin Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniğinde Doz Homojenite İndeksinin Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi ve Homojenite İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması. *Balikesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2017, 19.3: 135-140.
15. Dai X, Zhao Y, Liang Z, Et Al. Volumetric-Modulated Arc Therapy For Oropharyngeal Carcinoma: A Dosimetric And Delivery Efficiency Comparison With Static-Field Imrt. *Physica Medica: European Journal Of Medical Physics*, 2015, 31.1: 54-59.
16. Zhao, L-R, Zhou Y-B, Sun J-G. Comparison Of Plan Optimization For Single And Dual Volumetric-Modulated Arc Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy During Post-Mastectomy Regional Irradiation. *Oncology Letters*, 2016, 11.5: 3389-3394.
17. Alvarez Moret, J, Pohl F, Koelbl O, Dobler B. Evaluation Of Volumetric Modulated Arc Therapy (Vmat) With Oncentra Masterplan® For The Treatment Of Head And Neck Cancer. *Radiation Oncology*, 2010, 5.1: 110.
18. Sze H.C.K., Lee M.C.H., Hung W.M. Et Al. Rapidarc Radiotherapy Planning For Prostate Cancer: Single-Arc And Double-Arc Techniques Vs. Intensity-Modulated Radiotherapy. *Medical Dosimetry*, 2012, 37.1: 87-91.
19. Vanetti E, Clivio A, Nicoloni G, Et Al. Volumetric Modulated Arc Radiotherapy For Carcinomas Of The Oro-Pharynx, Hypo-Pharynx And Larynx: A Treatment Planning Comparison With Fixed Field Imrt. *Radiotherapy And Oncology*, 2009, 92.1: 111-117.
20. Lee, T.-F., Ting H.-M., Chao P.-J., Fang F.-M. Dual Arc Volumetric-Modulated Arc Radiotherapy (Vmat) Of Nasopharyngeal Carcinomas: A Simultaneous Integrated Boost Treatment Plan Comparison With Intensity-Modulated Radiotherapies And Single Arc Vmat. *Clinical Oncology*, 2012, 24.3: 196-207.
21. Ahn B.S., Park S.-Y., Park J.M., Et Al. Dosimetric Effects Of Sectional Adjustments Of Collimator Angles On Volumetric Modulated Arc Therapy For Irregularly-Shaped Targets. *Plos One*, 2017, 12.4: E0174924.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Püstüler Psoriasis Tanılı 152 Olgunun Retrospektif Analizi: Klinik, Demografik Özellikler ve Tedavi Yanıtı İle Sigara İlişkisi

Serkan YAZICI<sup>1</sup>, Gülistan MAÇIN<sup>1</sup>, Eda HAŞAL<sup>1</sup>, Emel BÜLBÜL BAŞKAN<sup>1</sup>, Kenan AYDOĞAN<sup>1</sup>, Hayriye SARICAOĞLU<sup>1</sup>, Şaduman BALABAN ADIM<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bu çalışmada, püstüler psoriasis olgularının klinik, demografik özellikleri ve tedavi yanıtı ile sigara ilişkisi araştırılmıştır. Klinik ve histopatolojik olarak generalize püstüler psoriasis ve palmoplantar püstüler psoriasis tanısıyla takip edilen 152 olgunun yaş, cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı, lezyon süresi, lokalizasyonu, tırnak, eklem tutulumu, ailede psoriasis varlığı, tanı öncesi plak psoriasis varlığı, komorbidite varlığı, tetikleyici faktörler (ilaç, infeksiyon, stres), sigara kullanımı, tedavi yanıtı ve rekürrens gibi parametreler dosya kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. 152 olgunun 27'si generalize püstüler psoriasis 125'i palmoplantar püstüler psoriasis tanılıydı. Olguların 100'ü kadın 52'si erkek idi. Tanı anındaki yaşları ortalama 41.64±13,58, medyan 42,0 (6-73) olarak saptandı. Ailede psoriasis varlığı, malignite varlığı, sigara kullanımı, tespit edilebilen tetikleyici faktör varlığı, tırnak tutulumu, eklem tutulum özellikleri ile püstüler psoriasis alt grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı (P>0,05). Tedavi yanıtı ile sigara kullanımı arasında istatistiksel fark saptandı (P=.014). Saptanabilen tetikleyici faktör varlığı ile rekürrens arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (P=.003). Eklem tutulumu ile rekürrens arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (P=.000). Sigara kullanımının önlenmesi ve eklem tutulumunun değerlendirilmesi püstüler psoriasis yönetiminde önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Eklem tutulumu. Püstüler psoriasis. Rekürrens. Sigara.

**Retrospective Analysis of 152 Patients With Pustular Psoriasis: Smoking Habit With Clinical, Demographic Characteristics And Treatment Response**

### ABSTRACT

In this study, clinical, demographic characteristics and treatment response of pustular psoriasis cases and smoking habit were investigated. Total of 152 patients followed clinically and histopathologically for generalized pustular psoriasis and palmoplantar pustular psoriasis were evaluated for age, sex, age of onset, duration of lesion, localization, nail, joint involvement, family history for psoriasis, presence of plaque psoriasis before diagnosis, presence of comorbidity, triggering factors (drug, infection, stress), smoking, treatment response and recurrence were retrieved from file records, retrospectively. Of the 152 cases, 27 were diagnosed with generalized pustular psoriasis 125 as palmoplantar pustular psoriasis. 100 of the cases were female and 52 were male. The mean age of the cases was 41.64 ± 13.58 and the median was 42.0 (6-73). No statistically significant difference was found between the subgroups of pustular psoriasis and the family history of psoriasis, presence of malignancy, smoking, detectable triggering factor, nail and joint involvement (P>0.05). There was statistically significant difference between treatment response and smoking (P = .014). There was a statistically significant correlation between the presence of any triggering factor and recurrence (P = .003). There was a statistically significant correlation between joint involvement and recurrence (P = .000). Prevention of smoking and assessment of joint involvement is important in pustular psoriasis management.

**Key Words:** Joint involvement. Pustular psoriasis. Recurrence. Smoking.

Geliş Tarihi: 22 Mayıs 2018  
Kabul Tarihi: 21 Haziran 2018

Dr. Serkan YAZICI  
UÜTF Deri ve Zührevi Hastalıkları AD,  
16059, Görükle / BURSA  
İş: 0224 295 0721  
Çep: 0533 277 6683  
E-posta: serkanyazici@uludag.edu.tr

Püstüler Psoriasis (PP), akut subakut veya kronik püstüler döküntü ile karakterize psoriasisin az görülen alt tipidir. Sıklıkla erişkinleri etkilese de hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir.<sup>1</sup> Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber genetik olarak yatkın bireylerde bireysel immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Son zamanlarda interlökin (IL)-36 reseptör mutasyonu ile ilişkili yeni bir genetik otoinflamatuvar hastalık olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>2,3</sup> Eritemli zemindeki gergin steril püstüller diffüz dermal nötrofi-

lik infiltrasyon ve intraepidermal mikropüstüller ile karakterizedir. PP klinik olarak lokal ve yaygın olarak sınıflandırılmaktadır.

Generalize püstüller psoriasis (GPP) ve palmoplantar püstüller psoriasis (PPPP) iyi tanımlanmış alt tiplerdir ve bu iki tablo klinik ve demografik farklılıklar göstermektedir.<sup>4</sup> Akut GPP (von Zumbusch), ani ortaya çıkan çok sayıda püstül ve yaygın eriteme eşlik eden sistemik semptomlarla karakterizedir. Kronik plak tip psoriasis olgularının % 20'sinde püstüller lezyon gelişebileceği bildirilmiştir. GPP olgularında gebelik, ilaç kullanımı, enfeksiyonlar ve plak tip psoriasis tedavisinde kullanılan irritan topikaller ve kortikosteroidlerin ani kesilmesi tetikleyici faktör olarak tanımlanmıştır.<sup>5</sup> PPPP palmoplantar bölgede yerleşen tekrarlayan steril püstüllerle karakterize kronik inflamatuvar hastalıktır. PPPP plak tip psoriasis tanılı olgularda gelişebileceği gibi plak psoriasis tanısı olmadan da ortaya çıkabilir. Lezyonlara genellikle kaşıntı, yanma ağrı eşlik eder ve inflamasyon şiddetiyle ilişkili tırnak ve eklem bulguları tabloya eklenir. PPPP lokalizasyonu nedeniyle hastaların günlük aktivitesini diğer psoriasis formlarından daha fazla etkiler.<sup>6</sup> Sigara kullanımının psoriasis gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu ve hastalık şiddeti ile ilişkisi sistematik meta-analizlerle tanımlanmıştır.<sup>7</sup>

Bu çalışmada GPP ve PPPP tanılı olguların klinik demografik özellikleri ve tedavi yanıtı ile sigara ilişkisi incelenecektir.

## Gerçek ve Yöntem

### Olgular

Kliniğimizde 2005-2016 yılları arasında klinik ve histopatolojik olarak püstüller psoriasis (GPP ve PPPP) tanısıyla takip edilen 152 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı, lezyon süresi, lokalizasyonu, tırnak ve eklem tutulumu, ailede psoriasis hikayesi, tanı öncesi plak tip psoriasis varlığı, tetikleyici faktör (ilaç, enfeksiyon, stres), sigara kullanımı, tedavi yanıtı ve nüks gibi klinik, demografik ve terapötik parametreler bilgisayarlı arşiv dosya kayıtlarından elde edildi. Eksik verilerin tamamlanması için hastalarla telefon görüşmesi yapıldı. Çalışma öncesi yerel Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (2018-7/38).

### Tedavi Yanıtı

Tedavi yanıtı lezyonlardaki klinik iyileşmeye göre değerlendirildi. İyileşme,  $\geq 75$  ise iyi yanıt;  $50-74$  ise orta yanıt;  $< 50$  ise kısmi yanıt;  $< 24$  ise zayıf yanıt olarak ve tedaviye lezyonlarda iyileşme olmayan ve yeni çıkan lezyonu olan olgular yanıtız kabul edildi.<sup>8</sup>

## İstatistik

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi IBM SPSS Version 22 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, maksimum-minimum değerleriyle birlikte verildi. Kategorik değer alan değişkenler çapraz tablolarla verilip iki grup arasındaki farklılıkları pearson ki-kare ve Fisher'in ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değer alan yaş değişkeni için normallik testi Shapiro-Wilks testiyle yapıldı. Yaş değişkeni iki grup arasında student T testi ile karşılaştırıldı. İncelenen parametrelerin, GPP ve PPPP grupları arası ve tedavi yanıtı ve rekürrens gibi terapötik parametrelerle ilişkisi analiz edildi. Çalışmada anlamlılık düzeyi  $P < 0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Takip edilen 152 olgunun 27'si GPP (Şekil-1) 125'i PPPP (Şekil-2) tanılıydı. Olguların 100'ü kadın 52'si erkek, K/E oranı:1,92 saptandı. Olguların tanı anındaki yaşları ortalama  $42.32 \pm 14,90$  ortanca 43,50 (4-81) olarak saptandı. GPP ve PPPP olgularının klinik ve demografik özellikleri Tablo-I'de sunulmuştur.



Şekil 1.

Yaygın eritem ve çok sayıda steril püstüllerin izlendiği generalize püstler psoriasis.



Şekil 2.

Eritemli zeminde deskuamasyon ve püstüllerin ve izlendiği palmoplantar püstüller psoriasis.

## Püstüler Psoriasis ve Sigara İlişkisi

**Tablo I.** Püstüler psoriasis olgularının klinik ve demografik özellikleri.

Periyod:	2005-2016		
n:	152		
♀:	100		
♂:	52		
♀/♂:	1,92		
<b>Tanı anındaki yaş:</b>			
Ortalama±SD:	42,32±14,90		
Ortanca; min-maks:	43,5;4-81		
	PPPP	GPP	P
n:	125	27	
Cinsiyet:	,092		
♀:	86	14	
♂:	39	13	
♀/♂:	2,20	1,07	
<b>Lezyon süresi (y)</b>	,000		
Ortalama±SD:	2,29±3,75	4,04±6,62	
Ortanca; min-maks:	1;1ay-20	1,5;1ay-29	
<b>Tanı anındaki yaş (y)</b>	,221		
Ortalama±SD:	41,64±13,58	45,51±19,94	
Ortanca; min-maks: 43,5;4-81	42;6-73	46;4-81	
<b>Tanı öncesi Psoriasis</b>	2(%1,6)	9(%33)	,000
<b>Ailede Psoriasis Hikayesi</b>	11(%8,8)	1(%3,7)	,373
<b>Tanı öncesi malignite</b>	3(%2,4)	3(%11,1)	,309
<b>Sigara kullanımı</b>	55(%44)	9(%33,3)	,309
<b>Tetikleyici faktör</b>	46(%36,8)	11(%40,7)	,701
<b>Tırnak Tutulumu</b>	34(%27,2)	12(%44,4)	,77
<b>Eklem tutulumu</b>	51(%40,8)	6(%22,2)	,71

**PPPP**, palmoplantar püstüler psoriasis; **GPP**, generalize püstüler psoriasis; **n**, hasta sayısı; ♀, kadın; ♂,erkek; **SD**, standart deviasyon; **y**, yıl, **P**, istatistiksel anlamlılık değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

\*, Sigara kullanımı ile tedavi yanıtı arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(**P=,014**).

Tanı konulmadan önce PPPP olgularının ikisinde plak tip psoriasis tanısı mevcutken GPP tanılı olguların dokuzunda plak tip psoriasis tanısı mevcuttu ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P<0,05$ ). PPPP tanılı olguların 34'ünde tırnak 51'inde eklem tutulumu saptandı. GPP tanılı olguların ise 12'sinde tırnak, altısında eklem tutulumu mevcuttu. Olguların 13'ünde ailede plak tipi psoriasis anamnezi mevcuttu. Ailede plak tip psoriasis hikayesi, malignite varlığı, sigara kullanımı, tespit edilebilen tetikleyici faktör varlığı, tırnak tutulumu ve eklem tutulum özellikleri ile püstüler psoriasis alt grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $P>0,05$ ).

Tedavi yanıtı ile sigara kullanımı arası istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $P=,014$ ). Rekürrens ile sigara kullanımı arası istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, saptanabilen tetikleyici faktör varlığı ile rekürrens arası istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ( $P=,003$ ). Tırnak tutulumu ile rekürrens arasında anlamlı ilişki saptanmazken, eklem tutulumu ile istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ( $P=,000$ ).

## Tartışma

GPP ve PPPP tanılı hastalarımızın ortalama yaşları Jin ve ark.<sup>5</sup> tarafından bildirilen GPP tanılı 33 Koreli (ortalama 45,6 yıl), ve Choon ve ark.<sup>9</sup> tarafından bildirilen GPP tanılı 102 Malezyalı (ortalama 40,9 yıl) hastalar ile benzerdir. Adışen ve ark.<sup>8</sup> PPPP hastalarında yaş ortalamasını 40,2 olarak bildirmiştir. GPP'nin cinsiyete göre görülme sıklığı ile ilgili farklılıklar mevcuttur. Çalışmamızda GPP'li hastaların K/E oranı: 1,07 iken Choon ve ark.<sup>9</sup> tarafından K/E oranı 2:1, Jin ve ark.<sup>5</sup> tarafından ise 1:1,2 olarak bildirilmiştir. Zelickson ve Muller ise GPP'nin kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğünü bildirmişlerdir.<sup>10</sup> PPPP'de kadın dominansı bildirilmiştir. PPPP'li hastalarımızda K/E oranı literatür ile uyumlu olarak 2,2 idi.<sup>8,11</sup> GPP olgularında tanı öncesinde plak tipi psoriasis varlığı bildirilmekte ve bu oran %10,7 ile %77,4 arasında değişmektedir.<sup>5,9,12,13</sup> Olgularımızda özellikle GPP olgularının 9'unda (%30) tanı öncesinde plak tip psoriasis saptandı ( $P<0,05$ ). PPPP'li hastaların ailelerinde psoriasis öyküsü %10,2-%42,6 arasında değişmektedir.<sup>11,14,15</sup> PPPP tanılı olgularımızın 11 (%8,8)'inde saptanan psoriasis aile öyküsü nispeten daha azdır. Tırnak tutulumu, PPPP'li hastalarda %30-%76 arasında bildirilmiştir.<sup>11,16,17</sup> Çalışmamızda GPP'li 12 (%44), PPPP'li 34 (%27) hastada tırnak tutulumu saptanmıştır. Eklem tutulumu, çalışmamızda GPP'li 6 (%24), PPPP'li 51 (%40) hastada izlenmiştir. Jin ve ark.<sup>5</sup> benzer şekilde GPP'li hastaların %23,8'inde, Choon ve ark.<sup>9</sup> %34,7'sinde eklem tutulumu bildirmişlerdir. PPPP'li hastalarda eklem tutulumu %13-64 arasında değişmektedir.<sup>15,18</sup> Literatürde olgu bildirileri ve vaka serileriyle ilaç kullanımının veya kullanılan ilacın kesilmesinin, ayrıca enfeksiyonların GPP'yi tetikleyebileceği bildirilmiştir.<sup>5,9,19-22</sup> Çalışmamızda PPPP'li 46 (%36,8) hastada, GPP'li 11 (%40) hastada ilaç kullanımı, enfeksiyonlar ve stres tetikleyici faktörler olarak saptanmıştır. Ailede plak tipi psoriasis hikayesi, malignite varlığı, sigara kullanımı, tespit edilebilen tetikleyici faktör varlığı, tırnak tutulumu, eklem tutulum özellikleri ile püstüler psoriasis alt grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $P>0,05$ ).

Literatürde özellikle PPPP ile sigara kullanımı yüksek oranda ilişkilendirilmiştir. PPPP'li hastalarda sigara kullanım oranı %42-%100 arasında değişmektedir.<sup>11,17,18</sup> Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak PPPP'li 55 (%44) ve GPP'li 9 (%33) hasta sigara içicisiydi. Bu durum mekanizması tam olarak bilinmesede de nikotinin ter bezleri ve keratinosit fonksiyonları (Nikotin ile indüklenen keratinosit kornifikasyonu) üzerine olan etkisiyle açıklanmaktadır. Çeşitli mekanizmalar sigara içenlerde psoriasis tetikleyebilir veya şiddetini artırabilir. Sigara psoriasisde bazı yolakları aktive eden mitojen-aktive kinaz, nükleer faktör K $\beta$ , Janus kinaz-stat gibi serbest radikallerin üretimine

neden olur. Ayrıca nikotin T-hücrelerin kofaktörü olan CD40 ile CD86 üretimini ve dentritik hücrelerden IL-12 salınımını artırır.<sup>7</sup> Vincent ve ark.<sup>23</sup> bir meta-analizde, psoriasis şiddeti ile sigara kullanımı arasında ilişki olduğunu belirtmiştir. Yine Armstrong ve ark.<sup>7</sup> meta-analizde, sigara içenlerde artmış psoriasis gelişim riski olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda bu bilgi ile korele olarak sigara içmeyenlerde tedavi yanıtı daha iyi bulundu ( $P=,014$ ).

Çalışmamızda saptanabilen tetikleyici faktör varlığı ile rekürrens arası istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ( $P=,003$ ). Choon ve ark.<sup>9</sup> tetikleyici faktörlerden bağımsız olarak GPP geliştikten sonra psoriasisın instabil hale geldiğini ve sık püstüler ataklar geliştiğini belirtmişlerdir. Tırnak, eklem, saçlı deri ve genital bölge tutulumu şiddetli psoriasis belirtileri olmakla birlikte çalışmamızda rekürrens ile eklem tutulumu arası istatistiksel ilişki saptanmıştır.

Sonuç olarak, GPP ve PPPP olgularında klinik demografik farklılıklar görülmektedir ve bulgularımız literatür verileri ile uyumludur. Olgularımızda da saptanan sigara kullanımı tedavi yanıtı ilişkisi sigaranın etyopatogenezdeki rolünü ve sigara kullanımının önlenmesinin hastalık yönetimine katkı sağlayacağını düşündürmektedir. Püstüler psoriasis tanılı olgularda eklem tutulumu ile rekürrens arasındaki istatistiksel anlamlılık hasta yönetiminde eklem tutulumunun değerlendirilmesinin önemli olduğunu düşündürmektedir.

## Kaynaklar

- Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol.* 2007;156: 258.
- Benjergdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6: 131-144.
- Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. *Br J Dermatol.* 2018;178: 614-618.
- Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014;13: 490-5.
- Jin H, Cho HH, Kim WJ, et al. Clinical features and course of generalized pustular psoriasis in Korea. *J Dermatol.* 2015;42: 674-8.
- Sevrain M, Richard MA, Barnette T, et al. Treatment for palmoplantar pustular psoriasis: systematic literature review, evidence-based commendations and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28 Suppl 5: 13-6
- Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014;170: 304-14.
- Adişen E, Tekin O, Gülekon A, Gürer MA. A retrospective analysis of treatment responses of palmoplantar psoriasis in 114 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23: 814-9.
- Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2014;53: 676.
- Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol.* 1991;127: 1339.
- Brunasso AM, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fancelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. *Br J Dermatol.* 2013;168: 1243-51.
- Borges-Costa J, Silva R, Gonçalves L, Filipe P, Soares de Almeida L, Marques Gomes M. Clinical and laboratory features in acute generalized pustular psoriasis: a retrospective study of 34 patients. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12: 271-6.
- Tay YK, Tham SN. The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases. *Int J Dermatol.* 1997; 36: 266-271.
- Hellgren L, Mobacken H. Pustulosis palmaris et plantaris. Prevalence, clinical observations and prognosis. *Acta Derm Venereol.* 1971;51: 284-8.
- Enfors W, Molin L. Pustulosis palmaris et plantaris. A follow-up study of a ten-year material. *Acta Derm Venereol.* 1971; 51: 289-94.
- Burden AD, Kemmett D. The spectrum of nail involvement in palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol.* 1996;134: 1079-82.
- Miot HA, Miot LD, Lopes PS, Haddad GR, Marques SA. Association between palmoplantar pustulosis and cigarette smoking in Brazil: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23: 1173-7.
- Gime'nez-García R, Sa'nchez-Ramón S, Cuellar-Olmedo LA. Palmoplantar pustulosis: a clinicoepidemiological study. The relationship between tobacco use and thyroid function. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17: 276-9.
- Elston GE, Charles-Holmes R, Carr RA. Precipitation of generalized pustular psoriasis by prednisolone. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31: 133.
- Shmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67: e179.
- Duckworth L, Maheshwari MB, Thomson MA. A diagnostic challenge: acute generalized exanthematous pustulosis or pustular psoriasis due to terbinafine. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37: 24.
- Sugiura K, Shoda Y, Akiyama M. Generalized pustular psoriasis triggered by amoxicillin in monozygotic twins with compound heterozygous IL36RN mutations: comment on the article by Navarini et al. *J Invest Dermatol.* 2014;134: 578.
- Richer V, Roubille C, Fleming P, et al. Psoriasis and Smoking: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis With Qualitative Analysis of Effect of Smoking on Psoriasis Severity. *J Cutan Med Surg.* 2016;20: 221-7.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Graves Oftalmopati Tanılı Olguların Yoğunluk Ayarlı ve Üçboyutlu Konformal Retro-Orbital Radyoterapi Planlarının Dozimetrik Olarak İncelenmesi

Duygu BOLAT, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Meral KURT, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Oğuz AYDIN, Habibe ALTAŞ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Graves oftalmopati (GO) tanılı olguların radyoterapi ile tedavisinde; karşılıklı lateral üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) teknikleri kullanılarak hedef hacmin ve riskli organların aldığı dozların karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada; GO tanılı 15 hastaya fraksiyon dozu 2 Gy toplam doz 20 Gy olacak şekilde 3BKRT ve YART tekniği ile iki ayrı tedavi planı oluşturuldu. Planlanan hedef hacmin (PTV) ve riskli organların aldığı doz değerleri karşılaştırıldı ve homojenite indeksi (HI), konformite indeksi (CI) değerleri hesaplanıp Monitor Unit (MU) değerlerine bakıldı. PTV'nin  $D_{95\%}$  ( $p=0,583$ ) değerinde iki teknik arasında fark görülmedi;  $D_{98\%}$  ( $p<0,001$ ) değerinde YART tekniğinin üstünlüğü görüldü. Sonuç olarak; hastanın katarakt olmasına neden olabilecek dozlardan kaçınmak istendiğinden, kullanılan karşılıklı lateral açıdan dolayı 3BKRT tekniğinin daha düşük doz radyasyon aldığı söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Graves Oftalmopatisi. Orbita Radyoterapisi. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi.

## A Dosimetric Study of Intensity Modulated and Three Dimensional Conformal Retro-Orbital Radiotherapy Plans of Graves Ophthalmopathy Diagnosed Patients

### ABSTRACT

In the treatment of Graves Ophthalmopathy (GO) with radiotherapy, we aimed to compare the doses of target volume and critical organs by using mutual lateral three dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and intensity modulated radiotherapy (IMRT) techniques. In this study, two separate treatment plans were developed with 3DCRT radiotherapy and IMRT with a fraction dose of 2 Gy and the total doses of 20 Gy in 15 patients with GO diagnosis. The dose values of the planned target volume (PTV) and critical organs were compared and homogeneity index (HI), conformity index (CI) values were calculated and Monitor Unit (MU) values were evaluated. There was no difference between two techniques at  $D_{95\%}$  ( $p=0,583$ ) of PTV;  $D_{98\%}$  ( $p<0,001$ ) took advantage of in IMRT technique. As a result; it can be said that the 3DCRT technique used for the lateral angle of the patient wants to avoid the doses that cause cataract.

**Key Words:** Graves ophthalmopathy. Intensity Modulated Radiotherapy. Orbit Radiotherapy. Three Dimensional Conformal Radiotherapy.

GO (Graves Oftalmopati); tiroid bezini ilgilendiren, göz ve deri gibi pek çok sistemi etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığının ekstratiroidal önemli tanı kriterlerinden biri olan GO, "Graves orbitopatisi, Tiroid ile ilişkili oftalmopati, Tiroid göz hastalığı, Endokrin orbitopati" olarak da isimlendirilmektedir<sup>1</sup>. İlk olarak; 1835 yılında Graves, 1840 yılında Basedow tarafından tarif edilmiştir<sup>2</sup>. Guatr, orbitopati ve dermopati klasik üçlüsü ile anılır. Bu semptomlar; hastalığın gelişimi ile birlikte veya tek başlarına ve bağımsız

olarak ortaya çıkabilir<sup>3</sup>. Hastaların %3 ila %5'inde şiddetli oftalmopati gelişir ve hastaların yaşam kalitesini önemli derecede düşürür<sup>4</sup>. Ortalama ortaya çıkma yaşı 45'dir. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Kadınlarda yaygınlık %2,5, erkeklerde %0,23'dür<sup>5</sup>. Ancak klinik tablo erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir. Yaşlanma ile hastalığın şiddeti artış göstermektedir<sup>6</sup>.

GO'lu hastaların %3'ünde alttaki etken yine bir otoimmün hastalık olan Hashimoto tiroiditidir<sup>7</sup>. Diğer risk faktörleri uzun süreli kontrolsüz hipertiroidizm, radyoaktif iyot tedavisi, stres, tedavi öncesi triiyodotironin (T3) yüksekliği ve sigara kullanımıdır<sup>8</sup>. Sigara çok önemli ve önenebilir bir risk faktörü olup GO riskini 7 kat arttırmaktadır<sup>9</sup>. Hastalığın derecesi kişiden kişiye farklılık gösterebilir. İlk belirtiler; parlak görme ve göz açıklığının artmasıdır. Bunun sebebi göz kapaklarındaki kasılmadır. Daha sonra göz kapakları

Geliş Tarihi: 25 Nisan 2018  
Kabul Tarihi: 21 Haziran 2018

Yüksek Lisans Öğrencisi / Duygu BOLAT  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
Tel.: 0545 917 81 38  
E-posta: duygubolat1992@gmail.com



ve göz çevresinde ödem ortaya çıkmaktadır. Hastalığın bir basamak daha ağırında, gözlerin öne itilmesi gerçekleşmektedir. İleri evrelerinde çift görme, görme alanında daralma, göz tansiyonu gibi sorunlara sebep olabilecektir<sup>10</sup>. Altta yatan patogenezin; aşırı lenfosit infiltrasyonu ve aşırı hidrofilik glikozaminoglikanlar üretimi ile birlikte, retrobulber alanda yağ ve bağ dokusu artışı, ekstraokuler kaslarda genişleme olduğuna inanılmaktadır. Tedavi seçeneği olarak; ağız yolu ile alınan kortikosteroid tedavisi, non-steroid antiinflamatuvar, pentoksifilin, orbital radyasyon tedavisi ve nadir olarak cerrahi yöntemler uygulanabilir<sup>11</sup>.

Geçmişten günümüze geliştirilen 3BKRT (Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi) ve YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) gibi ileri radyoterapi teknikleri iyonize radyasyon kullanarak malign ve benign tümörlerin tedavisinde, tümöre istenilen dozu verirken, sağlıklı dokuların minimum doz almasını sağlar. Bu gibi teknikler sayesinde benign tümör olan GO hastalığı, sağlıklı dokuları koruyarak radyoterapi ile tedavi edilir. GO gibi benign olan hastalıklarda radyoterapi, 35 yaşın üzerindeki hastalarda ikincil malignite nedeniyle, ötiroid durumunda ve kısa semptom süresiyle birlikte kullanılmalıdır (12-15). Radyoterapinin tek başına tedavi etkinliği %60'dır<sup>16,17</sup>. Radyoterapi ile birlikte uygulanan steroid tedavisinin GO hastaları için etkin tedavi yöntemi olduğu belirtilir<sup>18</sup>. Geleneksel olarak GO radyoterapisinde ışınlama dozu 10 fraksiyonda 20 Gray (Gy)'dir<sup>19-22</sup>. Ancak; randomize bir çalışma 10 Gy'lik bir doz da önemli tedavi sonuçları sağlayabildiğini gösterdi<sup>23</sup>. Düşük doz radyoterapinin, GO şiddetini kalıcı sonuçlarla ve minimal morbidite ile azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir<sup>24-27</sup>.

3BKRT tedavi planlama tekniği; üç boyutlu görüntüleme sisteminde tanımlanan tümör hacmini yok eder ve böylece iki boyutlu doz planlama sistemini üç boyutlu tedavi planlaması ile değiştirir. 3BKRT tedavi planları; uygun bir plan elde edilene kadar gantri açısını ve kuvvet kombinasyonlarını (weight point, MU, vs.) geliştirdiği "ileri planlama" adlı bir teknik kullanılarak oluşturulur. Işın diyaframı, koruma bloklarıyla veya çok yapraklı kolimatör (ÇYK) kullanılarak modifiye edilebilir. YART; radyasyon alanlarını kullanan gelişmiş bir 3BKRT formu olmasına rağmen, YART kullanımında tedavi planlarının geliştirildiği yöntemde önemli bir fark vardır. YART; tedavi planlama yazılımının doz kısıtlamaları ile öngörülen dozu tümör hacmine ulaştırırken, aynı anda dozu normal dokularla sınırlandırdığı "ters planlama" özelliğiyle karakterizedir<sup>28</sup>.

Bu çalışmada GO tanılı 15 hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üzerine yapılan; olabildiğince sağlıklı dokuları koruyup, hedef hacmin en az %98'inin reçete edilen dozun en az %95'ini alacak şekilde iki farklı tedavi planlama tekniği oluşturulmuş ve sanal planlar dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi ve Görüntülerinin Elde Edilmesi

Bu çalışmada; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde 2013 ve 2017 yılları arasında tedavi görmüş 15 GO tanılı hasta, Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınan 11 Ocak 2018 tarihli 2018-1/30 nolu karar onayı ile seçildi. Kadın hastaların ortalama yaşı 55<sup>64-48</sup> olmakla birlikte erkek hastaların ortalama yaşı 46<sup>63-30</sup> olarak bulunmuştur. Her hastaya özel termoplastik maske hazırlandı ve üç boyutlu rekonstrüksiyon kesit görüntüleri; Siemens Somatom Emotion Duo Bilgisayarlı Tomografi Simülasyon Ünitesi kullanılarak 3 mm kesit kalınlığı ile alındı. Tedavi öncesi tüm hastalara gerekli bilgiler verilip, tedavi sırasında hareketsiz kalınması istenildi. Üç boyutlu rekonstrüksiyon kesit görüntüleri, dijital ortamda DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) aracılığı ile Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi'ne tedavi planları oluşturulmak üzere gönderildi.

### Tedavi Planlaması

DICOM aracılığı ile; Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi'ne gönderilen 15 GO tanılı hastanın, mevcut BT görüntüleri üzerine Radyasyon Onkoloğu tarafından RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) protokollerine uygun GTV (Net tümör hacmi), CTV (Klinik tümör hacmi), PTV ve riskli organların (göz yaşı bezi, lens, göz küresi, beyin sapı, hipofiz, optik kiazm) konturlamaları yapıldı. Tüm hastalar için günlük fraksiyon dozu 2 Gy ve toplam doz 20 Gy olacak şekilde tedavi planları oluşturuldu. Tüm planlar için PTV'nin en az %98'inin, reçete edilen dozun en az %95'ini alması istenmiştir.

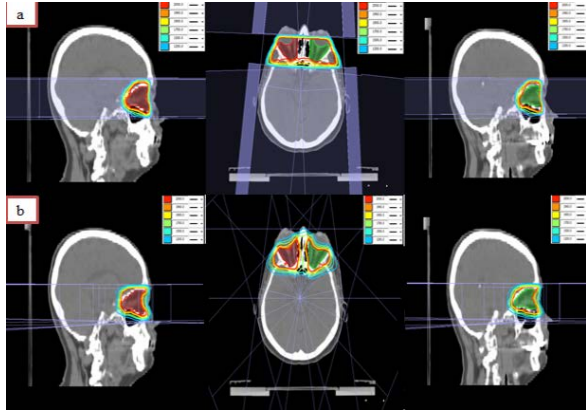
### 3BKRT Tedavi Planlaması

Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi ile, lens dozundan kaçabilme amaçlı 80°-90° ve 270°-280° karşılıklı lateral açılarıyla 6 MV foton enerjisiyle, Collapsed Cone hesaplama algoritması kullanılarak tedavi planları oluşturuldu. Işınlama alan boyutları, asimetric alanlar olarak açıldı. Işın yönleri ve ağırlıkları, manuel olarak hedef hacmin ve kritik organların konumuna göre verildi. Ağırlık olarak MU değerleri, karşılıklı lateral ışınlar için eşit olarak dağıtıldı.

### YART Tedavi Planlaması

Planlanan hedef hacime bağlı olarak 0°, 40°, 80°, 110°, 250°, 280°, 320° açıları ile 6 MV foton enerjisiyle, Monte Carlo hesaplama algoritması kullanılarak Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi'nde tedavi planları oluşturuldu. Minimum segment genişliği 1 cm, plan başına maksimum segment 250 ve segment başına 4 MU olacak şekilde tedavi planları oluşturulmuştur (Şekil-1).

## GO İçin Yart ve 3BKRT RT Planlarının İncelenmesi



Şekil 1:

a) 3BKRT tedavi planının sağ ve sol orbita için sagittal ve transvers görüntüleri b) YART tedavi planının sağ ve sol orbita için sagittal ve transvers görüntüleri

### Homojenite İndeksi (HI)

Homojenite indeksi; hedef hacimdeki doz dağılımının tek düzeliğini gösteren nesnel bir objektir. Literatürde verilen ICRU 83 (International Commission on Radiation Units and Measurements)'e göre homojenite indeksi şu şekilde tanımlanmıştır.

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

$D_{2\%}$  = Hedef hacmin %2'sinin aldığı doz

$D_{50\%}$  = Hedef hacmin %50'sinin aldığı doz

$D_{98\%}$  = Hedef hacmin %98'inin aldığı doz

HI'nın sıfıra yaklaşması planlan tedavi doz dağılımının oldukça homojen olduğunu gösterir. HI değeri sıfırdan uzaklaştıkça doz homojenitesi azalmakta bu yüzden yapılan planın tercih edilme oranı azalmaktadır ve bu durumda yapılan plan tercihe göre tekrar gözden geçirilebilir<sup>29</sup>.

### Konformite İndeksi (CI)

Konformite; tedavi uygunluğunu ifade eder. Tek başına yeterli bir bilgi vermez fakat plan kalite değerlendirilmesinde yardımcı bir parametredir. Bu değer 1 değerine eşit ise ideal tedavi planını temsil etmektedir. Eğer 0,9 ile 1 değeri aralığında ise; planlanan hacim istenilen doz değerinden az doz almasına rağmen kabul edilebilir sınırlar dahilindedir. 0,9 değerinden küçük ise; oluşturulan tedavi planı kabul edilebilir sınırlar dahilinde değildir. CI 1 değerinden büyük ise; planlanan hacim istenilen doz değerinden daha fazla doz değerini görmektedir<sup>30</sup>.

$$CI = \frac{TV_{RI} \times TV_{RI}}{TV \times V_{RI}}$$

$TV_{RI}$  = Hedef hacim tarafından kapsanan referans izodoz

TV = Hedef Hacim

$V_{RI}$  = Referans izodoz hacim

### İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm veriler IBM Statistics Viewer Version 22 adlı istatistiksel veri analiz programı ile analiz edildi. Veriler normal dağılıma uygun ise "Independent- Samples T Test" ve veriler normal dağılıma uygun değilse "Mann-Whitney U Test" uygulandı. Veriler normal dağılıma uygun ise sonuçlar; "Ortalama ± Standart Sapma" ve veriler normal dağılıma uygun değilse "Ortanca (Minimum-Maksimum)" olarak verildi.  $p < 0,050$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

PTV'nin  $D_{95\%}$  ( $p=0,583$ ) değerinde iki tedavi tekniği arasında fark görülmemiştir; ancak  $D_{2\%}$  ( $p < 0,001$ ),  $D_{50\%}$  ( $p < 0,001$ ),  $D_{98\%}$  ( $p < 0,001$ ),  $D_{min}$  ( $p < 0,001$ ) değerlerinde YART tedavi tekniğinin üstünlüğü görülürken,  $D_{max}$  ( $p=0,001$ ) değerinde 3BKRT tedavi tekniği daha üstün olarak bulunmuştur. PTV'nin HI ( $p < 0,001$ ) değeri için bakıldığında YART lehine anlamlı fark bulunurken; CI ( $p < 0,001$ ) değeri için 3BKRT lehine anlamlı fark bulunmuştur. MU ( $p < 0,001$ ) değeri açısından her iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunurken; sonuçlar 3BKRT için  $MU_{ort}=252,00$  ve YART için  $MU_{ort}=643,15$  olarak bulunmuştur. Sağ gözyaşı bezi için  $D_{2\%}$  ( $p < 0,001$ ),  $D_{50\%}$  ( $p < 0,001$ ),  $D_{min}$  ( $p=0,002$ ) ve  $D_{max}$  ( $p < 0,001$ ) değerlerinde anlamlı fark bulunmakla beraber; tüm değerlerde YART tekniğinin daha üstün olduğu görülmüştür. Sol gözyaşı bezi için  $D_{2\%}$  ( $p < 0,001$ ),  $D_{50\%}$  ( $p < 0,001$ ),  $D_{min}$  ( $p < 0,001$ ) ve  $D_{max}$  ( $p < 0,001$ ) değerlerinde anlamlı fark bulunmakla beraber; tüm değerlerde YART tekniğinin daha üstün olduğu görülmüştür. Sağ ve sol lens için;  $D_{2\%}$  ( $p < 0,001$ ),  $D_{50\%}$  ( $p < 0,001$ ),  $D_{min}$  ( $p < 0,001$ ) ve  $D_{max}$  ( $p < 0,001$ ) değerlerinde anlamlı fark bulunmakla beraber; tüm değerlerde 3BKRT tekniğinin daha üstün olduğu görülmüştür. Sağ ve sol göz küresi için  $D_{2\%}$  ( $p < 0,001$ ),  $D_{50\%}$  ( $p < 0,001$ ) ve  $D_{max}$  ( $p < 0,001$ ) değerlerinde YART tekniği lehine anlamlı fark görülürken;  $D_{min}$  ( $p < 0,001$ ) değerinde 3BKRT lehine anlamlı fark bulunmuştur. Beyin sapı, hipofiz, optik kiazm gibi planlanan alana uzak yerleşimli riskli organlar için  $D_{2\%}$  ( $p < 0,001$ ),  $D_{50\%}$  ( $p < 0,001$ ),  $D_{min}$  ( $p < 0,001$ ) ve  $D_{max}$  ( $p < 0,001$ ) değerlerinde anlamlı fark bulunmakla beraber; 3BKRT tekniğinin diğer tekniğe göre üstün bir başarı sağladığı görülmüştür.

**Tablo I.** 3BKRT ve YART tekniklerinde PTV dozları Gy cinsinden olmak üzere, CI, HI ve MU için elde edilen istatistiksel veriler

	3BKRT	YART	p Değeri
PTV			
$D_{2\%}$	21,95 ± 0,02	21,75 ± 0,10	p<0,001
$D_{50\%}$	21,25 ± 0,10	20,76 ± 0,06	p<0,001
$D_{95\%}$	19,83 ± 0,19	19,86 ± 0,09	0,583
$D_{98\%}$	18,99 (18,06-19,77)	19,54 (19,47-19,76)	p<0,001
$D_{min}$	8,70 ± 3,19	16,16 ± 0,89	p<0,001
$D_{max}$	22,17 ± 0,08	22,37 ± 0,18	0,001
CI	1,008 ± 0,019	1,041 ± 0,003	p<0,001
HI	0,138 (0,101-0,195)	0,105 (0,094-0,131)	p<0,001
MU	252,00 (248,00-259,00)	643,15 (564,21-921,35)	p<0,001

$D_{2,50,95,98\%}$ : %2,50,95,98'lik hacmin Gy cinsinden aldığı doz değerleri

$D_{min}$ : Gy cinsinden minimum doz değeri

$D_{max}$ : Gy cinsinden maksimum doz değeri

**Tablo II.** 3BKRT ve YART tekniklerinde lens, göz küresi ve gözyaşı bezi için Gy cinsinden elde edilen istatistiksel veriler

	SAĞ			SOL		
	3BKRT	YART	p Değeri	3BKRT	YART	p Değeri
LENS						
$D_{2\%}$	4,2 ± 1,2	7,8 ± 0,7	p<0,001	4,3 ± 1,0	7,6 ± 1,3	p<0,001
$D_{50\%}$	2,5 ± 0,5	5,6 ± 0,5	p<0,001	2,4(2,0-3,2)	5,2 (4,2-7,0)	p<0,001
$D_{min}$	1,7 ± 0,2	4,0 ± 0,7	p<0,001	1,8 ± 0,2	3,8 ± 0,6	p<0,001
$D_{max}$	4,3 ± 1,2	8,3 ± 0,8	p<0,001	4,4 ± 1,0	8,1 ± 1,5	p<0,001
GÖZ						
$D_{2\%}$	21,9(21,8-22,2)	19,7(19,3-20,8)	p<0,001	22,0 ± 0,1	19,8 ± 0,3	p<0,001
$D_{50\%}$	19,1 ± 1,3	15,4 ± 0,7	p<0,001	19,5(17,7-20,4)	15,4 (12,9-17,1)	p<0,001
$D_{min}$	1,3 ± 0,1	3,3 ± 0,7	p<0,001	1,3 ± 0,1	3,0 ± 0,6	p<0,001
$D_{max}$	22,1(21,9-22,3)	20,2(19,7-21,9)	p<0,001	22,1(21,9-22,3)	20,3(20,1-21,0)	p<0,001
GÖZYAŞI BEZİ						
$D_{2\%}$	21,3 ± 0,5	16,8 ± 1,1	p<0,001	21,3 ± 0,5	17,0 ± 1,2	p<0,001
$D_{50\%}$	19,0(17,9-20,1)	11,1(10,2-13,9)	p<0,001	18,7 ± 0,9	11,4 ± 1,5	p<0,001
$D_{min}$	9,6 ± 3,7	5,9 ± 1,0	0,002	9,3 ± 2,6	5,7 ± 0,8	p<0,001
$D_{max}$	21,4 ± 0,5	17,8 ± 1,0	p<0,001	21,4 ± 0,4	17,9 ± 1,2	p<0,001

$D_{2,50\%}$ : %2,50'lik hacmin Gy cinsinden aldığı doz değerleri

$D_{min}$ : Gy cinsinden minimum doz değeri

$D_{max}$ : Gy cinsinden maksimum doz değeri

**Tablo III.** 3BKRT ve YART tekniklerinde brain stem, hipofiz, optik kiazma için Gy cinsinden elde edilen istatistiksel veriler

	3BKRT	YART	p Değeri
BEYİN SAPI			
$D_{2\%}$	0,402 ± 0,044	7,066 ± 0,864	p<0,001
$D_{50\%}$	0,246 ± 0,027	2,885 ± 1,106	p<0,001
$D_{min}$	0,091 ± 0,014	0,416 ± 0,059	p<0,001
$D_{max}$	0,451 ± 0,052	8,216 ± 1,068	p<0,001
HİPOFİZ			
$D_{2\%}$	1,844 (1,052-4,862)	7,435 (5,208-9,216)	p<0,001
$D_{50\%}$	0,948 ± 0,143	5,772 ± 0,961	p<0,001
$D_{min}$	0,636 ± 0,083	4,315 ± 0,828	p<0,001
$D_{max}$	2,178 (1,097-7,292)	8,139 (5,610-10,550)	p<0,001
OPTİK KİAZMA			
$D_{2\%}$	0,866 (0,649-1,630)	9,410 (7,407-10,578)	p<0,001
$D_{50\%}$	0,502 (0,451-0,909)	7,350 (5,878-8,967)	p<0,001
$D_{min}$	0,332 (0,286-0,614)	5,236 (3,125-6,122)	p<0,001
$D_{max}$	0,919 (0,701-1,906)	10,052 (7,721-10,992)	p<0,001

$D_{2,50\%}$ : %2,50'lik hacmin Gy cinsinden aldığı doz değerleri

$D_{min}$ : Gy cinsinden minimum doz değeri

$D_{max}$ : Gy cinsinden maksimum doz değeri

## Tartışma ve Sonuç

GO tedavisinin amacı; oküler ağrıyı hafifletmek, diplopiyi azaltmak, görüşü korumak ve kozmetik görünümü iyileştirmektir. Hastalığın etkili olduğu tedavi yöntemi; radyoterapi ile birlikte uygulanan kortikosteroid kullanımıdır. En yaygın uygulanan radyoterapi dozu 10 fraksiyonda 20 Gy'lik dozdur. GO radyoterapisinde; karşılıklı lateral alanlar (LOF) tekniği, basit planlama tekniği ve tedavi süresinin kolaylığı açısından, Radyasyon Onkologları ve Medikal Fizikçiler tarafından yıllardır tercih edilmektedir. LOF'a göre daha iyi hedef kapsayan ve normal dokulara karşı daha iyi doz sağlayabilen 3BKRT tekniği de ileriki yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Bununla beraber YART tedavi tekniği; 3BKRT'den önemli derecede üstün HI ve CI oluşturması nedeniyle GO radyoterapisinde kullanılmaya başlanmıştır. 3BKRT ve YART tekniği daha sonraları baş-boyun ve orbital tümörler için geçerli bir standart radyasyon tedavi tekniği olarak geniş çapta kabul görmüştür. Biz de bu çalışma ile GO tedavisinde kullanılan 3BKRT ve YART tekniklerini 15 hasta ile değerlendirip, yaptığımız sanal planlar ile iki tekniğin birbirlerine göre avantaj ve dezavantajlarını inceledik.

Kouloulis ve arkadaşları<sup>31</sup> 2013 yılında yaptıkları çalışmada; 3BKRT tedavi planlama tekniği ile radyoterapi gören 17 hasta ile, GO tedavisinde radyoterapinin etkinliği, akut ve geç toksisite etkisini değerlendirmişlerdir. Hastalara CTV, PTV, sağ ve sol göz, sağ ve sol lens, beyin gibi riskli organ konturlamaları

## GO İçin Yart ve 3BKRT RT Planlarının İncelenmesi

yapılıp Eclipse Tedavi Planlama Sistemi kullanılarak tedavi planlaması yapılmıştır. Doz aralığı; reçete edilen dozun %95 ile %107'si arasında tutulmuştur. Tüm hastalar radyoterapi ile beraber kortikosteroid almışlardır. Elde edilen sonuçlara bakıldığında; hiçbir hastada retinopati gelişmemiştir ancak bazı hastalarda katarakt ve kronik kseroftalmi bildirilmiştir. Sigara içenlerde tedaviye yanıtın, sigara içmeyenlere göre daha yavaş olduğu belirtilmiştir. Tedavi bitiminden 5-7 ay sonra, sigara içmeye devam eden beş hastada tekrarlayan belirti ve semptomlar gelişmiş, bunu cerrahi dekompresyon işlemiştir.

Li ve arkadaşları<sup>32</sup>; 2017 yılında 116 hasta üzerinde yaptığı çalışma ile 7 alan YART planlama tekniği kullanımının, GO hastalarını tedavi etmedeki etkinliğini ve klinik sonuçlar açısından başarısını incelediler. Olguların; başlangıçtaki hastalığının şiddeti, tedavi yanıtı, akut ve uzun dönem komplikasyon verilerini çalışmaya dahil ettiler. Tedavi planlaması için; PTV, sağ ve sol lens, sağ ve sol göz, sağ ve sol optik sinir, sağ ve sol gözyaşı bezi konturlamaları çizilmiştir. Katarakt oluşumunu engelleme amaçlı olarak lens dozu 7 Gy'in altında tutulmaya çalışılmıştır. Hastalar; lineer hızlandırıcıda 6 MV foton enerjisi kullanılarak tedavi edilmiştir. Radyasyona bağlı retinopati ve ikincil kanser riski görmemişlerdir. Bununla beraber; katarakt oluşumu ve kronik kseroftalmi, uzun dönem komplikasyon olarak bulunmuş ve iyi yönetilmiştir. Bu çalışmadan elde ettikleri veriler ışığında; YART tedavi planlama tekniği kullanımının, tatmin edici bir semptom kontrolü ile nispeten hafif ve kabul edilebilir radyasyona bağlı komplikasyonlar sonucu GO hastalarının tedavisinde kullanılabilceğini göstermişlerdir.

Zygulska<sup>33</sup>; 2008 yılında 121 hasta ile yaptığı çalışmada 3BKRT tedavi planlama tekniğini dozimetrik olarak incelemiştir. Hastalar; Ocak 2000 ile Aralık 2003 tarihleri arasında 6 MV'lik foton enerjisiyle LOF tekniğiyle tedavi edilmiştir. Radyoterapi; intravenöz steroid tedavisi ile birlikte gerçekleştirilmiştir. Planlanan tekniklerde sağ ve sol PTV doz değeri ayrı ayrı değerlendirilmiş; sağ ve sol lens, sağ ve sol göz doz değerlerinin  $D_{max}$  ve  $D_{mean}$  değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmadan elde ettikleri bulgular sonucunda; sağ ve sol PTV planlanan dozun %98'ini almıştır. Sol lens için  $D_{mean}$  değerinin 1,1 Gy, sağ lens için  $D_{mean}$  değerinin 1,13 Gy olduğu ve her iki lensin başarılı bir şekilde korunduğu görülmüştür. Sol göz için  $D_{mean}$  değeri 9,98 Gy ve sağ göz için  $D_{mean}$  değeri 9,88 Gy olarak bulunmuştur. Zygulska<sup>34</sup> 2010 yılında aynı çalışmadan derlediği başka bir makalede GO tedavisinde radyoterapinin rolünü ve toksisitesini değerlendirmiştir. Çalışmada kadın hastalar, sigara içmeyenler ve diyabetik olmayanlar çoğunlukta. Sonuçlar değerlendirildiğinde; intravenöz steroid ile radyoterapinin birlikte uygulanmasının sağ göz üzerinde herhangi iyileştirici bir etkisi bulunmamasına rağmen, sol gözde yağ dokusu azalması ve optik sinir ödemi azalması açısından

bir miktar iyileşme sağlandığı görülmüştür. Hastaların 11'inde hafif ile orta derecede akut reaksiyon gelişmiştir. Tedavi tamamlandıktan sonra; 3 katarakt vakası görülmüştür ancak; bu sonuç fizyolojik yaşlanma sürecine bağlanmıştır. Kadın ve diyabetik olmayan hastaların kombine tedaviye olumlu yanıt verdiği gösterilmiştir. Zygulska'nın yaptığı çalışmada buldukları sağ ve sol lens için 3BKRT lehine olan sonuç bizim çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Sağ ve sol göz için sonuçlarımız YART lehine olmuştur ancak; Zygulska'nın sonuçlarından daha yüksek doz değeri görmüştür.

