T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MEDİKAL FİZİK UYGULAMALARINDA RADYASYON DOZ DAĞILIMI

AHU ÖZKAN

DOKTORA TEZİ
FİZİK ANABİLİM DALI
FİZİK PROGRAMI

DANIŞMAN
PROF. DR. YASEMİN YILDIZ YARAR

İSTANBUL, 2018

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MEDİKAL FİZİK UYGULAMALARINDA RADYASYON DOZ DAĞILIMI

Ahu ÖZKAN tarafından hazırlanan tez çalışması 22.06.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yasemin YILDIZ YARAR
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Yasemin YILDIZ YARAR
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. M. Onur DEMİRKOL
Koç Üniversitesi _____

Prof. Dr. Hasan TATLIPINAR
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Melih BOSTAN
İstanbul Üniversitesi _____

Doç Dr. Ayşe DURUSOY
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Bu çalışma, Amerikan Hastanesi Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Bölümü'nde yapılmıştır.

ÖNSÖZ

Lisans eğitiminden itibaren yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, bana daima kol kanat geren sevgili hocam Prof. Dr. Yasemin YILDIZ YARAR'a, çalışma hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen, tedavi hastalarının verilerini tezimde kullanmam için her türlü imkanı veren sevgili hocam Prof. Dr. M. Onur DEMİRKOL'a, tez döneminde benden sabrını, ilgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili hocalarım Prof. Dr. Hasan TATLIPINAR ve Prof. Dr. Melih BOSTAN'a, bana tezimde her türlü kolaylığı sağlayan Amerikan Hastanesi Yönetimi'ne, Amerikan Hastanesi Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Bölümü çalışanlarına, Koç Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Bölümü çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, her zaman sevgisiyle, güveniyle yanımda ve destekçi olan sevgili annem Nursel ÖZKAN'a, kardeşim Raşit ÖZKAN'a ve hayattaki en büyük desteğim olan, bana daima inanan, güvenen ve bu tezin hazırlanmasında en büyük şevkim olan, minnetle andığım sevgili babam Tufan ÖZKAN'a gönülden teşekkür ederim.

Haziran, 2018

Ahu ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ…..……..viii

KISALTMA LİSTESİ…….....ix

ŞEKİL LİSTESİ…..…….……...…x

ÇİZELGE LİSTESİ…….…….....xii

ÖZET……..……....xiv

ABSTRACT……...……xvi

BÖLÜM 1

GİRİŞ…….1

1.1 Literatür Özeti……..……1
1.2 Tezin Amacı……..…...2
1.3 Hipotez…….....2

BÖLÜM 2

TEMEL FİZİK…….....…….……4

2.1 Radyasyonun Madde ile Etkileşmesi ……...……..4
2.1.1 Elektromanyetik Radyasyonun Madde ile Etkileşmesi……....4
2.1.1.1 Fotoelektrik Olay……....4
2.1.1.2 Compton Saçılması…….....…5
2.1.1.3 Çift Oluşumu…….…..7
2.1.2 Yüklü Parçacıkların Madde İle Etkileşmesi.....……..7
2.1.2.1 Alfa Parçacıkları…… 7
2.1.2.2 Elektronlar…….…… .8
2.2 Radyasyon Algılama Sistemleri…..…….....……9
2.2.1 Gazlı Sayaçlar ……..…….…… 9
2.2.2 Sintilasyon Detektörleri……..…….....……...10
2.2.3 Yarı İletken Detektörler……..…….....……...12
2.3 Radyoaktif Bozunma…….…… 14
2.3.1 Radyoaktif Bozunma Türleri……..……14
2.3.1.1 Alfa (α) Bozunması……...….……..15

2.3.1.2 Beta (β) Bozunması……..…...……..15
2.3.1.3 Gama Bozunumu……...16
2.4 Nükleer Tıp Enstrümentasyonu…… 16
2.4.1 Doz Kalibratörü……..… 16
2.4.2 Gama Kameralar.....……..….. 17
2.4.3 PET/CT (Positron Emission Tomography/ Computed Tomography - Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi)……...…19
2.5 Nükleer Tıpta Teşhis ve Tedavi……..……21
2.5.1 Radyonüklidlerin Seçimi……..……..22
2.5.2 Tedavi Amaçlı Kullanılan Radyonüklidlerin Seçim Kriterleri……23
2.5.3 Teragnostik Radyonüklidler……..……24
2.4.4 Nükleer Tıp Tarihçesi ……...…….... 25
2.5.5 Radyonüklid Tedavi Dozimetrisinin Tarihçesi……...……...26
2.6 Radyonüklid Tedavide Hasta Dozimetrisi…….....……26
2.6.1 Dozimetrinin Önemi..……...……28
2.6.2 Dozimetri Yöntemleri...……..……30
2.6.2.1 Marinelli/Quimby Yöntemi……...……30
2.6.2.2 MIRD Yöntemi……..……...31
2.6.2.3 RADAR (RAdiation Dose Assessment Resource) Yöntemi ….. 34
2.6.2.4 ICRP Yöntemi…….....…….…….39
2.6.2.5 Monte Carlo Yöntemi…….....…….…….39
2.7 Lu-177 …….....……. 39
2.7.1 Lutesyum'un Kimyasal Yapısı……..……43
2.7.2 Lu-177 ile İlk Klinik Uygulama……..…….……..44
2.7.3 PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen-Prostat Spesific Membran Antijeni)……..……45
2.7.4 Lu-177 PSMA Tedavi Prensibi…….....……..……45

BÖLÜM 3

GEREÇLER VE YÖNTEM…….47

3.1 Gereçler…….47
3.1.1 Kalibrasyon Faktörü (Sayım-Aktivite Dönüşüm Faktörü) Ölçümleri.....48
3.1.1.1 Philips Forte JETStream® Dual Head Kalibrasyon Faktörü Hesaplanması……..…….48
3.1.1.2 Siemens Intevo 6 Gama Kamera Kalibrasyon Faktörünün Hesaplanması……...51
3.2 Yöntem…….…….52
3.2.1 Organ Aktivitelerinin Hesaplanması…….....……52
3.2.2 Birim Yoğunluklu Küre Modeli Dozimetrisi…….……56
3.2.2.1 Tükürük Bezleri (Kulak Altı- Parotis, Dil Altı – Submandibular) İle Gözyaşı (Lakrimal) Bezleri Dozimetrisi……..……56

BÖLÜM 4

BULGULAR…...……60

BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER.……86

5.1 Sonuç……86
5.2 Öneriler……89

KAYNAKLAR……91

ÖZGEÇMİŞ……97

SİMGE LİSTESİ

Lu	Lutesyum
w_R	Radyasyon Ağırlık Faktörü
P	Fosfor
β	Beta
α	Alfa
γ	Gama
Yb	İterbiyum
Hf	Hafniyum
Sm	Samaryum
Gd	Gadolinyum
Ho	Holmiyum
Gy	Gray
Ci	Curie
keV	kilo elektron Volt
MeV	Milyon Elektron Volt
rad	Radiation Absorbed Dose

KISALTMA LİSTESİ

ALARA	As Low As Reasonably Achievable
CT	Computerized Tomography
DF	Dose Factor
FDG	Fluorodeoxyglucose
IAEA	International Atomic Energy Agency
ICRP	International Commission on Radiological Protection
IV	Interavenous
LET	Linear Energy Transfer
mCRCP	metastatic castration-resistant prostate cancer
MIRD	Committee on Medical Internal Radiation Dose
PET	Positron Emission Tomography
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen
QF	Quality Factor
RADAR	RAdiation Dose Assessment Resource
RBE	Relative Biological Effectiveness
ROI	Region of Interest
SEE	Specific Efective Energy
SPECT	Single Photon Emission Tomography
TAEK	Türkiye Atom Enerjisi Kurumu
TRT	Targeted Radionuclide Therapy
WB	Whole Body
WHO	World Health Organisation