Lee ve arkadaşları<sup>35</sup>; 10 hasta ile yaptıkları çalışmada; LOF, 6 alan 3BKRT ve 7 alan YART tedavi planlama tekniğini karşılaştırmışlardır. GTV, PTV doz değerleri ile sağ ve sol göz, sağ ve sol lens, sağ ve sol optik sinir, sağ ve sol gözyaşı bezi, optik kiazm gibi kritik organları incelemişlerdir. Bütün değerlerde  $D_{min}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{mean}$  (Ortalama doz değeri),  $D_{median}$  (Ortanca doz değeri),  $D_{05}$  (%5'lik hacmin aldığı doz değeri),  $D_{01}$  (%1'lik hacmin aldığı doz değeri) değerlerine bakıp; HI, CI ve MU değerlerini incelemişlerdir. LOF ve YART teknikleri arasında bir inceleme yaptıklarında; GTV ve PTV için  $D_{min}$  değerinin her iki teknik için de YART lehine olduğunu ancak;  $D_{mean}$  değeri için GTV'de LOF ve PTV'de YART tekniğinin üstün olduğunu görürlerken diğer değerlerde anlamlı fark bulmamışlardır. CI ve HI değerlerine baktıklarında; YART ve LOF teknikleri arasında en iyi sonucun YART lehine olduğunu ancak; MU değerlerine baktıklarında en iyi sonucun  $MU_{ort}=197$  ile LOF tekniğine ait olduğunu gözlemlemişlerdir. Kritik organlara baktıklarında; anlamlı fark görülen çoğu değerde LOF tekniğinin üstünlüğü görülürken; optik sinir için bu sonuç YART lehine dönmüştür. Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki PTV, MU, HI için verdiği sonuç ile bizim çalışmamızın verdiği sonuç YART'ın üstünlüğü ile sonuçlanmakla beraber; CI için sonuçlarımız uyum sağlamamaktadır. Kritik organlara bakıldığında; sağ ve sol göz, sağ ve sol gözyaşı bezi, sağ ve sol optik sinir dışındaki organlar için bulunan sonuçlar, Lee ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur.

Miguel ve arkadaşları<sup>36</sup>; 14 hasta ile yaptıkları çalışmada; LOF, 3BKRT ve VMAT tedavi tekniklerini dozimetrik olarak karşılaştırmışlardır. Çalışmada; PTV doz değeri ile sağ ve sol göz, sağ ve sol lens, sağ ve sol optik sinir, optik kiazm, sağ ve sol retina, sağ ve sol gözyaşı bezi gibi riskli organların aldığı doz değerlerini incelemişlerdir. Bütün değerler için;  $D_{min}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{mean}$ ,  $D_{median}$ ,  $D_{05}$ ,  $D_{01}$  değerlerine bakıp; HI, CI ve MU değerlerini incelemişlerdir. LOF ve 3BKRT teknikleri arasında; PTV ve HI için anlamlı fark bulunmazken, CI için sonuçların 3BKRT lehine, MU için LOF lehine olduğunu gözlemlemişlerdir. Riskli organlar incelendiğinde; anlamlı fark görülen çoğu değerde LOF tekniğinin üstünlüğü görülürken, sağ ve sol gözyaşı bezi için sonuç 3BKRT lehine olmuştur. Çalışma

sonuçlarına bakıldığında; MU ve gözyaşı bezi haricindeki riskli organlar için bulunan sonuçlar ile bizim sonuçlarımız uyumlu olarak görülmektedir.

Önceki verilere göre; 5 yıl içinde %5'e kadar radyasyon retinopatisi yaratabilecek radyasyon dozunun 45 Gy olduğu tahmin edilmektedir. Bununla beraber; kseroftalmi için gözyaşı bezinin alabileceği maksimum dozu Parsons ve arkadaşları<sup>37</sup> 40 Gy olarak vermişlerdir. Bizim çalışmamızda; düşük doz radyasyon vererek tedavi ettiğimiz hastalarda radyasyon retinopatisi ve kseroftalmi izlenmedi. Bu çalışmanın dozimetrik değerlendirmesi yayınıımızda incelendi. İkincil malignite bir başka önemli sorun olmakla birlikte GO için radyoterapi ölüm riski, geleneksel LOF tekniğine göre 1000 kişi başına (% 0,7) 7 vaka olarak görülmüştür<sup>38</sup>. YART tekniği uygulanan hastalarda; normal dokuların aldığı doz azaltılabildiğinden, teorik riskin hasta popülasyonu için kabul edilebilir olduğu ve bu nedenle ikincil bir kanserin saptanmadığı söylenebilir.

Biz yaptığımız çalışmada 3BKRT tekniği ile 7 alan YART tekniğini karşılaştırdık. PTV için  $D_{2\%}$ ,  $D_{50\%}$ ,  $D_{95\%}$ ,  $D_{98\%}$ ,  $D_{\min}$  ve  $D_{\max}$  değerlerine baktık ve  $D_{95\%}$  değerinde anlamlı fark bulamazken;  $D_{\max}$  değeri için 3BKRT tekniğinin, ancak diğer değerlerde YART tekniğinin üstün olduğunu gözlemledik. CI ve MU için 3BKRT tekniğinin, HI için YART tekniğinin üstün olduğunu gördük. Sağ ve sol lens, beyin sapı, hipofiz, optik kiazm gibi riskli organlar için tüm değerlerde en iyi sonucu büyük bir fark ile 3BKRT tekniği verdi. Sağ ve sol gözyaşı bezi için sonuçlarımız tüm değerler için YART lehinedir. Sağ ve sol göz için  $D_{\min}$  değeri 3BKRT lehine olurken, diğer değerler için sonuç YART lehine olmuştur.

Sonuç olarak; GO radyoterapisinde lens, göz, gözyaşı bezi gibi tümöre yakın komşuluklu organların ve beyin sapı, hipofiz, optik kiazm gibi tümöre uzak komşuluklu organların fonksiyonel olarak korunabilmesi için planlanan tedavi tekniğinin ne olacağı Radyasyon Onkoloğu ve Medikal Fizikçi tarafından belirlenmelidir. Özellikle hastanın katarakt olmasına neden olabilecek dozlardan kaçınmak isteniyorsa; bizim çalışmamızın sonuçları neticesinde, hastanın anatomik ve klinik özelliklerine göre 3BKRT tekniğinin daha düşük doz radyasyon aldığı söylenebilir. Yine tümöre uzak komşuluklu organların 3BKRT tekniğinde düşük doz radyasyon aldığı görülür. Ancak YART tekniğinin, tümöre istenilen dozu 3BKRT'den daha homojen verdiği görülmektedir. Bununla beraber; YART tekniğinde gözyaşı bezinin 3BKRT'den daha düşük radyasyon dozu aldığı ve dolayısıyla kseroftalmi açısından daha avantajlı olduğu görülmüştür.

## Kaynaklar

1. Schotthoefer EO, Wallace DK. Strabismus associated with thyroid eye disease. Current opinion in ophthalmology 2007;18.5:361-365.

2. Dallow RL, Netland PA. Management of thyroid ophthalmopathy (Graves' disease). Principles and practice of ophthalmology: clinical practice. Philadelphia: WB Saunders 1994;1905-22.
3. Vilar-González S, Lamas-Oliveria C, Fagúndez-Vargas MA et al. Thyroid orbitopathy, an overview with special attention to the role of radiotherapy. Endocrinología y Nutrición (English Edition) 2015;62.4:188-199.
4. San Miguel I, Arenas M, Carmona R et al. Review of the treatment of Graves' ophthalmopathy. The role of the new radiation techniques. Saudi Journal of Ophthalmology 2017.
5. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 10th edition. Pennsylvania: Saunders, Elsevier Science; 2003. 374-421.
6. Perros P, Crombie AL, Matthews JNS, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. Clinical endocrinology 1993;38.4:367-372.
7. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. Internal Medicine 2014;53.5:353-360.
8. Manso PG, Furlanetto RP, Wolosker AMB et al. Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. Thyroid 1998; 8.1:49-52.
9. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. Journal-American Medical Association 1993;269:479-479.
10. Bartalena L, Tanda ML. Graves' ophthalmopathy. New England Journal of Medicine 2009;360.10:994-1001.
11. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. New England Journal of Medicine 2010;362.8:726-738.
12. McDougall IR, Donaldson SS. Radiotherapy for Graves ophthalmopathy: Current Treatment Recommendations. In: The Radiation Therapy of Benign Diseases. Karger Publishers 2001;57-64.
13. Bartalena L, Marcocci C, Gorman CA, Wiersinga WM, Pinchera A. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: useful or useless? Safe or dangerous? Journal of endocrinological investigation 2003;26.1:5-16.
14. Kuhnt T, Müller AC, Janich M et al. Radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2004;221.11:915-921.
15. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Treating severe Graves' ophthalmopathy. Bailliere's clinical endocrinology and metabolism 1997;11.3:521-536.
16. Prummel MF, Berghout A, Wiersinga WM et al. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. The Lancet 1993;342.8877: 949-954.
17. Tsujino K, Hirota S, Hagiwara M et al. Clinical outcomes of orbital irradiation combined with or without systemic high-dose or pulsed corticosteroids for Graves' ophthalmopathy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2000;48.3:857-864.
18. Bordón E, Henríquez-Hernández LA, Lara PC et al. Prediction of clinical toxicity in locally advanced head and neck cancer patients by radio-induced apoptosis in peripheral blood lymphocytes (PBLs). Radiation oncology 2010;5.1: 4.
19. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. Endocrine Reviews 2000;21.2:168-199.
20. Jaulerry C. The role of radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. Journal francais d'ophtalmologie 2004;27.7:825-827.
21. Kao SCS, Kendler DL, Nugent RA, Adler JS, Rootman J. Radiotherapy in the management of thyroid orbitopathy: computed tomography and clinical outcomes. Archives of Ophthalmology 1993;111.6:819-823.

## GO İçin Yart ve 3BKRT RT Planlarının İncelenmesi

22. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ulrich RK. Principles and practice of radiation oncology. Radiation treatment of benign disease 2004;2333-4.
23. Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S, Hommel G. Low-versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85.1:102-108.
24. Gripp S, Doeker R, Glag M, Vogelsang P, Pape H. Conventional and virtual simulation in retrobulbar irradiation. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft...[et al]* 2000;176.3:131-134.
25. Lacka K, Manuszewska E, Korczowska I, Lacki JK. The effect of methylprednisolone pulse treatment on cytokine network in Graves ophthalmopathy. *Current eye research* 2007;32.3:291-297.
26. Marquez SD, Lum BL, Mcdougall IR, Katkuri S et al. Long-term results of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2001;51.3:766-774.
27. Wakelkamp IMMJ, Tan H, Saeed P et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 2004;111.8:1557-1562.
28. Gupta T, Agarwal J, Jain S et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology* 2012;104.3:343-348.
29. Yoon M, Park SY, Shin D et al. A new homogeneity index based on statistical analysis of the dose-volume histogram. *Journal of applied clinical medical physics* 2007;8.2:9-17.
30. Feuvret L, Noël G, Mazon J-J, Bey P. Conformity index: a review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006;64.2:333-342.
31. Kouloulas V, Kouvaris J, Zygogianni A et al. Efficacy and toxicity of radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: the University of Athens experience. *Head Neck Oncol* 2013;5.2:12.
32. Li Y-J, Luo Y, He W-M, Li P, Wang F. Clinical outcomes of graves' ophthalmopathy treated with intensity modulated radiation therapy. *Radiation Oncology* 2017;12.1:171.
33. Zygulska AL, Kowalska B. Irradiation of malignant exophthalmos in the course of Graves Basedow disease. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2008;13.4:187-195.
34. Zygulska A. Radiotherapy in the treatment of Graves ophthalmopathy—to do it or not?. *Journal of ocular biology, diseases, and informatics* 2010;3.1:1-11.
35. Lee VHF, Ng SCY, Choi CW et al. Comparative analysis of dosimetric parameters of three different radiation techniques for patients with Graves' ophthalmopathy treated with retro-orbital irradiation. *Radiation Oncology* 2012;7.1:199.
36. San-Miguel I, Carmona R, Luque L et al. Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) make a difference in retro-orbital irradiation treatment of patients with bilateral Graves' ophthalmopathy. *Comparative analysis of dosimetric parameters from different radiation techniques. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2016;21.5:435-440.
37. Parsons JT, Bova FJ, Mendelhall WM et al. Response of the normal eye to high dose radiotherapy. *Oncology (Williston Park, NY)* 1996;10.6:837-47;discussion 847-8,851-2.
38. Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: relationship between irradiated-dose area and severity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1999;44.3:599-605.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Üç Farklı Radyoterapi Tekniği Kullanılarak Elde Edilmiş Akciğer Kanseri Tedavi Planlarının Retrospektif Olarak İncelenmesi\*

Duygu BOLAT, Oğuz AYDIN, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Zenciye KIRAY,  
Süreyya SARIHAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Akciğer kanserinin radyoterapi (RT) ile tedavisinde; üç boyutlu konformal RT (3BKRT), yoğunluk ayarlı RT (YART) ve volümetrik ark terapi (VMAT) teknikleri kullanılarak hedef volüm ile kritik organ dozlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma için; küratif RT ile tedavi edilen 50 küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hasta seçilerek, 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planları oluşturuldu. homojenite indeksi (HI), konformite indeksi (CI), planlama tümör volümü (PTV) ve kritik organların aldığı doz değerleri karşılaştırıldı. Tedavi planları arasında PTV'nin  $D_{mean}$  ( $p=0,080$ ) değeri açısından anlamlı fark görülmedi; ancak  $D_{98\%}$  ( $p=0,001$ ) değeri VMAT tekniğinde üstün bulundu. Tüm akciğerin 5 Gy alan ( $V_5$ ) % değeri için ( $p=0,001$ ) VMAT tekniğinin diğer tekniklere göre daha üstün olduğu görüldü. Sonuç olarak; her üç RT tekniğinde hedef volümün istenen dozu aldığı ancak; özellikle radyasyon pnömonisi gibi yan etkilerin azaltılması açısından VMAT tekniğinin daha üstün olduğu anlaşılmıştır. Teknolojik gelişmeler ışığında akciğer kanserli hastaların RT'sinde güncel tedavi yaklaşımının VMAT tekniği olduğunu söyleyebiliriz.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi. Riskli Organ Dozları. Volümetrik Ark Terapi. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi.

## Retrospective Analysis of Lung Cancer Treatment Plans Obtained By Using Three Different Radiotherapy Techniques

### ABSTRACT

It is aimed to compare the target volume and critical organ doses using three dimensional conformal RT (3DCRT), intensity modulated RT (IMRT) and volumetric arc therapy (VMAT) techniques in lung cancer treated with RT. For this study; 50 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who were treated with curative RT were selected and 3DCRT, IMRT and VMAT treatment plans were created. homogeneity index (HI), conformity index (CI), planning tumor volume (PTV) and dose values of critical organs were compared. There was no significant difference between treatment plans in terms of  $D_{mean}$  ( $p=0,080$ ) value of PTV; but  $D_{98\%}$  ( $p=0,001$ ) superior with VMAT technique. The VMAT technique was found to be superior to the other techniques for percent volume of lung receiving more than 5 Gray ( $V_5$ ) ( $p=0,001$ ). As a result; in all three RT techniques the target volume received the desired dose; it is understood that the VMAT technique is superior in terms of reducing side effects, especially radiation pneumonia. We can say that the current treatment approach is VMAT technique in the RT of patients with lung cancer in the light of technological developments.

**Key Words:** Doses of Organs at Risk. Intensity Modulated Radiotherapy. Lung cancer. Three Dimensional Conformal Radiotherapy. Volumetric Modulated Arc Therapy.

Akciğer kanseri dünyada en çok görülen kanser türüdür. Akciğer kanserlerinin %80-85'i küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olup, tanı da %20'si lokal ileri evrede bulunmaktadır. Lokal ileri

evre KHDAK'nin standart tedavisi kemo-radyoterapidir (kemo-RT)<sup>1</sup>.

Lokal olarak ilerlemiş KHDAK'li hastalarda RT'nin amacı komplikasyonsuz en yüksek tümör kontrolünü sağlamaktır. Bu amaçla; akciğer, kalp, özofagus, spinal kord gibi riskli organların ortalama ve % volüm dozları ile normal doku komplikasyon olasılığı dikkate alınmalıdır<sup>1,2</sup>.

Akciğer kanserinin RT ile tedavisinde %10-20 oranında radyasyon pnömonisi (RP) görülmekte olup, bunların %50'ye varan kısmı bu komplikasyon sonucu hayatını kaybetmektedir<sup>1</sup>. Radyasyon pnömonisi için; kemoterapi (KT) almak, sigara kullanımı, tümör yerleşimi, cinsiyet, komorbid hastalıklar gibi risk faktörle-

Geliş Tarihi: 17 Mayıs 2018  
Kabul Tarihi: 06 Temmuz 2018

\* 16. Ulusal Medikal Fizik Kongresi'nde (28-30 Ekim 2017, Antalya) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yüksek Lisans Öğrencisi Duygu BOLAT  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
Tel.: 0545 917 81 38  
E-posta: duyugubolat1992@gmail.com



rinin yanında dozimetrik faktörler ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri RT'sinde en büyük zorluk farklı yoğunlukta dokuları içeren ve vücut kalınlığı açısından da homojen olmayan toraks bölgesindeki hedefe istenilen dozu verirken RP oluşmaması için düşük ve orta düzeyde doz alan akciğer volümünün en az düzeyde tutabilmektir<sup>3</sup>. Geçmişten günümüze geliştirilen YART ve VMAT gibi ileri RT teknikleri, reçete edilen dozun hedefe verilmesini ve normal dokuların minimum doz almasını sağlamasına rağmen 3BKRT'ye kıyasla geniş akciğer volümlerini düşük doza maruz bırakabilmektedir<sup>4</sup>.

Kliniğimizin önceki 68 olguluk çalışmasında; iki boyutlu RT (2BRT), 3BKRT ve YART tedavi planlama teknikleri karşılaştırılmıştır<sup>5</sup>. Bu çalışmada ortanca 63 Gray (Gy) küratif RT alan KHDAK'li olgularda, Grad 1-2 akut RP %13 bulunmuştur. Ortalama akciğer dozu ( $D_{mean}$ ) açısından fark bulunmamış olsa da (sırasıyla; 17, 14, 17 Gy), düşük doz alan akciğer volümlerinin (sırasıyla; akciğer  $V_5$ ; %47, %58, %76 ve akciğer  $V_{10}$ ; %40, %48, %60) en fazla YART tekniğinde olduğu görülmüştür. Ayrıca tüm akciğer volüm dozları ile  $D_{mean}$  18-20 Gy arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Akciğer kanseri RT'sinde; tümör yerleşimi ve tümörün kapladığı hacmin yanında tümörün yakın komşuluğunda bulunan kalp, spinal kord, özofagus gibi kritik organlar tedaviyi etkilemektedir. Sol akciğer yerleşimli tümörlerde; sağ akciğer yerleşimli tümörlere göre kalbin daha yüksek doz değeri görmesi olağandır. Benzer şekilde santral yerleşimli tümörlerde ise özofagus ve spinal kordun, periferik yerleşimli tümörlere göre daha yüksek doz değeri görmesi beklenilebilir.

3BKRT tedavi planlarında; uygun bir plan elde edilene kadar gantri açısı ve kuvvet kombinasyonları (weight point, MU, vs.) geliştirilerek "ileri planlama" ile tedavi planları oluşturulur. Işın diyaframı, koruma bloklarıyla veya çok yapraklı kolimatör (ÇYK) kullanılarak modifiye edilebilir<sup>6</sup>.

YART; gelişmiş bir 3BKRT formu olmasına rağmen, tedavi planlarının geliştirildiği yöntemde önemli bir fark vardır. Tedavi planlama yazılımının doz kısıtlamaları ile öngörülen dozu tümör hacmine ulaştırırken, aynı zamanda dozu normal sağlıklı doku dozlarının sınırlandırıldığı "ters planlama" özelliğiyle karakterizedir<sup>7</sup>.

Volümetrik ark tekniği; dinamik ÇYK, 360° gantri rotasyonu ve değişken doz hızı ile tedavi süresini kısaltarak, biyolojik yanıtı arttıran bir RT tekniğidir<sup>8</sup>. Planlamanın gereksinimlerine göre hedef hacim dozu arttırırken riskli organ dozlarını en aza indirmeyi hedefler ve ark tabanlı ve volümetrik olarak doz hesaplamasını içerir. Bu tedaviyi diğer tekniklerden ayıran en büyük özelliği; gantri dönerken ışınlamanın devam etmesidir. Tümöre dozu verirken, istenilen yoğunluk ayarını elde edebilmek için doz hızı ve gantri hızı tedavi sırası boyunca değişkenlik gösterir. Fakat gantrinin hasta üzerinde bir tur dönmesi, hastanın

cildinde doz almayan yerin kalmaması anlamına gelir<sup>9</sup>. Ayrıca; diğer RT tekniklerine göre normal akciğerin aldığı doz ve buna bağlı oluşabilecek yan etkiler açısından karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır.

Bu çalışmada küratif RT almış KHDAK tanılı 50 hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üzerinde; üç farklı tedavi planlama tekniği oluşturularak dozimetrik açıdan karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi ve Görüntülerinin Elde Edilmesi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2014 ve 2017 yılları arasında küratif RT ile tedavi edilmiş 50 KHDAK tanılı hasta dosyası, Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınan 6 Mart 2018 tarihli 2018-5/20 nolu karar onayı ile incelendi. Evreleme; 8. TNM evrelemesine göre yeniden düzenlendi. Hastalara ait karakteristik bilgiler Tablo I'de verilmiştir. Hastaların; BT ile elde edilen üç boyutlu rekonstrüksiyon kesit görüntüleri tedavi planları oluşturulmak üzere, dijital ortam (Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM) aracılığı ile CMS XIO 5.00 ve Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi'ne gönderildi.

**Tablo I.** Hastalara ait karakteristik özellikler

		SAĞ AKCİĞER	SOL AKCİĞER	TOPLAM
Hasta Sayısı	Kadın	7	1	8
	Erkek	28	14	42
Yaş	Median	63	62	
	Range	58 (25-83)	22 (52-74)	
Yerleşim Yeri	Üst Lob	22	11	33
	Alt Lob	5	4	9
	Orta Lob	8	-	8
	IA	1	-	1
	IB	1	1	2
	IIA	-	-	-
Hastalık Evrelemesi	IIB	3	3	6
	IIIA	10	6	16
	IIIB	17	4	21
	IVA	2	1	3
PTV (cc)	IVB	1	-	1
	Median	577,413	648,084	
Tüm Akciğer Hacmi (cc)	Range	1643,1 (199,6-1842,7)	879,5 (254,5-1134,0)	
	Median	3589,338	3321,489	
Tüm Akciğer Hacmi-GTV(cc)	Range	3427,8 (1740,2-5168,1)	4126,5 (2106,7-6233,2)	
	Median	3847,449	3590,472	
Tüm Akciğer Hacmi-GTV(cc)	Range	3625,8 (1935,8-5561,6)	4241,7 (2262,1-6503,8)	

PTV: Planlama tümör volümü

GTV: Net tümör hacmi

cc: cm<sup>3</sup> cinsinden hacim birimi

## AKC Kanserinde RT Tekniklerinin Karşılaştırılması

### Tedavi Planlaması

Hastaların mevcut BT görüntüleri üzerinde Radyasyon Onkoloğu tarafından RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) protokollerine uygun görünür hedef volüm (GTV), klinik hedef volüm (CTV), PTV ve kritik organların (tüm akciğer, tüm akciğer-GTV, kalp, spinal kord, özofagus) konturlamaları oluşturuldu. Tüm hastalar için günlük fraksiyon dozu 2 Gy ve toplam doz 60 Gy olacak şekilde tedavi planları oluşturuldu. Tüm planlar için PTV'nin en az %98'inin, reçete edilen dozun en az %95'ini alması amaçlandı. Tüm planlar için "QUANTEC" tolerans dozları dikkate alındı (Tablo II).

**Tablo II.** Riskli organ doz sınırlamaları

TÜM AKCİĞER HACMI	KALP	SPİNAL KORD	ÖZOFAGUS
V <sub>5</sub> < %60	V <sub>30</sub> < %46	D <sub>max</sub> < 50 Gy	V <sub>35</sub> < %50
V <sub>10</sub> < %45	V <sub>45</sub> < %67		V <sub>50</sub> < %40
V <sub>20</sub> < %30	D <sub>mean</sub> < 26 Gy		D <sub>mean</sub> < 34 Gy
D <sub>mean</sub> < 20 Gy			

V<sub>5,10,20,30,35,45,50%</sub>: % 5,10,20,30,35,45,50'lik hacmin Gy cinsinden aldığı doz değerleri

D<sub>mean</sub>: Gy cinsinden ortalama doz değeri

D<sub>max</sub>: Gy cinsinden maksimum doz değeri

### 3BKRT Tedavi Planlaması

CMS XIO 5.00 Tedavi Planlama Sistemi ile, hedef hacmin büyüklüğü ve bulunduğu konuma göre çoklu düzlem tekniği kullanılarak, en az bir alan masa açısı olmak üzere 4 alanlı tedavi planları oluşturuldu. Planlamada; 6 veya 15 MV foton enerjileri ve "Superposition" hesaplama algoritması kullanıldı. Işın yönleri ve ağırlıkları, manuel olarak hedef hacmin ve kritik organların konumuna göre oluşturuldu. Karşı akciğeri korumak için ön ve arka konumlu ışınlarla doz yoğunluğu artırıldı (weight point, MU vs.) (Şekil 1.a).

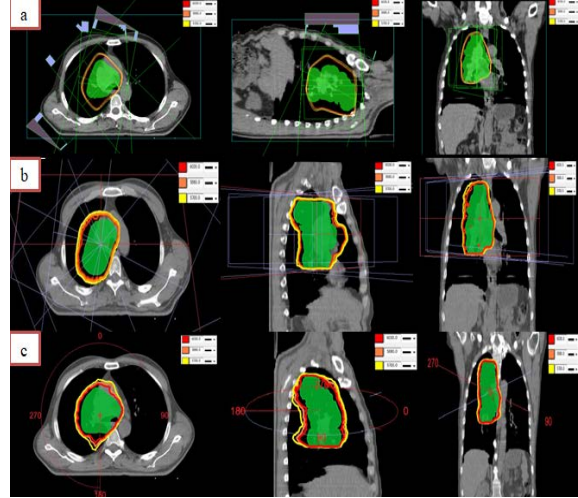
### YART Tedavi Planlaması

Sağ yerleşimli olan tümörler için 0°, 200°, 240°, 280°, 320° açıları ve sol yerleşimli tümörler için 0°, 40°, 80°, 120°, 160° açılarıyla, "Monte Carlo" hesaplama algoritması ile, Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi'nde 6 MV foton enerjisi ve statik tedavi yöntemi kullanıldı. Minimum segment genişliği 1 cm, plan başına maksimum segment 250 ve segment başına 4 MU olacak şekilde tedavi planları oluşturuldu (Şekil 1.b).

### VMAT Tedavi Planlaması

Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi ve "Monte Carlo" hesaplama algoritması yardımıyla sağ yerleşimli tümörler için; saat yönünde CW 180°-225°, saat yönünün tersi CCW 45°-225°, ve sol yerleşimli tümörler için; saat yönünde CW 315°-225°, saat yönünün tersi CCW 180°-225° olmak üzere 2 kısmi arklı, 6 MV foton enerjili, 15° ile 345° masa açılı tedavi planları

oluşturuldu. Oluşturulan planlarda ark başına maksimum kontrol noktası 140 ve minimum segment genişliği 1cm olarak seçildi (Şekil 1.c).



Şekil 1:

a) 5 nolu hastaya ait 3BKRT tedavi planının transvers, sagittal ve koronal görüntüleri, b) 8 nolu hastaya ait YART tedavi planının transvers, sagittal ve koronal görüntüleri, c) 45 nolu hastaya ait VMAT tedavi planının transvers, sagittal ve koronal görüntüleri

### Homojenite İndeksi (HI)

HI; hedef hacimdeki doz dağılımının tek düzeliğini gösteren nesnel bir objedir. Literatürde HI'yi tanımlamak için değişik formülasyonlar kullanılmıştır. Çalışmamızda ICRU raporuna göre aşağıdaki formül kullanılmış olup; HI, sifıra ne kadar yakın olursa, planlanan tedavi dozunun o kadar homojen olduğu ifade edilir<sup>10</sup>.

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

D<sub>2%</sub> = Hedef hacmin %2'sinin aldığı doz

D<sub>50%</sub> = Hedef hacmin %50'sinin aldığı doz

D<sub>98%</sub> = Hedef hacmin %98'inin aldığı doz

### Konformite İndeksi (CI)

CI; tedavi uygunluğunu ifade eder. Tek başına yeterli bir bilgi vermez fakat plan kalite değerlendirilmesinde yardımcı bir parametredir. Bu değer 1'e eşit olması ideal tedavi planını temsil eder. Eğer 0,9 ile 1 değeri aralığında ise planlanan hacim istenilen doz değerinden az doz almasına rağmen kabul edilebilir sınırlar dahilindedir; 0,9 değerinden küçük ise oluşturulan tedavi planı kabul edilebilir sınırlar dahilinde değildir. Eğer 1 değerinden büyük ise; planlanan hacim istenilen doz değerinden daha fazla doz değerini görmektedir. Çalışmamızda ICRU raporuna göre aşağıda belirtilen formül kullanılmıştır<sup>10,11</sup>.

$$CI = \frac{TV_{RI} \times TV_{RI}}{TV \times V_{RI}}$$

TV<sub>RI</sub> = Hedef hacim tarafından kapsanan referans izodod

TV = Hedef Hacim

$V_{RI}$  = Referans izodoz hacim

### İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm veriler “IBM Statistics Viewer Version 20” adlı istatistiksel veri analiz programı ile analiz edildi. Veriler normal dağılıma uygun ve varyanslar homojen ise; “One-Way ANOVA Test” uygulandı. Veriler normal dağılıma uygun ancak varyanslar homojen değil ise; “Kruskal-Wallis Test” uygulandı. Veriler normal dağılıma uygun değilse; “Kruskal-Wallis Test” uygulandı. One-Way ANOVA Test uygulandığında; varyanslar homojen ise ikili karşılaştırmalar için “Post Hoc Multiple Comparisons” uygulandı. Kruskal-Wallis Testi uygulandıktan sonra eğer anlamlı bir fark çıktıysa; ikili karşılaştırmalar için “Mann-Whitney U Test” uygulandı. Veriler normal dağılıma uygun ise sonuçlar; “Ortalama  $\pm$  Standart Sapma” ve veriler normal dağılıma uygun değilse “Ortanca (Minimum-Maksimum)” olarak verildi.  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Tedavi teknikleri arasında PTV'nin  $D_{50\%}$  ( $p = 0,053$ ) ve  $D_{mean}$  ( $p = 0,080$ ) değerleri açısından anlamlı fark görülmemiş; ancak  $D_{2\%}$  ( $p = 0,001$ ),  $D_{95\%}$  ( $p = 0,001$ ) ve  $D_{98\%}$  ( $p = 0,001$ ) değerlerinin VMAT tekniğinde daha iyi olduğu görülmüştür. HI ( $p = 0,001$ ) ve CI ( $p = 0,001$ ) değerlerine bakıldığında tüm tekniklerin ICRU kriterlerine uygun olduğu ve HI için VMAT tekniğinin, CI için YART tekniğinin daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (Tablo III).

**Tablo III.** Üç teknikte PTV dozları Gy cinsinden olmak üzere, CI ve HI için elde edilen istatistiksel veriler

PTV (cGy)	3BKRT	YART	VMAT	p değeri
$D_{2\%}$	64,70 (58,90-65,99)	63,49 (61,78-64,48)	63,45 (61,56-64,90)	0,001
$D_{50\%}$	61,40 (56,80-63,65)	61,16 (59,90-62,22)	61,38 (60,39-62,73)	0,053
$D_{95\%}$	57,40 (53,20-60,20)	58,97 (55,91-60,82)	59,83 (56,92-61,71)	0,001
$D_{98\%}$	55,82 (51,10-59,10)	58,05 (54,14-60,58)	59,33 (55,80-61,51)	0,001
$D_{mean}$	61,24 (56,55-63,02)	61,04 (59,72-62,17)	61,27 (60,36-62,75)	0,080
HI	0,144 (0,086-0,211)	0,086 (0,033-0,158)	0,064 (0,031-0,141)	0,001
CI	0,966 (0,854-1,048)	1,035 (0,866-1,053)	1,051 (0,923-1,053)	0,001

$D_{2, 50, 95, 98\%}$ : %2, %50, %95, %98'lik hacmin Gy cinsinden aldığı doz değerleri

$D_{mean}$ : Gy cinsinden ortalama doz değeri

HI: Homojenite indeksi, CI: konformite indeksi

Tüm akciğerin  $V_5$  ( $p = 0,001$ ),  $V_{10}$  ( $p = 0,001$ ),  $V_{20}$  ( $p = 0,001$ ) ve  $D_{mean}$  ( $p = 0,001$ ) değerlerine bakıldığında anlamlı bir fark görülmekle beraber;  $V_5$  değeri için VMAT tekniğinin,  $V_{10}$ ,  $V_{20}$  ve  $D_{mean}$  değerleri için 3BKRT tekniğinin diğer tekniklere göre daha üstün olduğu görülmüştür. Tüm akciğer-GTV'nin  $V_5$  ( $p = 0,001$ ),  $V_{10}$  ( $p = 0,001$ ),  $V_{20}$  ( $p = 0,001$ ) ve  $D_{mean}$  ( $p = 0,011$ ) değerlerine bakıldığında anlamlı bir fark görülmekle beraber;  $V_5$  değeri için VMAT tekniğinin,  $V_{10}$ ,  $V_{20}$  ve  $D_{mean}$  değerleri için 3BKRT tekniğinin diğer tekniklere göre daha üstün olduğu görülmüştür (Tablo IV).

Kalbin  $D_{mean}$  ( $p = 0,467$ ) değerine bakıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir; ancak  $V_{20}$  ( $p = 0,007$ ),  $V_{25}$  ( $p = 0,001$ ) ve  $V_{30}$  ( $p = 0,002$ ) değerlerinde üç teknik arasında anlamlı bir fark olmakla beraber, 3BKRT planlarında  $V_{20}$ ,  $V_{25}$  ve  $V_{30}$  değerlerinin daha yüksek doz aldığı görülmüştür (Tablo IV).

**Tablo IV.** Üç teknikte kritik organ dozları için elde edilen istatistiksel veriler

	3BKRT	YART	VMAT	p değeri
<b>TÜM AKCİĞER</b>				
$V_5$ (%)	59,46 (35,62-80,10)	62,02 (47,39-66,75)	56,78 (35,16-64,40)	0,001
$V_{10}$ (%)	39,73 (18,00-68,44)	45,37 (30,14-52,62)	41,23 (24,87-49,78)	0,001
$V_{20}$ (%)	24,78 (11,07-35,69)	29,17 (11,64-36,10)	31,01 (12,95-40,44)	0,001
$D_{mean}$ (Gy)	14,71 $\pm$ 2,54	16,35 $\pm$ 1,84	16,56 $\pm$ 2,10	0,001
<b>TÜM AKCİĞER-GTV</b>				
$V_5$ (%)	61,52 (38,54-83,20)	64,52 (48,82-68,56)	59,24 (36,92-67,47)	0,001
$V_{10}$ (%)	43,02 (22,29-69,50)	48,59 (32,52-55,20)	44,92 (26,91-52,91)	0,001
$V_{20}$ (%)	29,94 (17,26-42,19)	33,71 (17,82-42,37)	35,32 (19,04-45,93)	0,001
$D_{mean}$ (Gy)	17,92 $\pm$ 3,10	19,24 $\pm$ 2,31	19,41 $\pm$ 2,56	0,011
<b>KALP</b>				
$V_{20}$ (%)	35,77 (2,39-59,41)	31,45 (0,85-41,1)	33,28 (1,74-42,12)	0,007
$V_{25}$ (%)	31,16 (1,48-54,55)	25,65 (0,41-34,3)	26,99 (0,65-37,73)	0,001
$V_{30}$ (%)	26,89 (0,66-49,52)	21,62 (0,19-31,29)	23,22 (0,26-33,88)	0,002
$D_{mean}$ (Gy)	19,19 (2,47-25,83)	18,67 (2,45-22,85)	19,21 (4,05-24,06)	0,467
<b>SPINAL KORD</b>				
$D_{mean}$ (Gy)	6,61 (2,20-15,96)	9,57 (4,57-19,66)	9,37 (4,92-18,86)	0,001
$D_{max}$ (Gy)	39,57 (11,65-47,64)	37,67 (25,97-46,54)	37,31 (25,88-42,44)	0,046
<b>ÖZOFAGUS</b>				
$V_{50}$ (%)	17,78 (0,00-51,27)	13,59 (0,00-53,26)	24,16 (0,71-57,46)	0,010
$V_{55}$ (%)	10,25 (0,00-40,25)	4,95 (0,00-34,34)	15,26 (0,00-51,12)	0,001
$D_{mean}$ (Gy)	22,41 $\pm$ 7,16	24,50 $\pm$ 6,69	26,63 $\pm$ 6,49	0,009

$V_5, 10, 20, 25, 30, 50, 55$ : Gray dozunu alan hacim

$D_{mean}$ : Gy cinsinden ortalama doz değeri

$D_{max}$ : Gy cinsinden maksimum doz değeri

HI: Homojenite indeksi, CI: konformite indeksi

## AKC Kanserinde RT Tekniklerinin Karşılaştırılması

Özofagusun  $V_{50}$  ( $p= 0,010$ ),  $V_{55}$  ( $p= 0,001$ ) ve  $D_{mean}$  ( $p= 0,009$ ) değerlerine bakıldığında; her üç değerinde de VMAT aleyhine anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo IV).

Spinal kordun  $D_{mean}$  ( $p= 0,001$ ) ve  $D_{max}$  ( $p= 0,046$ ) değerlerine bakıldığında;  $D_{mean}$  değeri için 3BKRT tekniği lehine ve  $D_{max}$  değeri için 3BKRT tekniği aleyhine anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo IV).

## Tartışma ve Sonuç

Akciğer kanseri tedavisinde; minimum standart tedavi olarak görülen 3BKRT yöntemi kullanılarak yüksek RT dozlarına çıkılabilmektedir. Ancak hedefe istenilen doz verilirken; RP oluşmaması için, düşük ve orta düzeyde doz alan akciğer hacmini en az düzeyde tutabilmek oldukça zor olmaktadır. 3BKRT tekniğinden yola çıkılarak geliştirilen YART ve VMAT teknikleri ile her ışının yoğunluğu ayarlanarak, tümör hacminin etrafında bulunan kritik organların minimum, tümör hacminin ise maksimum doz alması sağlanmaktadır. Anatomik yeri açısından akciğerin önemli organlarla komşuluk yapmasından dolayı, VMAT ve YART tekniklerinin kullanılması akciğer kanserli hastaların tedavisine büyük katkı sağlamıştır.

Radyoterapi tekniğindeki gelişmelerle birlikte doz-volüm histogramları (DVH) kullanılarak normal doku dozları daha iyi tanımlanmakta ve ortalama ve eşik dozdan fazla alan riskli organ volümleri toksisite riski tahmininde kullanılmaktadır<sup>1</sup>. Radyasyon pnömonisi tahmininde en çok; akciğer ortalama,  $V_5$ ,  $V_{10}$ ,  $V_{30}$  % dozları refere edilmektedir. Shi ve ark. %50'nin üzerindeki  $V_{10}$  değerinin, %29 oranında RP riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir<sup>11</sup>. Farklı RT tekniklerinin karşılaştırılmasına yönelik çalışmaların, lokal kontrole karşın yan etki avantaj ve dezavantajları daha iyi değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Zhao ve ark; evre IIIB 15 KHDAK'li olguda VMAT planlarını iki kısmi ark, YART planlarını beş alan olacak şekilde ve ayrıca hibrit tedavi planları oluşturarak dozimetrik olarak karşılaştırmışlardır<sup>12</sup>. Tüm planlarda, PTV'nin en az %98'inin reçete edilen dozun en az %95'ini aldığı görülmüştür. PTV'nin  $D_{98\%}$ 'si açısından VMAT ve YART teknikleri arasında anlamlı bir fark görülmemekle beraber,  $D_{2\%}$  açısından VMAT tekniğinde daha yüksek doz değeri aldığı görülmüştür. HI değeri açısından YART'ın ve CI açısından VMAT'ın üstün olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda VMAT tekniğinin PTV'nin  $D_{98\%}$ 'sinde üstün olduğu ve YART tekniğinin  $D_{2\%}$ 'sinde daha yüksek doz değeri aldığı, HI açısından VMAT'ın ve CI açısından YART'nin üstünlüğü olduğu görülmüştür.

Lokal ileri evre KHDAK'li olgularda, YART tekniği ile RT kullanımının plan kalitesini arttırdığını, akciğer toksisitesini azalttığını ve sağkalım oranını yükselttiği gösterilmiştir. Ancak hedefte yüksek doz kon-

formitesi sağlamasına rağmen 496 olguluk bir çalışmada YART veya VMAT tekniğinin RP riskinin artmasına sebep olacak şekilde düşük doz alan akciğer volümünü arttırabildiği belirtilmektedir<sup>13</sup>. Okumuş ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları 68 olguluk bir çalışmada ise 2BKRT, 3BKRT ve YART tedavi planlama teknikleri karşılaştırılmıştır<sup>5</sup>. Hastalara 54 ile 70 Gy aralığında (ortalama 63 Gy) doz verilen bu çalışmada RP ile tedavi ve dozimetrik faktörler arasında bir fark bulunmadığı gözlenmiştir. Bir diğer çalışmada, Zhao ve ark. 68 özofagus kanserli olguda YART ve VMAT tedavi tekniklerini karşılaştırmışlardır (14). Ortalama 50 Gy doz, YART planında 4-7 alan, VMAT planında 1 veya 2 ark olacak şekilde verilmiştir. Bu çalışmada, YART'a kıyasla VMAT'ın tüm akut RP riskini arttırdığı, ancak ciddi akut RP açısından istatistiksel bir anlam taşımadığı görülmüştür. Ayrıca; akut RP'nin, cinsiyet, yaş, tümör evresi, KT, sigara içme öyküsü gibi faktörlere bağlı olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca özellikle RT sırasında gelişen akciğer enfeksiyonunun; akut RP'ni %90 ve ciddi akut RP'ni %27 oranında arttırdığı görülmüştür. Bu çalışmalar bize, RT teknikleri ve yan etkiler açısından daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda; akciğer  $V_5$  dozları açısından VMAT tekniği üstün bulunurken,  $V_{10}$ ,  $V_{20}$  ve  $D_{mean}$  açısından 3BKRT tekniği daha iyi bulunmuştur. Masa açısı kullanılarak oluşturulan VMAT planlarının akciğerin yüksek volümüne verilen düşük doz radyasyonun ( $V_5$ ) olumsuz etkisini ortadan kaldırdığı anlaşılmıştır.

McGrath ve ark; evre IA 21 olguluk çalışmalarında, VMAT ve 3BKRT tedavi tekniklerini karşılaştırmışlardır. Tüm akciğer-GTV hacmi oluşturularak  $V_{20}$  değerinin %10'un altında olması istenmekle beraber  $V_5$ ,  $V_{10}$ ,  $V_{12,5}$  ve  $V_{20}$  değerlerinde VMAT tekniğinin daha üstün olduğu görülmüştür. Tüm akciğer hacminde  $D_{mean}$  değeri için çok az farkla 3BKRT lehine üstün bulunmuştur<sup>15</sup>. Bizim çalışmamızda da; tüm akciğer-GTV hacmi için  $V_5$  değeri VMAT tekniğinde daha düşük bulunmuş,  $V_{10}$ ,  $V_{20}$  ve  $D_{mean}$  değerlerinde ise 3BKRT tekniğinin üstünlüğü görülmüştür.

Akciğer kanserli hastalarda dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli organ özofagusdur. Fleckenstein ve ark.nın 41 olguluk çalışmasında YART ve 3BKRT karşılaştırılmış ve özofagusun  $V_{50}$  değeri için YART tekniğinin üstünlüğü gösterilmiştir<sup>16</sup>. Chan ve ark. 24 akciğer kanserli hastada 3BKRT, VMAT ve hibrid-VMAT tekniğini karşılaştırmışlardır<sup>17</sup>. Beş veya 7 alan ile 3BKRT planı, iki kısmi ark şeklinde VMAT planı oluşturulmuştur. Özofagus  $V_{55}$  değerinin en iyi VMAT tekniğinde olduğu görülmüştür. Spinal kordun aldığı maksimum dozda ise teknikler arası bir fark görülmemiştir. Çalışmamızda, özofagusun  $V_{50}$  değerinde en iyi sonucu YART vermiş ve Fleckenstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca özofagus  $V_{50}$ ,  $V_{55}$ ,  $D_{mean}$  değerleri açısından; her üç teknikte sonuçlar kabul edilebilir olmasına

rağmen en kötü sonuç VMAT ile elde edilmiştir. Spinal kord maksimum dozu 3BKRT'e kıyasla VMAT'da daha düşük bulunmuştur.

Zhang ve ark.nın 125 olguluk çalışmasında YART ve VMAT teknikleri karşılaştırılmıştır<sup>8</sup>. Günlük 2 Gy fraksiyon dozu ile 60 Gy RT verilen bu çalışmada kalbin  $V_{20}$ ,  $V_{30}$  ve  $V_{40}$  değerlerinin, VMAT tekniğinde daha düşük olduğu görülmüştür. Zhao ve ark.nın çalışmasında ise kalbin  $V_{40}$  ve  $D_{mean}$  değerleri VMAT tekniğinde,  $V_{60}$  değerinin ise hibrit tedavide üstünlüğü görülmüştür<sup>12</sup>. Çalışmamızda; kalbin  $V_{20}$ ,  $V_{25}$ ,  $V_{30}$  ve  $D_{mean}$  değerlerinin tümü için YART tekniğinin üstünlüğü görülmüştür.

Çalışmamızda kullandığımız iki kısmi ark, bir tam arktan daha fazla MLC kontrol noktası sağlamış ve daha iyi bir modülasyona ulaşabilmiştir. Chan ve ark. VMAT tekniğinde bir tam ark yerine 2 kısmi ark kullanımının plan kalitesi için daha elverişli olduğunu göstermişlerdir<sup>17</sup>. YART tekniğinde ışınların sınırlı sayıda tutulması ve VMAT tekniğinde tam ark yerine kısmi arkların kullanılması ile bu sorunun giderilmesi önerilmiştir. Çalışmamızda, akciğer  $V_5$  değerinin VMAT tekniğinde daha az olması, kullanılan  $15^\circ$ lik masa açısı ile, ışınlanan alana giren karşı akciğer hacminin azaltılarak tüm akciğerin aldığı düşük dozların önemli oranda azaltılmasına bağlanmıştır.

Sonuç olarak; KHDAK'li olgularda sağlam akciğer, kalp, özofagus ve spinal kord gibi kritik organların fonksiyonel olarak korunabilmesi, sağkalımı olumsuz etkileyebilecek yan etkilerin önlenmesi açısından önemlidir. Çalışmamızda; sağlam akciğer ve diğer kritik organların korunması açısından VMAT tekniğinin, diğer tekniklere göre daha iyi dozimetrik sonuçlar verdiği anlaşılmıştır. Bu nedenle; tümör boyutu ve yerleşimine bağlı olarak VMAT tekniğinde, sağlam akciğeri ışınlanan alandan çıkarabilmek için kullandığımız masa rotasyonunun sağladığı düşük akciğer  $V_5$  doz değerinin, RP riskini azaltacağını düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Rengan R, Chetty IJ, Decker R, Langer CJ, O'Meara WP, Movsas B (eds). Lung Cancer. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology, 6th ed. Philadelphia, LWW, 2013; 938-973.
2. Ming X, Feng Y, Liu H, et al. Cardiac exposure in the dynamic conformal arc therapy, intensity-modulated radiotherapy and volumetric modulated arc therapy of lung cancer. PloS one, 2015, 10.12: e0144211.
3. Willner J, Jost A, Baier K, Flentje M. A little to a lot or a lot to a little?. Strahlentherapie und Onkologie 2003;179.8:548-556.

4. Zhao Y, Chen L, Zhang S et al. Predictive factors for acute radiation pneumonitis in postoperative intensity modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy of esophageal cancer. Thoracic cancer 2015;6.1:49-57.
5. Okumus D, Sarihan S, Gozcu S, Sigirli D. The relationship between dosimetric factors, side effects, and survival in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. Medical Dosimetry, 2017, 42.3: 169-176.
6. Christodoulou M, Bayman N, McCloskey P, Rowbottom C, Faivre-Finn C. New radiotherapy approaches in locally advanced non-small cell lung cancer. European journal of cancer 2014;50.3:525-534.
7. Bezjak A, Rumble RB, Rodrigues G et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of lung cancer. Clinical oncology 2012;24.7:508-520.
8. Zhang J, Yu X-L, Zheng G-F, Zhao F. Intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy have distinct clinical advantages in non-small cell lung cancer treatment. Medical Oncology, 2015, 32.4: 94.
9. Jiang X, Li T, Liu Y et al. Planning analysis for locally advanced lung cancer: dosimetric and efficiency comparisons between intensity-modulated radiotherapy (IMRT), single-arc/partial-arc volumetric modulated arc therapy (SA/PA-VMAT). Radiation Oncology, 2011;6.1:140.
10. <https://icru.org>
11. Shi A, Zhu G, Wu H, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with severe acute radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. Radiation oncology, 2010, 5.1: 35
12. Zhao N, Yang R, Wang J, Zhang X, Li J. An IMRT/VMAT technique for nonsmall cell lung cancer. BioMed research international, 2015, 2015.
13. Liao Z X, Komaki R R, Thames H D, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics, 2010, 76.3: 775-781.
14. Zhao Y, Chen L, Zhang S et al. Predictive factors for acute radiation pneumonitis in postoperative intensity modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy of esophageal cancer. Thoracic cancer 2015;6.1:49-57.
15. McGrath S D, Matuszak M M, Yan D, et al. Volumetric modulated arc therapy for delivery of hypofractionated stereotactic lung radiotherapy: A dosimetric and treatment efficiency analysis. Radiotherapy and Oncology, 2010, 95.2: 153-157
16. Fleckenstein J, Eschler A, Kremp K, Kremp S, Rube C. Dose distribution and tumor control probability in out-of-field lymph node stations in intensity modulated radiotherapy (IMRT) vs 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) of non-small-cell lung cancer: an in silico analysis. Radiation Oncology, 2015, 10.1: 178.
17. Chan O S H, Lee M C H, Hung A W M, et al. The superiority of hybrid-volumetric arc therapy (VMAT) technique over double arcs VMAT and 3D-conformal technique in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer—a planning study. Radiotherapy and Oncology, 2011, 101.2: 298-302.

# Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu Sikluslarında Embriyo Transferinin Abdominal Ultrasonografi Kılavuzluğunda veya Ultrasonografi Kullanılmadan Yapılmasının Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Işıl KASAPOĞLU<sup>1</sup>, Furkan ŞEN<sup>1</sup>, Esra ŞEN<sup>2</sup>, Berrin AVCI<sup>2</sup>, Gürkan UNCU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Yardımlı üreme yöntemlerinde ovaryan stimülasyon ve embriyo kültüründeki büyük ilerlemelere rağmen embriyo transfer (ET) tekniklerindeki ilerlemeler sınırlı kalmıştır ve optimal ET tekniği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Retrospektif olarak yürüttüğümüz çalışmamızda ET sırasında abdominal ultrasonografi kullanılınsının, ultrasonografi kullanılmadan klinik dokunma yöntemi ile ET yapılan olguların implantasyon ve klinik gebelik oranlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir. Beşinci günde iyi kalitede tek embriyo transferleri transabdominal ultrasonografi ile (grup 1, n=47) ve klinik dokunma yöntemi ile yapılan (grup 2, n=46) hastaların implantasyon ve klinik gebelik oranları karşılaştırıldı. Sonuçta gruplar arasında implantasyon oranları için anlamlı farklılık izlenmedi (sırası ile grup 1 de %42.6 ve grup 2 de %34.8, p=0.44). Klinik gebelik oranları sırası ile grup 1 de %36.2 ve grup 2 de %26.1 idi (p=0.29). Transfer sonrası transvajinal ultrasonografi ile kontrol edilen hava kabarcığının fundusa olan mesafeleri ve endometrial kalınlıkları karşılaştırıldığında; iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi sırasıyla; p=0.25 ve .p=0.83.

**Anahtar Kelimeler:** Intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu. Embriyo transferi tekniği. Transabdominal ultrasonografi. İmplantasyon. Klinik gebelik.

**Evaluation of The Clinical Outcomes of Embryo Transfer in Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles with Guidance of Abdominal Ultrasonography or without Using Ultrasonography**

## ABSTRACT

Despite the great development in ovarian stimulation and embryo culture in assisted reproductive techniques, progress in embryo transfer (ET) techniques remains limited and there is no consensus for optimal ET technique. In this retrospective study, we aimed to compare the implantation and clinical pregnancy rates for patients with two different transfer methods. Implantation and clinical pregnancy rates of day five, good quality, single transferred embryos were compared for transabdominal ultrasonography guidance (group 1, n = 47) and for clinical touch method (group 2, n = 46). There were no significant difference for implantation rates between the groups (42.6% in group 1 and 34.8% in group 2, respectively, p = 0.44). Also clinical pregnancy rates were not different between groups; 36.2% for group 1 and 26.1% for group 2 (p = 0.29). When the distance between the uterus fundus and air bubbles and endometrial thickness during the embryo transfer controlled by transvaginal ultrasonography after transfer are compared; there were no significant difference between the two groups, respectively p = 0.25 and p= 0.83.

**Key Words:** Intracytoplasmic sperm injection. Embryo transfer technique. Transabdominal ultrasound. İmplantation. Clinical pregnancy.

Geliş Tarihi: 18 Nisan 2018

Kabul Tarihi: 06 Temmuz 2018

Dr. Işıl KASAPOĞLU  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD  
Tel.: 0530 545 58 48  
E-posta: kasapogluisil@hotmail.com

Invitro fertilizasyon siklusları temel olarak 3 klinik basamaktan oluşmaktadır. Bu basamaklar; kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH), oositlerin toplanması ve son olarak da elde edilen embriyonun endometriuma transferidir (ET). Günümüze kadar yardımlı üreme yöntemlerinin (YÜT) iyileştirilmesi amacı ile ilgili yapılmış olan çalışmaların çoğu KOH protokolleri, elde edilen oosit ve embriyolar üzerine yoğunlaşmıştır<sup>1</sup>.

Embriyo transferi ve implantasyon, IVF sikluslarının en önemli basamaklarından. Embriyo transferi sonrası implantasyon süreci günümüzde halen tam olarak aydınlatılmamış kompleks bir süreçtir<sup>2,3</sup>. Yardımla üreme yöntemlerinin kullanıldığı sikluslarda embriyo transferi (ET) sonrası implantasyonun temel belirleyicisi embriyo kalitesi ve endometriumun reseptivitesi olmakla beraber ET tekniği de implantasyonu etkileyebilmektedir<sup>4</sup>. İmplantasyon ile ilgili çalışmaların çoğunda endometrial reseptivite değerlendirilmiş ancak ET teknikleri ile ilgili çalışma sayısı sınırlı kalmıştır<sup>5</sup>. Embriyo tekniklerindeki iyileştirme ile implantasyon ve fertilite tedavi yöntemleri başarı oranları artırılabilir<sup>6</sup>.

Embriyo transferinin amacı embriyoların endometrial kaviteye en uygun lokalizasyona, atravmatik şekilde transfer edilmesidir. Transfer sırasında kataterin uterin fundus veya duvarlara dokundurulması halinde, başarı oranlarını azalttığı gösterilen çalışmalarda, uterin kontraksiyonların tetiklenmesi ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır<sup>7,8</sup>. Ayrıca yine ET başarısının artırılması için kanla temastan kaçınılması, kullanılan transfer katateri tipi, transfer öncesi deneme transferi yapılması, ve transfer sonrası istirahat gibi minör değişiklikler ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır<sup>9-12</sup>.

Embriyo transferi sırasında ultrasonografi ile monitörizasyonu, kataterinin gözlenerek ve takip edilerek ET yapılmasının standart klinik dokunma yöntemine göre başarıyı arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>13</sup>. Ultrason kılavuzluğunda ET yapılacak ise; ultrasonografi transvajinal veya abdominal yol ile kullanılabilir. Transfer sırasında ultrason kullanılması iç kataterin takibine olanak sağlamakta ve endometrial kaviteye istenilen seviyeye, fundusa dokunulmadan transferin yapılmasına olanak sağlamaktadır<sup>14</sup>. Bunun yanında özellikle abdominal ultrason takibi yapılacaksa hastanın mesanesinin dolu olması gerekliliği, asistans gerekliliği, daha zaman alıcı olması gibi dezavantajları da olmasının yanında, klinik sonuçlara katkı sağlamadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>15</sup>. Transfer sırasında ultrasonografi kullanılması ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte; çalışmaların tümünün sonucunda tutarlı bir şekilde klinik sonuçları iyileştirdiğini gösteren veri bulunmamaktadır<sup>16,17</sup>. Çalışmalar arasındaki heterojenite farklı transfer tekniklerinin, çoklu klinisyenler tarafından uygulanmasından kaynaklanıyor olabilir.

Embriyo transferi YÜT tedavilerinin başarısının artırılması için önemli bir basamak iken, ET tekniği ile ilgili literatürde sınırlı sayıda ve farklı klinik sonuçları olan çalışmalar bulunmaktadır. IVF sikluslarının başarısı için önemli bir basamak olan ET aşaması için her klinik kendi protokollerini de gözden geçirmeli, gereken değişiklik ve iyileştirmeleri planlamalıdır. Bu amaçla çalışmamızda, ET sırasında abdominal ultrasonografi kullanılması, ultrasonografi kullanılmadan klinik dokunma yöntemi ile ET yapılan olguların

birincil sonuç olarak; implantasyon ve klinik gebelik oranlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezi'nde Ocak 2017 ve Ocak 2018 tarihleri arasında çeşitli endikasyonlar ile ICSI siklusu uygulanan ve ET yapılan 93 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yürütüldü. Doksanüç hastanın 47'si 1. grupta, yani abdominal ultrasonografi ile ET yapılan, 46'sı ise grup 2'de yani; klinik dokunma yöntemi ile ET yapılan hastalardan oluşmaktadır.

Dahil edilme kriterleri; 18-40 yaşları arasında, BMI < 35 kg/m<sup>2</sup> olan, saptanan uterin patoloji olmayan, transfer gününde (5. gün) iyi kalitede 18 tek ET yapılan, taze sikluslarda, kolay embriyo transferi yapılan hastalar (servikal manipülasyon veya katater kılavuz kullanım gerekliliği olmayan) dahil edilmiştir. Dışlanma kriterleri olarak, BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>, donmuş ET siklusları, tanı konmuş uterin patolojisi olan, zor ET (transfer sırasında tenekulum veya katater kılavuzu kullanılması gerekliliği) olarak kayıt edilen olgulardır.

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon siklusları, tüm hastalar için over rezervlerine göre değerlendirilerek, 150-450 IU arasındaki dozlarda rekombinant gonadotropin kullanılarak antagonist protokoller şeklinde uygulandı. Stimülasyonun beşinci günde başlanmak üzere hastalar sık aralıklarla, serum estradiol, progesteron düzeyleri ve seri transvajinal ultrasonografik ölçümler ile takip edildi. Transvajinal ultrasonografide dominant follikül 14 mm boyutuna ulaştığında, antagonist olarak subkutan Cetrotrel 0.25/gün (Cetrotide; Merck Serono) uygulanmıştır (esnek antagonist protokol). Ultrasonografik ölçümlerde ortalama 18 mm'ye ulaşan en az iki follikül ya da 17 mm'ye ulaşan en az 3 follikül belirlendiğinde, 250 mikrogram subkutan rekombinant koriogonadotropin alfa (rhCG) (Ovitrelle; Merck Serono) kullanılarak oosit matürasyonu tetiklendi. hCG uygulanma günü serum progesteron düzeyi 1.5 ng/ml'nin üzerinde olması halinde donmuş embriyo transferi yapılması için embriyoların dondurulması önerildi. Oosit toplama işlemi (OPU) transvajinal ultrasonografi eşliğinde rhCG uygulamasından 34-36 saat sonra genel anestezi altında gerçekleştirildi.

Tüm oositlere intrastoplazmik sperm injeksiyon (ICSI) işlemi uygulandı. Embriyo transferleri 5. günde iyi kalite embriyolar ile, yumuşak katater kullanılarak, standart miktarda kültür medyumunu kullanılarak gerçekleştirildi.

Tüm hastaların transferleri Cook katater kullanılarak, tek klinisyen tarafından yapılmıştır. Embriyo transferi için hazırlık aşaması tüm hastalar için aynı şekilde yürütülmüştür. Hastalar litotomi pozisyonu altında spekulum ile serviks görüntüledikten sonra, servikal mukus ve sekresyonlar serum fizyolojik ile temizlene-

## Embriyo Transferi Tekniklerinin Karşılaştırılması

rek transfere hazırlanmıştır. Abdominal ultrasonografi kılavuzluğunda transfer yapılan hastaların mesanesi dolu olacak şekilde, dış kataterin yerleştirilmesi ve pozisyon verilmesi gerçekleştirilmiştir. Takiben iç kataterin yerleşim yeri olarak fundustan yaklaşık 1 cm mesafe kalacak şekilde tercih edildi. Ultrason kılavuzluğu hemşire yardımı ile yapıldı.

Klinik dokunma yöntemi uygulanan hastalarda ise mesanenin doluluk şartı aranmadan, ultrasonografi takibi yapılmadan, dış katater servikal internal ostian geçirildikten sonra, iç katater yavaşça ilerletilerek nazikçe fundusa dokunulduktan sonra 0.5-1 cm geri çekilerek ET işlemi gerçekleştirilmiştir. Transfer sonrası iç ve dış katater nazikçe geri çekildi. Transfer sonrası iç kataterin; retansiyon, kan ve mukus bulaşı açısından embriyolog tarafından kontrolü yapıldı. Tüm hastalarda ET sonrası transvajinal ultrasonografi ile hava kabarcıklarının yeri gözlenerek, hava kabarcığının fundusa uzaklıkları ölçüldü. Tüm hastalar transfer sonrası 1 saat istirahat ettirildi.

Luteal faz desteği için, OPU günü başlanmak üzere vaginal progesteron 2x1 (Crinone Jel %8; Merck Serrono, İsviçre) kullanıldı. Embriyo transferinden 12 gün sonrasında serum  $\beta$ -hCG tayini yapıldı. Luteal destek  $\beta$ -hCG negatif olan hastalarda kesilirken, pozitif saptanan hastalarda 8. gebelik haftasına kadar devam edildi. İmplantasyon tanısı ultrasonografide gestasyonel kese belirlenmesi ile konulurken, klinik gebelik tanısı gestasyonel kese içerisinde fetal pol ve kardiyak aktivitenin belirlenmesi ile konuldu.

Birincil sonuç olarak iki ET yöntem grubu arasında (grup 1 ve grup 2) implantasyon ve klinik gebelik oranlarının karşılaştırılması değerlendirilmiştir. İkincil sonuçlar olarak ise ET sonrası gözlenen hava kabarcığının fundusa olan mesafeleri değerlendirilmiştir.

### İstatistik Analiz

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren veri için gruplar arası karşılaştırmasında bağımsız t-test kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, minimum, maksimum olarak belirtildi. Normal dağılım göstermeyen veri için gruplar arası karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum, maksimum olarak belirtildi. IVF endikasyonu, uygulanan stimülasyon protokolünün dağılımı ve başarısı ki-kare test ile gösterildi. Anlamlılık düzeyi  $p \leq 0.05$  olarak belirlendi. Verinin istatistiksel analizi SPSS v 23.0 istatistik paket programında yapıldı.

### Bulgular

Grup 1 ve grup 2'nin klinik ve laboratuvar karakteristikleri tablo I de verilmiştir. Ortalama hasta yaşları,

BMI ve serum AMH düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklı değildi (sırasıyla;  $p=0,903$ ,  $p=0,67$ ,  $p=0,28$ ). Toplanan oosit, matür oosit ve fertilizasyon oranlarında gruplar arasında istatistiki farklılık gözlenmedi. (sırasıyla;  $p=0,64$ ,  $p=0,4$  ve  $p=0,84$ ) (Tablo I). Hcg uygulanma günü bakılan serum estradiol ve progesteron düzeyleri gruplar arasında benzerdi (sırasıyla  $p=0,79$  ve  $p=0,06$ ) (Tablo I).

**Tablo I.** Klinik ve laboratuvar karakteristikleri

	Abdominal US (n=47)	Klinik Dokunma (n=46)	p
Yaş (yıl)	32 (25-39)	33 (22-39)	0,903
BMI	24,2 (17-34)	24 (19-36)	0,67
Serum AMH	1,25 (0,01-5,2)	1,69 (0,01-8,46)	0,28
hCG günü serum E2	373(99-752)	394,5(110-891)	0,79
hCG günü serum P	0,6 (0,2-1,1)	0,4 (0,1-1,3)	0,06
Toplanan oosit	9,5 (1-19)	10,5 (1-34)	0,64
Matür oosit	6 (1-16)	8 (1-30)	0,4
Fertilizasyon oranı	0,75 (0,5-0,88)	0,73 (0,63-0,93)	0,84

Hastaların tedavi endikasyonları tablo II de gösterilmiştir. Transfer edilen embriyo sayıları her iki grupta anlamlı farklı değildi (her hastaya tek ET uygulandığı için). Sırasıyla implantasyon ve klinik gebelik oranları değerlendirildiğinde, gruplar arasında implantasyon ve klinik gebelik oranları için anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,44$ ,  $p=0,29$ ). İmplantasyon oranları grup 1 de %42.6, grup 2 de %34.8 iken, klinik gebelik oranları sırası ile grup 1 de %36.2 grup 2 de %26.1 idi (Tablo III).

**Tablo II.** Hastaların tedavi endikasyonları

	Abdominal US (n=47)	Klinik Dokunma (n=46)	Toplam (n=93)
Açıklanamayan	6 (%12.7)	6 (%13)	12(%12.9)
Tubal faktör	1(%2.1)	1 (%2.17)	2(%2.15)
Anovulasyon	2(%4.2)	1(%2.17)	3(%3.2)
Erkek faktör	12(%25.5)	15(%32.6)	27(%29.03)
Düşük over rezervi	20(%42.5)	19(%41.3)	39(%41.9)
Endometriozis	6(%12.7)	4(%8.6)	10(%10.7)

**Tablo III.** İmplantasyon ve klinik gebelik oranları

	Abdominal US (n=47)	Klinik Dokunma (n=46)	p
İmplantasyon	20 (%42.6)	16 (%34.8)	0,44
Klinik gebelik	17 (%36.2)	12 (%26.1)	0,29



Transfer sonrası transvajinal ultrasonografi ile kontrol edilen hava kabarcığının fundusa olan mesafeleri karşılaştırıldığında; iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi grup 1 ve 2 de sırasıyla;  $13,4 \pm 4,23$  ve  $14,4 \pm 3,91$  ( $p=0,25$ ) (tablo IV). Transfer sırasında değerlendirilen endometrial kalınlık ölçümleri de gruplar arasında farklılık göstermedi ( $p=0,83$ ) (Tablo IV).

**Tablo IV.** Transfer sonrası hava kabarcığının fundusa olan mesafesi, transfer sırasında endometrial kalınlık

	Abdominal US	Klinik Dokunma	p
Hava kabarcığının fundusa mesafesi(mm)	$13,4 \pm 4,23$	$14,4 \pm 3,91$	0,25
Transfer günü endometrial kalınlık	$10,3 \pm 1,59$	$10,37 \pm 1,74$	0,83

Doksanüç hastada tek gelişen ektopik gebelik grup1 (abdominal ultrasonografi ile transfer yapılan) de gözlendi.

## Tartışma

Bu çalışmanın sonucunda; transfer sonrasında kolay olarak değerlendirilen embriyo transferlerinin abdominal ultrasonografi veya klinik dokunma yöntemi ile gerçekleştirildiğinde implantasyon ve klinik gebelik sonuçlarının anlamlı farklılık göstermediği gözlenmiştir. Çalışmada implantasyonun embriyo kalitesinden bağımsız olarak değerlendirilebilmesi için, iyi kalite embriyosu transfer edilen ve uterin patolojisi saptanmayan hastalar değerlendirildi.

Embriyo transferi ve sonrasında gerçekleşen implantasyon, IVF/ICSI tedavi sikluslarında başarıyı kısıtlayıcı en önemli basamaklardan birisidir ve transfer başarısının artırılabilmesi için, transfere ait; katater tipi, kataterin kanla teması, deneme transferi yapılması, transfer sonrası istirahat gibi birçok özellik ile ilgili çalışmalar yapılmıştır<sup>9-12</sup>. Tüm bu özellikler, bakıldığında ET işleminin atravmatik olma derecesi ile ilgilidir. Tedavi başarısını belirleyen, temel olarak iyi kalitede embriyonun uygun şekilde reseptif endometriuma transferidir. Bu nedenle transfer sırasında ultrason rehberliğinin kullanılmasının amacı; transfer kataterinin endometrial kaviteye uterin duvarlara dokunulmadan, kontraksiyon ve kanama gibi olumsuz faktörlerden uzaklaşarak, embriyonun doğru pozisyona yerleştirilmesi hedeflenmektedir<sup>7,19</sup>.

Bu amaçla ET sırasında US kullanımının hedefleri; kataterin gözlenerek, minimal travma ile endometrial kavitede uygun lokalizasyona ilerletilmesi, embriyo ejsksiyonunun gözlenmesi ve kataterin geri çekilmesi

sırasında embriyoların kaviteye verilmiş olduğunun gözlenmesidir. Ultrasonografi rehberliği için transabdominal veya transvajinal ultrasonografi kullanılabilir. Standart klinik dokunma yöntemi de uzun yıllar kullanılmış, klinisyenin deneyimiyle geliştirilmiş ve birçok klinisyen tarafından kullanılan bir transfer yöntemidir. Literatürde mevcut olan ET'nin ultrasonografi eşliğinde yapılması ve klinik dokunma yöntemi ile yapılmasını karşılaştıran çalışmaların heterojen sonuçlarının olması; taze ve donmuş embriyo transfer sikluslarının, donör oositlerin kullanılması, aynı hastanın birden fazla siklusunun dahil edilmesi gibi faktörlerden kaynaklanıyor olabilir.

Transfer sırasında ultrasonografi kullanımının klinik sonuçlar açısından yararı gösterilen çalışmalarda, ultrasonografinin kataterin takibi sırasında kolaylık sağladığı ve işlemin atravmatik (kan bulaşı olmaksızın) olarak yapıldığı vurgulanmaktadır<sup>13</sup>. Bizim çalışmamızda özellikle her iki grupta da zor transferi olan hastaların değerlendirilmemiş olması, klinik dokunma ve abdominal ultrasonografi kullanılan ET'leri arasında implantasyon ve klinik gebelik sonuçlarında anlamlı fark olmamasını açıklayabilir.

Transfer sırasında uterin kontraksiyonların değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Fanchin ve arkadaşlarının prospektif olarak ET sırasında uterus kontraktilesini değerlendirdikleri çalışmalarında; uterus kontraksiyonlarının serum progesteron seviyeleri ile ters ilişkili olduğu ve kontraksiyonların fazla izlendiği grupta klinik başarı oranlarının düştüğü gözlenmiştir<sup>7</sup>. Klinik dokunma yöntemi ile yapılan transferlerde iç katater nazikçe fundusa dokundurduğunda uterin kontraksiyonları nasıl etkilediğine dair kontrollü bir veri bulunmamaktadır.

Literatürde mevcut çalışmalar endometrial kalınlığın transfer gününde 7 mm den ince olduğu taktirde gebelik oranlarının düştüğünü ve ince endometriuma sahip hastalarda implantasyonun olumsuz etkilenebileceği bildirilmektedir<sup>20</sup>. Çalışmamızda endometrial kalınlığı ve sekretuar faz özelliklerini etkileyen önemli faktörlerden, serum estradiol ve progesteron düzeyleri iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi. Yine transfer günü değerlendirilen endometrial kalınlık ölçümleri iki grup arasında benzerdi.

Transfer işlemi sırasında embriyoların kavite içerisine bırakıldığı lokalizasyonun fundusa olan uzaklığı, embriyolar görülemeyeceği için gözlenen hava kabarcığı kullanılarak değerlendirildiğinde, klinik sonuçları etkilediğine dair veri bulunmaktadır. Embriyo transferleri sırasında ultrasonografi kullanılmasının bir avantajı da yerleştirilen kataterin fundusa olan mesafesinin gözlenebilmesidir. Embriyonun yerleştirilme yeri ve fundus arasındaki mesafenin değerlendirildiği çalışmaların meta-analiz sonuçları 20 mm'lik mesafenin, 10 mm'lik mesafeye göre daha başarılı sonuçlar elde edildiği yönündedir<sup>21</sup>. Fundusa çok yakın yapılan transferlerin klinik gebelik oranlarını azaltırken, ekto-

## Embriyo Transferi Tekniklerinin Karşılaştırılması

pik gebelik oranlarını arttırdığı da gösterilmiştir<sup>22,23</sup>. Bu açıdan da ultrasonografi eşliğinde yapılan transferlerde uterin kavitenin ve katater ucunun lokalizasyonundan emin olunarak gözlenmesinin embriyonun uygun mesafeye transferini sağlayabileceği vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda iki grup arasında transferden hemen sonra transvajinal ultrasonografi yapılarak gözlenen hava kabarcığı ile fundus arasındaki mesafe ölçümlerinde anlamlı olarak fark bulunmadı. Bizim sonuçlarımız ile benzer şekilde, yakın zamanda 409 ET siklusunda transfer sonrası hava kabarcığının uterin fundusa olan mesafesi değerlendirilerek yürütülen bir çalışmada, implantasyon ile sonuçlanan transferlerde ölçülen mesafe, gebelik elde edilemeyen sikluslar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır<sup>24</sup>. Bu noktada ET sonrası embriyonun lokalizasyonun belirteci olarak kullanılan hava kabarcıklarının yer değiştirip değiştirmediği sorusu gündeme gelmektedir. Bu konu ile ilgili literatürde kesin kanaata varılmış değildir. Embriyoların 81% oranında<sup>25</sup> bırakıldıkları lokalizasyona implante olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra, birçok hastada transferin hemen ardından hızla yer değiştirerek sadece 11% gibi düşük bir oranda yer değiştirmediğini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır<sup>26</sup>. Bizim çalışma popülasyonumuzda tek ektopik gebelik olan hastanın ultrasonografi eşliğinde transferi yapılan bir hastada gözlenmesi de bu veriyi desteklemektedir. Ancak embriyo lokalizasyonu belirleyecek daha iyi bir belirteç olmadığı için günümüzde birçok çalışmada hava kabarcığı görünümü değerlendirilmektedir. Her iki grup arasında fundusa olan mesafeler arasında fark bulunmaması klinik dokunma yöntemiyle de embriyoların, ultrason altında transfer edildiği noktaya bırakabileceğini göstermektedir. Ancak bu konu ile kesin kanaate varmak için konu ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüzde klinik dokunma yöntemi ile transfer halen birçok deneyimli klinisyen tarafından tercih edilmektedir. Bu yöntemde iç kataterin yerleştirilmesi sırasında transfer noktasının belirlenmesi için kaçınılmaz olarak hafifçe de olsa fundusa dokunulma gerekliliği, uterin kontraksiyonları tetikleyebileceği için fundusa dokunulması yöntemin dezavantajı olarak vurgulanmaktadır<sup>7</sup>. Yine kataterin ucunun takip edilememesi ve hissedilmeden katater ucunun fundusa dayanarak tubal ostiumlara doğru yönelebileceği de gösterilmiştir<sup>27</sup>. Klinik dokunma yöntemi ile yapılan transferlerin klinisyenler arası farklılık da doğurabileceği için objektif değerlendirmesi yapılamayabilir ve farklı klinik sonuçları yansıtabilir. Ultrason kullanımının klinik dokunma yöntemine klinik başarı oranları açısından üstünlüğünün olmadığını gösteren çalışmalar, klinisyenler arası heterojenite ile açıklanabilir<sup>28</sup>. Bizim çalışmamızda uygulanan tüm transferlerin tek klinisyen tarafından yapılmış olması daha homojen bir değerlendirmeye olanak tanımaktadır.

Embriyo transferi sırasında ultrasonografi rehberliğinden faydalanılması ile ilgili yapılan çalışmaların farklı sonuçları bildirilmiştir. Coroleu ve arkadaşları ultrasonografi kullanımının, klinik dokunma yöntemi ile karşılaştırıldığında gebelik oranlarını arttırdığını öne sürmüşlerdir<sup>29</sup>. Bunun yanında US kullanılmasının klinik gebelik sonuçları açısından ek fayda sağlamadığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur<sup>30,31</sup>. Transferin atravmatik olmasının başarı oranlarını arttırdığı bilinmektedir. Ancak yapılmış olan çalışmaların heterojenitesi ve özellikle zor transferler, iç kataterin ucunda kan bulaşı gözlenmesi gibi durumların sonuçları ile ilgili güvenilir veri bulunmamaktadır. Yakın zamanlı Cochrane verilerine bakıldığında ise; ultrasonografi kılavuzluğu kullanılan popülasyonda klinik dokunma yöntemine göre devam eden gebelik oranları ve canlı doğum oranları sonuçlarını olumlu etkilediği vurgulanmaktadır<sup>32</sup>. Ancak çalışmaların metodolojik heterojenitesi, sonuçların hep beraber yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.

Transfer sırasında ultrasonografi kullanımının dezavantajları; ek asistans gerekliliği ve transabdominal prob kullanılacak ise hastanın mesanesinin dolu olması gerekliliğidir. Transfer sırasında dolu mesane ile transfer yapılmasının işlemin konforunu değerlendiren bir çalışmada, mesane doluluğunun işlem konforunu olumsuz etkilediği vurgulanmıştır<sup>33</sup>. Yine özellikle cilt altı yağ dokusu kalın olan ve obez hastalarda abdominal ultrasonografi kılavuzluğu efektif olarak fayda sağlamayabilir<sup>34</sup>. Ayrıca abdominal ultrasonografi kullanımını için hastanın mesanesinin dolu olması, anteverter uterusu olan hastalarda uteroservikal açının düzleşmesinde katkı sağlayarak transfer sırasında kolaylık sağladığı gibi, retrovert uterusu olan hastalarda endometrial kavitenin gözlenmesini uterus probdan uzaklaştıracağı için daha da zor hale getirebilir. Şimdiye kadar transfer sırasında ultrasonografi kullanımının dezavantajları, ek zaman, ekipman ve personel gerekliliği gibi konularla ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmanın retrospektif olması limitasyonları arasındadır. Ayrıca kolay transfer yapılan hastaların karşılaştırılmış olması, zor transfer olarak değerlendirilen, servikal manipülasyon gerekliliği olan ve kataterde kan bulaşı gözlenen hastalarda değişkenlerin hesap edilememesi bu hastalarda özellikle transfer tekniği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda kolay ET olarak değerlendirilen ET sırasında US kullanılan ve klinik dokunma yöntemi ile transferi yapılan hastaların implantasyon ve klinik gebelik sonuçları arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır. Ultrasonografi eşliğinde transfer yapılması bazı alt grup hastalarda özellikle fayda sağlayabilir. İstatistiki tip II (beta) hatalardan kaçınmak için daha geniş vaka serilerinde prospektif olarak çalışılması gerekmektedir.

---

**Kaynaklar**

1. Blake DA, Farquhar CM, Johnson N, Proctor M. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002118.
2. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011; 96: 522–9.
3. Polanski LT, Barbosa MA, Martins WP, et al. Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: a systematic review of literature. *Hum Reprod* 2014; 29: 65–75.
4. Phillips JA, Martins WP, Nastri CO, Raine-Fenning NJ. Difficult embryo transfers or blood on catheter and assisted reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 168: 121–8.
5. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update* 2006;12:731–46.
6. Teixeira DM, Dassuncao LA, Vieira CV, et al. Ultrasound guidance during embryo transfer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:139–48.
7. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after invitro fertilization. *Hum Reprod* 1998;13:1968–74.
8. Mansour R, Aboulghar M. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod* 2002;17:1149–53.
9. Alvero R, Hearn-Stokes RM, Catherino WH, Leondires MP, Segars JH. The presence of blood in the transfer catheter negatively influences outcome at embryo transfer. *Hum Reprod* 2003; 18: 1848–52.
10. Van Weering HG, Schats R, McDonnell J, Vink JM, Vermeiden JP, Hompes PG. The impact of the embryo transfer catheter on the pregnancy rate in IVF. *Hum Reprod* 2002; 17: 666–70.
11. Knutzen V, Stratton CJ, Sher G, McNamee PI, Huang TT, Soto-Albors C. Mock embryo transfer in early luteal phase, the cycle before in vitro fertilization and embryo transfer: a descriptive study. *Fertil Steril* 1992; 57: 156–62.
12. Li B, Zhou H, Li W. Bed rest after embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155: 125–8.
13. Brown J, Buckingham K, Abou-Setta AM, Buckett W. Ultrasound versus ‘clinical touch’ for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006107.
14. Lorusso F, Depalo R, Bettocchi S, Vacca M, Vimercati A, Selvaggi L. Outcome of in vitro fertilization after transabdominal ultrasound-assisted embryo transfer with a full or empty bladder. *Fertil Steril* 2005; 84: 1046–8.
15. De Camargo Martins AM, Baruffi RL, Mauri AL, et al. Ultrasound guidance is not necessary during easy embryo transfers. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21: 421–5.
16. Woolcott R, Stanger J. Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guided embryo transfer. *Hum Reprod* 1997;12:963–6.
17. Kan A, Abadalla H, Gafar A. Embryo transfer: Ultrasound-guided versus clinical touch. *Hum Reprod* 1999;14:1259–61.
18. Racowsky C, Vernon M, Mayer J, et al. Standardization of grading embryo morphology. *J Assist Reprod Genet* 2010;27: 437–9.
19. Lesny, P., Killick, S.R., Tetlow, R.L., Robinson, J. and Maguiness, S.D. Embryo transfer can we learn anything new from the observation of junctional zone contractions? *Hum. Reprod.* 1998; 13, 1540-6.
20. J. F. Smith, T. J. Walsh, A. W. Shindel et al., “Sexual, marital, and social impact of a man’s perceived infertility diagnosis,” *The Journal of Sexual Medicine*, 2009; 6: 2505–15.
21. Abou-Setta AM. What is the best site for embryo deposition? A systematic review and meta-analysis using direct and adjusted indirect comparisons. *Reprod Biomed Online* 2007;14:611–9.
22. Pope CD, Cook EK, Arny M, Novak A, Grow DR. Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril* 2004;81:51-8
23. Nazari A, Askari HA, Check JH, O’Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993;60:919-21.
24. Kovacs P, Sajgo A, Rarosi F, Kaali SG. Does it really matter how far from the fundus embryos are transferred? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012, 162: 62-6.
25. Baba K, Ishihara O, Hayashi N, Saitoh M, Taya J, Kinoshita K. Where does the embryo implant after embryo transfer in humans. *Fertil Steril* 2000;73:123–5.
26. Confino E, Zhang J, Risquez F. Air bubble migration is a random event post embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:223–6.
27. Woolcott R, Stanger J. Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guided embryo transfer, *Hum Reprod* 1997;12(5):963-6.
28. Anice Maria Vieira de Camargo Martins, Ricardo L. R. Baruffi, Ana L. Mauri, et al. Ultrasound Guidance Is Not Necessary During Easy Embryo Transfers. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2004; 21(12): 421–5.
29. Coroleu, B., Barri, P.N., Carreras, O., Martinez, F., et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod* 2002; 17, 341-6.
30. Al-Shawaf T, Dave R, Harper J, Linehan D, Riley P, Craft I: Transfer of embryos into the uterus: how much do technical factors affect pregnancy rates? *J Assist Reprod Genet* 1993;10:31– 6.
31. Woolcott R, Stanger J: Ultrasound tracking of the movement of embryo-associated air bubbles on standing after transfer. *Hum Reprod* 1998;13:2107–9.
32. Brown J, Buckingham K, Abou-Setta AM, Buckett W. Ultrasound versus ‘clinical touch’ for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016.
33. Bodri D, Colodr\_on M, García D, Obradors A, Vernaeve V, Coll O. Transvaginal versus transabdominal ultrasound guidance for embryo transfer in donor oocyte recipients: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2011;95:2263–8.
34. Paladini D. Sonography in obese and overweight pregnant women: clinical, medicolegal and technical issues. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:720–9.

## Malign Glial Tümörlerde Farklı Radyoterapi Teknikleri İle Saçlı Deri ve Riskli Organların Dozimetrik Karşılaştırılması \*

Oğuz AYDIN, Süreyya SARIHAN, Duygu BOLAT, Habibe ALTAŞ,  
Sema GÖZCÜ TUNÇ, Zenciye KIRAY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, BURSA.

### ÖZET

Volümetrik ark (t-VMAT) tekniği ile radyoterapi (RT) uygulanan malign glial tümürlü hastalarda mevcut tedavi planına karşın 1 ark VMAT ve statik 5 alan yoğunluk ayarlı RT tekniği dozimetrik olarak karşılaştırıldı. Çalışmaya en az 50 Gy RT alan 18 malign glial tümürlü olgu dahil edildi. Saçlı deri ortalama, 1 ve 9 cc dozları için 16, 30 ve 24 Gray eşik değerleri kullanıldı. Yöntemler arasında planlama tedavi volümü ve riskli organ dozları açısından anlamlı fark bulunamadı. Planlamanın hangi yöntem ile yapıldığı önemli olmaksızın saçlı derinin planlamaya dahil edilmesiyle birlikte saçlı deri dozlarının anlamlı azaldığı görüldü ( $p < 0.05$ ). Oniki aylık izlem süresi içinde akut dönemde saç kaybı yaşamalarına rağmen hiçbir olguda kalıcı saç kaybı görülmedi. Bu çalışma ile saçlı derinin tedavi planına dahil edilmesinin hedef volüm dozları açısından olumsuz etkisi olmadığı gibi hastalarımızın kalıcı saç dökülmesinin yaratacağı kozmetik ve psikososyal yan etkilerden korunabileceği ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Malign glial tümör. Radyoterapi tekniği. Saçlı deri. Saç koruyucu tedavi. Dozimetri.

### Dosimetric Comparison of Scalp and Organs At Risk With Different Radiotherapy Techniques in Malign Glial Tumors

### ABSTRACT

In malign glial tumors treated with radiotherapy (RT); despite the current treatment plan with volumetric arc (t-VMAT) technique, 1 arc VMAT and static 5 field intensity modulated RT technique were compared dosimetrically. Sixteen malign glial tumors treated with at least 50 Gy RT were included. Sixteen, 30 and 24 Gray thresholds doses were used for mean, 1 and 9 cc scalp volumes. There was no statistically significant difference between methods in terms of planning treatment volume and risky organ doses. Significant reductions in scalp doses were observed ( $p < 0.05$ ) with the inclusion of scalp regardless of the planning methods. Despite the hair loss in acute period, there was no permanent hair loss in any case in 12-month follow-up. It has been shown by this study, the inclusion of scalp into the treatment plan does not have a negative effect on the target volume doses, and our patients may be protected from cosmetic and psychosocial side effects caused by permanent hair loss.

**Key Words:** Malign glial tumor. Radiotherapy techniques. Scalp. Hair-sparing treatment. Dosimetry.

Malign glial tümörler erişkinlerde en yaygın görülen beyin tümörleridir<sup>1</sup>. Histopatolojik olarak düşük gradlı (G1-2) ve yüksek gradlı (G3-4) olarak sınıflanırlar. Grad 3; anaplastik astrositom (AA), anaplastik oligodendrogliom (AOD), anaplastik oligoastrostimu (AOA) ve Grad 4 glioblastoma (GBM) içermektedir.

Malign glial tümörlerin prognozu grad ve histopatolojik sınıflamaya bağlı olup tedavide cerrahi rezeksiyon, postoperatif radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) kullanılmaktadır.

Randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre malign glial tümürlü olgularda RT'ye eşzamanlı ve adjuvan temozolomid KT'si eklenmesi ile sağkalımın arttığı gösterilmiştir<sup>2</sup>. Bu hastalarda sağkalım uzadıkça tedavi ile ilişkili uzun dönem yan etkilerini en aza indireyecek ve terapötik oranı artıracak çalışmalara gereksinim doğmuştur. Radyoterapi ile tedavide riskli organlarda en fazla koruma sağlanırken tümöre istenilen dozu vermek, lokal kontrolün, sağkalımın ve aynı zamanda hastanın yaşam kalitesinin artırılması hedeflenir. Üç boyutlu konformal RT (3B-KRT), yoğunluk ayarlı RT (YART) ve volümetrik ark RT (VMAT) gibi yeni teknolojik tedavi yöntemlerinin kullanılması

Geliş Tarihi: 6 Haziran 2018  
Kabul Tarihi: 09 Temmuz 2018

\* 16. Ulusal Medikal Fizik Kongresi'nde (28-30 Ekim 2017, Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Yüksek Lisans Öğrencisi Oğuz AYDIN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
Tel.: 0544 202 03 89  
E-posta: aoguz246@gmail.com

ile hedefte istenilen dozun daha doğru verilmesi, tümör komşuluğundaki kritik organların daha iyi korunması ve yan etkilerin azaltılması mümkün olmuştur<sup>3</sup>.

Tedavinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkisinin hipokampal yapıların korunması ile azaltılabileceği gösterilmiştir<sup>4</sup>. İstenmeyen bir diğer yan etki de saç kaybı olup hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Kalıcı saç kaybı tek fraksiyonda (fx) 2 Gy ile bile görülebilmektedir. Folikül dozu 25 Gy ile  $\geq$  G3-4 saç kaybı  $<$  %20 olup olguların %50'sinde kalıcı saç kaybı için eşik doz 43 Gy ve ortalama eşik doz 16-18 Gy olarak bildirilmiştir<sup>5,6</sup>. Saçlı derinin korunması amacıyla 3B-KRT'e kıyasla, YART, helikal tomoterapi (HT) ve VMAT gibi RT yöntemlerinin kullanılması ile bu sorunun üstesinden gelinebileceği bildirilmektedir<sup>7-12</sup>.

Bu çalışma ile, VMAT tekniği ile tedavi edilen malign glial tümürlü olgularımızın mevcut tedavi planının sanal olarak oluşturulmuş iki farklı RT tekniği ile dozimetrik olarak karşılaştırılması ve saçlı derinin planlamaya dahil edilmesi durumunda kalıcı saç kaybı yan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2014-2017 arasında en az 50,4 Gy RT ve KRT ile tedavi edilmiş 18 malign glial tümürlü olgu incelendi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi, Etik Kurulu'ndan 6 Mart 2018 tarihli ve 2018-5/21 nolu karar ile izin alındı. Hastaların klinik ve dozimetrik özellikleri dosyalardan elde edildi (Tablo I). Ortanca yaş 51 yıl (32-67 yıl) ve erkek/kadın oranı 7/11 idi. Histopatolojik derecelendirme, G2 (n=7), G3 (n=4) ve G4 (n=7) olgu olarak sıralanıyordu. Toksikite, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 ile değerlendirildi<sup>13</sup>.

### Tedavi Planlaması

Hastaların tedavi için kullanılacak olan 3 mm kesit aralıklı görüntüleri "Siemens Somatom Emotion Duo" Bilgisayarlı Tomografi (BT) cihazı ile elde edildi. Elde edilen görüntüler Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemine aktarıldı. Aktarılan kesit görüntüleri üzerinde hedef volüm konturlamaları manyetik rezonans görüntüleme baz alınarak, görünür tümör volümü (GTV), klinik tümör volümü (CTV) ve planlama tümör volümü (PTV) oluşturuldu. Ayrıca, RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) rehberi dikkate alınarak kritik organlar işaretlendi ve hipokampus için 5 mm, diğerleri için 3 mm sınır ile planlama riskli organ volümleri (PRV) oluşturuldu<sup>14</sup>. Saçlı deri volümü

ciltten 5 mm derinlikte olacak şekilde oluşturuldu<sup>7</sup>. Planlamada ICRU83 referans alındı<sup>15</sup>. Hastalar, riskli organ tolerans dozları aşılmayacak ve olabildiğince koruyacak şekilde ve hedef volümünün en az %95'inin reçete edilen dozun en az %95'ini alacak şekilde VMAT tekniği ile hazırlanmış planlar kullanılarak 6 MV foton enerjisi ile ortalama 57 Gy (50.4-60.9 Gy) RT aldı. Planlama tedavi volümü, homojenite indeksi (HI), konformite indeksi (CI), monitör ünitesi (MU) ve riskli organ dozları elde edildi. Ayrıca sanal olarak aynı hedef volümler kullanılarak 1 ark VMAT (s-VMAT) ve yoğunluk ayarlı RT (YART) planları oluşturuldu ve dozimetrik olarak karşılaştırıldı. Orijinal tedavi planı ve oluşturulmuş 2 farklı planda saçlı deri dahil edilmişti. Ayrıca her 3 teknik için saçlı deri dahil edilmemiş planlar da oluşturularak karşılaştırıldı.

**Tablo I.** Hastaların klinik ve dozimetrik özellikleri

Hasta No	YAŞ (yıl)	CİNSİYET	GRADE/HİSTOPA TOLOJİ	YERLEŞİM	RT Dozu (Gray)	Fraksiyon sayısı
1	42	Erkek	G4-GBM	Sağ Parietal	60,9	29
2	32	Erkek	G3-AA	Sol Temporal	57,6	32
3	58	Kadın	G4-GBM	Sağ Frontotemporal	57	30
4	52	Kadın	G3-AOD	Sağ Parietal	60	30
5	47	Kadın	G4-GBM	Sol Oksiparietal	60,9	29
6	58	Kadın	G4-GBM	Sol Temporoparietal	60,9	29
7	40	Kadın	G3-PXA	Sol Frontal	60	30
8	47	Erkek	G4-GBM	Sol Temporal	60	30
9	47	Kadın	G4-GBM	Sağ Temporoparietal	60	30
10	51	Erkek	G2-OD	Sol Frontal	54	27
11	59	Erkek	G3-OD	Sağ Parietal	54	30
12	46	Kadın	G2-AA	Sol Lateral Ventrikül içi	50,4	28
13	56	Erkek	G2-OD	Sol Frontal	54	30
14	54	Kadın	G2-AA	Sağ Frontal	57	30
15	57	Kadın	G4-GBM	Sol Lateral	56	28
16	59	Kadın	G2-OD	Sağ Frontal	50,4	28
17	67	Kadın	G2-OD	Sağ Frontal (karşıya geçen)	50,4	28
18	43	Erkek	G2-OD	Bifrontal	50,4	28

GBM: Glioblastoma, AA: Anaplastik astrositom, AOD: Anaplastik Oligodendrogliom, OD: Oligodendrogliom, PXA: Anaplastik Pleomorfik Ksantastrostom

### Tedavi Planları

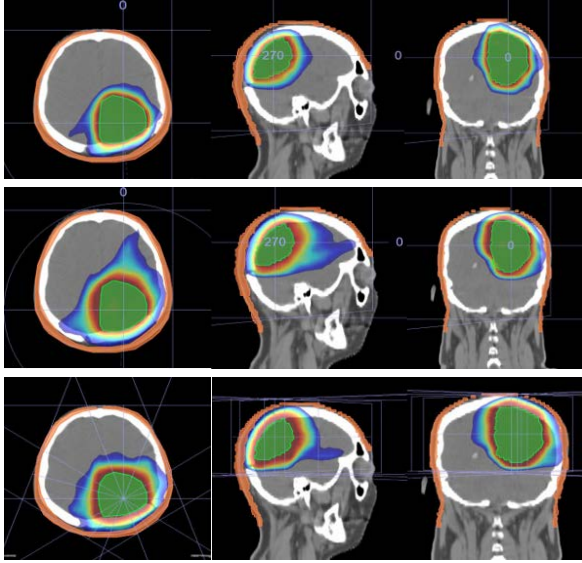
**t-VMAT:** Her hastaya özgü, en az 2, en fazla 4 ve bir tanesi masa açılı olacak şekilde farklı düzlemlerde birden fazla kısmi ark kullanıldı. Işımlar seçilirken kritik organlar ve hedef volüm dikkate alındı.

**s-VMAT:** 360° dönecek şekilde tek bir ark kullanıldı. Planlar minimum segment aralığı 1 cm, grid çapı 0,3 ve ark başına kontrol noktası 140 olacak şekilde oluşturuldu.

**YART:** Monaco 5.1 tedavi sistemine gönderilen görüntüler ile statik 5 alan YART planları oluşturuldu. Planlarda 0°, 72°, 144°, 216°, 288° açılı ışınlar seçildi. Bu açılar seçilirken kritik organlar ve hedef volümün

## Malig Glial Radyoterapisinde Saçlı Deri Dozu

yerleşimi göz önünde bulunduruldu. YART tedavi planı; ışın başına maksimum segment sayısı 250'yi geçmeyecek, minimum segment aralığı 0.5 cm olacak şekilde oluşturuldu (Şekil 1).



Şekil 1:

Aynı hastaya ait t-VMAT, s-VMAT ve YART planlarında kesit görüntüleri ve izodoz dağılımı (İzodoz çizgileri 60,9 - 45 Gy arası dozları göstermektedir)

### Kritik Organ Doz Sınırlamaları

Tedavi planları oluşturulurken kritik organ doz sınırlamaları dikkate alındı<sup>1,4,9</sup> (Tablo II).

Tablo II. Kritik organ doz sınırlamaları

Beyin-GTV	Optik kiazma	Optik sinir	Beyin sapı	Lens	Saçlı deri	Hipo-kampus
D <sub>mean</sub> < 30 Gy	D <sub>max</sub> < 54 Gy	D <sub>max</sub> < 54 Gy	D <sub>max</sub> < 54 Gy	D <sub>max</sub> < 10 Gy	D <sub>mean</sub> < 16 Gy	D <sub>mean</sub> < 9 Gy
	V <sub>60</sub> < %1	V <sub>60</sub> < %1	V <sub>60</sub> < %1		D <sub>1cc</sub> < 30 Gy	D <sub>max</sub> < 16 Gy
					D <sub>9cc</sub> < 24 Gy	V <sub>7</sub> < %40

D<sub>mean</sub>: Ortalama doz, D<sub>max</sub>: Maksimum doz, V<sub>60</sub>: 60 Gy alan volüm yüzdesi, D<sub>1cc</sub>-D<sub>9cc</sub>: 1 cm<sup>3</sup> ve 9 cm<sup>3</sup> volüm dozu, V<sub>7</sub>: 7 Gy alan volüm yüzdesi

### Homojenite İndeksi (HI)

Homojenite indeksi; hedef volümdeki doz dağılımının tek düzelikliğini gösteren nesnel bir objektir. Çalışmamızda ICRU önerisine göre aşağıdaki formül kullanılmış olup; HI, sifıra ne kadar yakın olursa, planlanan tedavi dozunun o kadar homojen olduğu ifade edilir<sup>15</sup>.

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

D<sub>2%</sub> = Hedef volümün %2'sinin aldığı doz

D<sub>50%</sub> = Hedef volümün %50'sinin aldığı doz

D<sub>98%</sub> = Hedef volümün %98'inin aldığı doz

### Konformite İndeksi (CI)

Konformite; tedavi uygunluğunu ifade eder. Bu değer 1'e eşit olması ideal tedavi planını temsil eder. Eğer 0,9 ile 1 değeri aralığında ise planlanan volüm istenilen doz değerinden az doz almasına rağmen kabul edilebilir sınırlar dahilindedir; 0,9 değerinden küçük ise oluşturulan tedavi planı kabul edilebilir sınırlar dahilinde değildir. Eğer 1 değerinden büyük ise; planlanan volüm istenilen doz değerinden daha fazla doz değerini görmektedir. Çalışmamızda ICRU önerisine göre aşağıda belirtilen formül kullanılmıştır<sup>15</sup>.

$$CI = \frac{TV_{RI} \times TV_{RI}}{TV \times V_{RI}}$$

TV<sub>RI</sub> = Referans izodozla sarılı hedef volüm

TV = Hedef Volüm

V<sub>RI</sub> = Referans izodoz volüm

### İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS 20 istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

#### Veriler bağımsız değişken ise:

Veriler normal dağılıma uygun ve varyanslar homojen ise; One-Way ANOVA Testi uygulandı. Veriler normal dağılıma uygun ancak varyanslar homojen değil ise veya normal dağılıma uygun değilse; Kruskal-Wallis Testi uygulandı.

#### Veriler bağımlı değişken ise:

Veriler normal dağılıma uygun ise; Paired-Sample T Testi uygulandı. Veriler normal dağılıma uygun değilse; Wilcoxon Testi uygulandı. Tablolar; veriler normal dağılıma uygun ise ortalama ± standart sapma şeklinde, eğer normal dağılıma uygun değilse ortanca (minimum- maksimum) şeklinde oluşturuldu. P < 0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Olgular, Aralık 2017'de ortanca izlem süresi 12 ay (8-15.5 ay) ile değerlendirildi. Tedavi bitiminde tüm olgularda RT alanına uyan fokal saç kaybı bulunuyordu. Saçlı deri dahil edilmiş veya edilmemiş planlar karşılaştırıldığında PTV dozları, HI ve CI açısından her 3 teknik arasında fark bulunamadı (p > 0.05) (Tablo III). Ortalama MU değerinin en az s-VMAT planında olduğu görüldü (p = 0.011, p = 0.014). Saçlı deri dahil planlarda; tedavi süresi t-VMAT, s-VMAT ve YART için sırasıyla; 2.29 dk, 1.35 dk ve 7.30 dk iken, saçlı deri dahil edilmemiş planlar için, 1.36 dk ve 7.37 dk bulundu. Tedavi süresinin en az s-VMAT planında olduğu görüldü (p<0,001, p<0,001).

**Tablo III.** Farklı planlar için PTV, HI ve CI değerleri (saçlı deri dahil planlar)

PTV	SAÇLI DERİ DAHİL EDİLMİŞ PLANLAR			
	t-VMAT (Gy)	s-VMAT (Gy)	YART (Gy)	P DEĞERİ
D <sub>2%</sub>	59,4 (52,4 – 64,1)	59,9 (51,6 – 64,2)	59,8 (52,1 – 64,5)	0,999
D <sub>95%</sub>	55,4 ± 39,9	55,5 ± 39,3	55,6 ± 405,2	0,983
HI	0,083 ± 0,032	0,083 ± 0,022	0,081 ± 0,027	0,966
CI	1,035 (0,939 - 1,118)	1,039 (0,979 - 1,050)	1,041 (0,991 - 1,053)	0,484
MU	524,04 ± 74,10	445,56 ± 68,37	485,23 ± 82,13	0,011
PTV	SAÇLI DERİ DAHİL EDİLMEMİŞ PLANLAR			
	t-VMAT (Gy)	s-VMAT (Gy)	YART (Gy)	P DEĞERİ
D <sub>2%</sub>	59,9 (52,2 – 63,8)	60,2 (52,3 – 64,5)	59,8 (52,2 – 63,8)	0,972
D <sub>95%</sub>	55,8 ± 40,0	56,0 ± 43,3	55,9 ± 42,4	0,989
HI	0,066 (0,039 - 0,155)	0,060 (0,028 - 0,132)	0,077 (0,034 - 0,115)	0,897
CI	1,049 (0,928 - 1,209)	1,041 (0,978 - 1,053)	1,045 (1,005 - 1,053)	0,414
MU	499,29 ± 72,41	421,92 ± 64,47	454,96 ± 90,66	0,014

PTV: Planlama tümör volümü, D<sub>2%</sub> - D<sub>95%</sub>: %2 ve %95'lik volümün aldığı doz değeri, HI: Homojenite indeksi, CI: konformite indeksi, MU: monitör ünit

Her bir plan kendi içinde değerlendirildiğinde saçlı derinin dahil edilip edilmemesi açısından saçlı deri ortalama, 1 cc ve 9 cc dozları anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo IV, p < 0.005). Saçlı deri ortalama dozları tüm planlarda 16 Gy eşik dozun altında ve en az t-VMAT planında iken, 1cc ve 9 cc değerleri açısından istenilen sınırların sağlanamadığı görüldü. Saçlı deri 1 ve 9 cc dozlarının yüksek olması hedef volüm yerleşimi ve saçlı deriye yakınlığı ile ilişkili olduğu düşünüldü. Ayrıca saçlı deri 5-10-15-20 Gy alan % volüm, 7-20-24-30-43 Gy alan volüm miktarı (cc) açısından da planlar arasında fark bulunuyordu (p < 0.005). Ancak RT tekniği açısından her 3 plan birbiri ile karşılaştırıldığında saçlı deri dahil edilsin veya edilmesin fark bulunamadı (p > 0.05).