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 Fotoelektrik olay……5
Şekil 2.2 Compton saçılması……6
Şekil 2.3 Çift oluşumu……7
Şekil 2.4 Bremmstrahlung (frenleme) X-ışını……8
Şekil 2.5 Gazlı sayaçlar……9
Şekil 2.6 Gazlı iyonizasyon dedektör bölgeleri……10
Şekil 2.7 Sintilasyon dedektörü iç yapısı……11
Şekil 2.8 Aktivatör eklenmiş inorganik kristal band aralıkları……11
Şekil 2.9 Yarıiletken dedektörlerde iletkenlik ve değerlik bandı……13
Şekil 2.10 a) n-tipi kristal yapısı b) p-tipi kristal yapısı……13
Şekil 2.11 P-n eklemi ve tüketim bölgesi……14
Şekil 2.12 Doz kalibratörü……17
Şekil 2.13 Gama kamera ile görüntüleme……17
Şekil 2.14 Siemens Intevo 6 SPECT/CT……18
Şekil 2.15 Kolimatör yapısı……19
Şekil 2.16 PET detektör yapısında yokolma olayı……19
Şekil 2.17 PET eşzaman sayım ünitesi……20
Şekil 2.18 18FDG ile PET, CT ve PET/CT görüntüleri……20
Şekil 2.19 Bilgisayarlı tomografi X-ışını tüpü yapısı……21
Şekil 2.20 Tükürük bezleri……29
Şekil 2.21 Zamana bağlı aktivite (kümülatif aktivite) grafiği……32
Şekil 2.22 177Lu enerji bozunum tablosu……33
Şekil 2.23 Fisher-Snyder fantomu……36
Şekil 2.24 Family fantom serisi……37
Şekil 2.25 Family fantom serisi……37
Şekil 2.26 RADAR modeli……38
Şekil 2.27 RADAR fetüs modeli……38
Şekil 2.28 177Lu bozunma şeması……41
Şekil 2.29 Farklı nötron akıları için ışınlama zamanına göre doğrudan yöntemle üretilen 177Lu aktivite miktarı……42
Şekil 2.30 177mLu bozunma şeması……42
Şekil 2.31 Doğrudan ve dolaylı yollarla 177Lu üretim şeması……43
Şekil 2.32 Periyodik cetvel……43
Şekil 2.33 177Lu kimyasal bağ yapısı……44
Şekil 2.34 177Lu PSMA radyokimyasal bağlanma yapısı……46
Şekil 2.35 PSMA-617 peptidinin kimyasal yapısı……46

Şekil 3.1 100 ml hacme sahip fantomun ön ve arka çekim görüntüleri……..50
Şekil 3.2 1000 ml hacme sahip fantomun ön ve arka çekim görüntüleri……50
Şekil 3.3 Siemens Intevo 6 kalibrasyon viali ile planar ölçüm……...51
Şekil 3.4 Siemens Intevo 6 kalibrasyon faktörü ekran görüntüsü ……...…...51
Şekil 3.5 Siemens Intevo 6 kalibrasyon faktörü hesaplama ekran görüntüsü……...52
Şekil 3.6 Hastanın anterior ve posterior ROI (İlgi alanları) çizilmiş görüntüleri.....53
Şekil 3.7 Hasta CT görüntüleri……..53
Şekil 3.8 OLINDA/EXM 1.1 programı radyoizotop seçme görüntüsü…….54
Şekil 3.9 OLINDA/EXM 1.1 programı fantom seçme görüntüsü…….54
Şekil 3.10 OLINDA/EXM 1.1 programı kinetik data görüntüsü…….55
Şekil 3.11 OLINDA/EXM 1.1 programı birim aktivite başına soğurulmuş organ dozları ……..55
Şekil 3.12 İki farklı hastanın tedaviden 1 saat sonraki tüm vücut planar görüntüleri üzerindeki ilgi alanları çizimleri……56
Şekil 3.13 OriginPro 2015® programı ile veri seçimi……57
Şekil 3.14 OriginPro 2015® programı ile üstel eğriye uygulanması……..58
Şekil 3.15 OLINDA/EXM 1.1 simülasyon programında residence time ile birim aktivitedeki soğurulmuş doz hesabı…….…….58

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 Nükleer tıpta sıklıkla kullanılmakta olan inorganik kristaller 12
Çizelge 2.2 Sıklıkla kullanılan tedavi amaçlı radyonüklidler 24
Çizelge 2.3 Radyasyon ağırlık faktörleri 27
Çizelge 2.4 Lu-177 için OLINDA/EXM'de verilmiş her organa göre birim aktivitede doz faktörleri……..…….……...35
Çizelge 4.1 Hastaların tedavilerdeki 100 mci aktivitedeki soğurulmuş böbrek dozları 60
Çizelge 4.2 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş böbrek dozları 61
Çizelge 4.3 Zamana göre böbrek aktivite yüzdesi dağılımları 61
Çizelge 4.4 Böbrek efektif yarı ömürleri 62
Çizelge 4.5 Hasta başına böbrek residence time 63
Çizelge4.6 Hastaların tedavilerdeki 100 mCi aktivitedeki soğurulmuş karaciğer dozları…….……....64
Çizelge 4.7 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş karaciğer dozları 65
Çizelge 4.8 Zamana göre karaciğer aktivite yüzdesi dağılımları 65
Çizelge 4.9 Karaciğer efektif yarı ömürleri……. 66
Çizelge 4.10 Hasta başına karaciğer residence time 67
Çizelge 4.11 Hastaların tedavi başına soğurulmuş sol kulak altı dozları 68
Çizelge 4.12 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş sol kulak altı dozları 69
Çizelge 4.13 Zamana göre sol kulak alti aktivite yüzdesi dağilimlari 69
Çizelge 4.14 Hasta başına sol kulak altı tükürük bezi residence time değerleri 70
Çizelge 4.15 Hastaların tedavi başına soğurulmuş sağ kulak altı dozları 71
Çizelge 4.16 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş sağ kulak altı dozları 72
Çizelge 4.17 Zamana göre sağ kulak altı tükürük bezi aktivite yüzdesi dağılımları 72
Çizelge 4.18 Hasta başına sağ kulak altı tükürük bezi residence time değerleri 73
Çizelge 4.19 Hastaların tedavi başına soğurulmuş sol dilaltı tükürük bezi dozları 74
Çizelge 4.20 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş sol dil altı tükürük bezi dozları……..... 75
Çizelge 4.21 Zamana göre sol dil altı tükürük bezi aktivite yüzdesi dağılımları 75
Çizelge 4.22 Hasta başına sol dil altı tükürük bezi residence time değerleri 76
Çizelge 4.23 Hastaların tedavi başına soğurulmuş sağ dil altı tükürük bezi dozları 77
Çizelge 4.24 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş sol dilaltı dozları 78
Çizelge 4.25 Zamana göre sağ dilaltı aktivite yüzdesi dağılımları 78
Çizelge 4.26 Hasta başına sağ dilaltı tükürük bezi residence time değerleri 79
Çizelge 4.27 Hastaların tedavi başına soğurulmuş sol gözyaşı bezi dozları 80
Çizelge 4.28 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş sol gözyaşı bezi dozları 81

Çizelge 4.29 Zamana göre sol gözyaşı bezi aktivite yüzdesi dağılımları 81
Çizelge 4.30 Hasta başına sol gözyaşı bezi residence time değerleri 82
Çizelge 4.31 Hastaların tedavi başına soğurulmuş sağ gözyaşı bezi dozları 83
Çizelge 4.32 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş sağ gözyaşı bezi dozları 84
Çizelge 4.33 Zamana göre sağ gözyaşı bezi aktivite yüzdesi dağılımları 84
Çizelge 4.34 Hasta başına sağ gözyaşı bezi residence time değerleri.....85

ÖZET

MEDİKAL FİZİK UYGULAMALARINDA RADYASYON DOZ DAĞILIMI

Ahu ÖZKAN

Fizik Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yasemin YILDIZ YARAR

Bu çalışmada, hedefe yönelik radyonüklid tedavide dozimetrik hesaplamalar yapılarak radyasyon doz dağılımları incelenmiştir. Bu amaçla, farklı dozimetrik yöntemler içerisinden klinik uygulamalar için uygun ve etkin bir yöntem olan, **Tıbbi İç Radyasyon Dozimetrisi, MIRD** yöntemi **(M**edical **I**nternal **R**adiation **D**osimetry) seçilmiştir.

Seçilen MIRD yöntemi ile radyonüklid tedavi görmüş hastaların, tedavi sonrası planar tüm vücut sintigrafik görüntülerinden faydalanılarak, dozimetrik hesaplamalar yapılmıştır.

Hesaplamalar için; kemoterapiye dirençli prostat kanseri (mCRCP - metastatic castration-resistant prostate cancer) olan ve ^{177}Lu PSMA ile tedavi görmüş hastalar seçilmiştir. Fantom simülasyon çalışmalarında OLINDA EXM 1.1 simülasyon programından faydalanılmıştır.