**Tablo IV.** t-VMAT tedavi planında saçlı deri doz değerleri

	Saçlı deri var	Saçlı deri yok	P değeri
t-VMAT			
D <sub>1cc</sub> (Gy)	42,5 (26,3 – 49,4)	50,0 (28,5 – 59,7)	0,001
D <sub>9cc</sub> (Gy)	33,3 ± 7,3	40,4 ± 9,3	0,005
D <sub>mean</sub> (Gy)	10,4 ± 2,4	11,5 ± 2,8	0,001
s-VMAT			
D <sub>1cc</sub> (Gy)	42,6 ± 6,2	50,7 ± 7,7	0,001
D <sub>9cc</sub> (Gy)	36,2 ± 5,2	45,1 ± 8,2	0,001
D <sub>mean</sub> (Gy)	12,0 ± 2,5	13,4 ± 302,36	0,001
YART			
D <sub>1cc</sub> (Gy)	42,9 ± 5,0	51,6 ± 7,1	0,001
D <sub>9cc</sub> (Gy)	37,1 (27,4 – 42,9)	45,4 (2,2 – 56,6)	0,005
D <sub>mean</sub> (Gy)	12,3 ± 2,1	13,7 ± 2,6	0,001

D<sub>1cc</sub>, D<sub>9cc</sub>: 1 cm<sup>3</sup> ve 9 cm<sup>3</sup> volümün aldığı doz, D<sub>mean</sub>: Saçlı deri ortalama dozu

Diğer kritik organların aldığı doz değerleri açısından planlamaya saçlı derinin dahil edilip edilmemesine göre 3 farklı plan arasında fark görülmemiş olup (p > 0.05) istenilen sınırlar içerisinde tutulabilmiştir. Beyin sapı dozları açısından en düşük doz değeri s-VMAT tekniğinde elde edildi. Tümörün karşı tarafındaki hipokampus ortalama doz değerlerinin sadece t-VMAT planında istenilen sınırın (< 9 Gy) altında tutulabildiği ancak her 3 plan arasında istatistikî anlamlılık bulunmadığı görüldü. Optik kiazma D<sub>mean</sub> ve D<sub>max</sub> değerleri açısından anlamlı olmayan en düşük doz değeri t-VMAT tekniği ile elde edildi. Sağ ve sol lens D<sub>mean</sub> değerleri açısından anlamlı bulunmazken, D<sub>max</sub> için sağ lens en düşük dozu t-VMAT ile, sol lens en düşük dozu s-VMAT ile elde edildi. Sağ optik sinir D<sub>mean</sub> ve D<sub>max</sub> dozu en düşük t-VMAT tekniği ile, sol optik sinir D<sub>mean</sub> ve D<sub>max</sub> en düşük dozu s-VMAT ile elde edildi. Beyin-GTV'nin D<sub>mean</sub> değeri açısından yöntemler arasında anlamlı fark görülmediği halde en düşük doz değeri t-VMAT tekniği ile elde edilirken, D<sub>max</sub> açısından her 3 tekniğin birbirine yakın sonuç verdiği anlaşıldı.

Sonuç olarak; saçlı derinin aldığı dozda önemli ölçüde azalma sağlanırken kritik organ dozlarında ve tümör dozunda olumsuz etki gözlenmemiştir (Tablo V).

**Tablo V.** Farklı planlar için riskli organ dozları (saçlı deri dahil planlar)

	Gy	t-VMAT	s-VMAT	YART	p değeri
Beyin-GTV	D <sub>mean</sub>	23,3 ± 5,4	25,8 ± 6,6	26,2 ± 6,0	0,257
	D <sub>max</sub>	61,7 (54,2 – 65,9)	61,7 (54,0 – 65,6)	62,0 (53,6 – 65,8)	0,669
Beyin Sapı	D <sub>mean</sub>	13,9 (0,4 – 33,2)	10,9 (0,8 – 37,5)	14,2 (1,4 – 38,5)	0,667
	D <sub>max</sub>	48,7 (8,8 – 62,2)	48,3 (2,4 – 60,3)	50,9 (4,0 – 60,3)	0,773
Optik kiazma	D <sub>mean</sub>	30,6 (7,9 – 51,4)	35,1 (2,2 – 51,5)	39,4 (2,9 – 51,4)	0,698
	D <sub>max</sub>	52,4 (11,1 – 58,1)	53,5 (3,8 – 61,9)	53,1 (8,1 – 61,5)	0,645
Sağ Hipokampus	D <sub>mean</sub>	7,3 (3,2 – 25,3)	10,4 (1,6 – 29,9)	12,5 (3,4 – 26,5)	0,338
	D <sub>max</sub>	14,9 (9,6 – 51,2)	14,5 (3,2 – 5,0)	26,6 (10,0 – 52,3)	0,172
	V <sub>7</sub> (%)	42,58 (10,94 - 100,00)	65,99 (0,00 - 100,00)	73,53 (9,17 - 100,00)	0,330
Sol Hipokampus	D <sub>mean</sub>	8,2 (4,9 – 42,7)	16,5 (2,2 – 50,4)	13,8 (4,8 – 31,4)	0,648
	D <sub>max</sub>	15,9 (9,0 – 62,1)	21,4 (4,1 – 63,3)	37,8 (13,6 – 62,8)	0,172
	V <sub>7</sub> (%)	67,80 (11,94 - 100,00)	81,98 (0,00 - 100,00)	77,04 (19,33 - 100,00)	0,451
Sağ Lens	D <sub>mean</sub>	3,33 (0,87-6,82)	3,30 (0,56-5,73)	3,70 (0,90-5,62)	0,951
	D <sub>max</sub>	4,6 ± 2,3	4,8 ± 2,6	5,1 ± 2,5	0,851
Sol Lens	D <sub>mean</sub>	3,91 (0,68-6,69)	3,89 (0,36-6,00)	3,41 (0,51-6,41)	0,791
	D <sub>max</sub>	5,0 ± 2,1	4,7 ± 2,3	5,2 ± 2,4	0,809
Sağ Optik Sinir	D <sub>mean</sub>	11,0 (1,5 – 36,9)	12,8 (1,0 – 29,6)	17,6 (1,5 – 32,3)	0,751
	D <sub>max</sub>	16,2 (1,9 – 52,9)	21,3 (1,4 – 50,2)	31,7 (2,0 – 55,4)	0,806
Sol Optik Sinir	D <sub>mean</sub>	13,2 ± 7,7	12,6 ± 8,2	16,0 ± 11,1	0,499
	D <sub>max</sub>	21,7 ± 13,2	21,6 ± 15,2	26,2 ± 17,4	0,594

D<sub>mean</sub>: Ortalama doz, D<sub>max</sub>: Maksimum doz, V<sub>7</sub>: 7 Gy alan volüm yüzdesi

### Tartışma ve Sonuç

Malig n glial tümörlerin tedavisinde RT önemli bir tedavi seçeneğidir. Tedavi ile yaşam süresi uzatılırken oluşabilecek yan etkiler nedeniyle yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Bu çalışmada malig n glial tümör tanılı 18 olgunun farklı RT tekniğ i ile hazırlanmış 3 ayrı tedavi planı, hedef volüm kapsanması, riskli organ dozları, MU değ eri ve tedavi süresi açısından dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca, saçlı deri dahil edilen ve edilmeyen planlar karşılaştırılarak geç yan etki olarak saç kaybına etkisi incelenmiştir.

Geliş en teknoloji ile birlikte farklı RT tekniklerinin avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırılması gereksinimi doğmuştur. Tedavi süresinin kısalması radyobiyojik etkinliğ in artırılması, hareketin önlenmesi, hasta konforu ve yoğun iş yükü açısından ekonomik avantaj sağ larken, riskli organların korunması amacıyla çoklu ışın alanları kullanılması ile MU artışı ve normal dokuların düşük doz radyasyona maruziyeti ile RT'e sekonder ikincil kanserlerin artması dezavantajını oluşturmaktadır.

Wagner ve ark. G3-4 glial tümörlü 14 olguda 3B-KRT, 5 veya 9 alanlı YART ve 1 ark VMAT tekniğ ini karşılaştırmışlardır<sup>16</sup>. Lens ve beyin sapı  $D_{1\%}$  değ erleri benzer, optik sinir  $D_{1\%}$  değ eri YART, optik kiazma  $D_{1\%}$  değ eri VMAT tekniğ inde daha üstün bulunmuştur. Konformite indeksi VMAT tekniğ inde daha iyi iken PTV dozu YART tekniğ inde daha üstün bulunmuştur. Ayrıca VMAT tekniğ i ile tedavi süresinin kısa ve MU değ erinin düşük olduğu vurgulanmaktadır. Bu çalışmada, PTV dozu kabul edilebilir sınırlar içerisindeyse VMAT tekniğ inin, PTV kritik organlara çok yakınsa YART tekniğ inin kullanılması önerilmiştir. Panet-Raymond ve ark.nın çalışmasında; 10 fronto-temporal yerleşimli malig n glial tümör tanılı olgu için 4 farklı tedavi planı dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır<sup>17</sup>. Aynı (coplanar) veya farklı düzlemlerde (non-coplanar) ışın açıları ile 7 alan co-YART veya nc-YART, 1 ark ve 45° kolimatör açılı co-VMAT ve 1 ark ile 90° masa açılı yarım ark nc-VMAT planları oluşturulmuştur. Homojenite indeksi benzer iken CI değ eri nc-VMAT tekniğ inde daha üstün bulunmuştur. Her iki non-coplanar teknikte karşı göz dozunun anlamlı olarak azalması kritik organ dozları açısından avantaj sağlayabileceğ ini düşündürmüştür. Ayrıca VMAT planları ile tedavi süresi daha kısa bulunmuştur (sırasıyla; 6,1, 10,5 vs 2,9, 5 dk). Yuan ve ark. 10 parietal lob yerleşimli malig n glial tümör tanılı olguda YART, 10° kolimatör açılı 1 ark VMAT (RA1) ve 10° ile 325° kolimatör açılı 2 ark VMAT (RA2) tedavi planlarını dozimetrik açıdan incelemişlerdir<sup>18</sup>. Hedef volüm doz değ erleri açısından fark bulunmamış ancak kritik organ dozları açısından RA1 tekniğ inde daha düşük sonuçlar elde edilmiştir. Yine, RA1 tekniğ inde MU değ erinin anlamlı olarak daha az olduğu ve tedavi

süresinin de daha kısa olduğu gösterilmiş olup RT'e sekonder gelişebilecek ikincil kanserlerin azaltılabileceğ i vurgulanmaktadır. Briere ve ark. 60 Gy RT ile tedavi edilen 90 malig n glial tümörlü olguda YART ve nc-VMAT tekniğ ini karşılaştırmışlardır<sup>19</sup>. Beyin, lens, optik sinir  $D_{mean}$  doz değ erleri YART tekniğ inde üstünken, beyin sapı  $D_{mean}$ ,  $D_{maks}$  ve bilateral hipokampüs  $D_{maks}$  doz değ erleri VMAT tekniğ inde anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Ayrıca nc-VMAT planında tedavi süresinin %50 kısaldığ ı gözlenmiştir. Çalışmamızda PTV dozları, HI, CI açısından RT teknikleri arasında fark bulunmamış olup ortalama MU değ eri ve tedavi süresi açısından s-VMAT tekniğ inin üstün olduğu görüldü.

Kanser tedavisi ile yaşam süresi uzadıkça bilişsel yan etkilerin önlenmesi daha da önem kazanmaktadır. RTOG 0933 çalışması ile 30 Gy/10 fx RT uygulanan 113 beyin metastazlı olguda ortalama 9 Gy ve maksimum 16 Gy eşik dozları ile hipokampal korumanın 4. ayda bilişsel fonksiyon bozukluğ unu azaltılabileceğ i gösterilmiştir (% 7 vs %30)<sup>4</sup>. Canyon ve ark. nın çalışmasında standart 7 alan YART, hipokampüs korumalı YART ve 2 ark VMAT planları karşılaştırılmıştır<sup>20</sup>. Her 3 planda PTV, HI, CI ve kritik organ  $D_{maks}$  değ erleri benzer iken MU açısından VMAT tekniğ i daha üstün bulunmuştur. Bu çalışmada hipokampüs için en ideal doz değ eri korumalı YART tekniğ i ile elde edilmiş ve nöro-bilişsel yan etkilerin azaltılabileceğ i vurgulanmıştır. Uto ve ark. kraniofaringiomalı 10 olguda 45°-315° kolimatör açılı co-VMAT ile 1 co-planar ve 2 non-coplanar (45°- 315°) ark içeren nc-VMAT planlarını dozimetrik olarak karşılaştırmışlardır<sup>21</sup>. Beyin  $D_{mean}$ , CI ve HI açısından fark yokken, sağ-sol lens  $D_{maks}$ , bilateral hipokampüs  $D_{mean}$ ,  $D_{maks}$  ve  $D_{40\%}$  değ erlerinde nc-VMAT tekniğ i anlamlı olarak üstün bulunmuştur ( $D_{40\%}$ ; 6.5 Gy vs 10.8 Gy,  $p < 0.005$ ). Çalışmamızda masa açısı kullanılarak oluşturduğ umuz non-coplanar planlarda daha iyi CI değ eri ve kritik organ korunması sağ landığ ı görülürken hipokampüs  $D_{mean}$  değ eri sadece t-VMAT tekniğ inde eşik dozun altında tutulabilmiştir.

Radyoterapi sırasında saç kaybı foliküllerin anagen veya telogen fazda olmasına bağılı olup, anagen fazda 2 Gy ile görülürken telogen fazda 2-3 kat daha fazla doz ve sürede gelişmekte ancak daha uzun süre ile kalıcı olabilmektedir<sup>22</sup>. Shakespeare ve ark 2 Gy fx ve toplam 36 Gy ile ortalama %5 (%0-80) ve 45 Gy ile %15 (%5-100) kalıcı saç kaybı riski bildirmektedir<sup>23</sup>. Haide ve ark.nın kalıcı saç kaybı olan 11 olguluk derlemesinde olguların 12-54 Gy arasında RT aldığı bildirilmektedir<sup>24</sup>. Lawenda ve ark.nın çalışmasında olguların %50'sinde kalıcı saç kaybı için eşik doz ( $D_{50}$ ) 43 Gy bulunmuştur<sup>5</sup>. Anagen foliküllerin çoğ u cilt yüzeyinden 4-5 mm derinde bulunmakta olup bu derinlikteki RT dozunun azaltılması ile kalıcı saç kaybının önlenileceğ i bildirilmektedir<sup>5-7</sup>.



Mahadevan ve ark. 11 alan YART ile 30 Gy verilen 10 beyin metastazlı olguyu oluşturdukları karşılıklı lateral konvansiyonel tüm beyin RT (konv-WBRT) planı ile değerlendirmişlerdir<sup>9</sup>. Saçlı deri  $D_{mean}$ ,  $D_{maks}$ ,  $V_{24Gy}$ ,  $V_{30Gy}$  dozlarının YART ile la %27.2, %2.6, %77.8 ve %98.9 daha az olduğu gösterilmiş olup hiçbir olguda kalıcı saç kaybı görülmemiş ve hastaların yaşam kalitesinde artış bildirilmiştir. Kao ve ark. beyin metastazlı ve 37.5 Gy/15 fx RT alan 17 olguda 3 alan YART ve konv-WBRT planlarını karşılaştırmışlardır<sup>10</sup>. Saçlı deri  $D_{mean}$  doz sınırı 18 Gy olarak belirlenmiş olup YART tekniği ile %37,4'lük azalma elde edilmiştir. İzlemede YART alan hastalarda 1 ve 3. ayda hiçbir hastada %100 saç kaybı görülmezken, konv-WBRT alanlarda Duke Üniversitesi SALT skorlamasına göre %27 olguda %25-49, %40 olguda %50-74 ve %33 olguda %75-99 saç kaybı gözlenmiştir. De Puyseleer ve ark. beyin metastazlı 10 olguda; konv-WBRT ile VMAT-WBRT tekniğini karşılaştırmıştır<sup>25</sup>. Bu çalışmada RT'den 1 ay sonra EORTC- QLQ BN20 (Brain Cancer Module For Assessing Health-Related Quality Of Life And Symptoms in Brain Cancer) ve SALT skorlaması (Severity in Alopecia Tool) ile saç kaybı değerlendirilmiş ve %75 saç kaybı gözlenmiştir. VMAT-WBRT planlarında konv-WBRT planına göre saçlı deri  $D_{mean}$  dozunda %25, dozimetre ile ölçüldüğünde %20,5 azalma ve EORTC BN20 skoru 15 puan daha az bulunmuştur. Porkhrel ve ark. nın çalışmasında 30 Gy RT alan akciğer kanserli ve beyin metastazlı 10 olguda konv-WBRT veya IMAT (30<sup>0</sup> ve 330<sup>0</sup> derece kolimatör açılı 2 ark) planları karşılaştırılmıştır<sup>26</sup>. Saçlı deri  $D_{mean}$  ve  $D_{maks}$  dozları IMAT planları ile konv-WBRT'ye göre sırasıyla %32 ve %6 daha az bulunmuştur. Mancini ve ark.nın bildiri olarak sundukları çalışmalarında beyin metastazlı ve 37.5 Gy/15 fx alan 9 olguda konv-WBRT, 4, 7 veya 13 alan YART ve VMAT teknikleri karşılaştırılmıştır<sup>8</sup>. Bu çalışmada saçlı deri V5-10-20-30 Gy dozlarında %10-70 azalma ile en iyi korumanın 13 alan YART planı ile olduğu gösterilmiştir. Helikal tomoterapi ile ortanca 35.2 Gy kranyospinal RT ve KT alan beyin tümörlü 45 olguluk çalışmasında Schioppa ve ark. G3-4 saç kaybı görülmediğini, olguların %38'sinde geçici, %7'sinde ise G1-2 kalıcı saç kaybı görüldüğünü bildirmektedir<sup>11</sup>. Beyin metastazlı 10 olguda 30 Gy/10 fx ile konv-WBRT veya VMAT uyguladıkları çalışmalarında Sood ve ark VMAT ile saçlı deri  $D_{mean}$  için %32 (9 Gy) ve  $D_{max}$  için %6 (2 Gy) azalma bildirmişler<sup>12</sup>. Ayrıca YART ile karşılaştırıldığında MU (719 vs 1724) ve tedavi süresi (2.3 dk vs 12 dk) avantajları gösterilmiştir. Çalışmamızda; her 3 teknikte de saçlı deri ortalama doz sınırı 16 Gy altında tutulabilmiş olup ortalama, 1 cc, 9 cc ve diğer volüm dozlarının non-coplanar t-VMAT tekniğinde en az olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda; tedavi planları arasında PTV, HI, CI ve riskli organ dozları açısından anlamlı fark bulun-

mamıştır. Kritik organ korunmasının YART tekniğine göre her iki VMAT tekniği ile daha iyi olduğu, ayrıca masa açısı kullanılan t-VMAT planlarında hipokampus dozları açısından istenilen sınırların sağlanabildiği anlaşılmıştır. Planlamanın hangi yöntemle yapıldığı önemli olmaksızın saçlı derinin planlamaya dahil edilmesiyle birlikte saçlı deri dozlarının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ( $p < 0.05$ ). Akut dönemde saç kaybı gelişmesine rağmen 12 aylık izlem süresi içinde hiçbir olguda kalıcı saç kaybı görülmemiştir. Bu çalışma ile saçlı derinin tedavi planına dahil edilmesinin hedef volüm dozları açısından olumsuz etkisi olmadığı gibi hastalarımızın kalıcı saç dökülmesinin yaratacağı kozmetik ve psikososyal yan etkilerden korunabileceği ortaya konulmuştur.

## Kaynaklar

- Gondi V, Vogelbaum MA, Grimm S, Mehta MP (eds). Primary intracranial neoplasms. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology, 6th ed. Philadelphia, LWW, 2013; 938-973.
- Stupp R, Brada M, Van Den Bent, Tonn JC, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. High-grade Glioma: Esmo Clinical Practice Guidelines For Diagnosis, Treatment And Follow-Up. Ann Oncol, 2014, 25, Suppl 3.
- Gzell C, Back M, Wheeler H, Bailey D, Foote M. Radiotherapy in Glioblastoma: The Past, The Present And The Future. Clin Oncol, 2017, 29 (1): 15-25.
- Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. J Clin Oncol, 32 (34): 3810-6.
- Lawenda BD, Gagne HM, Gierga DP, et al. Permanent alopecia after cranial irradiation: dose-response relationship. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004, 60 (3): 879-87.
- Severs GA, Griffin T, Werner-Wasik M. Cicatricial alopecia secondary to radiation therapy: case report and review of the literature. Cutis 2008, 81 (2): 147-53.
- Roberge D, Parker W, Niazi TM, Olivares M. Treating the contents and not the container: dosimetric study of hair-sparing whole brain intensity modulated radiation therapy. Technol Cancer Res Treat, 2005, 4 (5): 567-70.
- Mancini BR, Kim LH, Shaitelman SF, et al. Intensity modulated or volumetric modulated radiation therapy (IMRT or VMAT) to reduce alopecia, xerostomia, and otitis after whole brain radiation therapy for brain metastases: a planning analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010, 78 (3), suppl, abstract no 3422, page S840.
- Mahadevan A, Sampson C, LaRosa S, et al. Dosimetric Analysis Of The Alopecia Preventing Effect Of Hippocampus Sparing Whole Brain Radiation Therapy. Radiat Oncol, 2015, 10: 245.
- Kao J, Darakhchiev B, Conboy L, et al. Tumor Directed, Scalp Sparing Intensity Modulated Whole Brain Radiotherapy For Brain Metastases. Technol Cancer Res Treat, 2015, 14 (5): 547-555.
- Schioppa SR, Habl G, Hafner M, et al. Craniospinal irradiation using helical tomotherapy for central nervous system tumors. J Radiat Res, 2017, 58 (2): 238-246.
- Sood S, Pokhrel D, McClinton C, et al. Volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for whole brain radiotherapy: not only for

## Malign Glial Radyoterapisinde Saçlı Deri Dozu

- hippocampal sparing, but also for reduction of dose to organs at risk. *Med Dosim*, 2017, 42 (4): 375-383.
13. <https://ctep.cancer.gov>
  14. <https://www.rtog.org>
  15. <https://icru.org>
  16. Wagner D, Christiansen H, Wolff H, Vorwerk H. Radiotherapy Of Malignant Gliomas: Comparison Of Volumetric Single Arc Technique (Rapidarc), Dynamic Intensity-Modulated Technique And 3d Conformal Technique. *Radiother Oncol*, 2009, 93 (3): 593-596.
  17. Panet-Raymond V, Ansbacher W, Zavgorodni S, et al. Coplanar Versus Noncoplanar Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) And Volumetric-Modulated Arc Therapy (VMAT) Treatment Planning For Fronto-Temporal High-Grade Glioma. *J Appl Clin Med Phys*. 2012, 13(4):3826.
  18. Yuan J, Lei M, Yang Z, et al. Dosimetric Comparison Between Intensity-Modulated Radiotherapy And Rapidarc With Single Arc And Dual Arc For Malignant Glioma Involving The Parietal Lobe. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5 (1): 181-188.
  19. Briere TM, McAleer MF, Lawrence LB, Yang JN. Sparing of normal tissues with volumetric arc radiation therapy for glioblastoma: single institution clinical experience. *Radiat Oncol*, 2017, 12 (1): 79.
  20. Canyılmaz E, Hanedan Uslu GD, Colak F, et al. Comparison Of Dose Distributions Hippocampus in High Grade Gliomas Irradiation With Linac-Based IMRT And Volumetric Arc Therapy: A Dosimetric Study. *Springerplus*, 2015, 4: 114.
  21. Uto M, Mizowaki T, Ogura K, Hiraoka M. Non-coplanar volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for craniopharyngeomas reduces radiation doses to the bilateral hippocampus: a planning study comparing dynamic conformal arc therapy, coplanar VMAT, and non-coplanar VMAT. *Radiat Oncol*, 2016, 11: 86.
  22. Malkinson FD, Keane JT, Radiobiology of the skin: review of some effects on epidermis and hair. *The Journal of Investigative Dermatology*, 1981, 77: 133-138.
  23. Shakespeare TP, Dwyer M, Mukherjee R, Yeghiaian-Alvandi R, Gebiski V. Estimating risks of radiotherapy complications as part of informed consent: the high degree of variability between radiation oncologists may be related to experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2002, 54 (3): 647-53.
  24. Haider M, Hamadah I, Almutawa A. Radiation- and chemotherapy-induced permanent alopecia: case series. *J Cutan Med Surg*, 2013, 17 (1): 55-61.
  25. De Puyssseleyr A, De Velde JV, Speleers B, et al. Hair-Sparing Whole Brain Radiotherapy With Volumetric Arc Therapy In Patients Treated For Brain Metastases: Dosimetric And Clinical Results Of A Phase II Trial. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 170.
  26. Pokhrel D, Sood S, Lominska C, et al. Potential For Reduced Radiation-induced Toxicity Using Intensity-Modulated Arc Therapy For Whole-Brain Radiotherapy With Hippocampal Sparing. *J Appl Clin Med Phys*, 2015, 16 (5): 131-141.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Postnatal Fare Testis Gelişiminde Kaspaz-Bağımlı ve Kaspaz-Bağımsız Apoptozun Değerlendirilmesi\*

Nazlı Ece GÜNGÖR-ORDUERİ<sup>1</sup>, Tuğba ELGÜN<sup>1</sup>, Pınar ŞAHİN<sup>2</sup>, Nilay KUŞCU<sup>2</sup>, Çiler ÇELİK-ÖZENCİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

<sup>2</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Antalya.

### ÖZET

Hücre ölümü; testis gelişimi sırasında “kaspaz-bağımlı” ya da mitokondriden salınan Apoptoz indükleyici factor (AIF) gibi çeşitli proapoptotik faktörler aracılığıyla “kaspaz-bağımsız” olmak üzere iki şekilde düzenlenmektedir. PARP-1’in aşırı aktivasyonunun hücre ölümünde önemli bir rolü olduğu bilinmekte ancak fare testis gelişiminde rolü olup olmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, postnatal testis gelişiminde, apoptotik yollara ait proteinlerin incelenmesidir. Postnatal (PN) gelişimin 0, 5, 9, 15, 20. günlerinde ve erişkin fare testis dokularında; PARP-1, yarıklanmış (cleaved) PARP-1 (cPARP-1), cleaved-Caspase-3 (cCsp3-3) ve AIF proteinlerinin düzeyleri western blot ve immünohistokimya, apoptoz ise TUNEL metodu ile değerlendirilmiştir. Protein yoğunluklarına göre, PARP-1 ekspresyonu, seçilen tüm günlerde aynıdır. cPARP-1 ve cCsp3-3’ün, PN0, PN5, PN9 ve PN15 günlerinde ekspresyonları benzerdir. PN5. günde artan AIF protein düzeyleri, PN9, PN15, PN20. günlerde ve erişkinde de artmıştır. cCsp3-3 ekspresyonu, PN0 ve PN5 günlerinde gonosit ve spermatogonya sitoplazmalarında yoğun, PN9, PN15 ve PN20 günlerinde sadece apoptotik hücrelerde, erişkin de ise yine apoptotik hücrelerde ve uzayan spermatidlerde nükleolar olarak izlenmiştir. AIF ekspresyonu, PN0. günde gonositlerin ve PN5 ve PN9. günlerde spermatogonya sitoplazmalarında, PN9. günden itibaren PN15. ve PN20. günlerde spermatositlerin sitoplazmalarında artan düzeylerde izlenmiştir. PN5. günde spermatogonyular TUNEL pozitif iken, PN9. günden itibaren esasen mayotik hücrelerde reaksiyon izlenmiştir. Bulgularımız, postnatal gelişim sürecinde doğumdan sonra esasen kaspaz-bağımlı yolların germ hücre apoptozunda rol aldığını düşündürmektedir. İlginç olarak, aynı süreçlerde artan AIF’nin sitoplazmik ekspresyonu, normal gelişim sürecinde bu molekülün nükleusa taşınmaması, kaspaz-bağımsız apoptotik yolağın germ hücre apoptozunda rolü olmayabileceğini ve/veya AIF’nin germ hücre farklılaşmasında başka bir role sahip olabileceğini düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fare testis gelişimi. Kaspaz-3. AIF. PARP.

### Assessment of Caspase-Dependent and Caspase-Independent Apoptosis in the Development of Postnatal Mouse Testis

### ABSTRACT

Cell death is "caspase-independent" through various proapoptotic factors such as "caspase-dependent" or mitochondrial released Apoptosis-inducing factor (AIF) during testis development. Over-activation of PARP-1 is known to play an important role in "caspase-dependent" cell death, which is unknown in the development of mouse testis. The aim of this study was to examine the expression of apoptotic proteins developmental process of testis. On days 0, 5, 9, 15, and 20 of postnatal (PN) development and adult mouse testis tissues, the levels of PARP-1, cleaved-PARP-1 (cPARP-1), cleaved caspase-3 (cCsp3-3) and AIF proteins were evaluated by western blotting and immunohistochemistry, TUNEL method for germ cell apoptosis. PARP-1 expression continued on all selected days. cPARP-1 and cCsp3-3, PN0, PN5, PN9, and PN15. similar expressions were shown on days. Increased AIF protein levels on PN5, PN9, PN15, PN20 days and adults. cCsp3-3 expression, PN0 and PN5, PN9, PN15 and PN20 intensified in the cytoplasm of spermatogonia and gonocyte. PN5 spermatogonia were TUNEL positive but in PN9, was mainly observed in the meiotic cells. Our findings suggest that caspase-dependent pathways play a role in germ cell apoptosis in the postnatal developmental process. Interestingly, the increased cytoplasmic expression of AIF in the same processes suggests that the caspase-independent apoptotic pathway may not play a role in germ cell apoptosis and/or AIF may have a different role in germ cell differentiation in the normal developmental process.

**Key Words:** Mouse testis development. Kaspaz-3. AIF. PARP.

Geliş Tarihi: 21 Mayıs 2018

Kabul Tarihi: 13 Temmuz 2018

\* 11. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi’nde (16-17 Mayıs 2012, Denizli) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Nazlı Ece GÜNGÖR-ORDUERİ  
Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel.: 0533 668 68 72  
E-posta: ece\_gunvor@hotmail.com

Kök hücreden itibaren sağlıklı sperm üretilmesi için, embriyonik dönemde hem apoptozu indükleyen hem de hücre devamlılığını/canlılığını sağlayan faktörlerin doğru zamanda ve dengeli bir şekilde ortamda bulunması gerekmektedir. Testis gelişimi sırasında somatik ve germ hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmalarının doğru şekilde gerçekleşmesi normal testis gelişimi ve spermatogenez açısından oldukça önemlidir. Hücre

proliferasyonu mitoz ile belirlendiği gibi dokuda olması gereken hücre sayısı da apoptoz ile belirlenir<sup>1,2</sup>. Yeni hücreler üretilirken, hücrelerin bir kısmı hücre ölümü ile ortadan kaldırılmakta ve böylece denge korunmaktadır.

Programlanmış hücre ölümü, hücre intiharı, fizyolojik hücre ölümü apoptoz ile aynı anlamda kullanılan terimlerdir<sup>1,3,4</sup>. Apoptoz genetik olarak kontrol edilen fizyolojik mekanizmalarla düzenlenir<sup>5</sup>. Apoptozun gerçekleşebilmesi için hücre içinde yüksek ATP seviyelerine ihtiyaç vardır ve hücre içi ATP düzeyi hücrenin apoptoz ile ölüp ölmeyeceğine karar verir. Bu da mitokondrinin apoptozun erken fazındaki önemini göstermektedir. Apoptoz, nükleer büzülme ve DNA fragmentasyonu ile karakterizedir<sup>6,7</sup>. Mitokondri normal şartlar altında ATP oluşturmak üzere sitokrom-c içerir. Mitokondrial stres durumlarında serbestlenen sitokrom-c apoptotik hücre ölümünde kaspaz-3 aktivasyonu için önemli rol oynar<sup>7-11</sup>. PARP-1'in nükleer lokalizasyon sinyalleri (NLS) içeren bölgesinden, kaspaz-3 tarafından yarıklanması sonucunda 24 ve 89 kDa'luk iki adet parça oluşur ve bu nedenle cPARP apoptozun biyokimyasal bir belirteci olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca PARP-1 aktivasyonu, AIF mitokondriden nükleusa translokasyonundan sorumludur ve AIF, PARP-1 bağımlı hücre ölümünde gereklidir<sup>12</sup>. Bilindiği gibi, AIF tarafından indüklenen apoptotik yolak kaspaz bağımsızdır. Dolayısıyla PARP-1 aktivasyonu; hem kaspaz bağımlı hem de AIF-indüklü apoptotik yollarda rol oynayabilir<sup>13</sup>. 2008 yılında Jha ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada, PARP'in apoptotik formunun ejaküle insan spermındaki varlığı ve apoptozla ilişkisi açıklanmıştır<sup>33</sup>. Bu araştırmaların sonucunda, PARP'in apoptotik formu olan cPARP'in ejaküle spermatozoada flow-sitometri yöntemiyle belirlenebilecek yeni bir apoptotik belirteç olduğu ve kaspaz-3 aktivasyonu ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur<sup>14</sup>. Apoptoz, gelişen testiste etkili spermatogenez ve fertilitenin sağlanması için gerekli olan germ hücre/Sertoli hücresi oranını düzenlediğinden dolayı önemli bir fizyolojik süreçtir<sup>15</sup>.

Spermatogenez, fetal hayatta başlayan ve erişkinde devam eden bir süreçtir. Gonad oluşumu sırasında primordiyal germ hücreleri gonositlere farklanır, farklı gonositler bir kaç gün proliferer olduktan sonra G0/G1 fazında mitotik sessizliğe girer. Gonositler, doğumdan sonra spermatogonyal kök hücreyi ve tip A spermatogonyumları oluşturmak üzere yeniden mitoz başlarlar<sup>16</sup>. Testis gelişimi sırasında oluşan germ hücre farklılaşma sürecinde hem intrekisik hem de ekstrinsik yolak üzerinden aktive olan apoptoz, fetal dönemde (E12.5-15.5) ve postnatal dönemde (PN5- PN15) artış göstermektedir<sup>15-20</sup>.

Daha önce yapılan çalışmamızda, erişkin dönemde önemli rolleri olduğu bildirilen PARP-1 proteininin prenatal ve postnatal fare testislerindeki varlığını ve hücresel lokalizasyonu göstermiştik<sup>34</sup>. Bu çalışmamız-

da, testis gelişimindeki apoptoz mekanizmasının PARP-1 ilişkili olabileceğinin, cPARP-1 varlığı ile desteklenmesi ve postnatal testis gelişiminde, kaspaz-bağımlı ve kaspaz-bağımsız apoptotik proteinlerin ekspresyonlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

### Deney Hayvanları

Akdeniz Üniversitesi deney hayvanları ünitesinden alınan yetişkin erkek fareler rastgele olarak 9 farklı kafese yerleştirildikten sonra çiftleştirilmiştir. Ertesi gün vajinal plak oluşumu gözlenen dişi fareler gebeliğin 0.gününde kabul edilerek, postnatal gelişim günleri takip edilerek erkek yavru fareler elde edilmiştir. Yavruların elde edildiği günler: PN0. gün (n=6), PN5. gün (n=6), PN9.gün (n=6), PN15. gün (n=6), PN20.gün (n=6) ve erişkin (n=6) olarak sınıflandırılmıştır.

### Örneklerin Hazırlanması

Testis dokuları, % 10'luk formalin ile fikse edildikten sonra su ile yıkanma yapılmadan direk olarak %50'lik alkol içine alınmış ve alkol (etil alkol) serilerinden (% 70, 80, 90, 100) geçirilerek dehidrate edilmiştir. Şeffaflaştırma basamağı için iki seri oalcak şekilde 2'şer dakika ksilolde geçirilerek dokuların şeffaflaştırılması sağlanmıştır. Üç seri halinde sıvı parafin (54-60 °C) değiştirilerek ksilol uzaklaştırılmıştır ve parafinin donması ile de dokuların parafin blokları elde edilmiştir. Testis doku kesitleri mikrotom cihazı ile beş mikrometre olacak şekilde alınmıştır.

### İmmünohistokimya

Beş mikrometre kalınlığındaki parafin kesitler, bir gece 45°C'lik etüvde bekletilmiştir. Deparafinizasyon için iki kere 10'ar dakika ksilollerden geçirildikten sonra, her birinde beşer dakika olmak kaydıyla % 100, % 90, % 70'lik alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edilmiştir. Daha sonra, distile suda çalkalanarak, tris tamponunda (TT; pH: 7.2-7.4) üç kere beşer dakika yıkanmıştır. Antijenik maskenin giderilmesi amacıyla kesitler 200 ml glisin tamponu (pH:3.5) içerisinde mikrodalga fırında 10 dakika muamele edildikten sonra 20 dakika oda ısısında soğumaya bırakılmıştır. Çevresi hidrofobik kalemle çizilen kesitler, distile su ve TT'ten geçirilmiştir. Endojen peroksidaz aktivitesinin giderilmesi amacıyla %3'lük hidrojen peroksit ile 5 dakika inkübe edilmiştir. Distile suda çalkalanıp TT'te yıkanan kesitler, oda sıcaklığında ve nemli ortamda özgül olmayan immunoglobulin (Ig) bağlanmalarını önlemek amacıyla bloklama serumu (Abcam, #ab80436) ile 7 dakika muamele edilmiştir. Serumun fazlası alındıktan sonra, tavşan poliklonal anti-AIF (Cell Signalling #9642) ile

## Postnatal Fare Testis Gelişimi

1:400 oranında oda ısısında gece boyu, tavşan poliklonal anti-cleaved caspase-3 (Cell Signalling #9664L) ile 1:500 oranında oda ısısında gece boyu kesitler inkübe edilmişlerdir. Kesitler, inkübasyon sonunda TT ile üç defa 5'er dakika yıkanmıştır. Daha sonra sırasıyla, 1 saat oda ısısında biyotinli anti-tavşan sekonder antikor (Vector) ile ve önceden 30 dakika oda ısısında bekletilen Vectastain Avidin Biotin Complex kiti (Vector PK-4000) ile 30 dk inkübasyon yapılmıştır. Her iki uygulama sonrasında da, TT ile 3 defa 5'er dakika yıkama yapılmıştır. Sinyali geliştirmek için dokular üç dakika 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) kromojeni (SIGMAFAST Kat No:4168) ile muamele edildikten sonra distile suda yıkanmıştır.

Mayer'in Hematoksilin'inde (Bio-Optika, #05-06002E) 30 saniye zıt boyama yapıldıktan sonra 3'er dk sırasıyla % 70, % 90'lık alkol, 10 dk % 100'lük alkol ve son olarak 5'er dk ksillollerden geçirilerek entellan kapatma solüsyonu ile kapatılmıştır. İmmunohistokimyasal tekniklerle boyanan bütün kesitler Axioplan mikroskopunda (Zeiss) değerlendirilmiştir. Kesitlerden Spot Advance programı aracılığı ile resimler elde edilmiştir.

## Poliakrilamid Jel Elektroforezi ve Western Blot

Testis doku örnekleri, 0.2 g dokuya 600 µl "lysis buffer" ve 10 µl proteaz inhibitör kokteyli (Boehringer) olacak şekilde inkübe edilerek homojenize edilmiştir. Numuneler, 15000 g'de, +4 °C'de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatant kısımları -20 °C'de saklanmak üzere hazırlanmıştır. Numunelerin protein konsantrasyonlarını belirlemek için BCA (Bicinchoninic Acid) Assay Kit (Sigma Aldrich, Kat No B9643) kullanılmıştır. Her numunede var olan protein miktarı, standartlarla karşılaştırılarak tespit edilmiştir. Jele yüklenen numunelerin her birinin eşit protein miktarı taşınması sağlanacak şekilde hesaplanmıştır. Elektroforezden önce numuneler 5 dakika 100 °C'de suda kaynatılmıştır. Örneklerin hedef proteinlerinin moleküler ağırlıklarına uygun olarak, % 10'luk poliakrilamid jeller hazırlanmıştır. BCA testine göre yapılmış protein konsantrasyonu hesaplamaları baz alınarak her bir antikor için yüklenecek protein konsantrasyonu belirlenmiştir. 50 µg protein yüklenmiştir. Her kuyucuğa 20 mikrolitre numune, protein miktarları eşit olacak şekilde yüklenerek Mini protean sistem III (Biorad) tankının içine yerleştirilmiştir. Mini protean sistem III tankına "yürütme solüsyonu" eklenerek tank güç kaynağına bağlanmıştır. Proteinler güç kaynağı aracılığı ile 80 Volt, 30 Miliamperde 90-100 dakika elektroforez edilmiştir. Bu sırada, PVDF membran (Biorad), üstte ve altta 3'er adet filtre kağıdı olacak şekilde sandviç biçiminde hazırlanmıştır.

Jelde yürütülen proteinler, hazırlanan sandviçte PVDF membran üzerine alınarak tekrar mini protean III sistemindeki tank blot içerisine alınmıştır. Mini pro-

tean III tankına "transfer solüsyonu" eklenerek +4 °C'de gece boyu proteinlerin membrana transfer olması sağlanmıştır. Proteinlerin PVDF membrana transferinden sonra, membran 1 saat süre ile oda ısında pH'sı 7.2-7.4 olan 0.14 mol/l tris tuz solüsyonu (TT) ile hazırlanan ve ek olarak % 0.1 Tween-20 (Sigma) ilave edilen (TT-T), % 5'lik yağsız kuru süt tozu (Biorad) ile bloklanmıştır. Membranlar, full length PARP-1 (Abcam, #Ab6079), cCsp3-3 (Cell signaling #9664L), AIF (Cell Signalling 9642) için sırasıyla, 1:500 oranında bloklama solüsyonu ile dilue edilmiş antikolarla gece boyu, +4 °C'de, karıştırıcı üzerinde inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında TT-T ile 1 saat boyunca 5'er dakikada bir TT-T solüsyonu yenilenecek, yıkama yapılmıştır. Membranlar, 1:5000 oranında bloklama solüsyonu ile dilue edilmiş, peroksidazla işaretlenmiş anti-fare IgG ve peroksidazla işaretlenmiş anti-tavşan IgG (Vector) sekonder antikolarla oda sıcaklığında karıştırıcı üzerinde 1 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında TT-T ile 30 dakika boyunca 5'er dakikada bir TT-T solüsyonu yenilenecek yıkama yapılmıştır. Membranlar Super Signal Chemiluminisans (CL)-HRP substrat sistemi (Pierce) ile 5 dakika inkübe edildikten sonra karanlık oda içerisinde hiperfilme (Amersham Pharmacia Biotech) aktarılmıştır. Film görüntüleme amacıyla developer ve fiksatiften geçirilmiş ve distile su ile yıkanarak kurutulmuştur. İnternal kontrol olarak, fare monoklonal Beta-aktin antikorunu (Abcam, #Ab6276) kullanılmıştır. Western blot sonuçlarının kantitatif değerlendirmelerini yapmak amacıyla ImageJ programı kullanılmıştır.

## TUNEL Metodu

Testis dokusundaki apoptoz, DNA iplikçiklerindeki kırılmaların TUNEL yöntemi ile enzimatik olarak işaretlenmesiyle belirlenmiştir. TUNEL metodu ile işaretleme, hücre ölümü belirleme kiti (Roche, Mannheim, Germany).ile üreticinin önerileri doğrultusunda yapılmıştır. Pozitif yüklü lamlara testis dokusundan 5µm kalınlığında parafin kesitler alınarak kurutulmuş ve kesitler etüvde gece boyu 45 °C'de ve takiben 60 °C'de 1 saat bırakılmıştır. Deparafinizasyon ve rehidratasyondan sonra; lamlar PBS'te iki kere 5 dakika yıkanmıştır. Permeabilizasyon solüsyonu (0.1 % Triton X-100 in 0.1 % sodyum sitrat) ile kesitler +4<sup>0</sup>'de 8 dakika inkübe edilmiş ve PBS ile iki kere 5 dakika yıkanmıştır.

Enzimsiz ajan eklenen (sadece işaretleme solüsyonu ve tunel dilüsyon tamponu) negatif kontrol haricinde her kesit için; 50µl enzim solüsyonu ve 450 µl TUNEL işaretleme solüsyonu ve 1000 µl TUNEL dilüsyon tamponu kullanılarak hazırlanan işaretleme reaksiyonu ile 37 °C'de 1 saat nemli ortamda inkübe edilerek gerçekleştirilmiştir. Bu süre sonunda lamlar PBS ile yıkandıktan sonra, dönüştürücü ajan (Conver-

ter-AP) ile 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Yıkamadan sonra işaretli DNA iplikliği kırıkları içeren hücrelerin lokalizasyonu için renk geliştirme işlemi, kesitleri DAB substrat solüsyonu ile yaklaşık 8-10 dakika inkübe ederek gerçekleştirilmiştir. Ardından Mayer's Hematoksileni ile zıt boyama yapılmıştır.

### Apoptotik Hücrelerin Sayımı

Sayım işlemi kesit üzerinde 40X objektif kullanılarak her gruba ait testiste (n=5) homojen boyanmış ve 10x büyütmede rastlantısal seçilmiş olan 100 seminifer tübüldeki kahverengi boyanmış apoptotik germ hücreleri sayıları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Her testiste tübül başına düşen apoptotik germ hücresi hesaplanarak apoptotik indeks\* oluşturulmuştur.

\***Apoptotik İndeks;** Tübül başına düşen toplam apoptotik germ hücresi sayısı/ Total sayılan seminifer tübül sayısı oranı olarak grafikte değerlendirilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

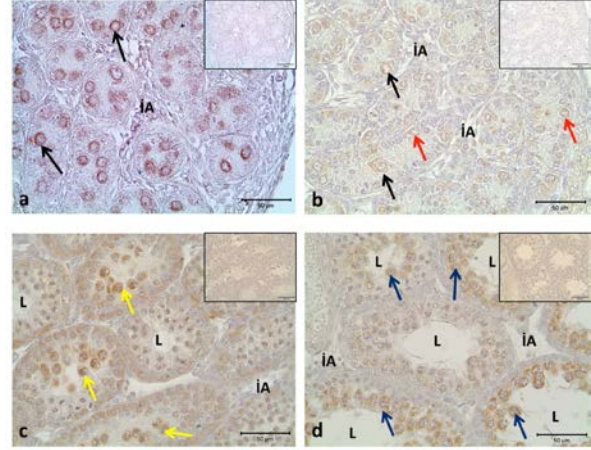
İstatistiksel analiz için SigmaStat 3.5 programı kullanılmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı analizler kullanılmıştır. Parametrik verilerin analizi için One Way ANOVA testi (PARP-1, cPARP, cKaspaz) ve parametrik olmayan verilerin analizi için One Way ANOVA on Ranks testi (AIF) kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda (Post Hoc Analizler) Tukey testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

### İmmunohistokimya

#### Postnatal (PN0, PN5, PN9, PN15, PN20) ve erişkin fare testisinde AIF ekspresyonu

PN0. günde gonositlerde sitoplazmik ekspresyonu gösterilmiştir (Şekil. 1a). PN5. günde (Şekil. 1b) lümenenden bazale doğru göç eden ve farklanmalarını sürdüren gonositlerde ve bazalde yer alan spermatogonyumlarda AIF ekspresyonu sitoplazmik olarak devam etmektedir. AIF ekspresyonu, PN9. günde (Şekil. 1c), spermatogonyumlarda ve mayotik primer spermatositlerde sitoplazmik olarak izlenmektedir. Farede testiküler gelişimde puberteye giriş olarak tanımlanan PN15. günde (Şekil. 1d), AIF mayotik spermatositlerin sitoplazmalarında eksprese olmaktadır. PN20. günde (Şekil. 2a) spermatositlerde sitoplazmik ekspresyon görülmektedir. Erişkin fare testisinde ise spermatositlerin ve yuvarlak spermatidlerin sitoplazmalarında AIF ekspresyonu gözlenmiştir (Şekil. 2b).

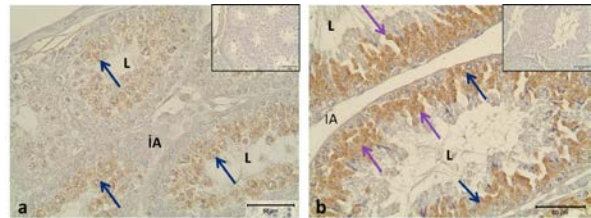


Şekil 1.

PN0 (a), P5 (b), PN9 (c) ve PN 15. günlere (d) ait fare testislerinde (d) AIF ekspresyonları. PN0. günde gonositlerde (siyah oklar), PN5. günde gonositlerin (siyah oklar) ve spermatogonyanın (kırmızı oklar) sitoplazmalarında, PN9. günde, spermatogonya (kırmızı oklar) sitoplazmalarında ve mayotik spermatositlerde sitoplazmik (sarı oklar), PN15. günde spermatositlerin sitoplazmalarında (mavi oklar) AIF ekspresyonları gösterilmiştir. İA= İnterstisiyel alan, L: Lümen.

#### Postnatal (PN0, PN5, PN9, PN15, PN20) ve erişkin fare testisinde cCsp-3 ekspresyonu

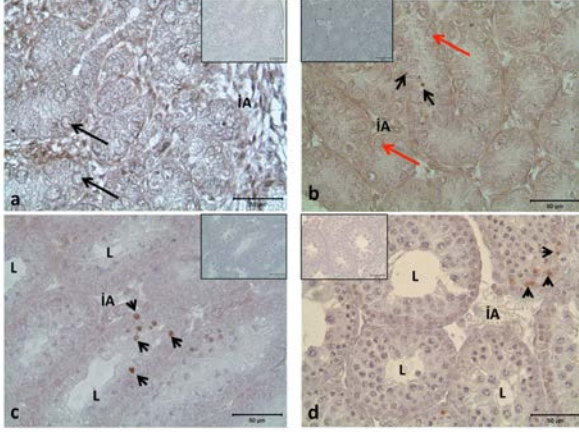
PN0. günde gonositlerde sitoplazmik cCsp-3 ekspresyonu izlenmiştir (Şekil 3a). PN5. günde (Şekil 3b) bazalde yer alan spermatogonyumlarda cCsp-3 ekspresyonu sitoplazmik olarak devam etmektedir. cCsp-3 ekspresyonu, PN9. (Şekil 3c), PN15. (Şekil 3d) ve PN20. (Şekil 4a) günlerde nükleer olarak apoptotik hücrelerde gösterilmiştir. Erişkin fare testisinde spermatositlerde ekspre olan cCsp-3, aynı zamanda bazı uzayan spermatidlerin başlarında da izlenmiştir (Şekil 4b).



Şekil 2.

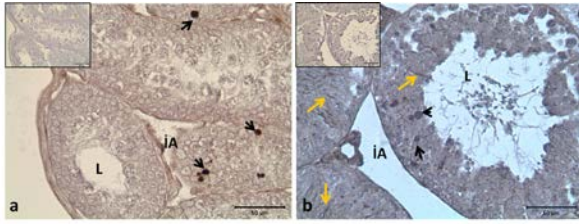
PN20. günde ve erişkin fare testislerinde AIF ekspresyonları. PN20. günde spermatositlerde (mavi oklar), erişkin testiste, spermatositlerde (mavi oklar) ve yuvarlak spermatidlerde (mor oklar) AIF ekspresyonları gösterilmiştir. İA= İnterstisiyel alan, L: Lümen.

## Postnatal Fare Testis Gelişimi



Şekil 3.

PN0 (a), P5 (b), PN9 (c) ve PN15. günlere (d) ait fare testistlerinde cCsp3-3 ekspresyonları. PN0. günde gonosit sitoplazmalarında (siyah oklar), PN5. günde spermatogonya sitoplazmalarında (kırmızı oklar) ve apoptotik hücrelerde (siyah oklar), PN 9. ve PN15. günlerde apoptotik hücrelerde (siyah oklar) nükleer ekspresyon gösterilmiştir. İA= İnterstisyel alan, L: Lümen.

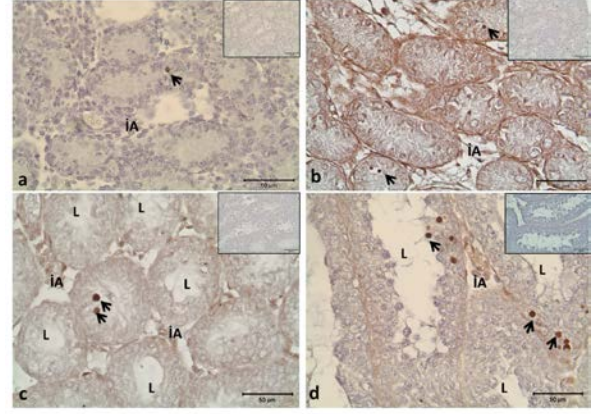


Şekil 4.

PN20. günde ve erişkin fare testistlerinde cCsp3-3 ekspresyonları. PN20. günde apoptotik hücrelerde nükleer ekspresyon, erişkin de ise apoptotik hücreler (siyah oklar) ve uzayan spermatid başlarında (sarı oklar) nükleer ekspresyonu gösterilmiştir. İA= İnterstisyel alan, L: Lümen

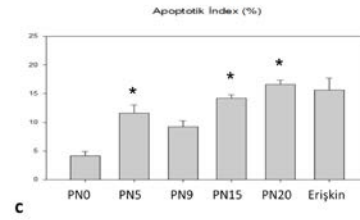
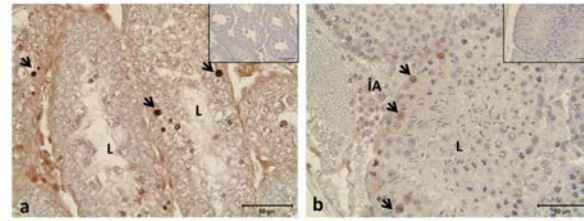
## TUNEL

PN0. günde, TUNEL pozitif hücre sayısı az olarak tespit edilmiştir (Şekil 5a). PN5. gün de bazı spermatogonyular TUNEL-pozitif reaksiyon göstermişlerdir (Şekil 5b). PN9. günden (Şekil 5c) itibaren, PN15. (Şekil 5d) ve PN20. (Şekil 6a) günlerde cCsp3-3 ile paralel olarak mayotik hücrelerde TUNEL reaksiyonu izlenmiştir. Erişkin testiste ise seminifer tübüllerin bazalinde yer alan bazı spermatogonyularda ve bazı mayotik germ hücrelerinde TUNEL pozitifliği gösterilmiştir (Şekil 6b). Tüm seçilen günlere ait testislerin apoptotik hücre sayısı karşılaştırıldığında, anlamlı olarak PN5., PN15 ve PN20. günde artmış apoptozu işaret eden hücre yüzdesi elde edilmiştir (Şekil 6c).