Radyasyona hassasiyeti olan kritik organların soğurduğu dozlar hesaplanmış ve elde edilen doz değerleri ICRP tarafından verilen limit değerler ile mukayese edilmiştir. Hesaplamalar sonucunda; 100 mCi aktivite başına, böbrek dozu 2,88 ± 1,18 Gy olarak, karaciğer dozu ise 0,39 ± 0,17 Gy olarak elde edilmiştir. Karaciğer dozunun ICRP limit değerlerinin altında kaldığı görülmüştür. Soğurulmuş böbrek dozları incelendiğinde, 4. tedaviden sonra toplam doz değerinin limit değere yaklaştığı görülmüştür.

100 mCi aktivite başına soğurulmuş dozlar, sırasıyla, kulak altı sol ve sağ tükürük bezleri için 5,27 ±2,75 Gy ve 4,71 ±2,73 Gy, dil altı sol ve sağ tükürük bezleri için 3,68 ±1,58

Gy ve 3,9 ±1,66 Gy, gözyaşı sol ve sağ bezleri için 11 ±2,6 Gy ve 8,1 ±3,18 Gy olarak hesaplanmıştır.

Çalışmada, kulak altı, dil altı tükürük bezleri ve gözyaşı bezlerinde soğurulmuş doz değerlerinin böbrek doz değerlerinin çok üzerinde olduğu görülmüştür. Bu nedenle, tükürük bezleri ve gözyaşı bezlerinin de kritik organ olarak değerlendirilmesinin uygun olacağı önerilmiştir.

Hastaların anatomik yapıları, tedavi performansları ve klinik yanıtlarının birbirinden farklı olması nedeniyle radyonüklid tedavide kişiye özel dozimetrik çalışma gerçekleştirmenin önemi vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Radyonüklid tedavi, Lu-177, PSMA, Dozimetri, Soğurulmuş Doz

ABSTRACT

RADIATION DOSE DISTRIBUTION IN MEDICAL PHYSICS APPLICATIONS

Ahu ÖZKAN

Department of Physics

PhD Thesis

Advisor: Prof. Dr. Yasemin YILDIZ YARAR

In this study, dosimetric calculations were made for the targeted radionuclide therapy and radiation dose distributions were investigated. For this purpose, Medical Internal Radiation Dosimetry, MIRD method has been chosen as an appropriate and effective method for clinical applications among different dosimetric methods.

Dosimetric calculations were done by using planar whole body scintigraphic images of the patients treated with radionuclide.

For calculations; patients with chemotherapy-resistant prostate cancer (mCRCP-metastatic castration-resistant prostate cancer) and treated with ^{177}Lu PSMA were selected. In phantom simulation studies, OLINDA EXM 1.1 simulation program has been utilized.

The doses absorbed by radiation-sensitive critical organs were calculated and the dose values obtained were compared with the limit values given by the ICRP. The absorbed doses per 100 mCi of activity were 2.88 ± 1.18 Gy for kidney, and 0.39 ± 0.17 Gy for liver. The liver dose was found to be below the ICRP limit values. When the absorbed renal doses were examined, it was seen that the total dose value approached the limit value after 4th treatment.

The absorbed doses per 100 mCi of activity were 5.27 ± 2.75 Gy and 4.71 ± 2.73 Gy for parotid left and right salivary glands, 3.68 ± 1.58 for submandibular left and right salivary glands, 3.9 ± 1.66 Gy, for the left and right lacrimal glands, 11 ± 2.6 Gy and 8.1 ± 3.18 Gy, respectively.

In the study, it was observed that the absorbed dose values in parotid, submandibular salivary glands and lacrimal glands were well above the renal dose values. For this reason, it has been suggested that salivary glands and lacrimal glands should be considered as critical organs for the radionuclide treatment.

Because the anatomical structures, treatment performances and clinical responses of patients differ from each other, the importance of carrying out a patient-specific dosimetric study in radionuclide treatment has been emphasized.

Keywords: Radionuclide therapy, Lu-177, PSMA, Dosimetry, Absorbed Dose

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Literatürde, hedefe yönelik radyonüklid tedavi uygulamaları ve radyonüklid dozimetrik yöntemler ile radyasyon doz dağılımlarını karşılaştıran çalışmalar vardır. Bu çalışmada özellikle ^{177}Lu PSMA, **P**rostate **S**pecific **M**embrane **A**ntigen, radyonüklid tedavisi ile ilgili literatür çalışmaları üzerinde durulmuştur.

ICRP, Uluslararası Radyolojik Korunma Komisyonu - **I**nternational **C**ommission on **R**adiological **P**rotection, 118 numaralı raporda radyasyona hassas olan organlar ve bu organların tolare edebilecekleri en yüksek soğurulmuş radyasyon dozları belirtilmiştir [1].

Pillai'nin [2], [3] hazırladığı raporda ^{177}Lu'nin radyonüklid özelliklerinden dolayı primer ve metastatik tümörleri hedef almasının uygun olduğundan bahsedilmiştir. Raporda ayrıca ^{177}Lu'un kimyasal yapısı ve üretim yöntemleri hakkında detaylı bilgi verilmiştir.

^{177}Lu PSMA ile prostat kanseri tedavisi için Faz II çalışması 2013 yılında Tagawa ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır [4]. Bu tedavinin ilk klinik çalışmasını ise Kratochwil ve arkadaşları [5] 2015 yılında gerçekleştirilmiştir.

Hohberg ve arkadaşları, 9 hastada gerçekleştirdikleri radyonüklid tedavi sonucunda planar tüm vücut görüntüler ile dozimetrik çalışmalar yapmışlardır. Buna göre; gözyaşı bezlerinin soğurdukları doz 2,82 mGy/MBq iken tükürük bezleri 0,72 mGy/MBq ve böbrek için ise 0,53 mGy/MBq olarak hesaplanmıştır. Ayrıca nazal mukus membranında bölgesel tutulum görülmesi nedeniyle dozimetrik hesaplama yapılmış ve 0,42 mGy/MBq elde edilmiştir. Hohberg ve arkadaşları [6] yaptıkları bu çalışma ile gözyaşı bezlerinin de böbrek ve karaciğer gibi limit doz belirleyici organ olması gerektiğini önermiştir.

Delker ve arkadaşlarının [7] gerçekleştirdikleri çalışmada, 5 hastaya 2 tedavi için planar ve SPECT/CT görüntüleme gerçekleştirilmiştir. Buna göre, ortalama soğurulmuş radyasyon dozu böbrekte 0,6 Gy/GBq, tükürük bezlerinde 1,4 Gy/GBq, karaciğerde 0,1 Gy/GBq ve dalakta 0,1 Gy/GBq hesaplanmıştır.

Kratochwil ve arkadaşları [5] ise 30 hastayı tedavi ederek planar görüntüleme gerçekleştirmişlerdir. Hastaların tedavi sonrasında hematotoksisitesinin oldukça düşük olduğu görülmüştür. Dozimetrik hesaplamalarından, ortalama soğurulmuş radyasyon dozu böbrek için 0,75 Gy/GBq ve tükürük bezleri için 1,4 Gy/GBq sonuçları elde edilmiştir.

Deasy ve arkadaşları [8] ise derleme bir çalışma gerçekleştirerek, tek dilaltı tükürük bezi için 20 Gy, her ikisi için ise 25 Gy'den düşük soğurulmuş toplam radyasyon dozu önermişlerdir.

1.2 Tezin Amacı

Radyonüklid tedavi dozimetrisinde MIRD yöntemini kullanarak planar tüm vücut sintigrafileri ile gerçekleştirilebilecek dozimetrik teknikleri araştırmak, klinik rutinde ve farklı radyonüklidlerle kullanımını sağlamaktır.

1.3 Hipotez

Günümüzde bir çok kanser hastası; cerrahi uygulamalar, external radyoterapi, kemoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle tedavi edilmektedir, ancak halen bu tedavilerin bir kısmı, metastatik yayılım ve nüks nedeni ile başarısızlığa uğramaktadır. Bu nedenle uzak metastazların tedavisine odaklanan Hedefe Yönelik Radyonüklid Tedavi (Targeted Radionuclide Therapy - TRT) gibi tedavi yöntemleri geliştirilmiştir.

İyonize radyasyonun teşhis ve tedavide kullanımı, radyasyon korunmasının hem çalışanlar hem de halk açısından önemini arttırmıştır. Halkın ve radyasyon çalışanlarının radyasyondan korunmasını sağlamak amacıyla ICRP kurulmuştur. ICRP, "maksimum müsaade edilebilir" radyasyon doz değerlerini önermektedir. Maksimum müsaade edilebilir doz kavramı, ALARA (**A**s **L**ow **A**s **R**easonably **A**chievable – Mümkün Olan En Düşük) prensibine göre ve teknolojik, bilimsel gelişmelere göre yeniden gözden geçirilmektedir. ICRP, tavsiyelerinde IAEA, **I**nternational **A**tomic **E**nergy **A**gency - Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı, WHO, **W**orld **H**ealth **O**rganisation - Dünya Sağlık

Örgütü, gibi kuruluşların da önerilerini dikkate almaktadır. Ülkemizde TAEK, **T**ürkiye **A**tom **E**nerjisi **K**urumu, bu kuralları uygulamaktadır.

Hedefe yönelik radyonüklid tedavide amaç; tümöre mümkün olan en yüksek soğurulmuş dozu verirken kritik organların en düşük soğurulmuş dozu almasını sağlamaktır. Söz konusu dozların, kritik organların belirlenmiş limit değerlerinin altında olması gerekmektedir. Bu ölçüm ve analiz işlemleri, radyonüklid tedavi dozimetrisi ile gerçekleştirilmektedir. Hastaların anatomisi ve klinik durumlarının birbirinden farklı olması nedeniyle dozimetrik hesaplamalar kişiye özel yapılmalıdır.

Bu tez içerisinde yer alan radyonüklid tedavi görmüş hastalardan elde edilen verilerin toplanması, analiz edilmesi ve yorumlanması ile klinik rutin içerisinde hızlı, güvenilir şekilde kullanılabilecek ve hasta profiline uygun bir tedavi sonrası dozimetri protokolü oluşturulması amaçlanmıştır.

BÖLÜM 2

TEMEL FİZİK

2.1 Radyasyonun Madde ile Etkileşmesi

Bir atom ya da molekülün yörüngesinden elektron kazanarak ya da kaybederek negatif veya pozitif iyon haline dönüşmesine iyonizasyon denir.

İyonlaştırıcı radyasyon ise; etkileştiği atom ya da moleküle enerjisini aktarabilen ve yüklü hale getirebilen (iyonlaştıran) radyasyondur [9], [10].

İyonize radyasyonun madde ile etkileşmesi 2 başlık altında incelenir;

1. Elektromanyetik Radyasyonlar
2. Yüklü Parçacıklar

2.1.1 Elektromanyetik Radyasyonun Madde ile Etkileşmesi

Kütleleri ve yükleri olmayan gama ışınları (fotonlar) ve X ışınları elektromanyetik radyasyondur.

Elektromanyetik radyasyon madde ile 3 şekilde etkileşir; fotoelektrik olay, Compton saçılması ve çift oluşumu [9], [10].

2.1.1.1 Fotoelektrik Olay

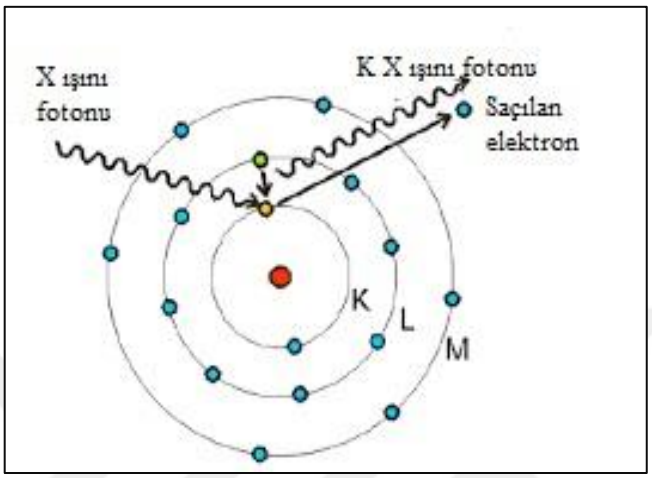
Fotoelektrik olayda, bir foton atom tarafından tamamen soğurulur. Bu soğurulan enerji sayesinde atom yörüngesinden bir elektron koparak açığa çıkar. Bu kopan elektrona fotoelektron adı verilir [9], [10].

$$E_e = E_\gamma - E_B \tag{2.1}$$

E_e=Kopan elektronun kinetik enerjisi

E_γ=Gelen foton enerjisi

E_B= Elektronun bağlanma enerjisi



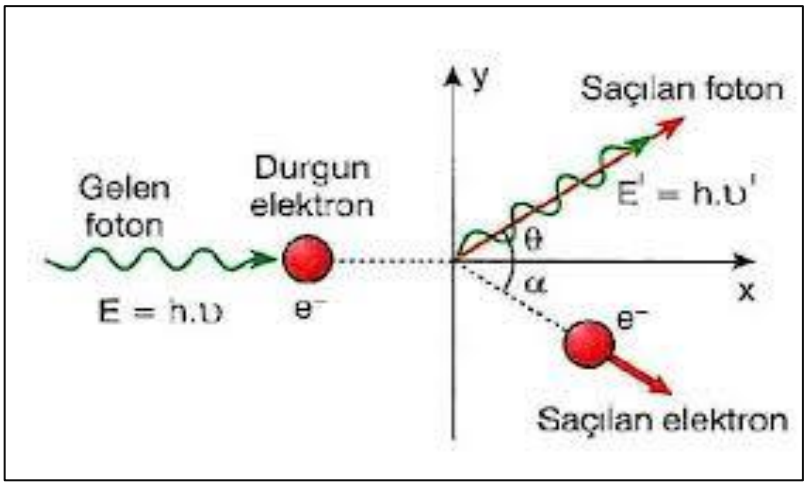
Şekil 2.1 Fotoelektrik olay [11]

Bir fotonun elektron yörüngesinden elektronu koparabilmesi için, gelen fotonun enerjisinin elektronun bağlanma enerjisinden daha yüksek olması gereklidir.

Kopan elektronun yerine, üst yörüngedeki elektronlar boş yörüngeyi doldurmak için bu yörüngeye inerler. Bu sırada iki yörünge arasındaki enerji farkından dolayı x - ışınları ortaya çıkar. X-ışınları, salınan fotoelektronun yörüngesine göre K, L veya M x - ışınları olarak adlandırılır [9], [10].

2.1.1.2 Compton Saçılması

Compton saçılmasında, bir foton serbest ve durgun halde bulunduğu kabul edilen bir elektrona çarparak enerjisinin bir kısmını bu elektrona aktarır. Elektron kazandığı kinetik enerji ile saçılırken, foton daha düşük enerjiye sahip olarak saçılır [9], [10].



Şekil 2.2 Compton saçılması [12]

$$\frac{E}{c} = \frac{E'}{c}\cos\theta + \frac{mc\beta\cos\alpha}{\sqrt{1-\beta^2}} \tag{2.2}$$

$$0 = \frac{E'}{c}\sin\theta - \frac{mc\beta\sin\alpha}{\sqrt{1-\beta^2}} \tag{2.3}$$

$$E + mc^2 = E' + \frac{mc^2}{\sqrt{1-\beta^2}} \tag{2.4}$$

E= Gelen foton enerjisi

E'= Saçılan fotonun enerjisi

θ = Saçılan foton açısı

α = Saçılan elektron açısı

$\beta = \vartheta/c$

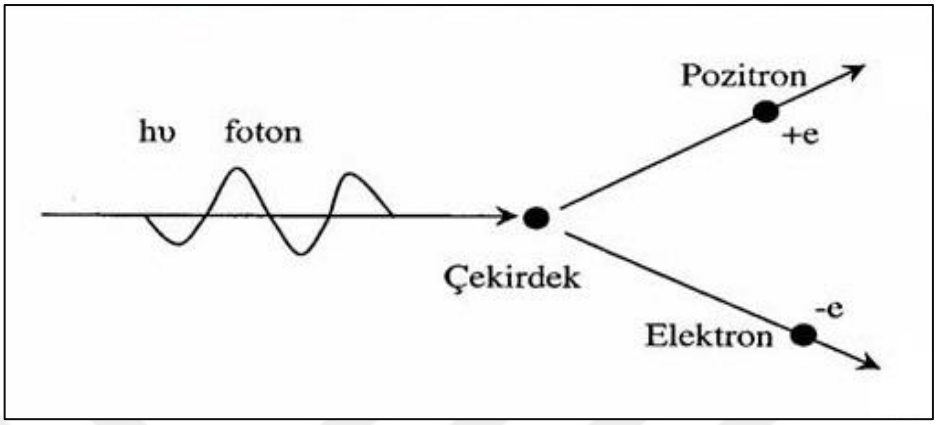
Toplam enerji ve lineer momentum korunumu ile de foton ve elektron farklı açılar ile saçılırlar. Bu formüllerden saçılan foton enerjisi;

$$E' = \frac{E}{1 + (E/mc^2)(1-\cos\theta)} \tag{2.5}$$

elde edilir [9], [10].