Şekil 5.

PN0 (a), P5 (b), PN9 (c) ve PN 15. günlere (d) ait fare testistlerinde TUNEL boyamaları. TUNEL-pozitif hücreler kısa siyah oklar ile gösterilmiştir. İA= İnterstisyel alan, L: Lümen.



Şekil 6.

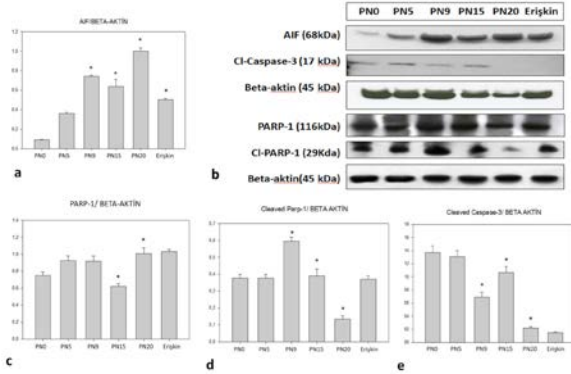
PN20. gün (a), erişkin (b) fare testistlerinde TUNEL boyamaları, (c) PN0, PN5, PN9, PN15, PN20 ve erişkin fare testistlerinde TUNEL pozitif hücre sayısı ile elde edilen apoptotik indeks grafiği.  $p < 0.05$  for\*. TUNEL-pozitif hücreler kısa siyah oklar ile gösterilmiştir İA= İnterstisyel alan, L: Lümen

## Western Blot

Western Blot bulgularımıza göre; "Full length" PARP-1 testis gelişimi süresince genel olarak benzer seviyelerde değişmeden ekspre olurken, PN15. günde ekspresyonunda anlamlı bir azalma izlenmektedir ( $p < 0.05$ ). PARP-1 PN20. günde tekrar artmakta ve erişkinde benzer seviyede ekspresyonunu sürdürmektedir. cPARP-1 ise; PN9. günde anlamlı bir artış gösterir ( $p < 0.05$ ) ve ardından PN15. günde anlamlı olarak ekspresyonu düşer ( $p < 0.05$ ). PN20. günde tekrar azalan cPARP-1 ekspresyonu, erişkin testiste tekrar artan bir ekspresyon gösterir. cCsp3-3 PN9. günde, PN5. güne göre anlamlı olarak azalır ( $p < 0.05$ ) ve PN15. günde belirgin olarak ekspresyonu artar. PN20. günde cCsp3-3 ekspresyonu anlamlı olarak azalır ( $p < 0.05$ ) ve



erişkin testiste bu seyide ekspre olmaya devam eder. Son olarak; AIF ekspresyonu PN5. ve PN9. günlerde anlamlı olarak artar ve PN20. günde en yüksek ekspresyon seviyesini gösterir ( $p<0.05$ ). Erişkinde de PN20. güne kıyasla daha düşük ancak yine de belli bir düzeyde eksprese olur (Şekil 7).



Şekil 7.

PN0, PN5, PN9, PN 15, PN20. günlerde ve erişkin fare testistlerinde, AIF, cCsp-3, PARP-1, cPARP-1 protein düzeyleri. Beta-aktin (B-aktin) internal standart olarak kullanılmıştır.  $p<0.05$  for\*.

## Tartışma

Apoptoz programlı ve kontrollü hücre ölümüdür ve hasarlı hücrelerin ayıklanmasında rol oynar<sup>21</sup>. Bazı gen ve mediyatörlerle kontrol edilen apoptoz mekanizması henüz tam anlaşılabilir olmakla beraber, bazı fizyolojik olaylar ya da patolojik durumların etkisi ile artar veya azalır. Normal spermatogenezde ve testiküller gelişim sürecinde hemen hemen her basamakta apoptoz sık görülür<sup>22</sup>. Normal testis gelişimi; sadece fertil bir gonadın oluşumu için değil aynı zamanda gelişim sürecinden sapmamış bir gonad farklılaşması için de ön koşuldur. Germ hücre tümörlerinin ortaya çıkış mekanizmasının, fetal ve neonatal hayatta gonosit proliferasyonundaki ve farklılaşmasındaki bozukluklardan kaynaklandığı düşünülmektedir<sup>23</sup>. Bu nedenle, testis gelişimi sırasında somatik ve germ hücrelerin proliferasyon ve farklılaşmalarının doğru şekilde gerçekleşmesi, normal testis gelişimi açısından önemlidir. Bulgularımız, postnatal gelişim sürecinde doğumdan sonra esasen kaspaz-bağımlı yolların germ hücre apoptozunda rol aldığını düşündürmektedir. Çünkü, aynı süreçlerde AIF'nin artarak devam eden sitoplazmik ekspresyonu, normal gelişim sürecinde bu molekülün nükleusa taşınmaması, kaspaz-bağımsız apoptotik yolağın germ hücre apoptozunda rolü olmayabileceğini ve/veya AIF'nin germ hücre farklılaşmasında başka bir role sahip olabileceğini akla getirmektedir. AIF'nin mitokondriyonükleer translokasyonu, DNA-hasarına duyarlı ajanlara cevap olarak gerçekleşir<sup>24,25</sup>. DNA hasarı hücrede yüksek seviyeye ulaştığında PARP-1'in aktive olduğu bilinmektedir<sup>26-28</sup>. Ardından,

PARP-1 tarafından PAR'ın aşırı sentezi gerçekleşmekte ve PAR polimerlerinin üretimi de hücrede mitokondriyal NAD<sup>+</sup> ve ATP'nin aşırı tüketilmesine yol açmaktadır<sup>29,30</sup>. Böylece, hücredeki enerji derecesine bağlı olarak apoptotik ölüm yolları aktive olmaktadır<sup>31</sup>. PARP-1 apoptozda iki şekilde rol alır;<sup>1</sup> Kaspaz-bağımlı yolağın<sup>2</sup> Kaspaz-bağımsız yolağın. Kaspaz-bağımlı yolağın; PARP-1 aşırı aktive olma ve mitokondriden sitokrom c salınarak kaspaz-3'ü aktive etmektedir. Aktive olan kaspaz-3 PARP-1'i otomodifikasyon domeyninden keserek, yarıklanmış (cleaved) PARP-1 formunu oluşturmaktadır. Ve sonuç olarak apoptotik hücre ölümü gerçekleşmektedir. PARP-1'in apoptotik yolağınla ilgisi apoptoz indükleyici faktör (AIF) ile kaspaz-bağımsız olarak da gerçekleşmektedir. Bu durumda ise, aşırı PARP aktivasyonu AIF'yi mitokondriden nükleusa taşımaktadır ve apoptozla ilişkili genlerin ekspresyonunu indüklemektedir. Yine ortaya çıkan ölüm şekli, apoptozdur. Bu çalışmada; postnatal testis gelişim sürecinde erişkin testis oluşuncaya kadar PARP-1'in "full length" formu genel olarak değişmeden sabit bir ekspresyon göstermektedir. Ancak; PARP-1 testis gelişim sürecinde eksprese olurken, mayoz bölünmelerin başladığı ve ilerlediği PN15. ve PN20. günlerde önce azalma ardından artış şeklinde bir dalgalanma gösterir. Buna paralel olarak; yükselen PARP-1 seviyesi cCsp-3'ün (yani full length PARP-1'i yarıklayan aktif kaspaz 3) PN15. günde anlamlı olarak artması sonucunda azalarak, yine azalmış düzeyde cleaved-PARP-1 ekspresyonuna neden oluyor olabilir. cCsp-3 PN20. günden itibaren daha düşük ekspresyon seviyesini korurken, aynı şekilde PN20. günde azalan c-PARP-1 ekspresyonu erişkin testiste tekrar bir artış gösterir. Bu şekilde dalgalanmalar gösteren PARP-1 ve cCsp-3 ekspresyonları; testis gelişim sürecinde hücreler çoğalırken ve farklılaşırken oluşan DNA kırıklarına karşı aktive olan PARP-1'in aşırı aktivasyonunu engelleyerek, dengeli bir düzeyde eksprese olmasına neden oluyor ve kontrol ediyor olabilir. Testis gelişim sürecinde esasen PN5. günde artan ve daha sonraki gelişim günlerinde benzer oranda kalan apoptotik germ hücresi sayısı da bu bulgularımızı destekler niteliktedir. Tüm bunlara karşılık, giderek artan seviyelerde eksprese olan AIF en belirgin artışını PN20. günde göstermektedir. AIF'nin apoptoz süreçlerinde yer alması için nükleusa taşınması gerekirken, tüm testis gelişimi sürecinde sitoplazmik ekspresyonu dikkat çekicidir. Bu bulgumuz, AIF'nin testis gelişim sürecinde kaspaz-bağımsız apoptozdan ziyade farklı bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Kontrol altında tutulan PARP-1 aktivasyonu sebebiyle AIF'nin nükleusa taşınmasını engelliyor olabilir. Literatürde, AIF'nin sitoplazmik ekspresyonunun mitokondriyal solunum ile ilişkili önemli rolleri olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur<sup>32</sup>. Çalışmamız, testis gelişim sürecinde apoptoz ile ilişkili proteinlerin kapsamlı olarak değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. *Ex vivo* gonad kültürlerinde bu yolların inhibe

## Postnatal Fare Testis Gelişimi

edilerek fonksiyonlarının belirlenmesiyle ilgili çalışmalar planlanması bu bulgularımızdan sonra önemli araştırma konuları olarak karşımıza çıkmaktadır.

## Teşekkür

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir.

## Kaynaklar

1. Bellamy, C.O., et al., Cell death in health and disease: the biology and regulation of apoptosis. *Semin Cancer Biol*, 1995. 6(1): p. 3-16.
2. Cummings, M.C., C.M. Winterford, and N.I. Walker, Apoptosis. *Am J Surg Pathol*, 1997. 21(1): p. 88-101.
3. Majno, G. and I. Joris, Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol*, 1995. 146(1): p. 3-15.
4. Schwartzman, R.A. and J.A. Cidlowski, Apoptosis: the biochemistry and molecular biology of programmed cell death. *Endocr Rev*, 1993. 14(2): p. 133-51.
5. Cohen, J.J., Apoptosis. *Immunol Today*, 1993. 14(3): p. 126-30.
6. Gavrieli, Y., Y. Sherman, and S.A. Ben-Sasson, Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol*, 1992. 119(3): p. 493-501.
7. Lu, J., K.W. Ashwell, and P. Waite, Advances in secondary spinal cord injury: role of apoptosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000. 25(14): p. 1859-66.
8. Crowe, M.J., et al., Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. *Nat Med*, 1997. 3(1): p. 73-6.
9. Li, M., et al., Functional role of kaspaz-1 and kaspaz-3 in an ALS transgenic mouse model. *Science*, 2000. 288(5464): p. 335-9.
10. Lou, J., et al., Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*, 1998. 36(10): p. 683-90.
11. Takagi, T., et al., Kaspaz activation in neuronal and glial apoptosis following spinal cord injury in mice. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2003. 43(1): p. 20-9; discussion 29-30.
12. Susin, S.A., et al., Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature*, 1999. 397(6718): p. 441-6.
13. Petrilli, V., et al., Noncleavable poly(ADP-ribose) polymerase-1 regulates the inflammation response in mice. *J Clin Invest*, 2004. 114(8): p. 1072-81.
14. Mahfouz, R.Z., et al., Evaluation of poly(ADP-ribose) polymerase cleavage (cPARP) in ejaculated human sperm fractions after induction of apoptosis. *Fertil Steril*, 2009. 91(5 Suppl): p. 2210-20.
15. Rodriguez, I., et al., An early and massive wave of germinal cell apoptosis is required for the development of functional spermatogenesis. *EMBO J*, 1997. 16(9): p. 2262-70.
16. de Rooij, D.G. and J.A. Grootegoed, Spermatogonial stem cells. *Curr Opin Cell Biol*, 1998. 10(6): p. 694-701.
17. Furuchi, T., et al., Inhibition of testicular germ cell apoptosis and differentiation in mice misexpressing Bcl-2 in spermatogonia. *Development*, 1996. 122(6): p. 1703-9.
18. Knudson, C.M., et al., Bax-deficient mice with lymphoid hyperplasia and male germ cell death. *Science*, 1995. 270(5233): p. 96-9.
19. Lizama, C., et al., Up-regulation of CD95 (Apo-1/Fas) is associated with spermatocyte apoptosis during the first round of spermatogenesis in the rat. *Apoptosis*, 2007. 12(3): p. 499-512.
20. Wang, R.A., P.K. Nakane, and T. Koji, Autonomous cell death of mouse male germ cells during fetal and postnatal period. *Biol Reprod*, 1998. 58(5): p. 1250-6.
21. Goyal, G., et al., Role of mitochondrial remodeling in programmed cell death in *Drosophila melanogaster*. *Dev Cell*, 2007. 12(5): p. 807-16.
22. Gassei, K. and S. Schlatt, Testicular morphogenesis: comparison of in vivo and in vitro models to study male gonadal development. *Ann N Y Acad Sci*, 2007. 1120: p. 152-67.
23. Mego, M., Cancer stem cell in relapsed testicular germ cell cancer: embryonic or somatic? *Int J Androl*, 2006. 29(6): p. 627.
24. Cande, C., et al., Apoptosis-inducing factor (AIF): a novel kaspaz-independent death effector released from mitochondria. *Biochimie*, 2002. 84(2-3): p. 215-22.
25. Cande, C., et al., Apoptosis-inducing factor (AIF): kaspaz-independent after all. *Cell Death Differ*, 2004. 11(6): p. 591-5.
26. Ha, H.C. and S.H. Snyder, Poly(ADP-ribose) polymerase is a mediator of necrotic cell death by ATP depletion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(24): p. 13978-82.
27. de Murcia, G. and J. Menissier de Murcia, Poly(ADP-ribose) polymerase: a molecular nick-sensor. *Trends Biochem Sci*, 1994. 19(4): p. 172-6.
28. Berger, N.A., Poly(ADP-ribose) in the cellular response to DNA damage. *Radiat Res*, 1985. 101(1): p. 4-15.
29. Burkle, A., Poly (ADP-Ribosyl)ation. 2006, Konstanz, Germany: Landes Bioscience.
30. Kim, M.Y., T. Zhang, and W.L. Kraus, Poly(ADP-ribosyl)ation by PARP-1: 'PAR-laying' NAD<sup>+</sup> into a nuclear signal. *Genes Dev*, 2005. 19(17): p. 1951-67.
31. Burkle, A., Poly(ADP-ribose). The most elaborate metabolite of NAD<sup>+</sup>. *Febs J*, 2005. 272(18): p. 4576-89.
32. Hangen, E., et al., Life with or without AIF. *Trends Biochem Sci*, 2010. 35(5): p. 278-87.
33. Jha, R., et al., Determination of Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) homologues in human ejaculated sperm and its correlation with sperm maturation. *Fertil Steril*. 2009 Mar; 91(3):782-90.
34. Gungor, Ordueri, N.E., et al., The expression pattern of PARP-1 and PARP-2 in the developing and adult mouse testis. *Acta Histochem*. 2014 Jun;116(5):958-64.



## Pankreas Kanseri Radyoterapisinde 3 Farklı Tedavi Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma

**Burcu İBİCİOĞLU, Meral KURT, Sema GÖZCÜ TUNÇ,  
Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Abdulhamit TURAN,  
Ece Ayfer CURA, Habibe ALTAŞ**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bu çalışmada 2012-2017 yılları arasında kliniğimizde definitif radyoterapi uygulanmış, primer pankreas başı tümörü olan inopere hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Her hastaya tümör, tümör çevresi ve bölgesel lenf nodlarına yönelik 3 farklı tedavi tekniği kullanılarak 5 farklı planlama yapılmış, tüm planlar hedef hacim dozları 54/45 Gy olacak şekilde seçilmiştir. Planlar Volumetrik Ark Tedavi (VMAT) ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) için 6 MV X-ışını, 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) için 6/15 MV X-ışını kullanılarak hazırlanmıştır. Planlanan hedef hacim dozları (PTV), Konformite indeksi (CI), Homojenite indeksi (HI), riskli organlar (böbrekler, spinal kord, karaciğer) açısından teknikler karşılaştırılmıştır. PTV<sub>54</sub> ve PTV<sub>45</sub> için ortalama CI indeksleri VMAT 1 ark planlarında sırasıyla 1,16 ve 1,03, VMAT 2 arkda ise 1,01 ve 1,00 bulunmuştur. CI açısından hedef hacimler arasında anlamlı fark olmamasına rağmen en uygun CI değeri VMAT 2 ark planlarında bulunmuştur (PTV<sub>45</sub> için p=0,806, PTV<sub>54</sub> için p=0,595). IMRT ile 3BKRT teknikleri arasında CI değeri açısından fark bulunamamış, en uygun değer IMRT tekniğinde elde edilmiştir. Kritik organ dozları açısından VMAT 1 ark ve VMAT 2 ark planları arasında istatistiksel farklılık olmamasına rağmen VMAT 2 ark planlarının dozları daha düşük bulunmuştur. Pankreas tümörleri yerleşim yeri olarak böbrekler ve karaciğer gibi kritik organlara yakın oluşundan 3BKRT planları karaciğer açısından kabul edilebilir; ancak böbrekleri koruma açısından yeterli değildir. VMAT 2 ark tekniği diğer tekniklere göre doz hedefi sarımı, CI, HI ve kritik organ dozlarında üstünlük sağlamıştır. Bu yüzden yan etkiler göz önüne alındığında tedavi tekniği olarak VMAT tercih edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** VMAT. Pankreas Kanseri. 3BKRT. IMRT. Radyoterapi.

### Dosimetric Comparison of 3 Different Treatment Techniques in Pancreatic Cancer Radiotherapy: Retrospective Study

### ABSTRACT

In this study, inoperable patients with primary pancreatic head tumor who underwent definitive radiotherapy in our clinic between 2012-2017 were evaluated retrospectively. Five different plannings were done using 3 different treatment techniques for tumor, tumor periphery and regional lymph nodes in each patient, and plans were selected so that the target volume doses would be 54/45 Gy. Volumetric Arc Therapy (VMAT) and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) plans were prepared using 6 MV X-rays and for 3DCRT plans 6/15 MV X-rays were used. Techniques were compared in terms of planned target volume doses (PTV), conformity index (CI), homogeneity index (HI), organs at risk (kidneys, spinal cord, liver). The CI indices for PTV<sub>54</sub> and PTV<sub>45</sub> were found to be 1.16 and 1.03 for VMAT 1 arc plans and 1.01 and 1.00 for VMAT 2 arc, respectively. The optimal CI value was found in the VMAT 2 arc plans, although there was no significant difference between the target volumes in terms of CI (PTV<sub>45</sub> p=0,806 - PTV<sub>54</sub> p=0,595). There was no difference in terms of CI value between IMRT and 3D-CRT techniques, and the most appropriate value was obtained by IMRT technique. Doses of VMAT 2 arc plans were found to be lower, although there was no statistical difference between VMAT 1 arc and VMAT 2 arc plans in terms of critical organ doses. Since pancreatic tumors are close to critical organs such as the kidneys and liver, 3DCRT plans can be accepted in terms of liver; but not enough for the kidney protection. VMAT 2 arc technique was superior in dose targeting, CI, HI and critical organ doses when all techniques are compared. Therefore, VMAT may be a preferred treatment technique when side effects are taken into account.

**Key Words:** VMAT. Pancreatic Cancer. 3D-CRT. IMRT. Radiotherapy.

Geliş Tarihi: 6 Haziran 2018  
Kabul Tarihi: 16 Temmuz 2018

Yüksek Lisans Öğrencisi, Burcu İBİCİOĞLU  
Uludağ Üniversitesi Hastanesi  
Radyasyon Onkolojisi, Anabilim Dalı  
NİLÜFER/BURSA  
Tel.: 0538 972 05 40  
E-posta: burcuibicioglu@gmail.com

Görülme sıklığı bakımından ülkemizde 12. sırada yer alan pankreas kanseri tüm kanserlerin %2'sini oluşturmaktadır<sup>1</sup>. Yüksek ölüm oranlarına ve agresif bir yapıya sahip olan bu kanserin 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %6'dır<sup>2,3</sup>. Prognozu belirlemek için AJCC (American Joint Committee on Cancer) evreleme sistemi kullanılsa da kanserin nasıl seyredeceği ve sağka-

lının nasıl olacağı öngörülememektedir<sup>4</sup>. Tedavi yaygın olarak cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi (RT) gibi kombine tedavi yaklaşımlarını içerir<sup>5</sup>. Lokal ileri pankreas kanserli hastalar için, kemoterapinin yanında radyoterapinin sağkalımı iyileştirdiği, bununla birlikte bazı çalışmalarda sadece kemoterapi verilmesi durumunda sağkalıma etkisi olmaksızın toksisitenin arttığı gösterilmiştir<sup>6,7</sup>.

Pankreas kanserinde tümör radyasyona dirençli olmasına rağmen, genellikle mikrometastaz riski ve bölgesel lenf düğümlerini de kapsayan geniş tedavi alanları, RT dozunu sınırlandıran çevre organlara (böbrekler, karaciğer, bağırsak, spinal kord) yakınlığı gibi sebeplerden dolayı RT için zorlu bir hedefdir<sup>8-10</sup>. Genel olarak üç boyutlu konformal radyoterapide (3BKRT) 4 alan tekniği yaygın olarak kullanılır, ancak gerekli radyasyon alanı böbrekler, mide, ince bağırsak ve karaciğer gibi kritik organların önemli miktarını da kapsar<sup>11</sup>. Tümörün konumuna bağlı kritik organlara yakın olmasından dolayı toksisite yaygın görülen bir durumdur. Randomize çalışmalarda, hastaların 3BKRT ile tedavisinde Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) derece 3 ile 4 toksisite (mide bulantısı, kusma ve ishal oranının sırasıyla %11 ve %17) görülme sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır<sup>12</sup>. Yeni RT tekniklerinin kullanımı, toksisiteyi arttırmadan yüksek RT dozlarının güvenle uygulanmasına izin vermektedir. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT), tedavi alanı içinde dinamik doz değişiklikleri yapabilen ve hedef dokular dışındaki dokulara fazla doz vermeden tümör dozunu artırabilmeye olanak veren bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda IMRT tekniği ile, 3BKRT'ye oranla hem tümör hedef hacminde daha iyi doz dağılımı, hem de kritik normal dokularda daha düşük doz sağlanabildiği gösterilmiştir. IMRT'deki bu dozimetrik avantaj tümör kontrolü üzerine olumsuz etkisi olmaksızın normal dokuları anlamlı şekilde koruyarak geç yan etkiyi azaltmaktadır<sup>13</sup>. Yoğunluk ayarlı radyoterapinin farklı bir versiyonu olan Volümetrik Ark Terapi (VMAT) ise son dönemde akciğer, prostat, baş-boyun ve anüs kanserlerinin tedavisinde kullanılarak klinik uygulamalarda yerini almıştır. Yapılan çalışmalarda VMAT tekniğinin farklı kanser türlerine yönelik RT planlaması konusunda IMRT'ye kıyasla plan kalitesini düşürmeden tedavi süresini kısaltabileceği gösterilmiştir<sup>14</sup>. VMAT, farklı yoğunluklardan oluşan bir çok ışın demeti kullanması ve her ışın demetinin kendi içerisinde yoğunluğunu değiştirmesiyle hedef hacim üzerinde daha homojen doz dağılımı sağlamaktadır<sup>15</sup>.

Bu çalışmada kliniğimizde pankreas kanseri tanısı ile radyoterapi uyguladığımız olguların farklı teknikler kullanılarak hedef hacim ve kritik organ dozlarının dozimetrik olarak karşılaştırılması değerlendirilmiştir.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi, Konturlama, Doz Sınırlamaları

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında tedavi görmüş, primer tümör bölgesi pankreas başı olan inopere 20 hasta Uludağ Üniversitesi Etik Kurul'u tarafından 10 Nisan 2018 tarihli 2018-7/15 nolu karar ile seçilerek retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların; planlama tomografi kesitleri üzerine radyasyon onkoloğu tarafından RTOG protokollerine uygun Görülebilir Tümör Hacmi (GTV), Klinik Hedef Hacim (CTV) ve kritik organların (spinal kord, sağ ve sol böbrek, karaciğer) konturlamaları yapılmıştır. CTV<sub>45</sub> bölgesel lenf nodlarını; pankreatik, duodenal, suprapankreatik, çölyak ve hepatic porta lenf nodlarını içerirken, GTV<sub>54</sub> ise radyolojik yöntemlerle görülebilir tümör hacmini kapsamaktadır. "Set-up" hatalarını ve organ hareketlerini ortadan kaldırmak için çizilen CTV'ye 0,5 cm marj verilerek planlanan hedef hacimler (PTV) oluşturulmuştur. Tüm hastalar için günlük fraksiyon dozu 1,8 Gy ve toplam doz 54 Gy olacak şekilde tedavi planlamaları yapılmıştır. PTV'lerin çizimi sırasında hedef tümör volümünün etrafı sarılırken, kritik organlardan (spinal kord, karaciğer, sağ ve sol böbrek) kaçınılmaya dikkat edilmiştir.

Öncelik planlanan hedef hacmin %98'inin verilmek istenen dozun %98'ini alması ve planın maksimum dozunun verilen dozun %110'unu geçmemesini sağlamaktır.

Radyoterapide hedef hacme istenilen doz verilirken tümöre yakın kritik organların korunması önemlidir. Planlarımızı oluştururken kritik organlar için doz sınırlamalarımız Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic'e (QUANTEC) göre olup Tablo I'de verilmiştir.

**Tablo I.** Kritik organ doz sınırlamaları

Böbrekler	Karaciğer	Spinal kord
V <sub>12Gy</sub> <55 (%)	V <sub>27Gy</sub> <35 (%)	D <sub>maks</sub> < 45 Gy
V <sub>18Gy</sub> <35 (%)	V <sub>35Gy</sub> <66 (%)	
D <sub>ort</sub> <18 Gy	D <sub>ort</sub> <28 Gy	

### Planların Hazırlanması

#### 3 alan ve 4 alan 3BKRT

Tedavi planları CMS (Computerized medical systems) XIO TPS ile Siemens Artiste lineer akseleratörüne göre hazırlanmıştır. Planlar öne doğru planlama (forward planing) tekniği kullanılarak yapılmış ve 6/15 Mv X-şını kullanılmıştır. Üç alan tekniği için 0°, 90°, 270° ışın açıları kullanılarak planlar hazırlanmıştır. Dört alan tekniğinde ise ışın açıları 0°, 90°, 180°, 270° olarak kullanılmıştır. Bazı durumlarda istenilen doz

## Pankreas Kanserinde Radyoterapi Tedavisi

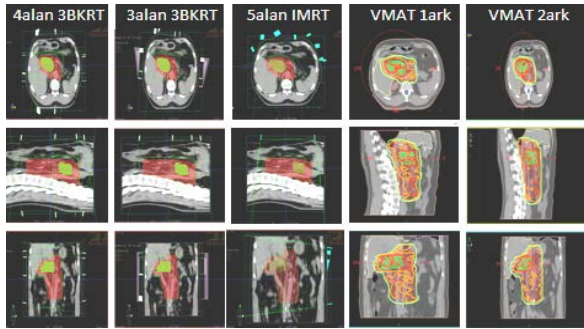
dağılımını sağlamak için “wedge” kullanılmıştır. Planların tümü “superposition” algoritması kullanılarak hazırlanmıştır. Planlamalar yapılırken ilk olarak 25 fraksiyonda hedef volüm CTV<sub>45</sub>'e 1,5cm “multi-leaf kolimatör” (MLC) marjı verilerek yapılmıştır. İlk boost 3 fraksiyonda ve 540 cGy olarak hedef volüm CTV<sub>50</sub>'ye 0,8cm MLC marjla, ikinci boost ise 2 fraksiyonda ve 360 cGy doz olarak hedef volüm GTV<sub>54</sub>'de 0,5 cm MLC marjla yapılmıştır.

### VMAT ve IMRT Teknikleri

IMRT planları CMS (Computerized medical systems) XIO TPS ile Siemens Artiste lineer akseleratörüne göre hazırlanmıştır. IMRT planları tersten planlama (inverse planing) yöntemiyle 6 MV X-ışını kullanılarak 5 alan olacak şekilde planlanmıştır. Planların tümü “superposition” algoritması kullanılarak hazırlanmıştır. Planlar ışın açıları 0°, 60°, 72°, 90°, 330° olacak şekilde 5 alan olarak hazırlanmıştır.

VMAT planları doz optimizasyonu ve hesaplamaları için Monte Carlo algoritması kullanan Monaco TPS ile Elekta Synergy lineer akseleratörüne göre hazırlanmıştır. Oluşturulan planlarda ark başına maksimum kontrol noktası 140 ve minimum segment genişliği 1 cm olarak seçilmiştir. Hem 1 ark hem de 2 ark planları gantri başlangıç açısı 180°, dönme açısı ise 360° saat yönünde olacak şekilde yapılmıştır.

Planlar yapılmadan önce Biyolojik Eşdeğer Doz (BED) hesabı yapılmış, hem VMAT hem de IMRT planları “Simultaneous Integrated Boost” (SIB) tekniği ile 2 Gy'den 27 fraksiyon olacak şekilde 6 MV X-ışını kullanılarak hazırlanmıştır.



Şekil 1:

Bir hastaya ait tekniklerde aksiyel, sagittal, koronal kesit görüntüleri

### İstatistiksel Analiz

Statistical Package for Social Sciences (SPSS Versiyon 20) programı yardımıyla planların istatistiksel analizi yapıldı. İstatistiksel analizde normal dağılıma uygunluk gösteren değerlerde Anova, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değerlerde Kruskal Wallis testi uygulandı. Sonuç olarak p<0,005 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Tüm tedavi tekniklerinde istenilen dozun hedefi sarımı sağlanmıştır. Tablo II'de hedef hacimler için teknikler arasındaki dozimetrik parametrelerin karşılaştırılması verilmiştir. Hedef hacimlerin aldıkları ortalama doz, maksimum ve minimum dozun yanı sıra CI ile HI değerleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo III'de kritik organlar için teknikler arasındaki dozimetrik parametrelerin karşılaştırılması verilmiştir. Kritik organlar için medyan (minimum-maksimum) değerleri Tablo III'de gösterilmiştir.

**Tablo II.** Tümör hacimleri için VMAT, IMRT ve 3BKRT teknikleri arasındaki dozimetrik parametrelerin karşılaştırılması

	VMAT 1 ark	VMAT 2 ark	3alan 3BKRT	4alan 3BKRT	5alan IMRT
D <sub>min</sub>	54,09(50,4-54,7)	54,49(53,8-55,2)	53,30(52,1-54,6)	54,00±(52,852,50±(50,8-54,5)	
D <sub>max</sub>	57,36(55,6-59)	57,41(55,5-58,8)	57,02(55,5-59,9)	56,94(55,2-58,4)	57,43(56,4-58,5)
PTV <sub>54</sub>					
D <sub>ort</sub>	55,68±0,84	55,82±0,59	55,21±0,76	55,56±0,80	55,28±0,43
HI	0,06±0,02	0,05±0,01	0,07±0,01	0,05±0,01	0,09±0,02
CI	1,16(1-1,93)	1,01(1-1,06)	0,99(0,8-1,05)	0,98(0,75-1,05)	0,99(0,7-1,06)
D <sub>min</sub>	45,06(42,0-45,7)	45,76(45-47,7)	41,40(31,4-47,4)	41,80(32,6-45,2)	40,80(30-45,3)
D <sub>max</sub>	56,96(55-58,3)	56,95(55-58,3)	56,80(55,2-59,8)	56,70(55-58,1)	56,7(55,4-57,7)
PTV <sub>45</sub>					
D <sub>ort</sub>	51,17(50-53,6)	51,72(50,3-54,2)	51,32(47,9-54)	51,44(47,7-53,3)	48,64(44,5-51)
HI	0,23(0,19-0,28)	0,21(0,18-0,25)	0,31(0,17-0,54)	0,30(0,20-0,50)	0,35(0,24-0,57)
CI	1,03(1-1,65)	1,00(1-1,08)	0,95(0,78-1,05)	0,96(0,80-1,05)	0,96(0,80-1,05)

### Konformite İndeksi (CI) ve Homojenite İndeksi (HI) değerleri

Planların değerlendirilmesinde kullanılan Homojenite İndeksi (HI) formülü;

$$HI = \frac{D_{02} - D_{98}}{D_{50}}$$

şeklinde dir. Burada D<sub>2</sub> hedefin %2'sinin aldığı doz, D<sub>98</sub> hedefin %98'inin aldığı doz, D<sub>50</sub> hedefin %50'sinin aldığı doz miktarıdır<sup>16</sup>.

HI değerini yorumladığımızda, HI değerinin 0'a yaklaşması planlanan hedef hacmin doz dağılımının oldukça homojen olduğunu gösterir. Değer 0'dan uzaklaşırsa doz homojenitesi azalır bu nedenle yapılan plan tekrar gözden geçirilmeli ve en uygun HI değeri elde edilmelidir. Aksi halde hastaya uygulanan tedavi beklenen yararı sağlamayacaktır<sup>17,18</sup>.

**Tablo III.** Kritik Organlar İçin Teknikler Arasındaki Dozimetrik Parametrelerin Karşılaştırılması ve p-Değerleri

Kritik Organlar	3-Alan 3BKRT	4-Alan 3BKRT	5-Alan IMRT	1-Ark VMAT	2-Ark VMAT
<b>Karaciğer</b>					
V27(%)	46.81(32,55-61,56)	34(21,58-58,46)	28.27(17,60-38,34)	25(20,06-29,92)	23.73(17,55-29,45)
	a: 0.004	b: 0.001	c: 0.001	d: 0.001	e: 0.007
	f: 0.001	g: 0.001	h: 0.074	i: 0.013	j: 0.250
V35(%)	21.54(10,75-46,33)	11,89(8-03-23,69)	15.40(7,12-26,20)	13.27(6,65-22,86)	12,4(7,07-22,10)
	a: 0.006	b: 0.015	c: 0.001	d: 0.001	e: 0.512
	f: 0.683	g: 0.486	h: 0.161	i: 0.074	j: 0.345
Ort(Gy)	24,38(17,07-28,28)	20,22(17,06-26,35)	20,55(16,20-24,16)	19,30(16,42-21,74)	19,15(16,29-22,06)
	a: 0.056	b: 0.021	c: 0.001	d: 0.001	e: 0.683
	f: 0.081	g: 0.089	h: 0.098	i: 0.161	j: 0.806
<b>Sol Böbrek</b>					
V12Gy(%)	30.19(5,99-73,35)	37.90(4,69-66,46)	56.61(11,46-76,30)	51.06(44,69-59,76)	50.16(40,25-59,86)
	a: 0.902	b: 0.033	c=0,003	d=0,009	e=0,026
	f: 0.001	g: 0.003	h: 0.512	i: 0.412	j: 0.567
V18Gy(%)	15.69(2,09-56,61)	27.48(1,57-47,87)	30.88(3,14-46,49)	23.88(20,06-28,79)	22.75(18,33-25,37)
	a: 0.375	b: 0.375	c: 0.375	d: 0.375	e: 0.375
	f: 0.375	g: 0.375	h: 0.375	i: 0.375	j: 0.375
Ort(Gy)	10,73(4,30-22,12)	11,39(3,27-20,02)	14,75(7,68-17,28)	13,74(13,02-14,50)	13,83(12,92-14,93)
	a=1	b=0,106	c=0,089	d=0,089	e=0,023
	f=0,029	g=0,021	h=0,250	i=0,325	j=0,436
<b>Sağ Böbrek</b>					
V12Gy(%)	74.06(18,31-100)	71.47(7,24-100)	57.33(29,73-87,58)	47.09(40,09-60,85)	45.81(41,61-54,60)
	a: 0.345	b: 0.116	c: 0.002	d: 0.001	e: 0.389
	f: 0.004	g: 0.001	h: 0.098	i: 0.029	j: 0.187
V18Gy(%)	42,11(8,19-71,11)	50,02(2,99-100)	33,96(11,44-60,08)	23,36(18,37-28,42)	25,06(18,84-28,15)
	a=0,202	b=0,389	c=0,003	d=0,003	e=0,021
	f=0,001	g=0,001	h=0,001	i=0,001	j=0,305
Ort(Gy)	16,99(6,51-29,53)	19,61(4,03-28,84)	15,47(9,87-19,61)	14,22(11,09-15,83)	14,05(11,35-16,10)
	a=0,267	b=0,775	c=0,089	d=0,081	e=0,067
	f=0,002	g=0,001	h=0,056	i=0,029	j=0,367
<b>Spinal Cord</b>					
Ort(Gy)	12,02(9,44-15,82)	20,01(14,6-27,15)	15,25(11,80-19,88)	18,75(12,74-25,54)	20,81(12,45-26,80)
	a=0,001	b=0,001	c=0,001	d=0,001	e=0,001
	f=0,713	g=0,838	h=0,002	i=0,001	j=0,267

a:3 Alan 3BKRT-4 Alan 3BKRT, b:3 Alan 3BKRT-5 Alan IMRT, c:3 Alan 3BKRT-1 Ark VMAT, d:3 Alan 3BKRT-2 Ark VMAT, e:4 Alan 3BKRT- 5 Alan IMRT, f:4 Alan 3BKRT-1 Ark VMAT, g:4 Alan 3BKRT-2 Ark VMAT, h:5 Alan IMRT- 1 Ark VMAT, i:5 Alan IMRT-2 Ark VMAT, j:1 Ark VMAT-2 Ark VMAT

Konformite indeksi (CI) formülü olarak Van't Riet ve arkadaşları tarafından tanımlanan;

$$CI = \frac{TV_{RI}}{TV} \times \frac{TV_{RI}}{V_{RI}} \quad 19$$

formülü kullanılmıştır. Burada  $TV_{RI}$  reçete edilen dozu alan hedef hacim,  $TV$  tedavi edilmesi gereken hedef hacim,  $V_{RI}$  verilen dozu alan hedef hacimdir.

CI değeri 1'e eşit olduğunda ideal tümör tedavi uyumu sağlanmış olur. Pratikte "1" değerinin elde edilmesi mümkün olmayabilir. Değerin "1"den büyük olması durumu sadece belirlenen hedef hacmin değil çevredeki sağlıklı dokuların da ışınlamaya maruz kaldığını, "1"den küçük olması ise hedef hacmin sadece bir kısmının ışınlanmış olduğunu ve uygun planın yapılamamış olduğunu göstermektedir<sup>17</sup>.

## Tartışma ve Sonuç

Pankreas kanserleri çevresinde birçok riskli organ bulunduran ve bu nedenle tedavi planı hazırlanması oldukça zor olan kanserlerdir. Pankreas kanseri radyoterapisinde en büyük zorluk, yakın ve uzak metastaz riski nedeniyle bölgesel lenf düğümlerinin de ışınlanmasının gerekliliğinden kaynaklanmaktadır. Pankreas kanseri radyoterapisinde standart tedavi tekniği olarak kullanılan 3BKRT yönteminin yanı sıra teknolojinin gelişmesiyle birlikte tedavi yöntemlerindeki seçenekler artmıştır. IMRT, VMAT gibi tekniklerin kullanımıyla birlikte farklı tümörlerde kritik organların daha iyi korunabildiği gösterilmiştir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada da pankreas kanseri tanılı olgularda hedef hacim dozlarının ve risk altındaki kritik organların almış oldukları dozların dozimetrik karşılaştırılması değerlendirilmiştir.

Chapman ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada pankreas kanserli 12 olguyu değerlendirmiş; 4 alan (AP, PA, sağ ve sol lateral) ve 5 alan (AP oblik, PA oblik, sağ ve sol lateral, inferior oblik) 3BKRT, VMAT tek ark, IMRT 5 veya 6 alan tekniklerini kullanarak planlar yapmışlar, bu teknikleri dozimetrik açıdan ve tedavi süreleri bakımından karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmalarında bölgesel lenf nodlarına 45 Gy, tümör yatağına 50,4 Gy doz vermişler, PTV için reçete edilen bu dozun %100'ünün hedef hacmin %95'ini sarmasını hedeflemişlerdir. Spinal kordun maksimum dozuna bakıldığında 3BKRT tekniğini diğer tekniklerden üstün bulmuşlardır. Kritik organlardan böbreklerin ve karaciğerin ortalama dozları açısından VMAT ve IMRT teknikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamalarına rağmen, IMRT planlarında bu organların ortalama dozlarını daha düşük bulmuşlardır. Böbreklerin  $V_{15Gy}$ ,  $V_{18Gy}$  ve  $V_{20Gy}$  hacimlerinin VMAT tekniğinde daha düşük olduğunu, ince bağırsak  $V_{35Gy}$  ve  $V_{45Gy}$  dozlarında da yine VMAT tekniğinin üstün olduğunu rapor etmişlerdir. Karaciğerin 30 Gy alan hacminde IMRT ve VMAT arasında farklılık bulamamışlar fakat IMRT tekniğinde karaciğerin 30 Gy alan hacmi için dozu daha düşük bulmuşlardır. Karaciğer  $V_{35Gy}$ , midenin  $V_{35Gy}$  ve  $V_{45Gy}$  değerlerinde de VMAT tekniğini daha iyi bulmuşlardır. Tedavi sürelerinin ortalama olarak 4 alan tekniğinde 3,6 dk, 5 alan tekniğinde 8,2 dk, IMRT 9,3 dk ve VMAT tekniğinde 3,1 dk olduğunu bildirmişlerdir<sup>20</sup>. Sonuç olarak Chapman ve arkadaşla-

## Pankreas Kanserinde Radyoterapi Tedavisi

rı yapmış olduğu çalışmada VMAT ve IMRT tekniklerinin kritik organlar açısından dozimetrik fayda sağladığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde VMAT 1 ark ile VMAT 2 ark arasında karaciğerin ortalama dozu,  $V_{35Gy}$  ve  $V_{27Gy}$  dozları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ancak VMAT 2 ark değerleri daha düşük sonuçlar vermiştir. Karaciğerin ortalama dozu için en düşük değer VMAT 2 ark tekniğinde elde edilmiştir. En yüksek değer 3 alan 3BKRT tekniğinde elde edilmiştir. 35Gy alan karaciğer hacmi için en yüksek değer 3 alan tekniğinde elde edilmiştir.

Bittner ve arkadaşları 3BKRT ve IMRT teknikleri ile radyoterapi uygulanan pankreas kanserli hastalarda gelişen radyoterapi sonrası toksisiteyi karşılaştırmayı amaçlamışlar, ama çalışmanın sonucunda önemli farklılık bulamamışlardır. Ancak tedavi ile ilgili toksisiteler, yani mide bulantısı/kusma, ishal ve geç gastrointestinal toksisite IMRT ile önemli ölçüde azalmıştır. Bu nedenle yapmış oldukları bu çalışmada pankreas kanseri için IMRT kullanımını önermişlerdir<sup>21</sup>.

Ali ve ark. yapmış oldukları çalışmada 10 hastaya VMAT 2 ark ve 7alan IMRT ile tedavi planları hazırlayıp bu iki tekniği dozimetrik açıdan karşılaştırmışlardır. IMRT ve VMAT teknikleri arasında PTV maksimum dozu, ortalama dozu,  $V_{95\%}$  ve CI açısından önemli istatistiksel farklılık yoktur. Karaciğerin  $V_{30Gy}$  ve  $V_{45Gy}$  alan hacimlerinde, ince bağırsağın  $V_{30Gy}$  ve  $V_{45Gy}$  alan hacminde, spinal kordun  $V_{10Gy}$  alan hacminde iki teknik arasında fark bulamamışlardır. Sağ ve sol böbreğin  $V_{15Gy}$ ,  $V_{20Gy}$  ve  $V_{25Gy}$  alan hacimlerini iki teknik açısından kıyasladıklarında, VMAT tekniğinin sol böbreğin  $V_{20Gy}$  ve  $V_{25Gy}$ , sağ böbreğin  $V_{15Gy}$ ,  $V_{20Gy}$  ve  $V_{25Gy}$  alan hacimlerinde istatistiksel olarak önemli düşüş gösterdiğini yani VMAT tekniğinin bilateral böbrek dozunu iyileştirdiğini bildirmişlerdir<sup>22</sup>. Yapmış olduğumuz çalışma da böbreklerin  $V_{12Gy}$  ve  $V_{18Gy}$  açısından VMAT 2 ark ile VMAT 1 ark planları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ancak VMAT 2 ark planlarında diğer tekniklerden daha iyi değerler elde edilmiştir. Yerleşim yeri bakımından böbrekler ve karaciğer toksisitesi açısından radyoterapi planlaması için zor olan pankreas tümörleri için 3BKRT planları yapılırken bu OAR'ların dozlarının sınırdaki tutulması zor olmaktadır. Çalışmamızda karaciğerin 27 Gy alan hacmi açısından IMRT 5 alan tekniği 3BKRT tekniklerinden daha düşük ancak VMAT tekniklerimizden daha yüksektir ve VMAT 2 ark tekniği karaciğer  $V_{27Gy}$  açısından da daha üstündür. CI, HI açısından IMRT ile 3BKRT ve VMAT 1 ark ile VMAT 2 ark teknikleri arasında farklılık yoktur, fakat en uygun HI ve CI değerlerini VMAT 2 ark tekniği vermiştir.

Geld ve ark. pankreas kanserli hastalarda 3BKRT tekniği, IMRT tekniği ve solunuma duyarlı radyoterapi tekniklerini karşılaştırmışlardır. IMRT tekniğinin aynı zamanda mide ve ince bağırsak dozlarında da

azalma sağladığı görülerek IMRT tekniğinin sağ böbrek, karaciğer, mide ve ince bağırsak dozlarında gözle görülür bir azalma sağladığını rapor etmişlerdir. Elde edilen sonuçlarda IMRT tekniğinin 3BKRT tekniğine kıyasla ortalama sağ böbrek dozunda kayda değer azalma sağladığını ancak aynı başarımın sol böbrek için geçerli olmadığını vurgulamışlardır<sup>23</sup>. Çalışmamızda tümör yerleşimi sağ tarafta olan hasta planlarında hem 3BKRT tekniği hem de IMRT tekniği böbrek dozunu koruma açısından başarılı olamamışken, VMAT teknikleri bunu sağlayabilmiş ve VMAT 2 ark tekniğinde doz daha düşük bulunmuştur. Sol böbrek için tüm teknikler doz sınırlamalarını sağlamış, 3BKRT tekniği daha iyi sonuç vermiştir. IMRT tekniğinde tüm böbrek dozları daha yüksek ve VMAT teknikleri arasında fark olmamasına rağmen VMAT 2 ark tekniğinde doz diğer tekniklere göre daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni farklı planlama programlarının kullandığı farklı algoritmalarıdır. VMAT tekniğinde Monte Carlo algoritması kullanılmakta böylece kritik organlar daha iyi korunmaktadır. Her iki böbreği beraber değerlendirdiğimizde VMAT planlarının klinik olarak daha iyi olduğu uygun görülmüştür.

Benzer şekilde, Nabavizadeh ve arkadaşları 2014 yılında değerlendirdikleri 20 pankreas hastasına 3BKRT'de 4 ve 6 alan, IMRT'de 6 ve 9 alan ve VMAT'da 2 ark kullanarak planlar oluşturmuşlardır. Tüm planlarını 10 Mv x-ışını kullanarak yapmışlar, ilk planda 25 fraksiyonda 45 Gy, ikinci plana ise 8 fraksiyon boost dozu vererek 59,4 Gy'e çıkmışlardır. Yaptıkları çalışmada sonuç olarak, pankreas kanseri radyoterapisinde 3BKRT ve IMRT ile kıyaslandığında VMAT'ın dozimetrik yarar sağlanmakta olduğunu ve 59,4 Gy'in bu hastalarda kritik organlarda doz kısıtlamasına rağmen uygulanabilir olduğunu bildirmişlerdir<sup>5</sup>.

Glowacki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 3BKRT tekniğinde 2 alan, 3 alan, 4 alan ve IMRT tekniklerini karşılaştırmışlardır. 3BKRT'ye kıyasla IMRT'de böbreklerin daha iyi korunduğunu, bağırsak ve karaciğer korunması açısından iki tekniğinde kabul edilebilir ve benzer olduğunu bildirmişlerdir<sup>24</sup>. Yerleşim yeri bakımından böbrekler ve karaciğer toksisitesi açısından radyoterapi planlamasının zor olduğu pankreas tümörleri için 3BKRT planları yapılırken bu OAR'ların dozlarının sınırdaki tutulması güç olmaktadır. Çalışmamızda karaciğerin 27 Gy alan hacmi açısından IMRT 5 alan tekniği 3BKRT tekniğinden daha düşük ancak VMAT tekniklerimizden daha yüksektir ve VMAT 2 ark tekniği karaciğer  $V_{27Gy}$  açısından daha üstün sonuçlar vermiştir.

Brown ve arkadaşları 15 hastayı incelererek yaptıkları çalışmada, 3BKRT, IMRTs (SIB ile 27fx) ve IMRTi (Boostlu) tekniklerini dozimetrik açıdan karşılaştırmışlardır. IMRT tekniği ile 20 Gy alan toplam böbrek hacminde, 35 Gy alan karaciğer hacminde ve 45 Gy alan ince bağırsak hacminde 3BKRT tekniğine göre



daha düşük değerler bulduklarını vurgularken spinal kord dozlarında bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak IMRT tekniğinin 3BKRT tekniğine göre tümör hacmine gerekli dozu verirken sağlıklı dokuları daha iyi koruduğunu rapor etmişlerdir<sup>25</sup>. Çalışmamızda planlar yapılırken, spinal kordun maksimum dozunun 45 Gy'i geçmemesi hedeflenmiş ve tüm planlarda bu değer sağlanabilmiştir. Spinal kordun ortalama dozu değerlendirilmiş, 3 alan 3BKRT dışında teknikler arasında çok fark bulunamamıştır. Bu teknikte arkadan gelen ışın olmadığından 3BKRT 3 alan tekniğinin daha iyi sonuç verdiği saptanmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada pankreas tümörü tedavisinde 3 farklı teknik ile 5 farklı tedavi planlaması kullanılarak kritik organ dozları ve hedef hacimler karşılaştırılmıştır. Pankreas tümörleri yerleşim yeri olarak böbrekler ve karaciğer gibi kritik organlara yakın olması nedeniyle 3BKRT planları karaciğer açısından kabul edilebilir; ancak böbrekleri koruma açısından yeterli değildir. VMAT 2 ark tekniği diğer tekniklere göre dozun hedefi sarımı, CI, HI ve kritik organ dozları açısından üstünlük göstermektedir. Bu sonuçlarla oluşabilecek yan etkiler göz önüne alındığında tedavi tekniği olarak VMAT tercih edilebilir bir tedavi tekniğidir ve "set-up" süresinin kısalığı uygulamayı hızlandırmaktadır.