2.1.1.3 Çift Oluşumu

Çift oluşumunda; yüksek enerjili bir foton, bir atom çekirdeğinde soğurularak bir elektron ve pozitron çifti yayınlar. Bu işlem için gelen fotonun eşik enerjisi $2mc^2$'den (1,022 MeV) büyük olmalıdır [9], [10].



Şekil 2.3 Çift oluşumu [13]

$$E_\gamma = E_+ + mc^2 + E_- + mc^2 \quad (2.6)$$

E_γ= Gelen foton enerjisi

E_+=Oluşan pozitronun kinetik enerjisi

E_-=Oluşan elektronun kinetik enerjisi [9].

2.1.2 Yüklü Parçacıkların Madde İle Etkileşmesi

Elektronlar ve alfa parçacıkları yüklü parçacıklardır. Bu yüklü parçacıklar Coulomb saçılmasıyla etkileşirler ve elektromanyetik radyasyona göre daha kısa mesafede enerjilerini aktarırlar.

2.1.2.1 Alfa Parçacıkları

Alfa parçacıkları, 2 proton ve 2 nötrondan oluşan He atomu çekirdeğidir. Alfa parçacıkları bir atom ile etkileşmesinde, alfa parçacıklarının pozitif yükleri ile atom yörüngesindeki elektronların negatif yükleri arasında Coulomb etkileşmesi gerçekleşir [9], [10].

Alfa parçacığının, durgun olduğu varsayılan elektronla merkezi çarpışmasındaki enerji kaybı;

$$\Delta E = E\left(\frac{4m}{M}\right) \tag{2.7}$$

olarak belirtilir.

Burada;

ΔE= Parçacığın kinetik enerji kaybı

E= Parçacığın ilk enerjisi

m=Elektron kütlesi

M=Parçacığın kütlesi

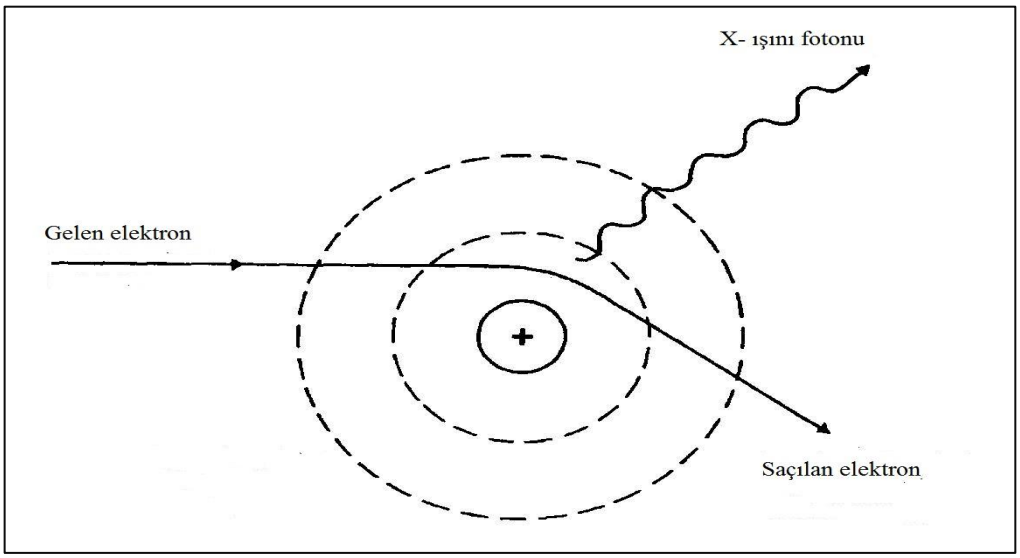
Coulomb kuvvetiyle parçacık, aynı anda birçok elektronla çarpışıp adım adım enerjisini kısa bir mesafede kaybeder. Bu nedenle alfa parçacıklarının menzili oldukça kısadır [9], [10].

2.1.2.2 Elektronlar

Elektronlar ve pozitronlar, birbirlerinden elektrik yükleri ile ayrılan atom altı parçacıklardır. Elektronlar negatif, pozitronlar ise pozitif yüklüdürler.

Serbest elektronlar, atom yörüngesindeki diğer elektronlar ile çarpıştıklarında saçılarak dağınık bir patika izlerler. Bu nedenle izledikleri patika, menzillerinden daha uzun olmaktadır [9], [10].

Bir elektron, yüksek atom numaralı bir atom yörüngesine girdiğinde ivmesinde ani bir değişiklik meydana gelirse Bremmstrahlung (Frenleme) X-ışını oluşur [9], [10].



Şekil 2.4 Bremmstrahlung (frenleme) x-ışını [14]

2.2 Radyasyon Algılama Sistemleri

Radyasyon duyu organları ile tespit edilemez. Bu yüzden radyasyonu ölçmek için radyasyon ölçüm sistemlerine ihtiyaç bulunmaktadır.

Radyasyon detektörleri denen bu ölçüm sistemlerinde genel prensip; gelen radyasyonun detektör ile etkileşmesi sonucunda oluşan negatif ve pozitif iyonların sayılmasıdır [9], [10].

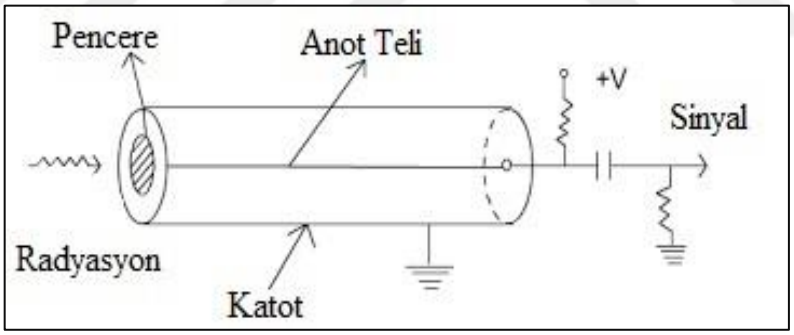
Radyasyonun madde ile etkileşmesine göre çeşitli radyasyon detektörleri bulunmaktadır. Bu detektörler;

1. Gazlı Sayaçlar
2. Sintilasyon Detektörleri
3. Yarı-iletken Detektörler

2.2.1 Gazlı Sayaçlar

Radyasyon detektörlerinin en basit tipte olanı Gazlı Sayaçlardır. Gazlı sayaçlar; içi hava, Argon, Helyum gibi gazlarla doldurulmuş ve ortasından anot teli geçen silindir şeklinde bir katot tüpünden oluşur [9], [10].

Şekil 2.5'de gazlı sayaçların yapısı görülmektedir.

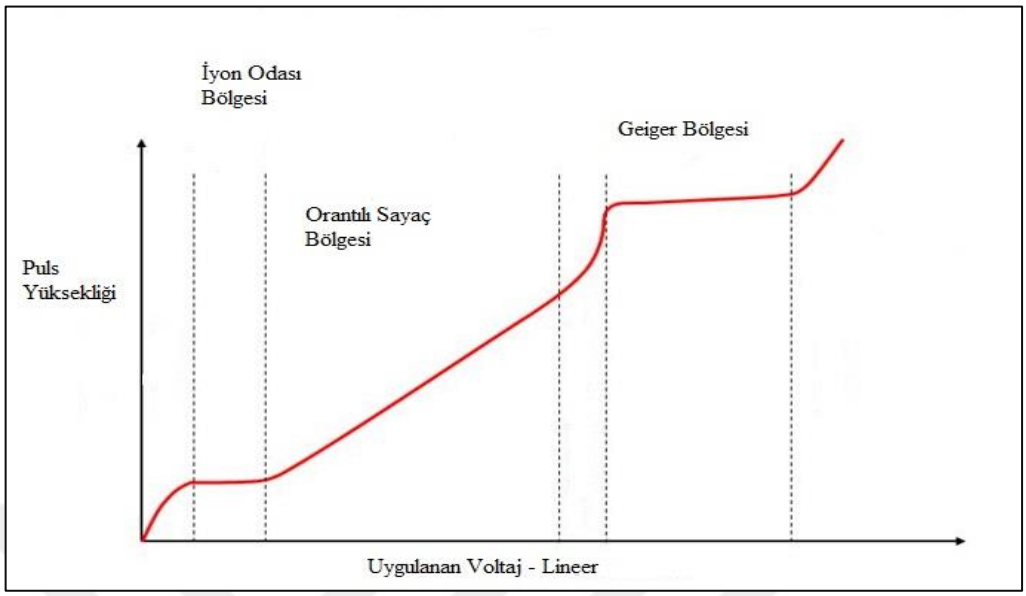


Şekil 2.5 Gazlı sayaçlar [15]

Radyasyon, tüpün içindeki gaz ile etkileşerek iyonizasyon gerçekleştirir. Elektronlar anoda doğru sürüklenirken, pozitif iyonlar katoda doğru sürüklenirler. Anot teli üzerinde biriken elektronlar ile akım oluşur. Oluşan bu akım radyasyon kaynağının aktivitesi ve enerjisi ile orantılıdır [9], [10].

Detektörün voltajı arttırıldığı takdirde, her pulsu gözlemek için imkan oluşur. Böylece silindirin içindeki elektrik alan artar ve elektronlar hızlanır. Elektronlar daha fazla elastik çarpışma gerçekleştirdiği gibi, elastik olmayan çarpışmalar için de yeterli enerjiyi kazanıp ikincil iyonlaşmayı gerçekleştirebilirler. Bu ikincil iyonlaşmalara Towsend Çığı denir ve bu sayaçlara Orantılı Sayaçlar denir [9], [10].

Şekil 2.6'da, uygulanan voltajın puls yüksekliğine göre gaz detektör bölgelerini göstermektedir.



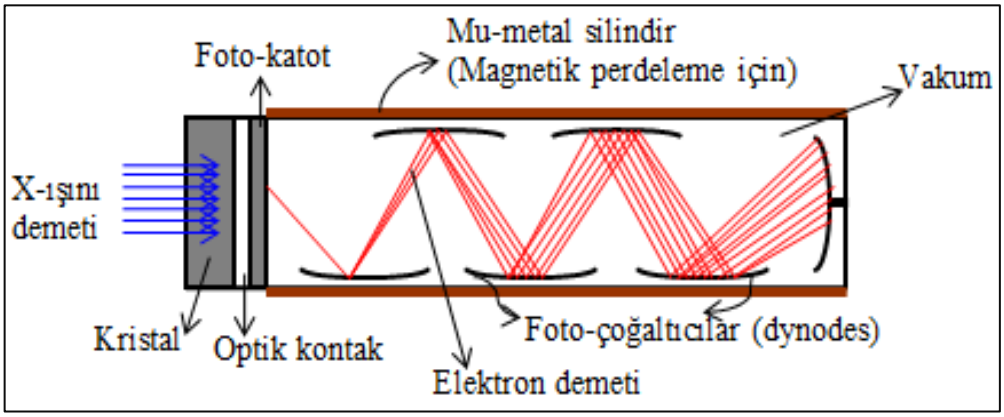
Şekil 2.6 Gazlı iyonizasyon dedektör bölgeleri [16]

Voltajın, dolayısıyla elektrik alanın daha da büyütülmesiyle ilk çığda uyarılmış atomlar tarafından yayınlanan fotonlar nedeniyle ikincil çığlar oluşmaktadır. İkincil çığ, birinci çığa göre daha uzakta oluşur. Tüpün tamamında etkileşme gerçekleştiği için aynı tip pulslar üretilir ve radyasyonun çeşidi hakkında bilgi edinilemez. Bu voltaj bölgesinin Geiger-Müller Bölgesi olması nedeniyle bu sayaçlara Geiger-Müller Sayacı denir [9].

2.2.2 Sintilasyon Detektörleri

Sintilasyon detektörlerinde; radyasyon detektör kristaline çarptığında gelen fotonun enerjisi soğurularak atomları uyarılmış duruma çıkarır ve buradan tekrar taban durumuna geçerken ışık yayınlanır. Bu ışık fotokatoda çarparak buradan elektron kopmasına neden olur. Bu elektronlara fotoelektron denir. Fotoelektronlar, fotoçoğaltıcı tüpteki elektrik alanda dinotlar sayesinde çoğaltılıp hızlandırılarak elektronik puls haline getirilirler [9], [10].

Şekil 2.7'de bir sintilasyon detektörünün çalışma prensibi görülmektedir.



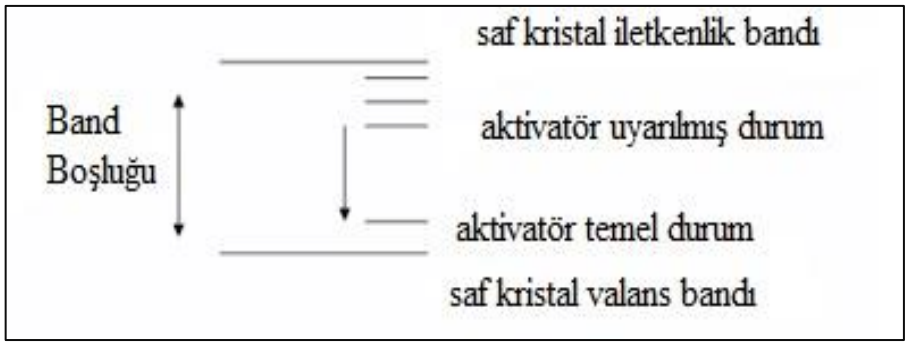
Şekil 2.7 Sintilasyon dedektörü iç yapısı [17]

Sintilasyon detektörleri, detektör kristalinin yapıldığı malzemeye göre 2'ye ayrılırlar.

1. Organik Sintilasyon detektörleri; cevap süresi daha hızlı olmakla beraber ışık verimi düşüktür.
2. İnorganik Sintilasyon detektörleri; cevap süresi yavaş olmasına rağmen en iyi ışık çıkışı ve linearitеye sahiptirler [10].

İnorganik Sintilasyon detektörlerinde, detektör kristaline foton oluşturma olasılığını arttırmak için aktivatör denen katkı maddeleri eklenmektedir. Bu sayede değerlik ve iletim bandı arasında, hem taban hem de tavan durumunda olmak üzere yeni aktivasyon bandları oluşturulmuş olur [9], [10].

Şekil 2.8'de aktivatör eklenmiş inorganik kristal band aralıkları görülmektedir.



Şekil 2.8 Aktivatör eklenmiş inorganik kristal band aralıkları [18]

Nükleer Tıpta sıklıkla kullanılmakta olan inorganik kristaller aşağıdaki çizelge 2.1'de görülmektedir.

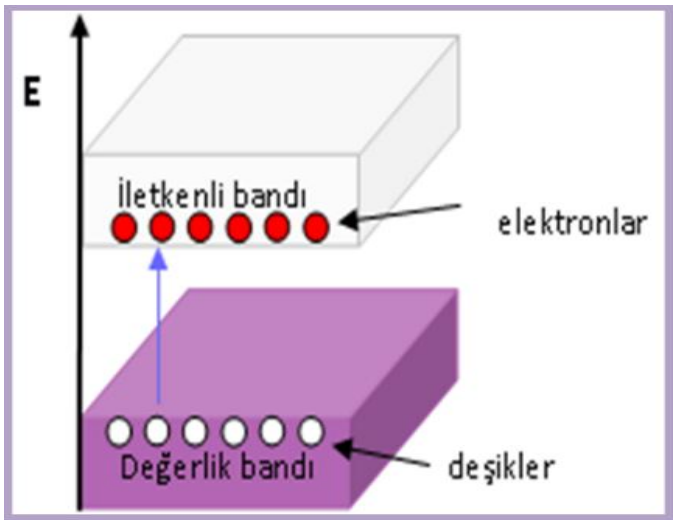
Çizelge 2.1 Nükleer tıpta sıklıkla kullanılmakta olan inorganik kristaller [19]

Malzeme	Yoğunluk (g/cm^3)	Efektif Atom Numarası	Sintilasyon Verimi (%NaI(Tl))	Zaman Sabiti (μs)
NaI(Tl)	3,67	50,6	100	0,23
$Bi_4Ge_3O_{12}$ (BGO)	7,13	74,2	15	0,30
Lu_2SiO_5:Ce (LSO)	7,4	65,5	75	0,04
Y_2SiO_5:Ce (YSO)	4,53	34,2	118	0,07
Gd_2SiO_5:Ce (GSO)	6,71	58,6	25	0,06

Detektör kristalinin seçiminde malzemenin yoğunluğunun ve atom numarasının büyük olması önem taşımaktadır. NaI(Tl) özellikle gama kameralarda oldukça sık kullanılmakla beraber, son dönemde PET cihazlarında BGO ve LSO kristalleri de kullanılmaktadır [19].