## Kaynaklar

1. Murat Tuncer ve ark. Türkiye'de Kanser Kontrolü. T.C. Sağlık Bakanlığı. 45-49. (2009).
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, CA Cancer J Clin 2014;64(January-February (1)):9-29.2014
3. Ma J, Siegel R, Jemal A. Pancreatic Cancer Death Rates By Race among US Men and Women; 1970-2009. Journal of the National Cancer Institute, 2013;105(22):1694-1700.
4. Kelsen DP. Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Press; 2008. 294-295.
5. Nabavizadeh N, Simeonov AO, Waller JG, Romer JL, et al. Volumetric-Modulated Arc Radiotherapy For Pancreatic Malignancies: Dosimetric Comparison With Sliding-Window Intensity-Modulated Radiotherapy and 3-Dimensional Conformal Radiotherapy. Medical Dosimetry, 2014;39(3):256-260.
6. Loehrer SR PJ, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy In Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. Journal of Clinical Oncology, 2011;29(31):4105-4112.
7. Hammel P, Huguet F, Van Laethem J, et al: Comparison of Chemoradiotherapy (CRT) and Chemotherapy (CT) In Patients With A Locally Advanced Pancreatic Cancer (LAPC) Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: Final Results of The International Phase III LAP 07 Study. Journal of Clinical Oncology, 2013;(31):2156-2165.
8. Henry AM, Ryder WDJ, Moore C, et al. Chemoradiotherapy For Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Radiotherapy Dose Escalation and Organ Motion Study. Clinical Oncology, 2008;20:541-547.
9. Philips TLP. Leibel's Textbook of Radiation Oncology. 3th edition, Philadelphia. Elsevier Saunders Press, 2010;156-172.
10. Abeloff MD. Abeloff's Clinical Oncology. 4th edition, Philadelphia. Churchill Livingstone Elsevier Press, 2008;1117-1135.
11. Willett, C.G.; Czito B.G.; Bendell, J.C. Cancer of the pancreas. In: Halperin, E.C.; Perez, C.A.; Brady, L.W., editors. Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th Edition, Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins Press, 2008;
12. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs Gemcitabine Chemotherapy Before and After Fluorouracil-Based Chemoradiation Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma: A Randomized Controlled Trial. Journal of American Medical Association, 2008;299:1019-26.
13. Agulnik M. Puataweepong P, (eds). Advanced Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: A New Standard of Practice. 1st Edition. Thailand Intech Press, 2012;232-235.
14. Wang X, Zhang Y, Bai S, et al. Single-Arc Volumetric-Modulated Arc Therapy (Svmat) As Adjuvant Treatment For Gastric Cancer: Dosimetric Comparisons With Three-Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) And Intensity-Modulated Radiotherapy. Medical Dosimetry, 2013;38(4):395-400.
15. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. Medical Physics, 2008;35(1): 310-317.
16. Wambersie A, Deluca PM, Caswell RS and Menzel HG. The International Commission On Radiation Units And Measurements (ICRU) Activities and Future Plans. ICRP Publication 60. Maryland, Pergamon Press, 2007;20-22.
17. Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ and Bey P. Conformity index: a review. International Journal of Radiation Oncology \* Biology \* Physics, 2006;64(2):333-342.
18. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), Prescribing, Recording and Reporting Electron Beam Therapy, Report No.71, Bethesda, MD.2009
19. Van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, Elders LH and Zee W, et al. A Conformation Number to Quantify The Degree of Conformality In Brachy Therapy and External Beam Irradiation: Application to The Prostate. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 1997;37(3):731-736.
20. Chapman KL, Witek ME, Chen H, et al. Pancreatic Cancer Planing: Complex conformal vs Modulated Therapies. Medical Dosimetry, 2016;41(2):100-104.
21. Bittner MI, Grosu AL and Brunner TB. Comparison of Toxicity After IMRT and 3D- Conformal Radiotherapy For Patients With Pancreatic Cancer- A Systematic Review. Radiotherapy and Oncology, 2015;114(1):117-121.
22. Arif NA, Aness HD, Christie SJ, Arsalan KS, and Jerome CL. Dosimetric Comparison of Volumetric Modulated Arc Therapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy For Pancreatic Malignancies, Medical Dosimetry, 2011;37:271-275.
23. Van Der Geld YG, Van Triest B, Verbakel WF et al. Evaluation of Four-Dimensional Computed Tomography- Based Intensity-Modulated and Respiratory-Gated Radiotherapy Techniques for Pancreatic Carcinoma, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2008;72:1215-1220.
24. Glowacki G, Wesolowska I, Wolny E, et al. The Comparison of The Conformal Radiotherapy (CFRT-2,3 and 4 fields) and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Adjuvant Radiochemotherapy for Patients with Pancreas Cancer. EJC Supplements, 2009;2(7):386.
25. Brown MW, Ning H, Arora B, et al. A Dosimetric Analysis of Dose Escalation Using Two Intensity-Modulated Radiation Therapy Techniques in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma. International Journal of Radiation Oncology \* Biology \* Physics, 2006;65(1):274-283.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Toraks Yerşimli Özofagus Kanseri Tanılı Olgularda 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) ve Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT) Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırması: Retrospektif Çalışma

Habibe ALTAŞ, Meral KURT, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ,  
Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Burcu İBİCİOĞLU, Ece Ayfer CURA,  
Abdulhamit TURAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı; özofagus kanserinin radyoterapi ile tedavisinde kullanılan üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) ve Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT) tekniklerinin, hedef hacmi sararken riskli organları korumadaki etkilerini görmek ve kendi verilerini elde etmek; elde ettiğimiz bu retrospektif dozimetrik sonuçları birbirleriyle karşılaştırmaktır. Bu çalışma için; 10 küratif radyoterapi ile tedavi edilen toraks yerleşimli özofagus kanseri tanılı hasta seçildi. Fraksiyon dozu 1,8 Gy ve toplam doz 54 Gy olacak şekilde planlar hazırlandı. İki teknik arasında kritik organ dozu (OAR), Konformite İndeksi (CI) ve Homojenite İndeksi (HI) karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucunda PTV54'e ait değerlerin analizinde 3BKRT ve VMAT arasında sadece CI değerinde anlamlı fark görülmüştür (p=0,002). Akciğerin V<sub>5</sub> ve V<sub>10</sub> incelendiğinde en düşük değer 3BKRT tekniğinde görülmüştür (sırasıyla p=0,005, p=0,013). Kalbin en düşük V<sub>40</sub> değeri ise VMAT tekniğinde elde edilmiştir (p=0,002). Ayrıca, Spinal kord D<sub>max</sub> değeri için bakıldığında VMAT tekniği 3BKRT'ye göre düşük değerlere sahiptir (p=0,001). Çalışmamızın sonucunda doz homojenliği ve riskli organlar açısından her iki teknikte kullanılabilir görülmesine rağmen ileri yaşta bu hastalarda etki eden komorbiditeler göz önüne alındığında VMAT tekniği kullanımının tercih olabileceği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Özofagus kanseri. Radyoterapi. VMAT. 3BKRT.

**Dosimetric Comparison of 3 Dimensional Conformal Radiotherapy (3DCRT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) Technique in Cases of Diagnosed Thoracic Esophageal Cancer Patients: A Retrospective Study**

## ABSTRACT

The purpose of this study is; to see the effects of protecting critical organs while achieved target volume of three dimensional conformal Radiotherapy (3DCRT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) techniques that is used in radiotherapy treatment of esophageal cancer and obtain their own data; to compare these retrospective dosimetric results which is obtained to each. For this study, 10 patients that was treated curative radiotherapy in cases of diagnosed thoracic esophageal cancer were selected. Plans were prepared in terms of the fraction dose would be 1,8 Gy and totally 54 Gy. Critical organs, Conformity Index (CI) and Homogeneity Index (HI) were compared between two techniques. As a results of dosimetric comparison showed no statistical difference for only CI value between 3DCRT and VMAT, when the analysis of values PTV54 (p=0,002). The values of the lung V<sub>5</sub> and V<sub>10</sub> analyzed, was seen the lowest values in 3BKRT technique (p=0,005 and p=0,013, respectively). The lowest V<sub>40</sub> value of the heart was obtained with VMAT technique (p=0,002). Additionally, for the D<sub>max</sub> value of Spinal Cord, VMAT technique has lower values than 3DCRT (p=0,001). As results of our study, although both techniques could be seemed to be able to use in terms of dose homogeneity and risk of organs, The VMAT techniques should be preferred to use with consider of comorbidities affecting these older patients.

**Key Words:** Esophageal cancer. Radiotherapy. VMAT. 3DCRT.

Geliş Tarihi: 7 Haziran 2018

Kabul Tarihi: 16 Temmuz 2018

Yüksek Lisans Öğrencisi Habibe ALTAŞ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
Tel.: 0553 653 7071  
E-posta: habibealtas@gmail.com

Özofagus kanserleri, özofagogastrik bileşke tümörleri ve mide kanserleri ile birlikte üst gastrointestinal sistem tümörlerini oluşturur; insidansı ve mortalitesi yüksek olan malignitelere dir. Dünya genelinde önemli bir sağlık problemi olup, görülme sıklığı belirgin coğrafi değişkenlik gösterir. Kadınlara nazaran erkeklerde daha sık görülmektedir ve sıklık bakımında dünyada 6. sırada, kansere bağlı ölümlerde ise 4. sırada yer al-

maktadır<sup>1</sup>. Amerika Birleşik Devletleri SEER 2017 verilerine göre; tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaları ve 16,940 yeni özofagus kanseri tanısı konulurken ve 15,690'da ölüm görüerek ile % 2,6'sını oluşturduğu saptanmaktadır. 5 yıllık sağ-kalım oranının 2007-2013 yılları arası verilerine göre %18,8 olduğu kaydedilmiştir<sup>2</sup>. Bu sonuçlara göre hastalığın tanı anında çoğunda ileri evre olduğu görülmektedir<sup>3</sup>. Ülkemizde, özellikle Doğu Anadolu Bölgesinde mide kanseri ile birlikte ilk sıralardaki kanserler arasında yer almaktadır<sup>4</sup>.

Skuamoz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom (AC) histopatolojileri özofagus karsinomunun en çok görülen iki tipidir. Ancak SCC daha sık görülmektedir. Özofagus kanserleri çoğunlukla tanı sırasında lokal ileri evrede olmaları nedeni ile tedavisi zor kanserlerdir. Temel tedavi şekli olan cerrahi tedavi sonrasında görülen yüksek lokal ve sistemik nüks oranları ile düşük sağ kalım süreleri, tek başına cerrahinin lokal ileri evre tümörlerde yeterli olmadığını göstermiştir<sup>5</sup>. Özofagus kanserlerinde tek başına cerrahi ile radyoterapiyi karşılaştıran çalışma yoktur. Örneğin servikal özofagus karsinomunda cerrahi tedavi genelde farinks, larinks, tiroid bezi ve proksimal özofagusun rezeksiyonunu gerektirdiğinden morbiditesi çok yüksektir ve bu lezyonlarda erken evrede bile küratif kemoradyoterapi tercih edilmektedir<sup>6</sup>.

Özofagus kanserinde RT için literatüre bakıldığında küratif tedavi yaklaşımı doz aralığı 45-60 Gy olarak belirtilmiştir<sup>7,8</sup>. Son yıllarda hızla gelişen teknoloji sayesinde radyasyon tedavisinde çok daha etkin ve daha az yan etki içeren tedavi teknikleri geliştirilmiştir. Yoğunluk ayarlı RT (IMRT), görüntü kılavuzluğunda RT (IGRT), PET ve MR füzyonu ile planlama, VMAT ve solunum ayarlı RT gibi teknikler ülkemizde birçok merkezde kullanılmaktadır.

Bu çalışmada 10 torasik özofagus kanseri tanılı hastanın primer tümör veya nodu tutulma riski taşıyan subklinik hastalığına göre 45-54 Gy hedef dozları tanımlanarak 3BKRT, ve VMAT tekniklerinin sanal planları yapılıp, PTV hacimlerinin yeterli dozu alması ve bununla birlikte sağlıklı dokular için dozimetrik karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır. Akciğer, kalp, spinal kord, karaciğer, ve böbrekler gibi riskli organların aldığı radyasyon dozları karşılaştırılıp, tedavi için hangi tekniğin daha uygun olduğu saptanmaya çalışılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2011 ve 2016 yılları arasında küratif tedavi görmüş hastalar arasından 10 torasik özofagus kanseri tanılı hasta Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınan 20 Mart 2018 tarihli 2018-6/10 nolu karar onayı ile incelendi.

Hasta evrelemeleri American Joint Committee on Cancer (AJCC) göre ve kanserin sınıflandırılması ise kaynaklandığı epitele göre yapılmıştır<sup>9,11</sup>. Hastalara ait karakteristik bilgiler Tablo I'de gösterilmiştir.

**Tablo I.** Hasta Karakteristiği ve PTV hacim bilgileri

Hasta sayısı	Kadın	6
	Erkek	4
Yaş	Ortalama	58
	Yaş aralığı	41-71
Sınıflandırılması	SCC*	10
	AC#	0
Hastalık Evrelemesi	Evre IIA	T3N0 (n=3)
	Evre III	T3N1 (n=3)
	Evre IV	T4N1 (n=2)
	Evre IVA	T3N1M1 (n=1)
	Evre IVB	T4N1M1 (n=1)
PTV54 Hacmi (cc)	Ortalama	83,48
	Hacim aralığı	22,19-158,71
Tüm Hacim (cc)	Ortalama	1314,71
	Hacim aralığı	588,54-2003,96

(SCC: skuamoz hücreli karsinom; AC: adenokarsinom; n: hasta sayısı; PTV54: 54 Gy'lik doz alan planlanan tedavi hacmi)

Bu hastaların; Siemens Somatom Emotion Duo Bilgisayarlı Tomografi Simülasyon Cihazı ile elde edilen üç boyutlu rekonstrüksiyon kesit görüntüleri arşivden çekilerek, dijital ortamda DICOM (Digital Imaging And Communications in Medicine) aracılığı ile CMS XIO 5.00 Tedavi Planlama Sistemi (TPS) ve Monaco 5.1 TPS'ne tedavi planları oluşturulmak üzere gönderildi. Mevcut BT görüntüleri üzerine radyasyon onkoloğu tarafından RTOG1010 (Radiation Therapy Oncology Group) protokollerine uygun GTV, CTV, PTV ve kritik organların (akciğer, kalp, spinal kord vs.) konturlamaları yapıldı. Günlük fraksiyon dozu 1,8 Gy ve toplam 54 Gy olacak şekilde VMAT tedavisi için eşzamanlı birleştirilmiş boost (SIB) tekniği ile planlar hazırlanmıştır. 3BKRT tekniğinde ise öncelikle 1,8 Gy ve toplamda 45 Gy çıkılmış daha sonra 50,4 ve 54'lük tedavi hacimlerine iki boost uygulaması ile çıkılmıştır. VMAT planları için PTV'nin en az %98'inin, reçete edilen dozun %98'ini, konformal planlama ise bunu sağlayacak şekilde optimizasyon yapıldı. Tüm planlar için tolere edilen riskli organ doz sınırlamaları Radiation Therapy Oncology Group (RTOG-1010) ve Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) protokolleri baz alınarak uygulanmıştır ve bu sınırlar Tablo II'de verilmiştir<sup>12,13</sup>.

## Özofagus Kanserinde Radyoterapi Tedavisi

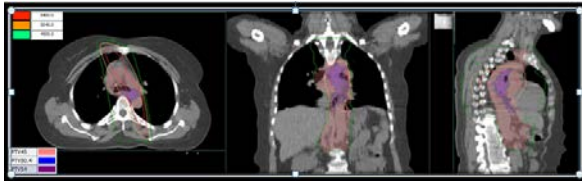
**Tablo II.** Kritik Organlara Ait RTOG ve QUANTEC'te Belirtilen Doz Sınırları

Organ	Tanımlama	Ölçüm	Protokol Sınırı	Kabul Edilebilir Sınır
Akciğerler	Sağlıklı akciğer dokusu	Maks. Doz (Gy, 0,03)	≤ % 110 Rx# doz	≤ %113 Rx doz
Kalp	Kalp & Perikardiyum	Ortalama Doz (Gy)	≤ 20 Gy	≤ 21 Gy
		V <sub>30</sub>	≤ %20	≤ %25
		V <sub>20</sub>	≤ %25	≤ %30
		V <sub>10</sub>	≤ %40	≤ %50
		V <sub>5</sub>	≤ %50	≤ %55 ya da ≤ %65*
Böbrekler	Her iki böbrek için	Maks. Doz (Gy, 0,03)	≤ 45 Gy	≤ 50 Gy
		V <sub>20</sub>	≤ %30	≤ %40
Spinal kord	Spinal kord	Maks. Doz (Gy, 0,03)	≤ 45 Gy	≤ 50 Gy
Karaciğer	Karaciğer	Ortalama Doz (Gy)	≤ 21 Gy	≤ 25 Gy
		V <sub>30</sub>	≤ %30	≤ %40

\*QUANTECH, #Rx: Reçete edilen doz.

### Tedavi Planlaması

Tüm 3BKRT tedavi planları 3 hedef hacim, primer tümör 54 Gy, tutulmuş lenf nodları 50.4 Gy tutulma riski taşıyan bölgeler 45 Gy olacak şekilde planlandı. 45 Gy'lik hacime 25 fraksiyonda ışınlar anterior (AP) ve posterior (PA) olarak kliniğimizde de uyguladığımız şekilde planlar oluşturuldu. Kalp dozunun yüksek olmasını önlemek amacıyla AP alanı sol ventrikül seviyesinde 350°-345° olan açılar kullanılmıştır. 50.4 Gy'e 3 fx /180 cGy 'lik boost1 ve 54 Gy'e 2 fx/180 cGy 'lik boost2 planları oluşturularak çıkmıştır. Boost1 ve Boost2 planları için ışın açıları oblik olacak şekilde oluşturulmuştur. Tüm tedavi planları, Elekta XIO tedavi planlama sistemi üzerinde ve Collapsed Cone algoritması kullanılarak yapılmıştır. Bütün planlar 6 ve 15 MV enerji kullanılarak hazırlanmış ve gereken ışınlar için wedge faktörü kullanılmıştır (Şekil 1).

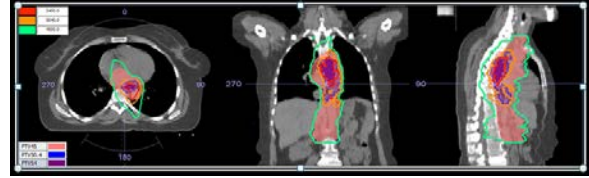


Şekil 1.

3BKRT tedavi planlamasına ait izodoz görüntü kesitleri

Tüm VMAT planları Monaco TPS kullanılarak hazırlanmıştır. PTV54, PTV50 ve PTV45 olan tümör hacimlerine SIB yöntemiyle fraksiyon başına 1.8 Gy'den 54 Gy'e çıkmıştır. CT görüntülerinde hasta pozis-

yonlarında kolları yanda olan hastalar sebebiyle ortak plan olması ve akciğer için protokolda belirlenen doz sınırını da sağlamak için planlar ön-arka olacak şekilde parçalı ark kullanılarak hazırlanmıştır. Parçalı olarak verilen bu açılar 180°-40°, 310°-100° ve 140°-40° olarak ayarlanmış ve ışın enerjisi için 6 MV seçilmiştir. Tüm planlar Monaco TPS'te Monte Carlo algoritması kullanılarak hazırlanmış ve grid boyutu 0,3 cm olarak ayarlanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2.

VMAT tedavi planlamasına ait izodoz görüntü kesitleri

### İstatistiksel Analiz ve Plan Değerlendirmesi

Tanımlanan dozu PTV'ye verebilecek birden fazla tedavi planı yapılabilir ve bunlardan hangisinin daha uygun olduğuna karar vermek için minimum tümör dozu, maksimum kritik organ dozu gibi belirli parametrelere bakılmaktadır<sup>14</sup>. Radyasyon onkolojisi klinik uygulamasında, 3 boyutlu konformal planı değerlendirmek ve günümüzde de bir çok teknik için ortak olarak kullanılan en önemli parametrelerden biri olan doz-hacim histogramı (DVH) kavramı üzerine odaklanmıştır. Bu histogram ile doku hacmi eşit oranlara bölünür, bu oranlar başına düşen dozun hesaplanması sağlanır. Böylece tümör ve normal doku hacmi içindeki orantısız doz dağılımı grafik olarak görülebilmektedir<sup>15</sup>.

Ayrıca RTOG tarafından tüm kanser olgularının tedavi plan kalitelerini değerlendiren ve kolayca kullanılabilen kavramlar tanımlanmıştır. Tedavi uygunluk endeksi yani CI, ve Uluslar arası radyasyon ölçümleri ve birimleri komisyonu (ICRU) tarafından da önerilen HI gibi değerlere bakılmaktadır. CI 1'e eşit bulunduğu ideal tedavi tümör uyumunun sağlandığı söylenebilir. Ancak pratikte 1'den farklı olduğu durumlar söz konusu olduğunda eğer 1'den küçük ise hedef hacmin bir bölümünün kısmen ışınlandığını ve uygun bir ışınlama yapılmadığını gösterir. Eğer 1'den büyük ise protokolda belirtilen sınıra kadar kabul edilebilir, fakat sınırlar ihlal edilirse yapılmış olan tedavi planının düzeltilmesi gerekir<sup>16</sup>.

$$HI_{ICRU83} = \frac{D_{\%2} - D_{\%98}}{D_{\%50}}$$

D<sub>%2</sub>: PTV'nin %2'sinin aldığı doz, D<sub>%50</sub>: PTV'nin %50'sinin aldığı doz, D<sub>%98</sub>: PTV'nin %98'inin aldığı doz olarak tanımlanır.

$$CI_{Paddick} = \frac{TV_{PIV}^2}{TV \times PIV}$$

TV<sub>PIV</sub>: reçete edilen izodoz hacminin hedef hacmi kapladığı alan, TV: hedef hacim, PIV: reçete edilen izodoz hacmi olarak tanımlanır.

İstatistiksel analizde torasik özofagus kanseri tanımlı 10 hastanın, 2 farklı teknik ile elde edilen verilerinin normal dağılıma uygunluğuna "IBM Statistics Viewer Version 20" adlı istatistiksel veri analiz programı kullanılarak "Shapiro-Wilk" testiyle bakılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösteren veriler için "Independent Paired T-test" uygulanmış ve farkları tanımlayıcı terimler olarak ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen veriler için "Man-Whitney U" testi uygulanmış ve farkları tanımlayıcı terimler olarak medyan, minimum ve maksimum kullanılmıştır.

## Bulgular

Yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucunda Tablo III'te gösterilen PTV54'e ait değerlerin analizinde 3BKRT ve VMAT arasında D<sub>1</sub> (p=0,704), D<sub>2</sub> (p=0,585), D<sub>5</sub> (p=0,564), D<sub>mean</sub> (p=0,467), D<sub>95</sub> (p=0,218), D<sub>98</sub> (p=0,407) ve HI (p=0,912), değerlerine bakıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Sadece CI (p=0,002) değeri için VMAT ve 3BKRT arasında anlamlı fark bulunmuş ve VMAT tekniğinde yapılan planlarla daha konformal bir doz sarımı elde edilmesi sonucuna varılmıştır. Planlara ait MU değerlerine bakıldığında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır; ancak VMAT tekniğinde 3BKRT'ye göre ortalama değerlerin daha düşük değere sahip olduğu görülmüştür (Tablo IV).

**Tablo III.** 3BKRT ve VMAT Tekniğinde PTV54'e Ait Veriler

	3BKRT	VMAT	p-değeri
D <sub>1</sub> (Gy)	57,42±1,04	57,42±0,87	0,704
D <sub>2</sub> (Gy)	57,40±1,06	57,16±0,79	0,585
D <sub>5</sub> (Gy)	57,04±1,09	56,80±0,65	0,564
D <sub>mean</sub> (Gy)	54,98±1,29	55,30±0,31	0,467
D <sub>95</sub> (Gy)	53,45 (55,40; 55,90)	53,92 (53,54; 54,98)	0,218
D <sub>98</sub> (Gy)	53,23±1,10	53,54±0,34	0,407
CI	1,05 (0,98; 1,05)	1,01 (0,99; 1,02)	0,002*
HI	0,06 (0,05; 0,12)	0,06 (0,05; 0,09)	0,912
MU	912,6 (780,6; 1078,9)	544,8 (486,5; 1273)	0,063

\*İstatistiksel anlamlı fark var. CI: Konformite indeksi, HI: Homojenite indeksi, MU: Monitor Unit. {Normal dağılıma uygunluk gösteren veriler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyenler ise ortanca (minimum; maksimum) şeklinde yazılmıştır.}

Kritik organlar için Tablo V'de gösterilen değerlere bakıldığında akciğere ait V<sub>20</sub> (p=0,250), V<sub>30</sub> (p=0,250) ve D<sub>mean</sub> (p=0,250) değerleri için 2 teknik arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Ancak V<sub>5</sub> ve V<sub>10</sub> değeri için 3BKRT tekniği sırasıyla %61,08±11,48 ve %37,48±7,73 değeri ile VMAT tekniğine göre üstün bulunmuştur (p= 0,005 ve p=0,017). Kalbin V<sub>30</sub> (p=0,052) ve D<sub>mean</sub> (p=0,958) değerine baktığımızda ise her iki teknik arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamış; ancak kalbin V<sub>40</sub> değeri için VMAT tekniğinin üstün olduğu görülmüştür (p=0,002). Spinal kord için V<sub>50</sub> değerinde iki teknik arasında istatistiksel anlamlılık bulunmazken (p=0,296), V<sub>45</sub> (p<0,001) ve D<sub>max</sub> (p=0,001) değerleri için bakıldığında VMAT tekniği ile 3BKRT'ye göre üstün sonuçlar elde edilmiştir. Karaciğer için yapılan analiz sonucunda her iki teknik için de V<sub>30</sub> (p=0,220) ve D<sub>mean</sub> (p=0,339) değerleri için istatistiksel anlamlılık çıkmamıştır. Sağ böbreğe ait V<sub>20</sub> (p=0,912) ve

**Tablo IV.** 3BKRT ve VMAT Tekniğinde PTV50,4 ve PTV45'e Ait Veriler

	PTV50,4			PTV45		
	3BKRT	VMAT	p-değeri	3BKRT	VMAT	p-değeri
D1 (Gy)	57,53±1,08	57,51± 0,75	0,960	56,81±2,06	56,91± 1,35	0,904
D2 (Gy)	57,22±1,18	57,11± 0,74	0,812	56,44±2,03	56,34±1,24	0,900
D5 (Gy)	56,70±1,20	56,59± 0,68	0,810	55,79±2,03	55,51±1,20	0,716
Dmean (Gy)	53,63 (52,24; 55,40)	55,81 (53,49; 54,67)	0,579	50,91±1,68	50,71±1,02	0,768
D95 (Gy)	49,80 (49,40; 51,80)	50,68 (50,11; 51,29)	0,052	44,37±0,25	45,70±0,37	<0,001*
D98 (Gy)	48,88±1,20	49,84±0,35	0,027*	4213±0,85	44,65±0,47	<0,001*
CI	1,04 (0,99; 1,05)	1,00 (0,98; 1,01)	0,019*	1,00 (0,98; 1,02)	1,00 (0,98; 1,07)	0,764
HI	0,16 (0,01; 0,19)	0,13 (0,12; 0,15)	0,009*	0,28±0,43	0,23±0,17	0,003*

\*İstatistiksel anlamlı fark var. CI: Konformite indeksi, HI: Homojenite indeksi, MU: Monitor Unit. {Normal dağılıma uygunluk gösteren veriler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyenler ise ortanca (minimum; maksimum) şeklinde yazılmıştır.}

## Özofagus Kanserinde Radyoterapi Tedavisi

$D_{mean}$  ( $p=0,393$ ) değerleri ile Sol böbreğe ait  $V_{20}$  ( $p=0,481$ ) ve  $D_{mean}$  ( $p=0,971$ ) değerleri için iki teknik arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Sağlıklı dokunun  $V_5$  ( $p=0,107$ ),  $V_{10}$  ( $p=0,171$ ),  $V_{20}$  ( $p=0,577$ ) değerleri için her iki teknik arasında fark gösterilememiş ancak  $D_{95}$  değeri için 3BKRT tekniği üstün bulunmuştur ( $p=0,005$ ).

**Tablo V.** Kritik Organlara Ait İstatistiksel Karşılaştırma Değerleri

Kritik Organlar	3BKRT	VMAT	p-değeri
<b>Total Akciğer</b>			
V5 (%)	61,08±11,48	65,19±3,34	0,005*
V10 (%)	37,48±7,73	44,74±3,00	0,013*
V20 (%)	26,63±6,00	28,98±2,94	0,280
V30 (%)	20,24±5,07	19,75±3,45	0,804
Dmean (Gy)	15,01 (10,92; 17,83)	14,96 (13,65; 19,10)	0,912
<b>Kalp</b>			
V30 (%)	43,52 (15,70; 49,55)	27,02 (1,24; 46,75)	0,052
V40 (%)	27,07±12,10	10,56±7,10	0,002*
Dmean (Gy)	23,23±5,03	23,34±3,51	0,958
<b>Spinal kord</b>			
V45 (%)	33,79±21,25	4,64±6,69	<0,001*
V50 (%)	0 (0; 0,7)	0	0,296
Dmax (Gy)	49,77 (46,69; 50,66)	46,37 (40,76; 48,38)	0,001*
<b>Karaciğer</b>			
V30 (%)	17,8±13,27	11,32±9,15	0,220
Dmean (Gy)	12,53±8,78	9,22±6,04	0,339
<b>Sağ Böbrek</b>			
V20 (%)	0 (0; 29,66)	0 (0; 20,81)	0,912
Dmean (Gy)	0,46 (0; 14,12)	0,92 (0; 13,41)	0,393
<b>Sol Böbrek</b>			
V20 (%)	1,15 (0; 40,15)	0 (0; 33,41)	0,481
Dmean (Gy)	2,80 (0; 19,14)	1,9 (0; 16,41)	0,971
<b>Sağlıklı Doku</b>			
V5 (%)	23,21±5,76	28,96±9,02	0,107
V10 (%)	18,42±4,71	22,08±6,61	0,171
V20 (%)	13,53±3,34	14,63±5,17	0,577
D95 (Gy)	0 (0; 20,00)	7,05 (1,5; 32,40)	0,005*

\*İstatistiksel anlamlı fark var. {Normal dağılıma uygunluk gösteren veriler için "ortalama±standart sapma", göstermeyenler için ise "medyan (minimum; maksimum)" şeklinde yazılmıştır.}

Yaptığımız çalışmada MU değerleri açısından değerlendirildiğinde en düşük MU medyan değeri 544,8 ile VMAT tekniğinde elde edilmiş olup ikincil kanser riski açısından değerlendirildiğinde 3BKRT'ye göre üstün olarak bulunmuştur.

## Tartışma ve Sonuç

Özofagus kanserleri çevresinde birçok riskli organ bulunduran ve bu nedenle tedavi planı hazırlanması oldukça zor olan kanserlerdir. Tanısı diğer kanser türlerine göre daha geç evredeyken konulan özofagus kanserleri; tümörün lokalizasyonuna da bağlı olarak

verilmek istenen palyatif ya da küratif radyasyon tedavisi için farklı güçlükler karşımıza çıkarmaktadır. Özofagusun longitudinal olarak uzun bir organ olduğu ve segmentinin uzun olmasından da kaynaklı olarak primer tümör bölgesinin toraks yerleşimli olmasının yanı sıra mikroskobik veya lenfatik yayılım göstermesi sonucu hangi bölgeye ve ne kadar yayıldığı göz önüne alındığında her hasta için standart bir tedavi şekli oluşturmak güç olmakla birlikte; hastanın özelliklerine ve anatomisine de bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Işınlanması gereken PTV50,4 ve PTV45 hacimleri hastaların böbrek üst kısmını dahil edecek kadar inerken çalışmamızdaki hastaların %50'sinde böbreklerin alt hizasına kadar uzanım gösterdiği görülmüştür.

Çalışmamızda yapılan karşılaştırmanın analizinde PTV54'e ait elde edilen değerler arasında CI dışında anlamlı farklılık bulunmamıştır. CI açısından 3BKRT ve VMAT teknikleri; hedef hacmi istenilen şekilde sarmış ancak VMAT tekniği doz konformitesi açısından 3BKRT'ye göre üstün bulunmuştur. Bu da bize VMAT tekniğinin tedavi sırasında hedef hacmin kendisine, kabul edilen standartlara en yakın şekilde doz verildiğini ve bununla birlikte çevresindeki sağlıklı dokularda 3BKRT'ye göre yüksek dozun hedef hacim dışında daha az olduğunu göstermektedir. HI açısından ise iki teknikte benzer sonuçları vermiştir ve bu sonuca dayanarak her iki teknik için de dozun hedef hacim bölgesindeki dağılımının istatistiksel anlamlılık göstermediğini söyleyebiliriz.

Kritik organların analizinde akciğer değerlendirmesi yapılırken  $V_5$  dozu, radyasyon pnömonisi gelişimi açısından önem taşıyan bir parametredir.  $V_5 \leq 70$  akciğer için sınır değeri olarak kabul edilmektedir (17). Yapılan bir başka çalışmada ise sadece dozimetrik faktörler göz önünde bulundurulduğunda, 5 Gy alan akciğer hacminin %60 ve üzerinde olması semptomatik pnömoni gelişmesi için önemli bir faktör olarak belirtilmiştir<sup>18</sup>. Total akciğer hacimlerinin DVH karşılaştırılmasına baktığımızda  $V_5$  değeri için yapılan istatistiksel analizde 2 teknik arasında anlamlı fark bulunmakla birlikte; en düşük ortalama değer %61,08±11,48 ile 3BKRT tekniğinde elde edilmiştir ( $p=0,005$ ).

Çalışmamızda akciğerin 10 Gy alan doz hacmine bakıldığında %37,48±7,73 ile 3BKRT'nin en düşük değerlere sahip olduğu bulunmuştur ( $p=0,017$ ).  $V_{20}$ ,  $V_{30}$  ve  $D_{mean}$  değerleri arasında istatistiksel farklılık çıkmamıştır ve belirlenen sınır değerlerin altında olduğu görülmüştür. Çalışmamıza benzer olarak; Ling ve ark.'nın 10 hasta üzerinde 3 farklı tedavi tekniğini karşılaştırdıkları çalışmada akciğerin  $V_5$ ,  $V_{10}$  ve  $V_{15}$  değerinin 3BKRT ile daha düşük olduğu (sırasıyla  $p=0,087$ ,  $p=0,178$ ,  $p=0,390$ ),  $V_{20}$  ve üzeri dozlar için IMRT tekniğinde düşük sonuçlar elde edildiği bulunmuştur ( $p=0,144$ ) (19).

Kataria ve ark.'nın 10 hasta ile yaptığı çalışmada ise VMAT tekniğinde 180°-180° açısıyla 1 arc ve IMRT tekniğinde 0°, 51°, 102°, 153°, 204°, 255° ve 306° açılarıyla 7 alan planları; toplam doz 45 Gy/25 fraksiyon olacak şekilde hazırlamışlardır. Akciğerin  $V_5$  dozu için en düşük değer %86,48±8,08 ile VMAT tekniğinde elde etmişlerdir (p=0,534).  $V_{10}$  ve  $V_{20}$  değeri için ise en düşük değerler VMAT tekniğinde sırasıyla %61,27±10,07 ve %18,57±7,86 olarak bulunmuşlardır<sup>20</sup>. Aynı ikili tekniğin karşılaştırmasını yapan Benthuyssen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 40 hasta için toplam doz 50,4 Gy ve fraksiyon başına 1,8 Gy doz olacak şekilde planlar VMAT ve IMRT ile hazırlanıp dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. Akciğer için  $V_5$  ve  $V_{20}$  dozu için sırasıyla %58,9 ve %14,6'lık hacim değerleri ile IMRT tekniği düşük daha sonuç vermiş ancak MLD için ise her iki teknikte aynı değerler elde etmişlerdir<sup>21</sup>. Çalışmamıza ait verilerle karşılaştırıldığında Benthuyssen ve ark.'nın elde ettikleri değerlerle uyumlu olduğu ancak Kataria ve arkadaşlarının elde ettiği değerlerle uyumlu olmamakla birlikte; akciğer analizinde elde ettiğimiz  $V_5$ ,  $V_{10}$  ve  $V_{20}$  değerlerin daha düşük olduğu görülmüştür.

Chandra ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada ise 10 distal özofagus kanserli hasta ile hazırlanan IMRT ve 3KBRT planlarının dozimetrik karşılaştırılması yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar; akciğerin  $V_5$  değeri %59,5'lik bir hacim ile 9 alan IMRT için elde edilmiştir.  $V_{10}$  ve  $V_{20}$  için ise 3BKRT tekniği sırasıyla %40,4 ve %19,3 hacim ile en düşük değer veren teknik olarak bulunmuştur (p<0,05)<sup>22</sup>. Çalışmamıza ait benzer sonuçlar 3BKRT teknik lehine elde etmişlerdir.

Çalışmamızda bir diğer önemli kritik organ olan kalp için elde edilen sonuçlar;  $V_{30}$  ve  $D_{mean}$  değerleri için istatistiksel anlamlılık bulunamamış; ancak  $V_{40}$  değeri için elde edilen en düşük değer %10,56±7,10 VMAT tekniği ile saptanmıştır (p=0,002). Choi ve ark. torasik özofagus kanserli hastalarda 3 tekniği dozimetrik olarak karşılaştırmışlardır. 10 hastaya toplam 60 Gy doz 30 fraksiyon olacak şekilde planları hazırlamışlardır. Kalbin  $V_{30}$  ve  $V_{40}$  değerleri için sırasıyla %19,85 ve %1,07 ile IMRT tekniği ile anlamlı fark elde etmişler ve kalp koruması için IMRT tekniğinin 3BKRT yerine tercih edilmesini önermişlerdir<sup>23</sup>. Ancak bu dozları sağlarken plan kalitesi için CI değerine bakıldığında ise 3BKRT için 0,31 ve IMRT için 0,56 değerlerini elde etmişlerdir ki; çalışmamızda elde ettiğimiz ve literatürde kabul edilen sınır değerlerle uyumluluk göstermemektedir.

Wang ve ark.'nın yaptıkları bir dozimetrik çalışmada 3 teknik karşılaştırılmıştır. 20 hasta ile yaptıkları bu çalışmada 59,6 Gy'lik toplam doz 34 fraksiyonda uygulanmıştır. Kalbin  $V_{30}$  ve  $V_{40}$  değerleri için Rapidarc tekniği lehine sonuçlar elde etmişlerdir. Kalbin  $V_{40}$  değerinin % 26.03 olarak bildirmişlerdir<sup>24</sup>. Çalışmamızla yaklaşık bir sonuç görülmüş olmasına rağmen plan değerlendirmesi açısından düşük kalp değeri-

rine karşılık CI ve HI değerleri açısından farklılıklar mevcuttur. Bu bize kalp dozunun sağlamada başarılı olurken hedef hacmin istenilen şekilde dozu sarmadığını göstermektedir.

Özofagus kanserinde, tümör yerleşiminin lokalizasyonu ya da lenfatiklerinin özofagus boyunca longitudinal olarak yayılım göstermesi nedeniyle reçete edilen ve ışınlanması gereken PTV50.4 ve PTV45 hacimlerine çoğunlukla lenfatiklerin dahil edilmesi nedeniyle diğer riskli bir organ olan böbreklerde alan içine girmektedir. Çalışmamızda böbreklerin  $V_{20}$  ve  $D_{mean}$  değerlerine bakıldığında her iki böbrek için iki teknik arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte; başarılı bir şekilde koruma sağlanabilmiştir. Alan içerisinde kalan karaciğerin  $V_{30}$  değerine baktığımızda VMAT tekniğinde %11,32±9,15 değeri elde edilmiş ancak 3BKRT'de elde edilen %17,8±13,27 arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. (p=0,220). Karaciğerin  $D_{mean}$  dozuna bakıldığında da iki teknik arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,872). Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar Martin ve ark.'nın yaptığı çalışmada karaciğerin en düşük  $V_{25}$  ve  $V_{35}$  değerleri sırasıyla %14,0±8,2 ve %6,5±4,4 olarak Rapidarc1 tekniğinde elde edildiği görülmektedir<sup>25</sup>. Lin ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise karaciğer için  $D_{mean}$  dozuna bakılmış ve en düşük değer 8,11±2,24 Gy ile VMAT tekniğinde elde edilmiştir (p=0,012)<sup>26</sup>. Bu bilgiler ışığında VMAT tekniğinin genel olarak karaciğer dozları açısından iyi koruma sağladığı görülmektedir.

Çalışmamızda böbreklerin bu düşük doz hassasiyeti göz önünde bulundurularak her bir tedavi modalitesinde olabildiğince korumaya çalışılmıştır. Jansen ve ark. tarafından yapılan çalışmada bilateral böbrekler doz sınırlamalarında  $V_{20}$  değerinin <%32'den küçük olması gerektiği önerilirken, Welz ve ark. bilateral böbreğin  $V_{12}$  dozuna bakılması gerektiği ve bu değerinin <%55 ile sınırlanmasının önemli olduğunu bildirmişlerdir<sup>27,28</sup>. Bizim değerlendirmemize göre sağ ve sol böbreğe ait  $V_{20}$  ve  $D_{mean}$  değerleri karşılaştırılırken her iki teknikte en düşük veriler elde edilmekle birlikte istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Martin ve ark. sağ ve sol böbrek için baktıkları  $D_{mean}$  değerleri için en düşük IMRT&Arc tekniğinde sırası ile 5,6±6,7 Gy ve 8,9±7,5 Gy olarak elde etmişlerdir<sup>25</sup>.

Spinal kord için yüksek dozun küçük bir hacimde oluşması, tüm organı etkileyeceği ve myelopatiye sebep olacağı düşünüldüğünde oldukça dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Birçok çalışma; Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC)'te belirtilen  $D_{max}$  değerinin (50 Gy<%1) sonuçlarını destekler şekilde açıklamalarda bulunmuştur. Çalışmamızda Spinal kord için yapılan  $V_{45}$  ve  $D_{max}$  analizi sonucunda iki teknik arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmiştir (sırasıyla p=<0,001 ve p=0,001) VMAT tekniğinde, 45 Gy doz alan hacmin ortalama %4,64 ile 3BKRT tekniğine kıyasla daha

## Özofagus Kanserinde Radyoterapi Tedavisi

düşük olması bize VMAT tekniğinin Spinal kord korumasında daha üstün olduğunu göstermektedir. 3BKRT için bu hacmin yüksek görülmesinin nedeni ise 45 Gy'lik doz planlaması sırasında AP/PA alanlar yüzünden Spinal kord'un bu alan içinde kalması ve boost planlarında bu organı koruyabilmek için oblik açılımlar ile planlama yapılmış olsa da VMAT tekniğine kıyasla yüksek ortalama değerler elde edilmesine sebep olmuştur.  $D_{max}$  için yapılan dozimetrik karşılaştırma da ise en düşük ortalama değer VMAT tekniğinde görülmüştür. Sadece bir hasta için istenilen değer sağlanamamış ve en yüksek değer 0,05 Gy ile 3BKRT tekniğinde görülmüştür. 50 Gy doz alan hacim için yapılan karşılaştırma sonucunda ise iki teknik arasında istatistiksel anlamlılık görülmemiş ve iki teknik için literatürde belirlenen sınırların her iki teknik için sağlandığı sonucuna ulaşılmıştır. Chen ve ark. yaptıkları çalışmada en yüksek  $D_{max}$  değerini IMRT tekniğinde görmüşler 43,33 Gy olarak bildirmişlerdir. Tam ark ve parçalı ark VMAT planlarında ise benzer sonuçlar elde etmişlerdir<sup>29</sup>. Ancak Fu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 5 hastadan 4'ünde maksimum değer, 3-alan-IMRT tekniğinde 56,9 Gy olarak bulunmuş ve eşik değer çok üstünde olduğu için bu tekniği kabul edilemez olarak belirtmişlerdir<sup>30</sup>.

Çalışmamızda kritik organlar dışında ışınlanan alan içerisinde kalan sağlıklı dokular için de değerler analiz yapılmıştır. Normal sağlıklı dokunun fazla doz almasının ikincil kanser riskini tetikleyebileceği ihtimali göz önüne alınarak, düşük doz alan sağlıklı dokunun hacimsel oranlarının genel olarak hemen her çalışmada incelendiği görülmektedir. Chandra ve ark.'nın yaptığı çalışmada sağlıklı dokudaki integral doz değerini ortalama 298 cGy ile 3BKRT tekniğinde elde etmişlerdir<sup>22</sup>. Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise  $V_5$  değeri VMAT ile kıyasladıklarında en düşük IMRT tekniğinde ve %30,32 olarak bulmuşlardır<sup>29</sup>. Çalışmamızla karşılaştırıldığında; yapılmış olan planlarla yüksek oranda küçük doz saçılması elde ettiklerini görmekteyiz. IMRT tekniği için 7 alan ve VMAT tekniği için 6 parçalı arc kullanılması kritik organları korurken dozun sağlıklı dokudaki saçılmasına neden olduğunu düşünülmektedir. Benzer şekilde  $V_{10}$  değeri için elde ettikleri sonuçlar diğer tekniklere benzer şekilde sonuçlanmıştır. Nicolini ve ark. ise sağlıklı dokunun  $V_{10}$  değeri için en düşük ortalama değer olarak %29,1 ile Rapidarc Flattening Filter-Free (RA-FFF) tekniğinde en yüksek değer olarak %35 ile 3BKRT tekniğinde elde etmişlerdir<sup>31</sup>.

Çalışmamızda servikal veya abdominal özofagus hastaları dahil edilmeyerek sadece toraks yerleşimli hastaların alınması, 54 Gy dozun her hasta için bu bölgede sınırlı kalmasına ve kür sırasında kritik organları ve özellikle sağlıklı akciğeri koruma açısından adil bir inceleme yapılmasına olanak sağlamıştır. Karşılaştırma yapılan iki farklı tekniğin temelinde farklı algoritma tabanlarının olması, mutlak doz değerlerinin

karşılaştırıldığı bir çalışma olan Krieger ve ark.'nın da belirtildiği gibi değerlendirme yapılırken göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır<sup>32</sup>.

Özofagus kanseri tanılı olgularda sağlam akciğerin, kalp ve spinal kord gibi kritik organların fonksiyonel olarak korunabilmesi, lokal kontrolün ve sağkalımın yüksek olmasını sağlayabilme açısından önemlidir. Bu nedenle de; öncelikle sağlam akciğerin olmak üzere diğer kritik organ dozlarının dikkate alınarak tedavi planlarının oluşturulması önemlidir. Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz veriler ışığında; 3BKRT tekniğinde akciğerin  $V_5$  ve  $V_{10}$  değeri açısından daha düşük değerlere sahip olduğu ve diğer kritik organlar açısından protokol değerlerinin aşılmadığı görülmüştür. Ancak VMAT tekniğinde ise kritik organlar açısından birçok değer 3BKRT'ye göre düşük olduğu ve CI açısından en iyi değeri verdiği görülmüştür. Çalışmamızın sonucunda doz homojenliği ve riskli organlar açısından her iki teknikte kullanılabilir görülmesine rağmen ileri yaştaki bu hastalarda etki eden komorbiditeler göz önüne alındığında VMAT tekniği kullanımının tercih olabileceği görülmüştür.

## Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2011;61(2):69-90.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/), 28 Nisan 2018.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2013;63(1):11-30.
4. Alıcı S., İzmirli, M. ve Doğan, E. Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na Başvuran Kanser Hastalarının Epidemiyolojik Değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi 2006;21(2): 87-97.
5. Nart M. ve İzmirli, M. Yassı Epitel Hücreli Özofagus Kanseri Hastalarda Küratif Kemoradyoterapi Sonuçları. Van Tıp Dergisi 2014;21.3: 154-163.
6. Adaş Yasemin Güzle, Andrieu, Meltem Nalça. Özofagus Kanseri Radyoterapi. Toraks Cerrahisi Bülteni 2012;4(1): 53.
7. Tong DK, Law S, Kwong DL, et al. Current Management of Cervical Esophageal Cancer. World J Surg 2011;35:600-7.
8. Bakiu E, Telhaj E, Kozma E, Ruçi F, & Malkaj P. Comparison of 3D CRT and IMRT Treatment Plans. Acta Informatica Medica 2013;21(3): 211.
9. Çetin İA, Yumuk PFÖ, Atasoy BM, Lokal İleri Evre Özofagus Kanseri Kemoradyoterapi Deneyimimiz. Marmara Medical Journal 2012;25(2): 74-77.
10. Edge SB, & Compton, CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. Annals of Surgical Oncology 2010;17(6):1471-1474.
11. Rice TW, Blackstone EH, & Rusch VW. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Esophagus and Esophagogastric Junction. Annals of Surgical Oncology 2010;17(7):1721-1724.
12. Leinchman LP, Lenz HJ, Rajdev L, et al. (NRG Oncology Study Team), "A Phase III Trial Evaluating the Addition of Trastuzumab to Trimodality Treatment of Her2-Overexpressing Esophageal Adenocarcinoma (RTOG 1010)



- <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1010>
13. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010;76(3): S10-S19.
  14. Bilge H, Çetingöz R, Garipağaoğlu M, ve ark. (editörler). *Tedavi Planlama. Temel ve Klinik Radyoterapi*, 1.Baskı. İzmir, Hürriyet Matbaa; 2013;82-83.
  15. Drzymala RE, Mohan R, Brewster L, et al. Dose-Volume Histograms. *International Journal of Radiation Oncology. Biology Physics* 1991;21(1): 71-78
  16. Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ, & Bey P. Conformity Index: A Review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006;64(2): 333-342.
  17. Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Yu E, & Van Dyk J. Prediction of Radiation Pneumonitis By Dose-Volume Histogram Parameters In Lung Cancer—A Systematic Review. *Radiotherapy And Oncology* 2004;71(2): 127-138.
  18. Kharofa J, Cohen EP, Tomic R, Xiang Q, & Gore E. Decreased Risk of Radiation Pneumonitis with Incidental Concurrent Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Thoracic Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2012;84(1):238-243.
  19. Ling Ted C, Slater Jerry M, Prashanth N, et al. Analysis of Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), Proton and Conformal radiotherapy (3D-CRT) for Reducing Perioperative Cardiopulmonary Complications in Esophageal Cancer Patients. *Cancers* 2014;6.4: 2356-2368.
  20. Kataria T, Govardhan H. B. Gupta D, Dosimetric Comparison Between Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) vs Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Radiotherapy of Mid Esophageal Carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2014;10(4): 871.
  21. Van Benthuyzen L, Hales L, & Podgorsak MB, et al. Volumetric modulated arc Therapy vs. IMRT for the Treatment of Distal Esophageal Cancer. *Medical Dosimetry* 2011;36(4): 404-409.
  22. Chandra A, Guerrero TM., Liu HH, et al. Feasibility of Using Intensity-Modulated Radiotherapy to Improve Lung Sparing in Treatment Planning for Distal Esophageal Cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2005;77(3): 247-253.
  23. Choi KH, Kim J, Lee SW, Kang YN, & Jang H. Dosimetric Comparison Between Modulated Arc Therapy and Static Intensity Modulated Radiotherapy In Thoracic Esophageal Cancer: A Single Institutional Experience. *Radiation Oncology Journal* 2018;36(1):63.
  24. Wang D, Yang Y, Zhu J, et al. 3D-Conformal RT, fixed-field IMRT and RapidArc, Which One is Better for Esophageal Carcinoma Treated with Elective Nodal Irradiation. *Technology In Cancer Research & Treatment* 2011;10(5):487-494.
  25. Martin S, Chen JZ, Dar AR, & Yartsev S. Dosimetric Comparison of Helical Tomotherapy, Rapidarc, and A Novel IMRT & Arc Technique for Esophageal Carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, 2011;101(3), 431-437.
  26. Lin CY, Huang WY, Jen YM et al. Dosimetric and Efficiency Comparison Of High-Dose Radiotherapy for Esophageal Cancer: Volumetric Modulated Arc Therapy Versus Fixed-Field Intensity-Modulated Radiotherapy. *Diseases of The Esophagus* 2014;27(6): 585-590.
  27. Jansen EP, Saunders MP, Boot H, et al. Prospective Study On Late Renal Toxicity Following Postoperative Chemoradiotherapy In Gastric Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007;67(3): 781-785.
  28. Welz S, Hehr T, Kollmannsberger C, et al. Renal Toxicity of Adjuvant Chemoradiotherapy With Cisplatin In Gastric Cancer. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 2007;69(5): 1429-1435.
  29. Chen H, Wang H, Gu H, et al. Study For Reducing Lung Dose of Upper Thoracic Esophageal Cancer Radiotherapy by Auto-Planning: Volumetric-Modulated Arc Therapy vs Intensity-Modulated Radiation Therapy. (28.04.2018). <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2017.09.001>
  30. Fu WH, Wang LH, Zhou ZM et al. Comparison of Conformal and Intensity-Modulated Techniques For Simultaneous Integrated Boost Radiotherapy of Upper Esophageal Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2004;10(8): 1098.
  31. Nicolini G, Ghosh-Laskar S, Shrivastava SK, et al. Volumetric Modulation Arc Radiotherapy With Flattening Filter-Free Beams Compared With Static Gantry IMRT and 3D Conformal Radiotherapy For Advanced Esophageal Cancer: A Feasibility Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2012;84(2): 553-560.
  32. Krieger T, Sauer OA. Monte Carlo-Versus Pencil-Beam-/Collapsed-Cone-Dose Calculation In A Heterogeneous Multi-Layer Phantom. *Physics in Medicine & Biology*, 2005;50(5);859.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Tıp Fakültesi Dönem 1 ve Dönem 2 Öğrencilerinin Anatomi Pratik Eğitimini Değerlendirmeleri

Alper VATANSEVER, Emrah ÖZCAN

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Balıkesir.

## ÖZET

Çalışmamız, tıp fakültesi öğrencilerinin, anatomi pratik eğitimi sırasında karşılaştıkları zorlukların belirlenebilmesi ve çözümlenmesi ile birlikte anatomi pratik derslerinin daha etkili bir yöntemle dönüştürülmesini amaçlamaktadır. Bu noktadan yola çıkılarak, anatomi eğitimine yeni başlamış ve anatomi eğitimini bitirmek üzere olan toplam 226 öğrenci çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu öğrencilere, açık uçlu ve çoktan seçmeli sorulardan oluşan 30 soruluk anket uygulaması yapılmıştır. Anket uygulaması tamamlandıktan sonra elde edilen yanıtlar, SPSS 21 paket programı ile değerlendirilmiştir. Çalışmamıza katılan öğrencilerden 225'i (%99,6), anatomi dersinin işleniş hakkında kendilerinin de fikirlerinin alınması gerektiğini belirtmişlerdir. Bunun yanında, anatomi eğitimi için vazgeçilmez olan kadavra gösteriminin yanı sıra, radyolojik görüntülerin de yardımcı eğitim aracı olarak kullanılması gerektiğini düşünmektedirler (%72,6). Elde edilen bulgular, anatomi pratik eğitiminin daha etkili bir yöntemle ilerleyebilmesi için tıp fakültesi öğrencilerinin fikirlerinin alınmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Anatomi pratiği. Öğrenci geri bildirim. Tıp eğitimi.

## Evaluation of Anatomy Practical Education by Phase 1 and Phase 2 Medical Students

### ABSTRACT

Aim of our study was detection of medical students' difficulties during anatomy practical education and creating more effective anatomy practical education by resolving their problems. For this purpose, a total of 226 medical students who had just started and were about to complete anatomy lectures were included. A questionnaire consisting of 30 questions including of open-ended and multiple choice questions was given to these students. After the questionnaire was completed, the responses were evaluated using the SPSS 21 software. 225 (99.6%) of the students participating in this study stated that it was necessary to ask their ideas about the anatomy courses. Furthermore, besides the cadaver demonstration which is indispensable for anatomy education, radiological images should be used as an auxiliary educational tool (72.6%). Our results revealed that it was necessary to ask the medical students' ideas for proceeding the anatomy practical courses with a more effective method.

**Key Words:** Anatomy practical course. Students' feedback. Medical education.

Ülkemizde ve tüm dünyada uygulanan tıp eğitimi, daha sağlıklı nesiller yetişmesi için ve toplumların gereksinimlerini karşılayabilecek donanımlı hekimler yetiştirmeyi hedeflemektedir<sup>1</sup>. Tıp eğitimi sırasında oldukça büyük bir öneme sahip olan anatomi bilimi, insan vücudunu, vücudu oluşturan sistemleri, sistemleri meydana getiren organları yapısal ve işlevsel olarak ve bu organların birbirleriyle olan ilişkilerini incelemektedir<sup>2</sup>. Tarihin en eski bilim dalı olan ana-

tomi, geleneksel eğitim yöntemlerinin yanı sıra, günümüzde teknolojinin gelişmesi ve materyal çeşitliliğinin artması ile birlikte eğitim alanında çok farklı bir boyuta ulaşmıştır<sup>3,4</sup>.

Anatomi eğitiminin vazgeçilemez ve en etkili öğretim yöntemi kadavra diseksiyonudur. Günümüzde bununla birlikte, anatomik modeller, bilgisayar yazılımları ve eğitim videoları gibi yardımcı eğitim araçlarından da sıklıkla faydalanılmaktadır. Özellikle, son dönemlerde yaşanan kadavra teminindeki sıkıntılar sebebiyle yardımcı eğitim araçlarına yönelik ihtiyaç giderek artmaktadır. Öğrenci sayısının fazla olması, gerek amfi derslerinde ve gerekse laboratuvar uygulamalarında bir takım sıkıntılar ortaya koyabilmektedir. Ancak, laboratuvar uygulamaları sırasında, öğrencilerin daha küçük gruplara ayrılması ile birlikte daha etkili bir anatomi pratik eğitiminin yapılabilmesi mümkün hale gelebilmektedir. Tüm bunlara rağmen, öğrencilerin

Geliş Tarihi: 31 Mayıs 2018  
Kabul Tarihi: 16 Temmuz 2018

Dr. Alper VATANSEVER  
Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Anatomi Anabilim Dalı, Çağış Kampüsü,  
10145, Balıkesir  
İrtibat Telefonu: 05383681312  
E-posta Adresi: alpervatansever@yahoo.com

laboratuvar eğitimleri sırasında karşılaştıkları problemlerin başında, anatomik oluşumların 3 boyutlu olarak kavranabilmesi sırasındaki yaşadığı güçlükler gelmektedir<sup>5</sup>.

Tıp fakültesi öğrencilerinin, anatomi laboratuvar eğitim sırasında karşılaştıkları bu zorlukların daha kolay ve anlaşılır hale getirilmesi, daha kaliteli bir anatomi eğitimi açısından oldukça büyük bir öneme sahiptir. Bu noktadan yola çıkılarak çalışmamızın amacı, anatomi laboratuvar eğitimine yeni başlayan ve bu eğitimi tamamlamış öğrencilerin düşüncelerinin ve önerilerinin dinlenmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi 2017 – 2018 eğitim-öğretim yılının bahar yarıyılında anatomi dersi almaya başlayan dönem 1 öğrencileri (n = 118) ve 2016 – 2017 eğitim – öğretim yılının bahar yarıyılında anatomi dersi almaya başlamış ve 2017 – 2018 eğitim – öğretim yılında tüm anatomi derslerini tamamlayan dönem 2 öğrencileri (n = 108) olmak üzere toplam 226 öğrenci dahil edilmiştir. Çalışmamıza katılan 125 erkek (%55,3) ve 101 kadın (%44,7) öğrencinin yaşları 18 ile 32 arasında olup ortalaması  $20,08 \pm 1,82$ 'dir. Çalışmaya dahil edilen öğrencilere, gerekli literatür taraması yapılarak anket soruları uygulanmıştır. Uygulanan anket, 3 adet açık uçlu ve 26 adet çoktan seçmeli sorudan oluşmaktadır. Yanıtların güvenilirliğini arttırmak ve öğrencilerin kendilerini baskı altında hissetmemeleri amacıyla, öğrencilerden anket formlarına hiçbir kimlik bilgilerini yazmamaları istenmiştir.

Öğrencilerden toplanan yanıtların SPSS 21 paket programına kaydedilmesinin ardından istatistiksel analizler tamamlanmıştır. Verilen yanıtların yüzdelik dağılımlarını belirlemek amacıyla, frekans analizleri uygulanmıştır. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar ve yanıtların birbirleriyle ve gruplar arasındaki ilişkilerinin ortaya konulabilmesi amacıyla uygun istatistiksel testler uygulanmıştır. Analizler sonucunda, *p* değeri 0,05'ten küçük olan veriler, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yorumlanmıştır.

Çalışmamıza, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Uygulamalar Etik Kurulu'nun 2018/115 sayılı onayı alındıktan sonra başlamıştır.

## Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen öğrencilerin %83,4'u Tıp Fakültesini kendi istekleri ile seçtiklerini belirtirken, geri kalan öğrenciler bu tercihin kendi istekleri olmadığını söylemişlerdir (%16,6).

Öğrencilerin %99,6'sı, anatomi pratik derslerinin değerlendirilmesi konusunda kendilerinin fikirlerinin sorulmasının gerekli olduğunu belirtmiştir.

Şekil 1'de öğrencilerin, anatomi pratik derslerinin hangi saatte başlamasını istedikleri özetlenmektedir.



Şekil 1.

Öğrencilerin anatomi pratik derslerinin başlamasını istediği saatler

Tablo I'e baktığımızda, anatomi pratik derslerindeki etkili öğrenme yöntemleri hakkında öğrenci düşünceleri belirtilmektedir. Bunun yanında, anatomik sistemler hakkındaki düşünceleri de değerlendirilmiştir. Buna göre, osteoloji ve nöroanatomi ders kurulları öğrencilerin en çok ilgi duyduğu kurullar olarak belirlenmiştir. Ancak nöroanatomi konularının öğrenilmesinde öğrencilerin zorluk yaşadıkları tespit edilmiştir (Tablo II).

Tablo I. Anatomi pratik uygulamalarının en iyi yöntemi sizce hangisidir?

	ORAN (%)
Kitap ve atla yardımıyla kişisel çalışma	35,8
Öğretim üyelerinden dinleyerek	40,9
Arkadaşları ile birlikte çalışarak	23,3

Tablo II. Anatomi pratik uygulamalarında, anatomik sistemlerin değerlendirilmesi (n)

Sistemler	Hareket			Dolaşım	Solunum	Sindirim	Ürogenital	Sınırlar
	Kemikler	Eklemler	Kaslar					
En çok ilgi duydukları	98	22	44	37	18	30	25	53
En iyi öğrendikleri	114	42	37	28	17	49	28	7
En kötü öğrendikleri	51	75	39	12	13	7	10	51

Çalışmamız sonucunda aldığımız yanıtlar değerlendirildiğinde, öğrencilerin %83,4'ünün tıp fakültesi ter-

## Anatomi Pratik Eğitim Değerlendirmesi

cihlerini kendi istekleri yaptıkları ve bu öğrencilerin %44,4'ünün Anadolu Lisesi mezunu oldukları ortaya konmuştur. Kendi isteği dışında tıp fakültesi tercihi yapan öğrencilerin %45,7'sinin ise Fen Lisesi mezunu oldukları belirlenmiştir. Ancak mezun olunan lise ile tıp fakültesi tercihinin kendi isteği ile yapıp yapılmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0,58$ ). Tıp fakültesini kendi isteği ile tercih edenlerin %53,2'si ve kendi isteği ile tercih etmeyenlerin %70,3'ünü erkekler meydana getirmektedir. Bununla birlikte, tıp fakültesi seçiminde öğrencinin isteği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0,06$ ).

Pratik sınavlarının nasıl yapılmasını istediklerini sorulduğunda, öğrencilerin %74,8'i maket ve kadavra üzerinde zilli sınav, %14,6'sı slayt şeklinde ve %10,2'si ise sözlü sınav istediklerini belirtirken, %0,4'lük bir kesim bu soruya herhangi bir cevap vermemişlerdir. Pratik sınavın sözlü olarak yapılmasını isteyen öğrencilerin %78,3'ü, kadavra ve maket üzerinde zilli sınav isteyenlerin %49,7'si ve slayt sınavı isteyenlerin %66,7'si erkek öğrencilerden oluşmaktadır. Kadın ve erkek öğrenciler arasındaki sınav tipi sorusunun cevapları karşılaştırıldığında, kadavra ve maket üzerinde zilli sınav ile sözlü sınav isteyen öğrenciler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ( $p = 0,07$ ), sözlü sınavı istemeleri cinsiyetler arasında karşılaştırıldıklarında, aradaki fark erkek öğrenciler lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,01$ ). Bunun yanımda, anatomi pratik derslerinin öğretim üyelerinden dinlenerek daha başarılı olacağını söyleyen öğrencilerin %53,4'ü, pratik derslerinde öğretim üyelerinin ders anlatılmasını yeterli olarak bulmuşlardır. Ayrıca, pratik derslerde, öğretim üyelerinin ders anlatma süreleri sorulduğunda, öğrencilerin verdikleri yanıtların ortalaması  $40,38 \pm 19,68$  dakika olarak bulunmuştur. Dönem 1 ve dönem 2 öğrencilerinin verdikleri yanıtlar karşılaştırıldığında, dönem 2 öğrencilerinin pratik derslerinde öğretim üyelerinin daha fazla ders anlatmalarını istemeleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

Anatomi pratik derslerinin değerlendirilmesi için, öğrencilerin "Evet", "Hayır" ve "Kararsızım" şeklindeki kısa cevaplı sorulara verdikleri Tablo III'de gösterilmiştir. Buna göre, öğrencilerin %47,1'i ders programında yer alan anatomi pratik ders saatlerini yeterli olarak bulurken, %30,9'u yetersiz bulmuştur. Öğrencilerin sadece %9,8'i mezuniyet sonrası uzmanlık alanı olarak anatomiye seçebileceğini belirtirken, %57,3'ü anatomiye uzmanlık alanı olarak seçmeyi düşünmemektedir.

**Tablo III.** Öğrencilerin anatomi pratik derslerini değerlendirmeleri (%)

	Evet	Kararsızım	Hayır
Uygulama ders sayısı ve süresi yeterli mi?	47,1	22	30,9
Uygulama derslere devamsızlık yapmamak ders başarısı için gerekli midir?	51,6	18,7	29,8
Öğretim üyeleri ile uygulama derslerinde rahatça iletişim kurabiliyorum	74,4	16,6	9
Uygulama dersinden konuyu anlamış olarak çıkıyorum	22,8	51,8	25,4
Uygulama dersleri zaman kaybı olarak görüyorum	8,4	17,3	74,2
Uygulama derslerindeki maketlerin sayısı ve çeşitliliği yeterli mi?	13	18,8	68,2
Uygulama derslerindeki kadavra sayısı yeterli mi?	9,4	22	68,6
Uygulama salonlarında radyolojik görüntüler yardımcı ders aracı olarak kullanılmalı mıdır?	72,6	21,7	5,8
Uygulama derslerinde gruptaki masadaki öğrenci sayısı öğrenme için uygun mudur?	25,3	24	50,7
Uygulama derslerinin öğretim üyeleri tarafından anlatılması öğrenmeyi kolaylaştırıyor mu?	87,4	8,6	4,1
Uygulama dersi öncesi çalışma notu verilmesi gerekli mi?	86,7	5,3	8
Uygulama dersi öğrenimi konusunda güçlük çekiyor musunuz?	40	39,1	20,9
Uygulama sonrasında sözlü sınav yapılmalı mı?	12	14,7	73,3
Uygulama dersi öncesinde öz hazırlık yapıyor musunuz?	39,1	32,4	28,4
Kadavra diseksiyonu sırasında öğrenci katılımı olmasını ister misiniz?	81,3	13,8	4,9
Uzmanlık olarak anatomiye seçer miydiniz?	9,8	32,9	57,3
Seçmeli bir ders olarak anatomi dersini alır mıydınız?	47,6	22,7	29,8

## Tartışma ve Sonuç

Tıp eğitiminin eğitiminde önemli bir konuma sahip olan anatomi bilimi, görsel anlamda çok fazla miktarda detaya sahiptir. Yüzyıllardan bu yana süregelen, nasıl bir anatomi eğitimi sorusu, anatomi biliminin yeniliklere daima açık olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun yanında, öğrenciler tarafından öğrenmekte ve kavramakta oldukça zorlanılan, ancak bunun aksine çok kolay unutulabilen bilgilere sahip olmasından dolayı anatomi eğitiminde kalıcılığı arttırmayı hedefleyen yeni arayışlar içine girilmektedir. Bu noktada, anatomi eğitimi sırasında en çok güçlük çeken grup olan tıp fakültesi öğrencilerinin de görüşlerinin alınması, hoca – öğrenci iş birliği ile anatomi eğitiminin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar bulunmaktadır<sup>6-8</sup>.

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2017 – 2018 akademik yılında öğrenim dönem 1 ve dönem 2 öğrencilerinden oluşan toplam 226 öğrenciye, açık uçlu ve çoktan seçmeli olarak hazırlanan anket soruları yöneltilmiştir. Çalışmamız sonucunda, dönem 2 öğrencileri, pratik derslerde öğretim üyelerinin daha fazla süre ders anlatmasını isterken, çalışmaya katılan tüm öğrenciler arasında, ders programındaki anatomi pratik ders saatlerinin yeterli ya da yetersiz bulunması hakkında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Yapılan bir çalışmada, anatomi derslerine devam etme zorunluluğunun, anatominin öğrenilmesi açısından önemli olduğunu düşünen öğrencilerin oranı %79,6 iken, çalışmamız sonucunda devam gerekliliğinin öğrenim için gerekli olduğunu düşünen öğrenci oranını %51,6 olarak tespit edilmiştir<sup>9</sup>. Yıllar içerisindeki bu düşmenin sebebini ortaya koymak için, daha geniş bir katılımcıya ulaşılarak detaylı bir cevap aranabilir.

Günümüzde teknolojinin önüne geçilemez hızdaki gelişmesi, sadece sanayi anlamında değil, aynı zamanda da eğitim alanında da heyecan verici yenilikler ortaya koymaktadır. Öğrencilerin, gelişen teknolojinin anatomi eğitimine dahil edilmesi ile ilgili görüşleri alındığında, cep telefonlarına, tabletlerine ve bilgisayarlarına kurabilecekleri anatomi eğitimi yazılımlarının anatomi eğitimine katkıları, öğrenciler tarafından olumlu olarak yorumlanmıştır<sup>10-12</sup>.

Sonuç olarak, sürekli işleyen ve yeniliklere açık bir süreç olan anatomi eğitiminin daha da ileriye taşınabilmesi için, öğrenci geri bildirimlerinin alınması, sadece anatomi için değil aynı zamanda çift taraflı etkileşimin de en önemli unsurlarından bir tanesidir. Tüm çalışmalardaki ortak sonuçlar göz önüne alındığında, kalıcı, ilgi çekici ve etkileşimli bir anatomi eğitimi için teknolojinin tüm imkanlarından faydalanmanın da yadsınamaz etkisi gözler önüne konulmaktadır. Daha yaratıcı ve teknolojiden faydalanılarak uygulanan anatomi eğitiminin, daha kalıcı anatomi bilgisine sahip olan hekimlerin yetişmesinde ve uz-

manlık olarak anatomi biliminin seçilme oranının arttırılabilmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Tuygar ŞF, Kuş İ, Saygılı ÖK, Özcan E, Gülçen B. Tıp fakültesi öğrencilerinin anatomi eğitimine yönelik memnuniyet düzeyleri ve ilgili değişkenlerin değerlendirilmesi. *Tıp Eğitimi Dönüşümü*, 2015;42.
2. Taner D, (eds). *Fonksiyonel anatomi: Ekstremiteler ve sırt bölgesi*. 7. Baskı. Ankara: HYB Yayıncılık; 2013.
3. Yavuz F, Ertekin T, Elmalı F, Ülger H. Klinik öncesi ve klinik dönemde tıp öğrencilerinin anatomi eğitiminde kadavra kullanımı ile ilgili değerlendirmeleri. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;26:227-32.
4. Carmichael SW, Pawlina W. Animated powerpoint as a tool to teach anatomy. *Anatomical Record*. 2000;26:83-8.
5. Hortsch M, Mangrulkar RS. When students struggle with gross anatomy and histology: a strategy for monitoring, reviewing, and promoting student academic success in an integrated preclinical medical curriculum. *Anat Sci Educ* 2015;8:478-83.
6. Özdemir ST, Cankur NŞ, Kurt MA. Tıp fakültesi öğrencilerinin anatomi uygulamaları hakkındaki görüşleri: Bir geri bildirim örneği. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001;27(1):1 – 8.
7. Arı İ, İrgil E, Kafa İM, Şendemir E. Bir anket çalışması: Anatomi eğitimi ve öğrencilerin düşünceleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2003;29(2):15 – 8.
8. Arı İ, Şendemir E. Anatomi eğitimi üzerine öğrenci görüşleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2003;29(2):11 – 4.
9. Otağ İ, Otağ A. İnsan anatomisi ve fizyolojisi eğitimi üzerine öğrenci görüşleri. *Cumhuriyet International Journal of Education*. 2013;2(3):39 – 45.
10. Küçük S, Kapakin S, Göktaş Y. Tıp fakültesi öğrencilerinin mobil artırılmış gerçeklikle anatomi öğrenimine yönelik görüşleri. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi*. 2015;5(3):316 – 23.
11. Traser CJ, Hoffman LA, Seifert MF, Wilson AB. Investigating the use of quick response codes in the gross anatomy laboratory. *Anatomical Science Education*. 2015;8:421 – 8.
12. Khot Z, Quinlan K, Norman GR, Wainman B. The relative effectiveness of computer-based and traditional resources for education in anatomy. *Anatomical Science Education*. 2013;6:211 – 5.

DERLEME

## Subklinik Hipotiroidi Nedir? Tedavi Edilmeli midir?

Özen ÖZ GÜL, Soner CANDER, Canan ERSOY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bireylerin serum serbest tiroid hormon düzeyleri normal değerlerde iken tiroid uyarıcı hormon düzeyinin yüksek olması toplumda oldukça sık görülen bir durumdur ve bu durum subklinik hipotiroidi olarak tanımlanmaktadır. Subklinik hipotiroidi genel popülasyonda %3-8 oranında görülmekte, prevalansı yaşla birlikte artmakta ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Subklinik hipotiroidinin en önemli sonucu aşikar hipotiroidiye ilerlemedir. Subklinik hipotiroidi ile kardiyovasküler hastalıklarda artış ve bilişsel fonksiyonlarda azalma arasındaki ilişki kesin olarak gösterilememiştir. Bu nedenle levotiroksin tedavisinin faydaları konusunda da fikir birliği bulunmamaktadır. Genel olarak tiroid uyarıcı hormon düzeyi 10 mU/L'nin üzerinde olanlara tedavi önerilmekte, bu düzeylerin altında olanlarda tedavinin kişiselleştirilmesi, hastaların risk faktörleri ve yaşları göz önünde bulundurularak değerlendirilmeleri önerilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Subklinik hipotiroidi. Tiroid fonksiyon testleri. Levotiroksin tedavisi.

**What is Subclinical Hypothyroidism? Should it be treated?**

### ABSTRACT

Although serum free thyroid hormone levels are normal, high levels of thyroid stimulating hormone is more frequent condition in population and is defined as subclinical hypothyroidism. In general population 3-8 % is seen. Prevalance of subclinical hypothyroidism increases with age and is more common in women. Most important consequence of subclinical hypothyroidism is progression to overt hypothyroidism. increased risk of cardiovascular disease and a decreased cognitive functions due to subclinical hypothyroidism remains uncertain. Therefore, the consensus about the benefits of levothyroxine treatment is not available. In general, the level of thyroid stimulating hormone 10 mU/L, those on treatment are recommended, which are below the level of treatment to be personalized, consideration of patient age, risk factors are recommended.

**Key Words:** Subclinical hypothyroidism. Thyroid function tests. Levothyroxine treatment.

Subklinik hipotiroidi, serum serbest tiroid hormon düzeyleri normal değerlerde olduğu halde tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyinin yüksek olması ile karakterizedir<sup>1</sup>. Subklinik hipotiroidi biyokimyasal bir tanımlamadır, dolayısıyla hastalar asemptomatik olabilirler ya da non-spesifik semptomları olabilir. Tiroid hastalıklarında görülen semptomları sorgulayarak subklinik tiroid hastalıklarını tespit etmek zordur. Hipotiroidi için bazı klinik skorlama sistemlerinin (Düşük bazal metabolik hız, uykuda kalp hızındaki azalma, total kolesterol artışı, LDL-kolesterol ve Lipoprotein-a artışı, aşıl refleks zamanında gecikme, kreatinin kinaz artışı, miyogloblin artışı gibi) kullanılması objektif

değerlendirmeyi sağlasa da bu sistemlerin klinik kullanımının zorluğu nedeniyle önerilmemektedir. Genellikle TSH 10-12 mU/L düzeylerine kadar semptom görülmemektedir. Subklinik hipotiroidi tanımlaması yapılırken TSH üst sınır değeri önem kazanmaktadır. TSH'nin alt sınırı rölaf olarak daha iyi belirlenmişken, üst sınırı konusunda farklı görüşler mevcuttur. Genel kabul gören değerler, 0.4-5.5 mU/mL ve 0.27-4.2 uU/mL'dir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin (TEMĐ) önerisi, TSH'nin normal aralıklarının 0.5-4 mU/L olmasıdır<sup>2</sup>. Çeşitli dernek ve çalışmalarda önerilen TSH üst sınır değerleri Tablo I'de özetlenmiştir. Tiroid hastalığı olmayan ve anti tiroid-peroksidaz (anti TPO) antikoru negatif bulunan 13344 bireyin değerlendirildiği NHANES III çalışmasında ortalama TSH değeri 1.49±0.04 mU/L olarak saptanmıştır<sup>3</sup>. Amerikan Tiroid Birliği (ATA), Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE), Amerikan Endokrin Birliği (Endocrine Society), NHANES III'te belirlenen aralıkları önermektedirler<sup>4-6</sup>. TSH üst sınırı önemlidir çünkü TSH üst sınırının 5'ten 2.5 mU/L'e

Geliş Tarihi: 21 Haziran 2018  
Kabul Tarihi: 02 Temmuz 2018

Dr. Özen ÖZ GÜL  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,  
Görükle, Bursa  
Tel.: 0224 295 11 40  
E-posta: drozenoz@gmail.com

azaltılması subklinik hipotiroidi ni %4,6'dan %20'ye yükseltmektedir<sup>7</sup>.

**Tablo I.** Uluslararası çeşitli çalışma ve derneklere önerilen TSH üst sınır değerleri

Grup	TSH üst sınırı	Açıklama
NACB	2.5 mU/L	Tiroid hastalığı yok
NHANES III, hastalık yok	4.5 mU/L	Tiroid hastalığı yok
NHANES III, referans popülasyon	4.12 mU/L	Tiroid hastalığı yok, antikor (-), tiroid fonksiyon testlerini etkileyecek ilaç yok
Hanford Tiroid Çalışma Grubu	4.1 mU/L	Tiroid hastalığı yok, antikor(-), tiroid ilacı yok, USG normal
NHANES III, 20-29 yaş, Afrikan-Amerikan	3.6 mU/L	
NHANES III, ≥80 yaş	7.8 mU/L	Tiroid hastalığı yok
TEMD 2013	4 mU/L	Tiroid hastalığı yok

NACB: The National Academy of Clinical Biochemists; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

Subklinik hipotiroidi saptandığında TSH'nin zaman içinde değişkenlik gösterebileceği akılda tutulmalıdır. İlimli anormal TSH düzeyi saptanan hastalarda, 1-3 ay sonra test tekrarlanmalı, kalıcı yükseklik doğrulanmalıdır<sup>2</sup>. Geçici yükselmelerin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca serum TSH düzeyleri gün içinde de değişkenlik göstermektedir. TSH öğleden sonra geç dönemde en düşük düzeyde olup, uykunun başlaması takiben yükselmektedir. Ancak bu değişiklikler çoğunlukla normal sınırlarda kalmaktadır. TSH ölçümünün 08:00-17:00 saatleri arasında yapılması, levotiroksin kullananlarda tetkik öncesi ilaç alınmaması veya ilaç alınımından en az 8 saat geçmiş olması gerekmektedir. TSH 20 mU/L düzeylerine kadar yükseldiği halde tiroid hormonları normal düzeylerde saptanabilir. TSH yüksekliği şu durumlarda subklinik hipotiroidi ile ilişkili değildir: Hasta ötiroid sendromun iyileşme dönemi, adrenal yetmezlik, metoklopramid ve domperidon kullanımı, TSH sekrete eden adenom, tiroid hormon direnci sendromu ve analiz (ölçüm) hataları. Hastayı değerlendirirken bu faktörler göz önünde bulundurulmalı, ayırıcı tanı uygun şekilde yapılmalıdır.

### Epidemiyoloji

TSH üst sınırının 10 mU/L olarak alındığı Whickham çalışmasında; prevalans erkeklerde % 2.8, kadınlarda %7.5, 60 yaş üstü kadınlarda %11.6 olarak saptanmıştır<sup>8</sup>. Tiroid hastalık öyküsü olanların çalışma dışı bırakılıp TSH üst sınırının 4.5mU/L olarak alındığı NHANES III çalışmasında subklinik hipotiroidi pre-

valansı %4.3 olarak saptanmıştır<sup>9</sup>. Bu çalışmada prevalansın yaşla arttığı, kadınlarda ve beyazlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Avrupa'da iyot eksikliği olan bölgelerde subklinik hipotiroidi prevalansı daha düşüktür. AntiTPO düzeyleri benzer olup iyot alımı yetersiz olanlarda subklinik hipotiroidi prevalansı %4.2 iken, iyot alımı yeterli olanlarda %23.9 olduğu bildirilmektedir<sup>10</sup>. Colorado Tiroid Hastalıkları Prevalans Çalışmasında (n: 25862), TSH üst sınır 5mU/L olarak alınmış; toplam subklinik hipotiroidi prevalansı %9.5, 18-24 yaş arası bireylerde %4.0, 74 yaş üstü kadınlarda %22, 74 yaş üstü erkeklerde %16 olduğu görülmüştür<sup>10</sup>. Tip 1 diabetes mellitus, Schmidt's sendromu, çölyak hastalığı gibi bazı otoimmün hastalıklarla prevalansın arttığı bildirilmektedir. Bunun nedeninin otoimmün hastalıklara eşlik eden Hashimoto tiroiditi varlığı olduğu düşünülmektedir.

### Etyoloji

Subklinik hipotiroidi nedenleri aşikar hipotiroidi nedenleri ile aynıdır. En sık görülen nedeni Hashimoto tiroiditidir. Subklinik hipotiroidisi olan hastaların %54'ünde tiroid otoantikörlerinin pozitif olduğu bildirilmektedir<sup>11</sup>. İngiltere'de yapılan bir çalışmada Subklinik hipotiroidisi olan kadınların %67'sinde, erkeklerin %40'ında otoantikörlerin pozitif olduğu görülmüştür<sup>12</sup>. Diğer sık görülen neden aşikar hipotiroidi nedeniyle levotiroksin kullanan hastaların ilaçlarını uygun şekilde kullanmamaları ve hastalık uyumlarının kötü olmasıdır. Postpartum tiroidit de subklinik hipotiroidi nedenlerinden biridir. Postpartum tiroidit gebelik öncesi bilinen tiroid hastalığı olmayan kadınlarda doğum sonrasında takip eden ilk 1 yıl içinde izlenen tiroid inflamasyonu ile karakterize klinik durumdur. Seyir değişkenlik göstermekle beraber genellikle şöyledir: geçici hipertiroidi (1-2 ay), geçici hipotiroidi (4-6 ay), 1.yılın sonunda vakaların %80'inde ötiroidi izlenmektedir<sup>13</sup>. Uzun dönemde ise vakaların %20-64'ünde kalıcı hipotiroidi gelişebilmektedir. Bu nedenle yılda bir kez TSH ölçülmesi önerilmektedir. Kullanılan bazı ilaçlar da tiroid hormonlarını farklı mekanizmalarla etkileyerek subklinik hipotiroidiye neden olabilmektedir. Amiodaron iyotun tiroid hücrelerince alınmasını (uptake) ve hormon üretimini azaltarak, yine tiroid hormonlarının periferik metabolizmasını etkileyerek, lityum tiroid hormon sekresyonunu azaltarak ve tiroidit yaparak, interferon, sunitinib ve sorafenib tiroidit yaparak hipotiroidi veya subklinik hipotiroidiye neden olmaktadır. Parsiyel tiroidektomi ve baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi sonrası da subklinik hipotiroidi gelişebilmektedir. Graves hastalığında medikal tedavi veya radyoablasyon uygulaması sonrasında da subklinik hipotiroidi gelişebilmektedir.

## Subklinik Hipotiroidi

### Tarama

Subklinik hipotiroidi nedeniyle kimlerin taranması gerektiği konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Bazı araştırmacılar veya dernekler tarafından subklinik hipotiroidi sık görüldüğü ve özellikle yaşlı kadın hastalarda tedavisi önemli olduğundan tarama yapılması önerilirken, diğerleri ise gebelik ve infertilite dışında subklinik hipotiroidi tedavisinin yararı net olmadığından taramanın gereksiz olduğunu öne sürmektedir.<sup>14-16</sup> (Tablo II). TEMD 35 yaş üstü kişilerde her 5 yılda bir tarama yapılmasını önermektedir.<sup>2</sup>

**Tablo II:** Subklinik hipotiroidi tanısı için uluslararası çeşitli derneklerin tarama önerileri

Grup	Tarama Önerileri
American Thyroid Association (ATA)	>35 yaş kişilerde 5 yılda bir
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)	Özellikle yaşlı kadınlar (yaş belirtilmemiş)
American Academy of Family Physicians	≥ 60 yaş kişiler
American College of Physicians	Tiroid hastalığını düşündürecek semptom veya bulguları olan ≥ 50 yaş kadınlar
US Preventive Services Task Force	Tarama yapılıp-yapılmaması konusunda yeterli kanıt yok
Royal College of Physicians of London	Sağlıklı yetişkinlerin taranması konusunda yeterli kanıt yok.
Consensus Panel (ATA, AACE, Endocrine Society)	Tarama yapılıp-yapılmaması konusunda yeterli kanıt yok

### Tanı/Antikor Ölçümü

Tanı biyokimyasal olarak konulmaktadır. Tiroid hormonları normal olduğu halde TSH düzeyinin yüksek olması ile subklinik hipotiroidi tanısı konulmaktadır. Rutin olarak tüm subklinik hipotiroidisi olan hastalarda tiroid otoantikör düzeylerinin bakılması önerilmektedir. Ancak tedavi veya izlem kararı verilecek olan hastalarda bakılması önerilmektedir. Tiroid otoantikör varlığında subklinik hipotiroididen aşikar hipotiroidiye ilerleme riski daha yüksektir. Anti TPO antikör düzeyi yüksek saptanan hastalarda aşikar hipotiroidiye ilerleme yıllık %4.3 iken, yüksek saptanmayanlarda ise bu risk yıllık %2.6 olarak bildirilmiştir.<sup>8,17</sup> Bu nedenle AACE, subklinik hipotiroidide antikör bakılmasını önermektedir.<sup>5</sup>

### Subklinik hipotiroidi neden önemlidir?

Subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidiye ilerleyebileceğinden, kardiyovasküler sistem, fertilité, yaşam kalitesi, depresyon, kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olması nedeniyle önemlidir.

**Aşikar Hipotiroidiye İlerleme:** Subklinik hipotiroidide yıllık %2-5 oranında aşikar hipotiroidiye ilerleme

mevcuttur.<sup>8</sup> Uzun süreli izlemlerde %10 normale dönüş tespit edilmiştir. Başlangıç TSH düzeyi (TSH>12-15 mU/L) ne kadar yüksekse ve antikör pozitifliği mevcutsa ilerleme riski o kadar fazladır.<sup>18</sup> Altta yatan tiroid hastalığı aşikar hipotiroidiye ilerlemeyi ön görmede önemli faktörlerden biridir. Otoimmün tiroid hastalığı, radyoablasyon tedavisi, yüksek doz eksternal radyoterapi almış olanlarda ilerleme riski daha yüksektir. Subklinik hipotiroidide kendiliğinden iyileşmeler de görülebilmektedir. Daha öncesine ait tiroid hastalık öyküsü olmayan 422242 hastanın dahil edildiği bir çalışmada TSH düzeyi 5.5-10 mU/L arasında olan hasta oranı %3 olarak saptanırken, bu hasta grubunda tedavi verilmeksizin 5 yıllık izlemde TSH düzeyinin normale dönme oranının %62 olduğu saptanmıştır.<sup>19</sup> Bu çalışmada da görülmektedir ki TSH düzeyinin normale dönme ihtimali azımsanmayacak düzeydedir. Whickham çalışmasında (n:25900) hastalar 20 yıl süre ile takip edilmişler; başlangıç TSH düzeyi normal ve antikör pozitif olanların %27'sinde, TSH düzeyi normalden yüksek olanların %33'ünde, TSH düzeyi yüksek ve antikör pozitif olanların %55'inde, TSH düzeyi normal ve antikör negatif olanların %4'ünde aşikar hipotiroidi gelişmiştir.<sup>8</sup> Bu sonuçlar TSH düzeyi ile antikör pozitifliğinin aşikar hipotiroidiye progresyon riskinin en önemli belirleyicileri olduğunu göstermektedir.

**Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri:** Subklinik hipotiroidide aşikar hipotiroidi de olduğu gibi diyastolik disfonksiyon, diyastolik hipertansiyon, LDL-kolesterol yüksekliği, high-sensitivity c-reaktif protein (hsCRP) yüksekliği, koagülasyon parametrelerinde değişiklik, endotelial disfonksiyon ortaya çıkabilmektedir.<sup>18</sup> Whickham çalışmasında subklinik hipotiroidisi olan hastaların 20 yıllık izlemlerinde koroner arter hastalığı, dislipidemi, mortalite arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>8</sup> Öte yandan Rotterdam çalışmasında subklinik hipotiroidi olan kadınlarda ateroskleroz riski 1.7 kez, miyokard infarktüsü (MI) riski ise 2.3 kez daha yüksek bulunmuştur.<sup>20</sup> Yedi prospektif çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, 25977 katılımcı ve 2020 subklinik hipotiroidi hastasının değerlendirme sonuçlarına göre TSH artışı ile kardiyovasküler hastalıklarda (ölümcül olmayan MI, kardiyovasküler hastalık (KVH) nedeni ölüm, anjina veya koroner revaskülarizasyon nedeniyle hospitalizasyon) artış saptanmıştır.<sup>21</sup> Ötiroidik kişilerle karşılaştırıldığında TSH>10mU/L olanlarda KVH riski artarken (38.4'e karşılık 20.3 olay/1000 hastalık yılı), minimal TSH artışlarında (4.5-6.9 mU/L) bu risk artışı saptanmamıştır. Risk yaş, cinsiyet veya KVH öyküsü ile düzeltilmediğinde de değişmemiştir. Altı prospektif çalışmanın incelendiği ve 25390 katılımcı, 2068 subklinik hipotiroidili hastayı içeren başka bir metaanalizde yükselen TSH ile kalp yetmezliği riskinde artış olduğu saptanmıştır.<sup>22</sup> Ötiroidik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TSH 10-19.9 mU/L olanlarda kalp yetmezliğinde anlamlı artış saptanmışken (224 kişide 40 olay



(%17.9) / 22674, kontrol grubunda 1762 olay (%7.8)), TSH'nin daha ılımlı artışlarında kalp yetmezliği riskinde artış saptanmamıştır. Çalışmalarda ki sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Bunun sebebi çalışmaya alınan hasta sayısı çok iken subklinik hipotiroidisi olan hasta sayısının az olması (örnek: 4331 hasta ancak subklinik hipotiroidi 281) ve çalışmaların tasarımlarının farklı olmasıdır.

**Fertilite Üzerine Etkileri:** Subklinik hipotiroidisi olan kadınlarda gebelik ve doğum ile ilişkili risklerde artış mevcuttur. Anti Tg ve Anti TPO antikoru pozitif olan kadınlarda spontan düşük oranı %17 iken antikor negatif olanlarda %8.4'tür<sup>23</sup>. Doğumla ilişkili risklerin değerlendirildiği bir çalışmada, 25756 gebede subklinik hipotiroidi oranı %2.3 saptanmış, plasental ablasyo ve preterm olay riski normale göre 2 kat yüksek olarak bulunmuştur<sup>24</sup>. Tanı ve tedavi uygulanmamış subklinik hipotiroidisi olan gebelerde abortus, düşük doğum ağırlıklı bebek, gelişim geriliği riskleri artmış bulunmuştur.

**Nöropsikiyatrik Hastalıklar Üzerine Etkileri:** Subklinik hipotiroidisi olanlarda tüm hayatları boyunca depresyon prevalansı daha fazla bildirilmektedir<sup>25</sup>. Subklinik hipotiroidisi ve guatrı olan kadınlarda anksiyete ve depresif yakınmalar daha fazla görülmektedir. Subklinik hipotiroidi ile birlikte depresyonu olanlarda antidepresan tedaviye yanıtın daha zayıf olduğu saptanmıştır<sup>26</sup>. Öte yandan birçok çalışmada ise subklinik hipotiroidi ile depresyon, anksiyete ve kognitif disfonksiyon arasında ilişki gösterilememiştir<sup>27</sup>.

**Non-Alkolik Karaciğer Hastalığı (NAKH) Üzerine Etkileri:** Subklinik hipotiroidide aterosjenik lipid profili oluşmakta, koagülasyon faktörlerinde oluşan değişikliklerle hepatosteatoza eğilim oluşmakta mıdır düşüncesinden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada, NAKH ile serum TSH düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır<sup>28</sup>. Subklinik hipotiroidisi olan hastaların %30'unda, aşikar hipotiroidisi olan hastaların %36'sında NAKH tipik USG bulguları saptanmıştır (kontrol grubunda %20)<sup>28</sup>. Ayrıca subklinik hipotiroidi olan hastaların %20'sinde, aşikar hipotiroidisi olan hastaların %26'sında anormal karaciğer enzim düzeyleri olduğu görülmüştür.

**Mortalite Üzerine Etkileri:** Onbir çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde TSH>10mU/L olduğunda kardiyovasküler mortalite riskinin arttığı saptanmıştır<sup>21</sup>. Ancak TSH'nin minimal artışlarında (4.5 mU/L-6.9 mU/L) kardiyovasküler ve total mortalite riskinde değişiklik saptanmamıştır<sup>21</sup>. Tedavi edilmemiş yaşlı subklinik hipotiroidi olan hastalarda mortalitede artış veya azalış gösterilememiştir<sup>29</sup>.

**Diğer Etkileri:** Bazı çalışmalarda TSH düzeyinin normal sınırlarda artışı ile ılımlı kilo artışı arasında ilişki saptanmış, ancak birçok çalışmada obezite ile subklinik hipotiroidi arasında ilişki bulunmamıştır<sup>30,31</sup>. Populasyon bazlı bir çalışmada subklinik hipotiroidisi olan kadınlarda Alzheimer hastalık riskinin artmış

olduğu saptanmıştır<sup>32</sup>. Subklinik hipotiroidisi olanlarda koleliyazis daha sık görülmektedir<sup>33</sup>. Bunun da oddi sfinkter disfonksiyonu nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Demir eksikliği anemisi ve Subklinik hipotiroidisi olan kişilerde, demir preparatları ile birlikte tiroid hormonu tedavisi verilmesi hemoglobinde daha belirgin bir artışı sağlamaktadır<sup>34</sup>.

### Subklinik hipotiroidi neden tedavi edilmelidir?

Tedavinin potansiyel faydaları; aşikar hipotiroidiye ilerlemenin önlenmesi, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskinde artışa yol açan serum lipid profili üzerine olumlu etki, psikiyatrik ve kognitif bozukluklardaki semptomların azalmasıdır. Dolayısıyla başta yaşam kalitesi olmak üzere yaşam süresinin uzatılması amaçlanmaktadır.

### Subklinik hipotiroidi tedavisinin etkileri

Subklinik hipotiroidide tedavi verilmesinin faydaları konusunda çalışma sonuçları farklıdır. Çift kör randomize çalışmalarda tedavi ile, psikometrik değerlendirmeler ve hipotiroidi semptom skorlarının TSH>10 mU/L olanlarda iyileşme sağladığı, bu değerlerin altında olan subklinik hipotiroidide değişiklik yapmadığı bildirilmiştir<sup>35,36</sup>. Levotiroksin tedavisi ile total kolesterol düzeyi ve LDL-kolesterolde azalma olduğu saptanmıştır<sup>37</sup>. Oniki çalışmanın incelendiği bir analizde ise total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, apolipoprotein A ve B, lipoprotein-a düzeylerinde değişiklik olmamıştır<sup>38</sup>. Levotiroksin tedavisi ile kardiyak output'ta artış, vasküler rezistans azalma, ortalama arteriyel basınçta azalma, karotis intima media kalınlığında azalma, diyastolik ve sistolik fonksiyonlarda iyileşme sağlanırken, >70 yaş olanlarda tedavi etkinliği gösterilememiştir<sup>18</sup>.

### Kimler tedavi edilmelidir?

Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda TSH>10 mU/L ise levotiroksin tedavisi önerilmektedir<sup>15</sup>. TSH 4.5-10 mU/L olanlara rutin tedavi önerilmemekle birlikte, 6-12 ayda bir takip önerilmektedir. Gebelerde, gebelik planı olanlarda, anovulasyonu veya infertilitesi olanlarda TSH>2.5mU/L ise tedavi verilmesi gerekmektedir<sup>4-6</sup>. 65 yaş altı ve TSH 4.5-10 mU/L olanlarda antikor yüksekliği, eşlik eden guatr veya belirgin semptomatik hastalarda tedavi gerekli olmaktadır. TEMD, TSH>10 mU/L olan tüm hastalarda, TSH 4-10 mU/L arasında ise; guatr, tiroid otoantikör pozitifliği (Anti TPO ve/veya Anti-TG), TSH'nin giderek artması, TSH'nin 2 kez 8 mU/L ve üzerinde bulunması, bipolar duyu durum bozukluğu durumlarından birinin varlığında tedavi önermektedir<sup>2</sup>.

## Subklinik Hipotiroidi

### Tedavi

Tedavide levotiroksin tercih edilmelidir. Subklinik hipotiroidide 25-75 mcg/gün dozları genellikle yeterli olmaktadır. Başlangıç levotiroksin dozu 25mcg/gün alınıp hedef TSH düzeyine ulaşılan kadar 4-8 haftalık aralıklarla doz artırılması önerilmektedir<sup>4</sup>. Yaşa uygun TSH üst sınırı hedef TSH düzeyi belirlenirken dikkate alınmalıdır. Hedeflenen TSH değerine ulaşıldıktan sonra 6-12 aylık dönemler ile kontrol edilmelidir.

Tedavi de amaç TSH düzeyinin normal aralıklarda tutulmasıdır<sup>4,5</sup>. TEMD tedavi ile TSH düzeyinin, risk taşımayan gençlerde 0.5-2.5mU/L; kardiyovasküler riski yüksek, ileri osteoporozu olanlarda, atriyal fibrilasyon varlığında 1-4 mU/L olarak hedeflenmesini önermektedir<sup>2</sup>. TSH üst sınırı 70-79 yaş için 6mU/L; >80 yaş için 7.5mU/L olduğu hatırlanmalı, replasman dozu ayarlanırken bu değerler göz önünde bulundurulmalıdır<sup>2</sup>.

### Sonuç

Subklinik hipotiroidi toplumda oldukça sık görülen bir durumdur. Özellikle yaşla prevalans artmakta, 60 yaş üstü kişilerde %20 düzeylerine ulaşmaktadır. Sık görülmesi nedeniyle toplum taraması yapılması konusunda fikir birliği bulunmamakla birlikte, 35 yaş üstü kişilerde 5 yılda bir yapılması önerilmektedir. Subklinik hipotiroidide tedavi veya izlem kararı verilecek olan hastalarda antikor bakılması önerilmektedir. Antikor pozitifliği aşikar hipotiroidiye progresyonu göstermesi bakımından önemlidir. Subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidiye ilerleyebileceği gibi bazı olumsuz klinik etkileri de ortaya çıkabilmektedir. TSH>10 mU/L olan kişilerde tedavi verilmesi önerilmekte iken TSH<10 mU/L olanlarda hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, risk faktörleri göz önünde bulundurulularak tedavi kararı verilmelidir. Aşikar hipotiroidi de olduğu gibi tedavi hayat boyu devam edeceğinden hasta bu konuda bilgilendirilmelidir.

### Kaynaklar

1. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001; 345(4): 260-5.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, tiroid hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu. Subklinik hipotiroidi. 4. Baskı. Tuna matbaacılık, Ankara, 2013, 13-15.
3. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12): 4575.
4. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, Greenspan FS, McDougall IR, Nikolai TF. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. 1995; 273: 808-12.
5. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, Segal RL. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 457-69.
6. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT; American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association/Endocrine Society. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *Endocr Pract*. 2004; 10(6): 497-501.
7. Fatourechi V, Klee GG, Grebe SK, Bahn RS, Brennan MD, Hay ID, McIver B, Morris JC 3rd. Effects of reducing the upper limit of normal TSH values. *JAMA*. 2003; 290(24): 3195-6.
8. Vanderpump MP1, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43(1): 55-68.
9. Hollowell JG1, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(2): 489-99.
10. Canaris GJ1, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000; 160(4): 526-34.
11. Hamburger JI, Meier DA, Szpunar WE. Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients. *N Engl J Med*. 1985; 313(4): 267-8.
12. Tunbridge WM, Harsoulis P, Goolden AW. Thyroid function in patients treated with radioactive iodine for thyrotoxicosis. *Br Med J*. 1974; 3(5923): 89-92.
13. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, tiroid hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu. Tiroiditler. 4.baskı. Tuna matbaacılık, Ankara, 2013, 38-44.
14. Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 1998; 129(2): 141.
15. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA, American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association Taskforce On Hypothyroidism In Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012; 22(12): 1200.
16. Ruge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015; 162(1): 35.
17. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman LE. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(7): 3221-6.
18. Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly*. 2014; 23: 144: w14058.
19. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med*. 2007; 167(14): 1533-8.
20. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 2000; 132(4): 270-8.

21. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010; 304(12): 1365-74.
22. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, Nanchen D, den Elzen WP, Balmer P, Luben RN, Iacoviello M, Triggiani V, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Jukema JW, Westendorp RG, Vittinghoff E, Aujesky D, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012; 126(9): 1040-9.
23. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA*. 1990; 264(11): 1422-5.
24. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(2): 239-45.
25. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, Baschieri L. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig*. 1993; 71(5): 367-71.
26. Joffe RT, Levitt AJ. Major depression and subclinical (grade 2) hypothyroidism. *Psychoneuroendocrinology*. 1992; 17(2-3): 215-21.
27. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med*. 2006; 145(8): 573-81.
28. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol*. 2012; 57(1): 150-6.
29. Waring AC, Arnold AM, Newman AB, Buzková P, Hirsch C, Cappola AR. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(11): 3944-50.
30. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, Vasani RS. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med*. 2008; 168(6): 587-92.
31. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, Franklyn JA. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(2): 125-8.
32. Tan ZS, Beiser A, Vasani RS, Au R, Auerbach S, Kiel DP, Wolf PA, Seshadri S. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2008; 168(14): 1514-20.
33. Laukkanen J, Kiudelis G, Lempinen M, Rättyä S, Pelli H, Sand J, Kempainen E, Haglund C, Nordback I. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in common bile duct stone patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(11): 4260-4.
34. Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Bahcebasi T. Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(1): 151-6.
35. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, Harper S, Griffith L, Carbotte R. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med*. 1996; 11(12): 744-9.
36. Mooradian AD. Subclinical hypothyroidism in the elderly: to treat or not to treat? *Am J Ther*. 2011; 18(6): 477-86.
37. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(9): 2993-3001.
38. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 3: CD003419.

DERLEME

## Besin Alımının Kontrolündeki Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1

Duygu GÖK YURTSEVEN<sup>1</sup>, Zehra MİNBAŞ<sup>2</sup>, Özhan EYİGÖR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep.

<sup>2</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Enerji homeostazının regülasyonunda yer alan açlık ve tokluğun fizyolojik mekanizması, besin alımını uyarıcı oreksijenik faktörlerle inhibe edici anoreksijenik çoğu faktörün birleşiminden oluşan kompleks bir süreçle düzenlenir. Son on yılda, besin alımı ve enerji harcanmasını değiştiren pek çok nöropeptid tanımlanmıştır. NEFA/Nükleobindin2 prekürsöründen türeyen nesfatin-1 peptidi besin alımını baskılayan hipotalamik nöropeptid olarak karşımıza çıkar. Nesfatin-1 ilk defa hipotalamus ve soliter traktusta (NTS) yerleşik nöronlarda belirlenmiştir. Nesfatin-1 nöronlarının beyin alanlarındaki ekspresyon profilleri, fizyolojik mekanizmalar üzerindeki etkisi ve de diğer nöropeptidlerle olan kolokalizasyonları hala üzerinde çalışılmakta olan konulardandır. Laboratuvarımızda yürütülen çalışmalarda bizde nesfatin-1'in hipotalamik çekirdeklerdeki lokalizasyonunu belirledik. Bu derlemede, nesfatin nöronlarının lokalizasyonunun yanı sıra, nesfatin-1 peptidinin fizyolojisi ile fonksiyonlarına ait, bugüne kadar literatürde yer alan bilgilere yer verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** NUCB2. Nesfatin-1. Hipotalamik çekirdekler. Beslenme.

### Anorexigenic Peptide in the Control of Food Intake: Nesfatin-1

### ABSTRACT

The sensations of hunger and fullness during the regulation of the energy homeostasis are regulated through a complex process. This process consists of many anorexigenic factors' combination that inhibit food intake as well as appetite-stimulating (orexigenic) factor. In the last decade, many neuropeptides have been identified that alter food intake and energy expenditure. Nesfatin-1 peptide derived from the NEFA/nucleobindin2 precursor have emerged as a hypothalamic neuropeptide suppressing the food intake. Nesfatin-1 was first identified in the hypothalamus and solitary tract neurons (NTS). The expression profiles in the brain areas of NUCB2/nesfatin-1 neurons, their effect on physiological mechanisms, and their co-localizations with other neuropeptides are topics still studied. In the studies carried out in our laboratory, we also have identified the location of nesfatin-1 in the hypothalamic nuclei. In this review, in addition to the localization of nesfatin neurons, recent literature knowledge on the physiology and functions of nesfatin-1 peptide are included.

**Key Words:** NUCB2. Nesfatin-1. Hypothalamic nuclei. Feeding.

Nesfatin-1 ilk kez Oh-I ve arkadaşları tarafından 2006 yılında keşfedilmiş, 82 aminoasite sahip endojen bir protein olarak tanımlanmış, homeostatik beslenmenin kontrolünde rol oynayan anoreksijenik bir peptiddir. Etkileri dolayısıyla "tokluk molekülü" olarak da adlandırılan nesfatin-1, ilk defa hipotalamus ve soliter traktusta (NTS) yerleşik nöronlarda belirlenmiştir<sup>1</sup>. Nesfatin'in, periferik ya da merkezi yolla deneklere uygulandığında besin alımının baskılandığı<sup>2-5</sup> ve dola-

yısıyla vücut ağırlık kaybına yol açtığı gösterilmesiyle birlikte, bu peptidin iştahı kontrol eden yolaktaki önemi ortaya çıkmıştır. Leptin geni susturulmuş (knockdown fareler) obez farelerde bile besin alımının nesfatin-1 peptidi tarafından baskılandığının ortaya çıkarılması bu peptidin hem leptin yolağından bağımsız bir şekilde çalıştığını hem de leptin geninde mutasyon olan obez bireylerin tedavi sürecinde araştırılması gereken bir molekül olduğunu düşündürmektedir.