2.2.3 Yarı İletken Detektörler

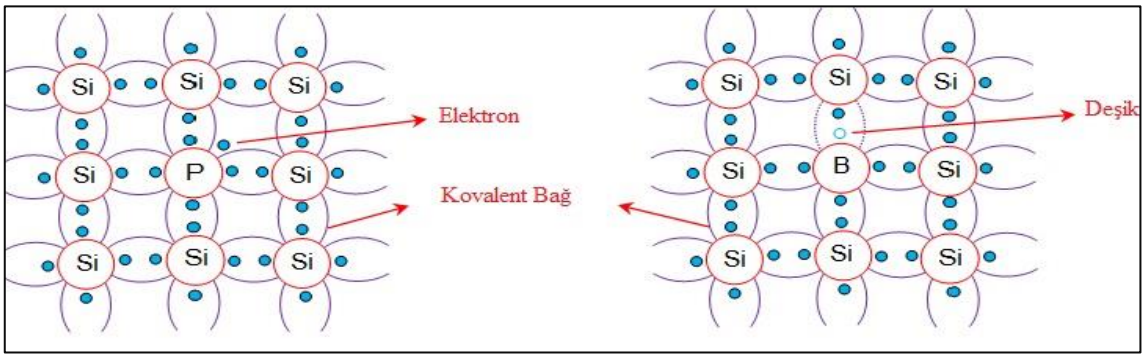
Sintilasyon detektörlerine alternatif olan katı yarıiletken detektörlerde, malzeme olarak Germanyum (Ge) ve Silikon (Si) kullanılmaktadır. Ge ve Si 'un 4 adet değerlik atomu komşu atomlarla kovalent bağ yapabilmektedir. Değerlik bandı dolu, iletken bandı boş band seviyesidir [9].



Şekil 2.9 Yarıiletken dedektörlerde iletkenlik ve değerlik bandı [20]

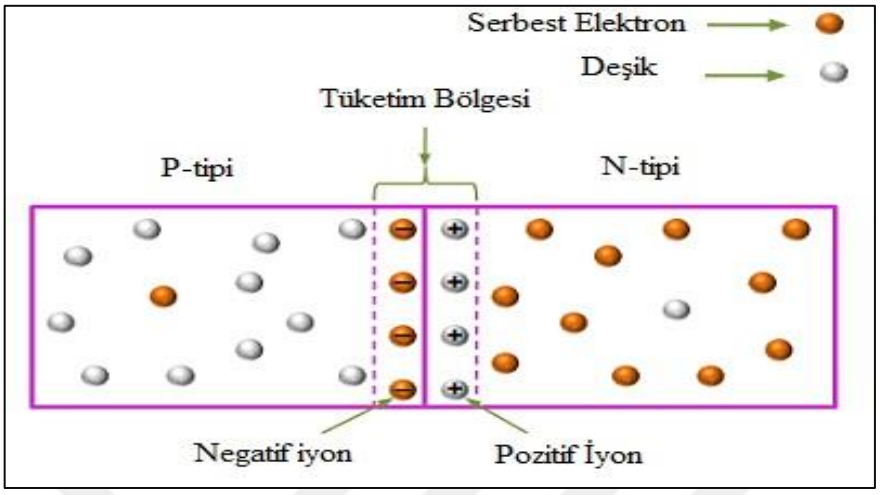
Elektronlar değerlik bandında deşik adı verilen boşluk oluşturarak iletim bandına doğru uyarılır. Bu boşluklar, komşu elektronlar ile doldurulur. Deşikler pozitif yük gibi davranmaktadırlar [9], [10].

Elektrik iletimini arttırabilmek için, yarıiletken malzemeye 3 veya 5 değerlikli atomlardan oluşan safsızlıklar ilave edilmektedir. 5 değerlikli atomlar safsızlık olarak ilave edildiğinde, 4 elektron Ge ile bağ yapar. Bir elektron boş durumda kalması nedeni ile negatif yüklü olan malzeme verici durumda olup, bu tip malzemeye n-tipi yarıiletken denir. 3 değerlikli atomlardan oluşan malzeme safsızlık olarak eklendiğinde ise, 3 elektronun tamamı da komşu atomlarla kovalent bağ yapar ve bir adet atom açıkta kalır. Pozitif yüklerin fazla olması nedeniyle bu tip malzemeye p-tipi yarıiletken denir [9], [10]. Şekilde Silikon atomları ile bağ yapmış n-tipi yarıiletken ve p-tipi yarı iletkenin bağ yapısı görülmektedir.



Şekil 2.10 a) n-tipi kristal yapısı b) p-tipi kristal yapısı [21]

P-tipi ve n-tipi yarıiletkenler birbirine eklendiğinde, elektronlar n-tipi yarıiletkenden p-tipi yarıiletkene ilerler ve deşikleri doldururlar. Her iki malzemenin birbirine temas ettiği bölge nötr hale gelir. Bu bölgeye tüketim bölgesi denir [9], [10].



Şekil 2.11 P-n eklemi ve tüketim bölgesi [22]

Radyasyon tüketim bölgesine girdiğinde elektronlar bir yöne giderken, diğer tarafta deşikler birikmiş olur. Bu sayede biriken elektronlardan gelen radyasyon enerjisi ile orantılı bir puls oluşur [9].

2.3 Radyoaktif Bozunma

Kararsız enerji düzeyine sahip olan atomların kararlı enerji seviyesine inerken parçacık veya foton yayınlamasına radyoaktif bozunma denir. Radyoaktif maddelerin doğal olarak bulunmaları yanı sıra, yapay yöntemlerle de üretilebilmeleri mümkündür.

Radyoaktif bozunma istatistiksel yapıdadır ve bozunma hızı üstel olarak azalmaktadır. Başlangıç anındaki N_0 adet radyoaktif çekirdek, radyoaktif bozunmaya uğrar. Radyoaktif bozunmanın gerçekleştiği t sürenin sonunda N(t) sayıda çekirdek bozunmadan kalmaktadır. Üstel radyoaktif bozunma kanunu denen bu durum;

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \tag{2.8}$$

olarak gösterilmektedir [9].

Yarı ömür ($t_{½}$), başlangıçtaki çekirdeklerin sayısının yarısının bozunması için geçen süreye denir ve

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \tag{2.9}$$

şeklinde gösterilir. λ ; bozunma sabitini göstermektedir ve birimi s^{-1} `dir [9].

Bir radyoaktif maddenin aktifliği, birim zamanda gerçekleşen bozunma sayısıdır.

$$A(t) = \lambda N(t) = \lambda N_0 e^{-\lambda t} = A_0 e^{-\lambda t} \tag{2.10}$$

Aktiflik birimi SI sisteminde 1 bozunma/saniye = 1 Becquerel (Bq)'dir, eski sistemdeki birim ise Curie (Ci)`dir.

1 Ci = 3,7 x 10^{10} bozunma/s`dir [9]. (2.11)

2.3.1 Radyoaktif Bozunma Türleri

Radyoaktif maddeler kararsız enerji durumundan kararlı hale geçmek için çeşitli yöntemlerle bozunmaktadırlar. En önemli bozunma türleri 3 ana başlık altında incelenebilir [9].

1. Alfa (α) Bozunması
2. Beta (β) Bozunması
3. Gama (γ) Bozunumu

2.3.1.1 Alfa (α) Bozunması

Alfa bozunmasında çekirdek alfa parçacığı denen, 2 proton ve 2 nötrondan oluşan bir He çekirdeği yayınlar [9].

Bozunma denklemi;

$$^{A}_{Z}X \rightarrow ^{A-4}_{Z-2}Y + ^{4}_{2}He \tag{2.12}$$

şeklindedir [9], [23].

2.3.1.2 Beta (β) Bozunması

Beta Bozunması; β^- bozunumu, β^+ bozunumu ve elektron yakalama olarak 3 farklı yolla gerçekleşebilir [9].