### Nesfatin-1 Geninin Keşfi ve Moleküler Yapısı:

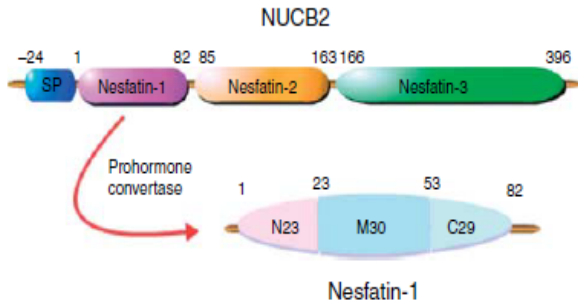
Nesfatin-1'in keşfi, adipositler ile medulloblastoma hücrelerinde ifade edilen nükleobindin (NUCB) veya NEFA (DNA bağlayıcı /EF-hand/ asidik aminoasit açısından zengin bölge) geninin tanımlanması ile başlamıştır. Bu gen, peroksizom-proliferatörü ile aktive olan reseptör geni PPAR $\gamma$ 'nın uyarılmasıyla aktive

Geliş Tarihi: 24 Temmuz 2018  
Kabul Tarihi: 04 Ağustos 2018

Dr. Özhan EYİGÖR  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.  
Tel.: 0533 517 78 09  
E-posta: oeyigor@uludag.edu.tr

edilen troglitazone'un ligandı olarak rol oynamaktadır<sup>6</sup>. Şimdiye kadar nükleobindin1 (NUCB1) ve nükleobindin2 (NUCB2 veya NEFA) olmak üzere 2 tane nükleobindin geni tanımlanmıştır<sup>7</sup>.

Rekombinant nükleobindin2 (NUCB2) proteininin beyine enjekte edildiğinde, besin alımını azalttığı ve vücut ağırlığının kontrolünde yer alan hipotalamik çekirdeklerde ifade edildiğinin gösterilmesinin ardından bu faktör nesfatin (NEFA/NUCB2 ile kodlanmış tokluk ve yağ-etkili protein) olarak isimlendirilmiştir<sup>1</sup>. NUCB2/nesfatin, 396 aminoasit (aa) içeren polipeptidli bir yapı ile 24 aminoasitin oluşturduğu N-terminal sinyal peptidinden meydana gelir<sup>8</sup> (Şekil 1). Yapısal analizler sonucunda sıçanlardaki NUCB2/nesfatin dizilerinin (sekans) prohormon konvertaz (PC-1/3) enzimleriyle post-translasyonel bir şekilde bölünmesi sağlanarak nesfatin-1 (1-82 aa), nesfatin-2 (85-163) ve nesfatin-3 (166-396 aa) prokürsörleri tanımlanmıştır. NUCB2'nin sinyal peptidinin hemen ardında yer alan nesfatin-1 (1-82 aa), N-terminal (N23), merkezi parça (M30) ve C-terminal (C29) olmak üzere 3 alt bölümden oluşmaktadır. M30 orta parçası, bu peptidin fizyolojik süreçlerde özellikle de anorektik cevapta etkin bir şekilde rol almasını sağlayan aktif kısmını oluştururken, nesfatin-2 (85-163 aa) ve nesfatin-3 (166-396 aa) tokluk hissini uyarmayan uzun sekanslı inaktif formlarıdır<sup>1,5,9</sup> (Şekil 1).



Şekil 1.

NUCB2 proteini, nesfatin-1 (1-82 aa) ve nesfatin-1'in üç farklı parçasının (fragman) aminoasit dizisi görülmektedir<sup>9</sup>. SP: sinyal peptidi.

### Nesfatin-1'in Sinyal İletimi:

NUCB2/nesfatin-1 reseptörü henüz belirlenememiş olmasına rağmen nesfatin-1'in spesifik bağlanma alanları hem merkezi sinir sisteminde (hipotalamus ve beyin korteksi) hem de periferel organlarda (gastrointestinal sistem, hipofiz, ve pankreas gibi) gösterilmiştir<sup>10,11</sup>.

Nesfatin-1'in hedef hücrelerin nöroplazmasındaki  $Ca^{2+}$  iyon konsantrasyonunu arttırdığına dair pek çok veri bulunmaktadır<sup>5</sup>. Çoğu hücre tipinde (hipotalamik çekirdekler, dorsak kök gangliyonu (DRG) nöronları, pankreatik  $\beta$ -hücreleri ve kardiyak miyositler gibi)<sup>12</sup> nesfatin-1'in hücre içi sinyal iletimini,  $L$ -<sup>13</sup>,  $P/Q$ -<sup>14,15</sup> veya  $N$ -<sup>16</sup> tipi  $Ca^{2+}$  kanalları vasıtasıyla  $Ca^{2+}$  akımını

uyararak yaptığı bildirilmiştir. Gi-protein-bağlı reseptörün nesfatin-1 ile uyarılması,  $Ca^{2+}$  kanallarının açılmasına ve/veya hipotalamik nöronlarda protein kinaz A ve adenilat siklaz yolağının aktive edilmesine yol açar. Nesfatin-1'in metabotropik reseptörler üzerinden ligand olarak rol oynamasıyla sinyal iletimi gerçekleştirilmiş olur<sup>5,14</sup>.

### NUCB2/Nesfatin-1'in İfadesi:

#### a. Nesfatin-1'in Hücresel Düzeyde İfadesi

Nesfatin-1'in lokalizasyonuna hücresel düzeyde baktığımızda, hipotalamik PVN çekirdekteki nesfatin-1-pozitif nöronların Golgi aparatı yanındaki salgılayıcı veziküllerde yer aldığı, akson terminallerinde bulunmadığı rapor edilmiştir. Ayrıca nesfatin-1'in nöronal dentritlerden salındığı dolayısıyla da otokrin ve parakrin olayların sonucunda bu alanda lokalize olduğu bildirilmiştir<sup>17</sup>.

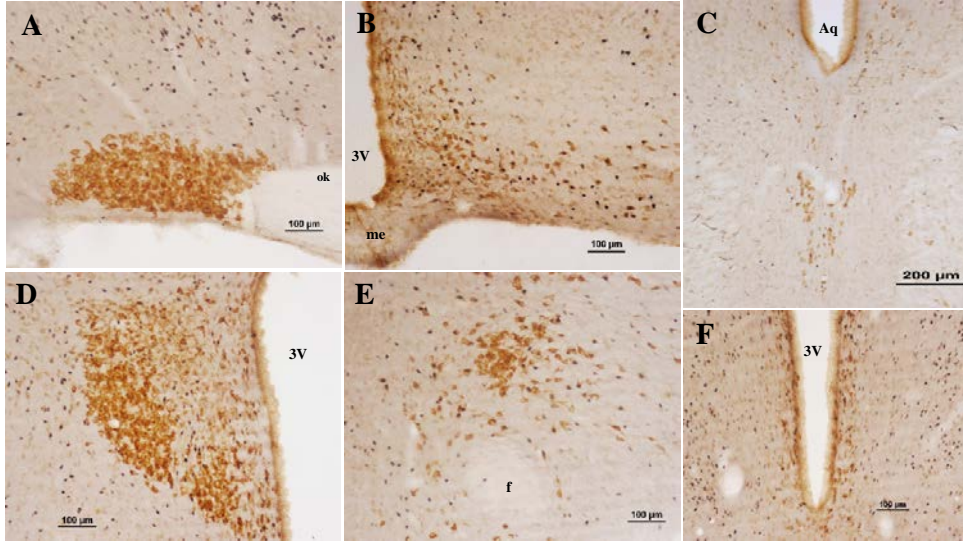
#### b. Nesfatin-1'in Merkezi İfadesi

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen ilk immünohistokimyasal çalışmalar NUCB2 proteininin, beslenmenin merkezi düzenlenmesinde rol alan hipotalamik çekirdeklerden arkuat çekirdek (ARC), paraventricüler çekirdek (PVN), supraoptik çekirdek (SON) ve lateral hipotalamik alanda (LHA) lokalize olduğunu göstermiştir<sup>1</sup>.

Sıçan, fare ve domuzlar üzerinde yapılan sonraki çalışmalar diğer beyin bölgeleri ile hipotalamik çekirdeklerde [insular korteks, merkezi amigdaloid çekirdek, periventricüler çekirdek (PVN), tuberal hipotalamik alan (THA), dorsomedial hipotalamik çekirdek (DMN), Edinger-Westphal (EW) çekirdeği, medullar raphe çekirdeği, kaudal raphe çekirdeği, ventrolateral medulla (VLM), lokus koeruleus (LC), serebellum, vagusun dorsal motor çekirdeği (DMV), soliter traktus (NTS) ve spinal kord'un pregangliyonik sempatik ve parasempatik nöron gruplarında] NUCB2/nesfatin-1 lokalizasyonunu göstermiştir<sup>18-23</sup>. Bu lokalizasyon sonuçları, *Nucb2*/nesfatin-1 mRNA'sı ve immünoaktivitesini araştıran çoğu araştırmacı tarafından doğrulanmıştır<sup>14,18,20,23,24</sup>. Biz de laboratuvarımızda gerçekleştirdiğimiz çalışmalarda nesfatin-1'i içeren nöronların lokalizasyonunun literatürle uyumlu olduğunu belirledik (Şekil 2).

NUCB2/nesfatin-1'in beyindeki bu yaygın dağılımı, nesfatin-1'in besin alımı üzerindeki etkisinin de ötesinde olan fonksiyonlarda (otonomik işlevler ve strese yanıt) rol aldığını düşündürmektedir<sup>6</sup>. Ayrıca farelerde NUCB2/nesfatin-1 immünoaktivitesinin hipotalamusun intermediate dorsomedial alanında belirgin bir şekilde gösterilmesi yeni hipotalamik çekirdeklerin tanımlanması açısından önemlidir<sup>24</sup>.

## Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1



Şekil 2.

*Nesfatin-1-pozitif nöronların dişi sıçan hipotalamik çekirdeklerdeki dağılımı. (A) Supraoptik çekirdek (SON), (B) Arkuat çekirdek (ARC), (C) Edinger-Westphal çekirdek (EW), (D) Paraventriküler çekirdek (PVN), (E) Lateral hipotalamik alan (LHA) ile (F) Periventriküler çekirdekte (PeV) lokalize nesfatin-1 immünreaktivitesi gösteren nöronlar ayırt edilmektedir. 3V: üçüncü ventrikül, ok: optik kiazma, me: median eminens, Aq: Aqueduct, f: forniks.*

İkili immünohistokimya yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda NUCB2/nesfatin-1'in lokalizasyonunun yanısıra bu peptidi ifade eden nöronların fenotipi de araştırılmıştır<sup>6</sup>. Nesfatin-1'i içeren nöronlar, açlık ve tokluğun regülasyonunda yer alan diğer nöropeptidlerle ko-lokalize olarak bulunabilirler.

NUCB2/nesfatin-1'in; ürokortin-1 (%~90), melanin-konsantr edici hormon (MCH, %~80), kokain ve amfetamin-düzenleyici transkript (CART, %~70),  $\alpha$ -melanosit-uyarıcı hormon ( $\alpha$ -MSH, %~60), pro-opiomelanokortin (POMC, %~60-80), vazopressin (%~50), nöropeptid Y (NPY, %~40), oksitosin (%~40), büyüme hormonu-salıveren hormon (GHRH, %~30), kortikotropin-salıveren faktör (CRF, %~20), tiotropin salıveren hormon (TRH, %~20), somatostatin (%~10), nörotensin (%~10) ve serotonin nöropeptidleriyle ko-lokalize olduğu gösterilmiştir<sup>22,23,25,26</sup>.

### c. Nesfatin-1'in Periferel Dokulardaki İfadesi

NUCB2/nesfatin-1'in beyindeki lokalizasyonunun yanı sıra, çoğu periferel dokudaki ifadesi çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Sıçanların ve kırmızı balıkların (goldfish) ön hipofiz bezi, yağ dokusu, kalp, pankreas, mide ve testis dokularında nesfatin-1 peptidinin ekspresyonları gösterilmiştir<sup>27-32</sup>. Ayrıca mide-deki *Nucb2* mRNA ifade düzeyinin, sıçan beyindeki ifade düzeyinden 10 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Midedeki NUCB2/nesfatin-1'i ifade eden hücrelerin hem gastrik endokrin hücrelerdeki dominant varlığı hem de gastrik X-A benzeri hücrelerdeki varlığı gösterilmiştir<sup>32</sup>.

Pankreasta ise NUCB2/nesfatin-1'in Langerhans adacığının  $\beta$ -hücrelerinden salgılanan insülin ile ko-lokalize olduğu bildirilmiştir<sup>28</sup>. NUCB2/nesfatin-1 peptidinin yaygın periferel dağılımı, aslında homeostatik yolda yer alan çoğu peptidle olan ilişkisini ortaya koymaktadır.

### Besin Alımında Nesfatin-1'in Etkileri:

#### a. Merkezi Etkileri

Wistar cinsi erkek sıçanlarda yapılan doz bağımlı çalışmalarda, bu molekülün üçüncü beyin ventrikülüne intraserebroventriküler (i.c.v.) enjeksiyonu ile yiyecek alımının ve vücut ağırlığının azaldığı gösterilmiştir<sup>1</sup>. Bu sonuç, birbirinden bağımsız olarak çalışan çoğu araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Fareler<sup>33,34</sup>, sıçanlar<sup>35-37</sup> ve kırmızı balıklar (goldfish)<sup>38</sup> üzerinde yapılan çoğu araştırmada nesfatin-1'in lateral, üçüncü, dördüncü beyin ventriküllerine, sisterna magna'ya, hipotalamik çekirdeklerden PVN, LHA ve dorsal vagal komplekse (DVC) yapılan düşük dozdaki (5-20 pmol) i.c.v. enjeksiyonlarının sonucunda anoreksijenik etkilerinin olduğu bildirilmiştir<sup>6,39</sup>.

Bu bulguların ardından gelen araştırmalar nesfatin-1'in anoreksijenik etkilerinin kinetiğini karakterize etmeye çalışmıştır. Sıçanlarda lateral beyin ventrikülüne yapılan düşük dozdaki (5 pmol) enjeksiyonun sonucunda nesfatin-1'in karanlık evrede ve uzun süreli (6-48 saat süren) şekilde besin alımını azalttığı gösterilmiştir<sup>39-41</sup>. Sıçanlara yüksek dozdaki (25-80 pmol) nesfatin-1'in i.c.v. enjeksiyonu sonrası anoreksijenik etki yanında anksiyete benzeri davranışların da arttığı

gözlenmiştir<sup>42</sup>. İlginç bir şekilde, üçüncü, dördüncü beyin ventrikülleri ya da sisterna magna'ya yapılan enjeksiyonlarda, nesfatin-1'in anoreksijenik etkisinin post-enjeksiyonun ilk birinci saatinde ortaya çıktığı, arka beyin bölgelerine karşılık ön beyin bölgelerinde bu etkinin farklı düzeylerde olduğu gözlenmiştir<sup>1,41</sup>.

Beyin parankimasına mikroenjeksiyon kullanılarak yapılan sonraki çalışmalarda nesfatin-1'e duyarlı hipotalamik beyin bölgeleri araştırılmıştır. Nesfatin-1'in direk olarak PVN'e ya da yüksek dozlarda LHA'a mikroenjeksiyonları karanlık evredeki besin alımını azaltırken, VMH'a olan mikroenjeksiyonları sonucunda herhangi bir etki gözlenmemiştir<sup>43</sup>. Bu sonuç, PVN'in nesfatin-1'in anoreksijenik etkisinde rol alan primer hipotalamik alan olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Wistar cinsi erkek sıçanlar kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, endojen beyin NUCB2/nesfatin-1 sinyalinin üçüncü beyin ventrikülü içine yapılan anti-nesfatin-1 antikoruna ya da anti-NUCB2 antisense oligonükleoditinin enjeksiyonu ile bloke edilmesi sonucunda, hayvanlarda beslenmenin ve kilo alımının arttığı gösterilmiştir<sup>44</sup>. SON ve PVN'deki *Nucb2* mRNA'sı ve protein ifadesinin açlık durumlarında azaldığı, tekrar beslenmenin sağlanmasıyla nesfatin-1 seviyelerinin normale döndüğü gözlenmiştir<sup>23,45</sup>. Ayrıca paraventriküler çekirdekteki *Nucb2* mRNA düzeyleri, besin alımının minimum olduğu aydınlık evrede artarken besin alımlarının oldukça yüksek olduğu karanlık evre boyunca azalmıştır<sup>46</sup>.

## b. Periferik Etkileri

Nesfatin-1'in besin alımını kontrol eden yolaktaki santral etkilerinin yanında periferik etkileri de son zamanlarda yoğun araştırma konusu olmuştur. Bu peptidin kemirgenlerin<sup>47</sup> ve insanların<sup>48</sup> plazmalarındaki varlığı gösterilmiş olmasına rağmen dolaşımdaki kaynağının ne olduğu hala bilinmemektedir. Plazmadaki nesfatin-1'in olası kaynakları olarak subkutanöz yağ dokusu, gastrik mukozanın endokrin hücreleri ve bağırsaklar, endokrin pankreas, özellikle de pankreatik  $\beta$ -hücreleri gösterilmektedir<sup>29,31,49</sup>.

Açlıkta NUCB2/nesfatin-1'in dolaşımdaki miktarının giderek azaldığı, tekrar beslenmenin sağlanmasıyla nesfatin-1 seviyesinin normale döndüğü bildirilmiştir<sup>41</sup>. Benzer şekilde sıçanlara nesfatin-1'in devamlı periferik infüzyonu, kümülatif besin alımını azaltmıştır<sup>50</sup>.

Farelere intraperitoneal (i.p.) olarak verilen yüksek dozdaki nesfatin-1'in karanlık evredeki besin alımını azaltarak beslenmeyi etkilediği bildirilmiştir<sup>8</sup>. Yüksek yağ içerikli diyetle beslenmiş obez farelerde veya leptin reseptör geninde mutasyon içeren db/db farelerde, beslenmeyi engelleyici etkinin devam ettiği gösterilerek bu etkinin leptin sinyalinden bağımsız bir şekilde olduğu bildirilmiştir<sup>1,8</sup>. Yapısal olarak birbirinden farklı olan nesfatin-1 fragmanları (N-terminal, C-terminal ya da orta parça) kullanılarak yapılan bir

araştırmada karanlık fotoperiyotta besin alımını baskılayan biyolojik aktivitenin nesfatin-1'in orta parçasından (24-53 aa) kaynaklandığı, diğer N- ve C-terminal fragmanların i.p. enjeksiyonları sonrası besin alımında herhangi bir etkinin olmadığı gösterilmiştir<sup>8</sup>.

Nesfatin-1'in periferik uygulanması sonrasında kan-beyin bariyerini geçtiği, dolaşımdaki nesfatin-1'in plazmadan parankim içine doğru olan difüzyonu sonrasında beyindeki beslenme merkezlerini doğrudan etkileyebildiğinden söz edilmektedir<sup>51,52</sup>. Fakat *in vitro* ortamda nesfatin-1'in nodoz gangliyon nöronlarını aktive ettiğinin gösterilmesinin ardından, nesfatin-1'in indirekt mekanizmasının olduğu da bildirilmiştir. Nesfatin-1'in indirekt etkisini, vagal afferentlerin aktivitesini etkileyerek ya da soliter traktustaki POMC ve CART nöronlarını aktive ederek yaptığından bahsedilmektedir<sup>8,16</sup>. Bu sonuçlar aslında endojen nesfatin-1'in anoreksijenik düzenlenmeye aracılık ettiğini göstermektedir.

## Nesfatin-1'in Beslenmeyi Düzenleyici Sistemlerle Olan İlişkisi:

Nesfatinerjik sistemin, beslenme davranışını düzenlediği bilinen diğer sistemlerle etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir. Anoreksijenik peptid  $\alpha$ -MSH'in enjeksiyonu, hem PVN'deki NUCB2/nesfatin-1 nöronlarını hem de *Nucb2* mRNA ifadesini arttırmıştır. Buna karşılık nesfatin-1 tarafından indüklenmiş anoreksijenik etki, MC3/4 reseptör antagonisti (SHU9119)'nin merkezi olarak verilmesiyle durdurulmuştur<sup>53</sup>. Nesfatin-1'in merkezi ya da periferik olarak verilmesi, soliter traktus çekirdeğindeki (NTS) POMC/CART fenotipine sahip nöronların mRNA ifadelerini artırırken hipotalamik seviyedeki (PVN ve ARC'de) nöronların mRNA ifadesini değiştirmemiştir<sup>1,8,54</sup>.

Nesfatin-1'in anoreksijenik etkisine, oksitosinerjik nöronların kısmen aracılık ettiği bildirilmiştir. Supraoptik ve paraventriküler çekirdekte yer alan magno-selüler nöroendokrin nöronlarda, oksitosinle nesfatin-1'in ko-lokalize olduğu gösterilmiştir<sup>18,23</sup>. *In vitro* çalışmalarda, PVN'deki oksitosinerjik nöronların eksitabilitesinin (uyarılabilirlik özelliği) nesfatin-1 peptidi tarafından sağlandığı<sup>55</sup>, endojen nesfatin-1'in ise PVN dilimlerinde oksitosin salınımını değiştirdiği gösterilmiştir<sup>44</sup>. Paraventriküler çekirdeğe nesfatin-1'in enjeksiyonu, hem soliter traktustaki c-fos ifadesini arttırmış hem de oksitosin sisteminin uyarılmasıyla beslenmeyi baskılamıştır. Bu sonuç, paraventriküler çekirdekten soliter traktusa doğru uzantılarını gönderen oksitosinerjik nöronların, anoreksiyi indükleyen nesfatin-1 tarafından modüle edildiğini düşündürmektedir<sup>44</sup>.

Nesfatinerjik sistemin, beslenme davranışını düzenleyen CRF/CRF<sub>2</sub> reseptör sistemiyle de etkileşim halinde olduğu bulunmuştur. Parvoselüler nöroendokrin nöronlarda CRF ile nesfatin-1'in ko-lokalizasyonu gösterilmiştir<sup>18,23</sup>. *In vitro* da, nesfatin-1'in CRF pro-

## Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1

tein düzeylerini arttırdığı, CRF-ekspres eden nöronların eksitabilitesini etkilediği gösterilmiştir<sup>56,57</sup>. Ön beyine CRF<sub>2</sub> reseptör antagonistinin (astressin<sub>2</sub>-B) uygulanması ile nesfatin-1'in anoreksijenik etkisi tamamen ortadan kaldırılmıştır<sup>41</sup>.

NUCB2/nesfatin-1'in arkuat çekirdekdeki NPY ile lokalize olduğunun gösterilmesinin<sup>1,14</sup> ardından in vitro da NPY-ifade eden nöronların çoğunluğunun nesfatin-1 ile hiperpolarize olduğu bulunmuştur<sup>56</sup>. Nesfatin-1'in NPY sinyalini negatif yönde etkileyerek besin alımını baskıladığı düşünülmüştür. Nesfatin-1'in sıçanlara i.c.v. enjeksiyonu, hipotalamus ve soliter traktusdaki NPY mRNA ifadesini azaltmıştır<sup>54</sup>.

Ayrıca, NUCB2/nesfatin-1'in besin alımını düzenleyen diğer nörotransmitterler ve hormonal peptidlerle olan ilişkisi, immünohistokimyasal çalışmalarla da gösterilmiştir. Paraventriküler ve supraoptik çekirdekte yer alan magnoselüler nöroendokrin nöronlarda, vazopressin ve oksitosin ile nesfatin-1'in ko-lokalize olduğu gösterilmiştir<sup>23</sup>. Benzer şekilde parvoselüler nöroendokrin nöronlarda büyüme hormonunu salgılayıcı hormon (GHRH), nörotensin, somatostatin, kortikotropin salgılayıcı hormon ve tirotropin salgılayıcı hormon ile nesfatin-1'in ko-lokalizasyonu, arkuat nukleus da pro-opiomelanokortin (POMC) ile nesfatin-1'in ko-lokalizasyonu, lateral hipotalamus da melanin yoğunlaştırıcı hormon (MCH) ile nesfatin-1'in ko-lokalizasyonları ikili immünohistokimya tekniği kullanılarak gösterilmiştir<sup>18</sup>. Açlık sonrası tekrar beslenen sıçanlarda, c-Fos immünoaktivitesinin nöronal aktivasyon belirteci olarak kullanıldığı bir çalışmada, paraventriküler ve supraoptik çekirdekte yerleşik nesfatin-1 nöronlarının aktive oldukları belirlenmiştir<sup>23</sup>. Paraventriküler çekirdekte yerleşik nesfatin-1 nöronlarının, kolesistokinin enjeksiyonunu takiben c-Fos ifade ettikleri gösterilmiştir<sup>58</sup>. Stres uygulanan deneklerde nesfatin-1 nöronlarının büyük kısmının c-Fos ifade ettikleri görülmüştür<sup>59</sup>. Nesfatin-1 uygulanan nöronal hücre kültüründe CREB fosforilasyon düzeyinin arttığı yani nesfatin-1'in nöronal aktivasyona etki ettiği rapor edilmiştir<sup>10</sup>.

### Nesfatin-1'in Diğer Sistemlerle Olan İlişkisi:

Nesfatin-1'in merkezi olarak (i.c.v.) uygulanması, nabız ve arteriyel kan basıncını artırarak kardiyovasküler etkilere neden olmaktadır<sup>60,61</sup>. Nesfatin-1'in renin-anjyotensin sistemini kullanarak kan basıncının düzenlenmesinde rol aldığı ayrıca renal sempatik sinir aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir<sup>62,63</sup>. Soliter traktus çekirdeğinin median kısmına nesfatin-1'in lokal enjeksiyonu da hem kan basıncının hem de nabız sayısının artmasına sebep olmaktadır<sup>64</sup>. Nesfatin-1'in anoreksijenik sinyalini ileten çoğu nöropeptidin, kardiyovasküler sistemin kontrolünde yer aldığı bilinmektedir<sup>65</sup>. Özellikle melanokortin sisteminin aşırı derecede uyarılması çoğu hayvan modelinde hipertansiyona sebep olabilmektedir<sup>66</sup>. Nesfatin-1'in i.c.v. enjeksiyo-

nu, önce POMC nöronlarını sonrasında oksitosin nöronlarını ardından da CRF nöronlarını ardışık bir şekilde aktive eder. Nöronların bu şekilde sıralı aktivasyonu kan basıncının artması sağlanır<sup>60,67</sup>.

Nesfatin-1'in, anksiyete, depresyon ve stres üzerinde de düzenleyici olarak rol oynadığı öne sürülmüştür. Anksiyete benzeri davranış ve stres cevabında rol aldığı bilinen beyin bölgelerinde (amigdaloid çekirdekler, stria terminalisin bed çekirdeği, paraventriküler çekirdek ve hipokampus gibi) azımsanmayacak miktarlarda NUCB2/nesfatin-1 immünoaktivitesi tespit edilmiştir<sup>14,19,20,24</sup>. Hareketsizlik stresine maruz kalan sıçanların NUCB2/nesfatin-1 plazma düzeylerinde herhangi bir değişim gözlenmezken<sup>68</sup>, sudan kurtulma testinde bu seviyelerin arttığı görülmüştür<sup>69</sup>. Hareketsizlik stresine maruziyette hem kortikosteron serum seviyeleri<sup>70</sup> hem de NUCB2/nesfatin-1 nöronlarındaki c-Fos ifadesi<sup>68</sup> artmaktadır. İnsanlardan elde edilen son veriler, stresle-ilişkili duygu durum bozuklukları ile nesfatin-1 arasında bir ilişkinin olabileceği yönündedir. Majör depresif bozukluklardan etkilenen hastaların NUCB2/nesfatin-1 plazma seviyelerinin sağlıklı kişilerinkinden daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>71</sup>.

Son veriler, NUCB2/nesfatin-1'in vücuttaki enerji durumu ile üreme arasındaki etkileşimde rol aldığını göstermektedir<sup>72,73</sup>. Özellikle dişilerin puberteye geçiş sürecinde, *Nucb2* mRNA'sı ile protein ifadesinin hipotalamusta anlamlı seviyelerde arttığı bildirilmiştir<sup>45</sup>. Aksine, bu süreçte meydana gelen negatif bir enerji dengesi, hem *Nucb2* mRNA'sını hem de protein ifadesini azaltmıştır<sup>45</sup>. Ayrıca, serbestçe beslenen pubertal dişi sıçanlara nesfatin-1'in merkezi enjeksiyonu luteinizan hormon (LH) sekresyonunu indüklerken, kısa süreli aç bırakılan dişi sıçanlarda bu sekresyonun daha fazla miktarda olduğu gösterilmiştir<sup>45</sup>.

Nesfatin-1'in erişkin hipotalamo-hipofizer gonadal (HPG) aksının düzenlenmesinde yer alıp almadığı bilgisi oldukça sınırlı olmasına karşın bir kaç ön veri bildirilmiştir. Erişkin dişi sıçanlara 50 pmol nesfatin-1'in i.c.v. enjeksiyonu plazmadaki LH düzeylerini etkilemezken<sup>45</sup>, nesfatin-1'in erkek sıçanlara çok yüksek dozda (1 nmol) verilmesi plazma LH ve FSH (folikül uyarıcı hormon) düzeyini arttırmıştır<sup>74,75</sup>. 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, nesfatin-1'in i.c.v. enjeksiyonunun hipofizdeki FSH ve LH mRNA'sı ile hipotalamustaki GnRH mRNA ifadesini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu sonuç, nesfatin-1'in HPG aksı üzerinde inhibe edici rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır<sup>76</sup>.

Nesfatin-1'in nöronal eksitabilitesini değiştiren bulgular, araştırmacıların bu peptidin epilepsi gibi nörolojik bozukluklardaki rolünü araştırmasına yol açmıştır. Primer epilepsi tanısı konan bireylerdeki tükürük ve serum nesfatin-1 düzeylerinin kontrolleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>77</sup>. Bu veriye ilave olarak sağlıklı bireylerle epileptik atak



geçiren hastaların serum nesfatin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında atak geçiren hastaların serum düzeylerinin ataktan 48 saat sonrasında bile yüksek olduğu bulunmuştur<sup>78</sup>. NUCB2/nesfatin-1'in epilepsi nöbetlerinin başlamasında tetikleyici mi yoksa engelleyici mi olduğu epilepsinin patofizyolojisini irdeleyen araştırmalardaki gelişmelerle netleşecektir.

REM uykusunun düzenlenmesi ile ilişkili olduğu bilinen tuberal hipotalamik alanda (THA) NUCB2/nesfatin-1'in melanin konsantr edici hormon (MCH) ile ko-lokalizasyonunun bulunması, araştırmacılara NUCB2/nesfatin-1 proteini ile uyku arasında fonksiyonel bağlantıların olduğunu düşündürmüştür<sup>19</sup>. REM uykusunun bozulması, uyku ve uyanıklık döngüsünün regüle edildiği beyin bölgesi olan dorsal lateral hipotalamustaki *Nucb2* mRNA'sı ile NUCB2/nesfatin-1 protein ifadesini azaltmıştır<sup>79</sup>. REM uykusunun yeniden geri gelmesi, NUCB2/nesfatin-1 nöronlarının aktive olmasını sağlamıştır<sup>80</sup>. Nesfatin-1'in i.c.v. enjeksiyonu sonrasında, REM uyku değişiklikleri üzerindeki azalma<sup>80</sup> veya artışlar<sup>81</sup> bize NUCB2/nesfatin-1 proteini ile uyku arasında araştırılmayı bekleyen soruların olduğunu göstermektedir.

Besin alımının baskınlanmasında önemli etkisi olan nesfatin-1 peptidi ile ilgili literatürdeki çalışma sayıları hergün artmaktadır. Beslenme bozukluklarının anlaşılmasında ve bu bilgilerin ileride tedaviye yönelik kullanımında, nesfatin-1 peptidinin fizyolojisi, lokasyonu ve fonksiyonları açısından detaylı olarak araştırılması önem taşımaktadır.

## Teşekkür

Bu derlemede yer alan laboratuvarımıza ait sonuçlar, TÜBİTAK tarafından desteklenen 113S377 nolu proje kapsamında yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.

## Kaynaklar

- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006;443:709-12.
- Stengel A, Tache Y. Nesfatin-1-Role as possible new potent regulator of food intake. *Regulatory Peptides* 2010;163:18-23.
- Stengel A, Goebel M, Wang L, Tache Y. Ghrelin, desacyl ghrelin and nesfatin-1 in gastric X/A-like cells: role as regulators of food intake and body weight. *Peptides* 2010;31:357-69.
- Shimizu H, Ohsaki A, Oh-I S, Okada S, Mori M. A new anorexigenic protein, nesfatin-1. *Peptides* 2009;30:995-98.
- Palasz A, Krzystanek M, Worthington J, et al. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides* 2012;46:105-12.
- Stengel A. Nesfatin-1-More than a food intake regulatory peptide. *Peptides* 2015;72:175-83.
- Crespo CS, Cachero AP, Jimenez LP, Barrios V, Ferreiro EA. Peptides and food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:58-62.
- Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology*. 2009;150:662-71.
- Garcia-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol* 2010;45:281-90.
- Ishida E, Hashimoto K, Shimizu H, et al. Nesfatin-1 induces the phosphorylation levels of cAMP response element-binding protein for intracellular signaling in a neural cell line. *PLoS One* 2012;7:e50918.
- Prinz P, Goebel-Stengel M, Teuffel P, et al. Peripheral and central localization of the nesfatin-1 receptor using autoradiography in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;470:521-27.
- Dore R, Levata L, Lehnert H, Schulz C. Nesfatin-1: functions and physiology of a novel regulatory peptide. *J Endocrinol* 2017;232:R45-65.
- Nakata M, Manaka K, Yamamoto S, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca(2+) influx through L-type channels in mouse islet beta-cells. *Endocr J* 2011;58:305-13.
- Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, et al. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology* 2007;148:5088-94.
- Brailoiu GC, Deliu E, Tica AA, et al. Nesfatin-1 activates cardiac vagal neurons of nucleus ambiguus and elicits bradycardia in conscious rats. *J Neurochem* 2013;126:739-48.
- Iwasaki Y, Nakabayashi H, Kakei M, et al. Nesfatin-1 evokes Ca2+ signaling in isolated vagal afferent neurons via Ca2+ influx through N-type channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;390:958-62.
- Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009;10:355-65.
- Foo KS, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience* 2008;156: 563-79.
- Fort P, Salvat D, Hanriot L, et al. The satiety molecule nesfatin-1 is co-expressed with melanin concentrating hormone in tuberal hypothalamic neurons of the rat. *Neuroscience* 2008;155:174-81.
- Goebel M, Stengel A, Wang L, Lambrecht NW, Tache Y, et al. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neurosci Lett* 2009;452:241-46.
- Inhoff T, Mönnikes H, Noetzel S, et al. Desacyl ghrelin inhibits the orexigenic effect of peripherally injected ghrelin in rats. *Peptides* 2008;29:2159-68.
- Inhoff T, Stengel A, Peter L, et al. Novel insight in distribution of nesfatin-1 and phospho-mTOR in the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats. *Peptides* 2010;31:257-62.
- Kohno D, Nakata M, Maejima Y, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology* 2008;149:1295-301.
- Goebel-Stengel M, Wang L, Stengel A, Tache Y. Localization of nesfatin-1 neurons in the mouse brain and functional implication. *Brain Res* 2011;1396:20-34.
- Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009;10:355-65.
- Okere B, Xu L, Roubos EW, Sonetti D, Kozicz T. Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide

## Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1

- and nesfatin-1 in the mouse Edinger-Westphal nucleus. *Brain Res* 2010;1317:92-9.
27. Feijoo-Bandin S, Rodriguez-Penas D, Garcia-Rua V, et al. Nesfatin-1 in human and murine cardiomyocytes: synthesis, secretion and mobilization of Glut-4. *Endocrinology* 2013;154:4757-67.
  28. Foo KS, Brauner H, Ostenson CG, Broberger C. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state. *J Endocrinol* 2010;204:255-63.
  29. Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and pro nesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;381:643-48.
  30. Gonzalez R, Kerbel B, Chun A, Unniappan S. Molecular, cellular and physiological evidences for the anorexigenic actions of nesfatin-1 in goldfish. *PLoS One* 2010;5(12):e15201.
  31. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology* 2010;151:3169-80.
  32. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 2009;150:232-38.
  33. Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, et al. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport* 2010;21:1008-11.
  34. Goebel M, Stengel A, Wang L, Tache Y. Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals. *Peptides* 2011;32:36-43.
  35. Chen X, Dong J, Jiang ZY. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the hypothalamic nuclei and inhibits the food intake. *Regul Pept* 2012;177:21-6.
  36. Dong J, Guan HZ, Jiang ZY, Chen X. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the dorsal vagal complex and inhibits food intake. *PLoS One* 2014;9(6):e98967.
  37. Moreau JM, Ciriello J. Nesfatin-1 induces Fos expression and elicits dipsogenic responses in subfornical organ. *Behav Brain Res* 2013;250:343-50.
  38. Kerbel B, Unniappan S. Nesfatin-1 suppresses energy intake, co-localises ghrelin in the brain and gut, and alters ghrelin, cholecystokinin and orexin mRNA expression in goldfish. *J Neuroendocrinol* 2012;24:366-77.
  39. Stengel A, Taché Y. Role of NUCB2/Nesfatin-1 in the hypothalamic control of energy homeostasis. *Horm Metab Res* 2013;45:975-79.
  40. Konczol K, Pinter O, Ferenczi S, et al. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature. *Int J Obes* 2012;36:1514-21.
  41. Stengel A, Goebel M, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology* 2009;150:4911-19.
  42. Merali Z, Cayer C, Kent P, Anisman H. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;201:115-123.
  43. Chen X, Dong J, Jiang ZY. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the hypothalamic nuclei and inhibits the food intake. *Regul Pept* 2012;177:21-6.
  44. Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009;10:355-65.
  45. Garcia-Galiano D, Navarro VM, Roa J, et al. The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1 is indispensable for normal puberty onset in the female rat. *J Neurosci* 2010;30:7783-92.
  46. Sedbazar U, Maejima Y, Nakata M, Mori M, Yada T. Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 rises in synchrony with feeding suppression during early light phase in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;434:434-38.
  47. Mohan H, Unniappan S. Ontogenic pattern of nucleobindin-2/nesfatin-1 expression in the gastroenteropancreatic tissues and serum of sprague dawley rats. *Regul Pept* 2012;175:61-9.
  48. Zhang Z, Li L, Yang M. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:91-5.
  49. Zhang AQ, Li XL, Jiang CY, et al. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World J Gastroenterol* 2010;16:1735-41.
  50. Gonzalez R, Perry RL, Gao X, et al. Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats. *Endocrinology* 2011;152:3628-37.
  51. Pan WH, Hung HC, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood brain barrier without saturation. *Peptides* 2007;28:2223-8.
  52. Price TO, Samson WK, Niehoff ML, Banks WA. Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides* 2007;28:2372-81.
  53. Colmers WF. Less fat with nesfatin. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:131-32.
  54. Wernecke K, Lamprecht I, Jöhren O, Lehnert H, Schulz C. Nesfatin-1 increases energy expenditure and reduces food intake in rats. *Obesity* 2014;22:1662-68.
  55. Price CJ, Hoyda TD, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 influences the excitability of paraventricular nucleus neurones. *J Neuroendocrinol* 2008;20:245-50.
  56. Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus. *Brain Res* 2008;1230:99-106.
  57. Gotoh K, Masaki T, Chiba S, et al. Nesfatin-1, corticotropin-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and neuronal histamine interact in the hypothalamus to regulate feeding behavior. *J Neurochem* 2013;124:90-99.
  58. Noetzel S, Stengel A, Inhoff T, et al. CCK-8S activates c-Fos in a dose-dependent manner in nesfatin-1 immunoreactive neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and in the nucleus of the solitary tract of the brainstem. *Regul Pept* 2009;157:84-91.
  59. Goebel M, Stengel A, Wang L, Tache Y. Restraint stress activates nesfatin-1-immunoreactive brain nuclei in rats. *Brain Res* 2009;1300:114-24.
  60. Yosten GL, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297:R330-36.
  61. Tanida M, Gotoh H, Yamamoto N, et al. Hypothalamic nesfatin-1 stimulates sympathetic nerve activity via hypothalamic ERK signaling. *Diabetes* 2015;64:3725-36.
  62. Nakamura A, Johns EJ. Renal nerves, renin and angiotensinogen gene expression in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995;25:581-86.
  63. Tanida M, Mori M. Nesfatin-1 stimulates renal sympathetic nerve activity in rats. *Neuroreport* 2011;22:309-12.
  64. Mimeo A, Smith PM, Ferguson AV. Nesfatin-1 influences the excitability of neurons in the nucleus of the solitary tract and regulates cardiovascular function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:R1297-1304.
  65. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci* 2005;8:571-78.
  66. da Silva AA, do Carmo JM, Hall JE. Role of leptin and central nervous system melanocortins in obesity hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:135-40.
  67. Yosten GL, Samson WK. Neural circuitry underlying the central hypertensive action of nesfatin-1: melanocortins, corti-

- cotropin-releasing hormone, and oxytocin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014;306:R722-27.
68. Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, et al. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging* 2010;2:775-84.
  69. Xu YY, Ge JF, Qin G, et al. Acute, but not chronic, stress increased the plasma concentration and hypothalamic mRNA expression of NUCB2/nesfatin-1 in rats. *Neuropeptides* 2015;54:47-53.
  70. Xu L, Bloem B, Gaszner B. Stress-related changes in the activity of cocaine- and amphetamine-regulated transcript and nesfatin neurons in the midbrain non-preganglionic Edinger-Westphal nucleus in the rat. *Neuroscience* 2010;170:478-88.
  71. Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Oktar S, Erduran D. High plasma nesfatin-1 level in patients with major depressive disorder. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:497-500.
  72. Garcia-Galiano D, Tena-Sempere M. Emerging roles of NUCB2/nesfatin-1 in the metabolic control of reproduction. *Curr Pharm Des* 2013;19:6966-72.
  73. Navarro VM, Kaiser UB. Metabolic influences on neuroendocrine regulation of reproduction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:335-41.
  74. Tadross JA, Patterson M, Wynne KJ, et al. Nesfatin suppresses feeding and stimulates the hypothalamo-pituitary-gonadal axis. 14th International Congress of Endocrinology 2010:S442.
  75. Patterson M, Wynne K, Patel S, et al. Nesfatin stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male rats. *Endocrine Abstracts* 2011;25:P279.
  76. Gao X, Zhang K, Song M, et al. Role of nesfatin-1 in the reproductive axis of male rat. *Sci Rep* 2016;6:32877.
  77. Aydin S, Dag E, Ozkan Y, et al. Nesfatin-1 and ghrelin levels in serum and saliva of epileptic patients: hormonal changes can have a major effect on seizure disorders. *Mol Cell Biochem* 2009;328:49-56.
  78. Aydin S, Dag E, Ozkan Y, et al. Time-dependent changes in the serum levels of prolactin, nesfatin-1 and ghrelin as a marker of epileptic attacks young male patients. *Peptides* 2011;32:1276-80.
  79. Papp RS, Palkovits M. Brainstem projections of neurons located in various subdivisions of the dorsolateral hypothalamic area-an anterograde tract-tracing study. *Front Neuroanat* 2014;8:34.
  80. Vas S, Adori C, Konczol K, et al. Nesfatin-1/NUCB2 as a potential new element of sleep regulation in rats. *PLoS One* 2013;8:e59809.
  81. Jego S, Salvert D, Renouard L, et al. Tuberal hypothalamic neurons secreting the satiety molecule nesfatin-1 are critically involved in paradoxical (REM) sleep homeostasis. *PLoS One* 2012;7:e52525.

## YAZARLARIN UYMASI GEREKEN KURALLAR

□ **Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi**, U.Ü.T.F.'nin bilimsel yayın organıdır. 4 ayda bir yayınlanır (Nisan, Ağustos, Aralık). Üç sayısı bir cilt oluşturur. Dergide başka yerde basılmamış temel ve klinik tıp bilimleri alanlarında orijinal çalışma, derleme, olgu bildirisi, teknik not, editöre mektup, haber ve kongre raporu yayınlanır. Yazılar, yayın komisyonu ve danışma kurulu üyeleri tarafından değerlendirilir ve basıma uygun görülenler yayınlanır.

□ Yazı ile birlikte tüm yazarların imzaladığı, yazının başka bir dergide yayınlanmadığını veya değerlendirilmekte olmadığını bildirir bir ön mektup gönderilmelidir.

□ Yazılar, güncel Türkçe ile hazırlanmalı, ancak anatomik terimlerin latince kullanılmasıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kurallarına göre yazılmalıdır. Yazar tarafından yabancı dildeki şekli ile yazılması istenen terimler tırnak içinde belirtilmelidir. Yazıda geçen birimler "Système Internationale" uygun olarak verilmelidir. Derginin bir sayısında, ilk isim olarak bir yazarın üçten fazla eseri basılmaz. Dönemler içerisinde üçten fazla eser gönderilmişse, ilk üçü dışında kalanlar daha sonraki sayılara aktarılır. Dergide yayınlanmak üzere yayın komisyonuna gönderilen eserler yukarıdaki esasları kapsamadığı takdirde, yazar ve yazarlarına düzeltmek üzere geri verilir. Gelen yayının sırası, yayın komisyonuna geldiği en son tarih olarak kabul edilir. Basıma uygun görülmeyen yazılar iade edilmez.

□ Dergide yayınlanacak yazıların her türlü sorumluluğu yazarlara aittir.

□ Deneysel ve klinik araştırmalar için çalışmanın yapıldığı kurumun ilgili etik kurulu kararı bulunmalıdır. Yayın kurulu ya da danışma kurulu üyelerinin gerekli gördüğü durumlarda, etik kurul onayının bir kopyası yazardan talep edilecektir.

□ Yazılar; Seyhan Miğal, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu Sekreterliği, 16059, Görükle-BURSA adresine gönderilmelidir.

### YAZILAR AŞAĞIDAKİ BİÇİM VE KURALLARA UYGUN OLMALIDIR

□ Yazı dili Türkçe'dir.

□ Makaleler standart A4 kağıda bilgisayar için standart 12 punto, normal aralıklı olarak yazılmalı, fotoğraf, grafik ve şemalarla birlikte üçer adet gönderilmelidir. Yayınların hakemlere gönderilecek diğer iki kopyasında kesinlikle yazara ait ad, soyad, adres gibi bilgiler bulunmamalıdır. Ayrıca yayın metni IBM uyumlu bilgisayar programında (en az Microsoft Windows, Word 6.0) hazırlanmış ve 3,5 inçlik Hd diskete veya CD'ye kaydedilmiş olarak gönderilmelidir.

□ Sayfanın her iki tarafından 2,5 cm boşluk bırakılmalı, sayfalara başlık sayfasından başlayarak sırayla numara verilmelidir. Sayfa numarası her sayfanın sağ alt köşesine yazılmalıdır. Orijinal makaleler 10, derlemeler 5, olgu bildirimleri 4, kısa mektuplar ve teknik not 1 sayfayı geçmemelidir.

### BAŞLIK SAYFASI

□ Yazının başlığı (metne uygun ve kısa olmalı)

□ Yazının İngilizce altbaşlığı.

□ Yazarların açık adı ve soyadları yazılmalı, akademik ünvanları ise dipnot halinde gerekirse yıldız koyularak belirtilmelidir.

□ Çalışmaların yapıldığı klinik, departman, enstitü ve kuruluşun adı ve adresi belirtilmelidir.

□ Çalışma, daha önce bir kongre ya da sempozyumda bildiri olarak sunulmuş ise belirtilmelidir.

### İKİNCİ SAYFA

□ **Özet:** Türkçe ve İngilizce özet 150 kelimeyi geçmemeli, İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eşdeğer olmalıdır. Özet, çalışma ve araştırmanın amacını ve kullanılan yöntemleri kısaca belirtmeli, ana bulgular varılan sonucu destekleyecek ölçüde ayrıntılarla belirtilmeli. İlk cümlesi araştırmanın amacını, son cümlesi çalışmanın sonucunu kapsayacak biçimde olmalıdır. Çalışma veya gözlemlerin yeni ve önemli olan yönleri vurgulanmalıdır.

□ **Anahtar kelimeler:** Türkçe ve İngilizce özetin altında *Index Medicus Medical Subject Headings (MESH)* uygun olarak en fazla beş adet olmalıdır. Yeni girmiş terimlere uygun index medicus tıbbi konu başlıklarına ait terimler yoksa var olan terimler kullanılabilir.

### ANA METİN

□ **Giriş:** Makalenin amacı, çalışma veya gözlemin gerekçesi özetlenmeli, çalışmanın verileri veya varılan sonuçları açıklanmamalıdır.

□ **Gereç ve Yöntem:** Makalede yer alan deneysel ve klinik çalışmaların ilgili etik kurul tarafından onaylandığı belirtilmelidir. Yerleşmiş yöntemler için kaynak gösterilmeli, yeni yöntemler için kısa açıklama verilmelidir.

□ **İstatistik Analiz:** Yöntem bölümünün son paragrafında, kullanılan istatistik analizlerin neler olduğu ve aritmetik ortalama veya oran'dan sonra ( $\pm$ ) işareti ile verilen değerlerin ne olduğu belirtilmelidir.

□ **Bulgular ve Sonuçlar:** Her tablo, başlık ve dipnotları ile birlikte ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Metin içinde geçtikleri sıraya göre ardarda romen rakamı ile numaralanmalıdır. Standart olmayan kısaltmalar dipnotlarla açıklanmalıdır. Şekiller (çizim, grafik ve fotoğraflar) metin içinde geçtikleri sıraya göre numaralanmalı, arkalarına şekil no yazılmalı ve dipnotları metinden ayrı bir sayfaya "Şekiller listesi" başlığı altında sırasıyla yazılmalıdır.

□ **Fotoğraflar:** Fotoğraflar 127x173 mm boyutlarında olacak, 203x254 mm'den büyük olmayan kaliteli, parlak, siyah-beyaz kağıda basılmalıdır. Fotoğrafların arkalarına, yumuşak kurşun kalem ile makale başlığı, şekil numarası yazılmalı ve üste gelecek kısım ok ile belirtilmelidir. Renkli resimler ayrı ücrete tabiidir. Yayınlanmış gereçleri yeniden basma veya deney konusu insanların fotoğraflarını kullanma için alınan izinler de eklenmelidir.

### □ Tartışma

□ **Kaynaklar:** Yararlanılan kaynaklar yazıdaki geçiş sırasına göre verilmeli, metin içinde numaraları içinde verilmeli, kaynaklar yazının alındığı dilde aşağıdaki gibi düzenlenmelidir. Kullanılacak kısaltmalar *Index Medicus'a* ve *Science Citation Index'e* uygun olmalıdır. "Et al veya "ark" yerine tüm yazarların adları belirtilmelidir. Altı veya daha çok yazar varsa ilk üçünü yazıp "et al veya "ark" denebilir.

### Örnekler:

*Makale:*

White NP, Kim D, Fos K. Posterior fossa aneurysms. J Neurosurg 1990;72:345-9.

*Kitap bölümü:*

Jane JA, Persing JA. Neurosurgical treatment of craniosynostosis. In: Cohen MM, Kim D (eds). Craniosynostosis: Diagnosis and management. 2nd edition. New York: Raven Press; 1986. 249-95.

*Kitap:*

Norman IJ, Redfern SJ, (eds). Mental health care for elderly people. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1996.

*Tez:*

Kanpolat Y. Trigeminal Ganglion Deneysel Perkütan Giriş ve Radyofrekans Termik Lezyonun Histopatolojik Değerlendirilmesi (Doçentlik Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 1978.

Diğer çeşitli kaynak yazılımları konusundaki geniş bilgi "International Committee of Medical Journal Editors" web sitesinden edinilebilir: [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

Yayınlanmamış gözlemler ve kişisel görüşmeler kaynak olarak kullanılamaz. Kabul edilmiş, yayınlanmamış yazılara kaynaklarda "baskıda" sözcüğü belirtilerek yer verilebilir.

### □ Teşekkür

□ **Yazışma adresi:** Yazışmaların yapılacağı kişinin adı, tam posta adresi, telefon, faks numaraları ve elektronik posta adresi yazılmalıdır.

□ e-posta: [tipyayinkom@uludag.edu.tr](mailto:tipyayinkom@uludag.edu.tr)

□ Web sayfası: <http://www.tip.uludag.edu.tr/yaykom.html>