Elektron β^- bozunumunda; çekirdekteki fazla nötron, protona dönüşürken bir elektron ve bir antinötrino yayınlanır [9], [23].

$$n \rightarrow p + e^- + \bar{\nu} \tag{2.13}$$

Pozitron β^+ bozunumunda; çekirdekteki fazla proton, nötrona dönüşür. Bu sırada bir pozitron ve bir nötrino yayınlanır [9], [23].

$$p \rightarrow n + e^{+} + \nu \quad (2.14)$$

Elektron yakalama (Electron Capture - EC); çekirdekte proton fazlalığı varsa, çekirdeğe yakın yörüngelerden bir elektron çekirdek tarafından yakalanır. Proton, elektronla birleşerek nötron ve nötrino yayınlanır [9], [23].

$$p + e^{+} \rightarrow n + \nu \quad (2.15)$$

2.3.1.3 Gama Bozunumu

Gama yayınlanmasında, uyarılmış durumdaki bir atom, daha düşük enerji durumlarına geçmek için foton yayınlamaktadır. Gama bozunumu genellikle α veya β bozunumlarını izler. Gama bozunumunda çekirdeğin proton ve nötron sayısı değişmez, sadece çekirdeğin enerji seviyesi farklıdır.

$${}^{A}_{Z}X^{*} \rightarrow {}^{A}_{Z}X + \gamma \quad (2.16)$$

İç dönüşüm ise; uyarılmış haldeki bir çekirdeğin enerjisini yörüngesindeki bir elektrona aktarması ve bu elektronun atomdan yayınlanması ile gerçekleşir [9], [23].

2.4 Nükleer Tıp Enstrümentasyonu

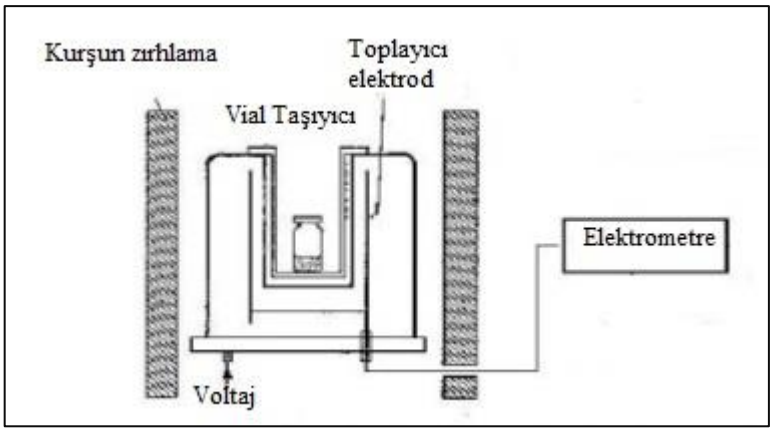
Nükleer Tıpta görüntüleme çalışmalarında gerek hastaya uygulanan radyoaktif maddenin aktivitesinin ölçülmesi gerekse hasta görüntülenmesinde radyasyon detektör sistemleri kullanılmaktadır.

Bu detektör sistemlerinin en önemlileri; doz kalibratörü, Gama Kameralar, PET/CT (Positron Emission Tomography/ Computer Tomography – Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi)`dir.

2.4.1 Doz Kalibratörü

Doz kalibratörleri, Bölüm 2.2.1'de kısmen anlatılmış olan gazlı sayaçların iyon odası prensibine uygun olarak çalışmaktadırlar. Doz kalibratörü, içinde gaz dolu kuyu tip bir sayaç ve elektrometreden oluşur [9], [23].

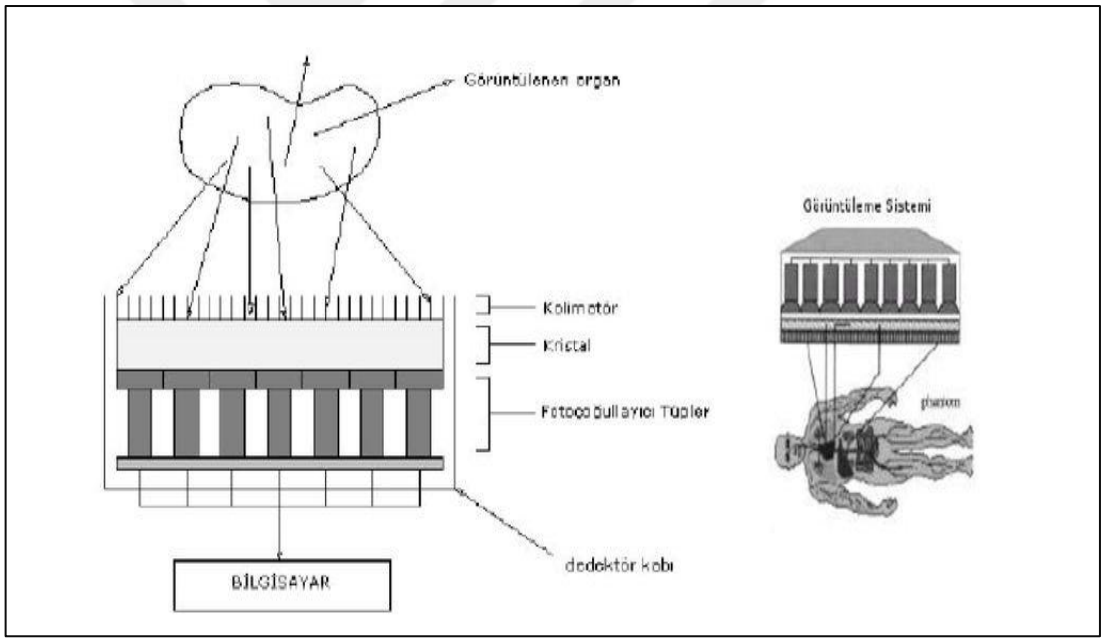
Hastaya uygulanacak radyoaktif maddenin aktivitesini ölçmek için, radyoaktif madde kuyunun içine yerleştirilerek ölçüm alınır. Birim olarak Becquerel (Bq) veya Curie (Ci) kullanılır.



Şekil 2.12 Doz kalibratörü [24]

2.4.2 Gama Kameralar

Gama kameraların temel çalışma prensibi, Bölüm 2.2.2'de bahsedilmiş olan Sintilasyon detektörlerinin çalışma prensibine dayanmaktadır.



Şekil 2.13 Gama kamera ile görüntüleme [25]

Hastaya ağız veya damar yoluyla radyoaktif madde uygulandıktan sonra, hastanın gama kamera altında sintigrafik görüntülenmesi yapılmaktadır. Görüntüleme için, hastaya uygulanan radyoaktif maddenin yayınladığı fotonlardan yararlanılmaktadır.

Hasta vücudundan çıkan fotonlar gama kameraya ulaştığında detektör kristali ile Bölüm 2.1'de "Radyasyonun Madde ile Etkileşmesi" kısmında anlatılmış olan etkileşmeleri gerçekleştirirler.

Gama kameralar ilk üretildiklerinde tek başlı detektörlerden üretilmiş olmalarına rağmen, son dönemdeki gelişmelerde çift başlı (Dual-Head) detektör sistemleri geliştirilmiştir [26]. Çift başlı detektörlerin hasta etrafında 360^0 dönmesi sağlanarak SPECT (**S**ingle **P**hoton **E**mission **C**omputerized **T**omography – Tek Fotonlu Emisyon Tomografi) cihazları tasarlanmıştır.



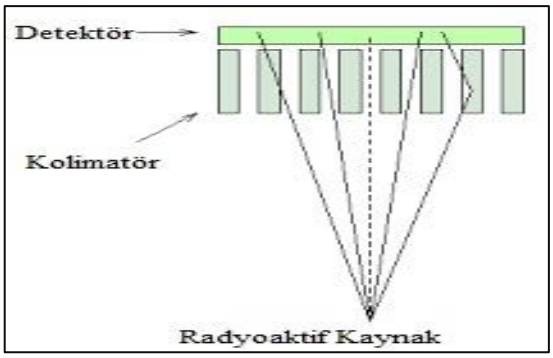
Şekil 2.14 Siemens Intevo 6 SPECT/CT [27]

Gama kameralar planar (düzlemsel), tüm vücut planar olarak 2 boyutlu görüntüleme yapmaktadır. SPECT cihazları ile, gama kameraların planar ve tüm vücut planar görüntülemelerine ek olarak, detektörlerin bağlı olduğu ve gantry denen ortadaki halka sistemin 360^0 dönmesi sayesinde, 3 boyutlu görüntüleme yapılabilmektedir. Detektörlerin birbirine 90^0, 180^0 gibi farklı açılarla yerleştirilebiliyor olması da farklı görüntüleme teknikleri için SPECT cihazlarının kullanılabilmesini mümkün kılmıştır [26].

SPECT cihazlarda birden fazla detektör olması nedeni ile sayım etkinliği daha fazla olup, kolimatör kullanılan görüntülemelerde daha kısa sürede sayım alınabilmektedir [26].

SPECT sisteminde kullanılan kolimatörler, gelen fotonları detektör kristaline doğru yönlendirmek, süzmek ve enerjisini azaltmak için kullanılırlar. Kolimatörler, foton enerjisini azaltma ve süzme işlemi yapabilecek kalınlıkta ve kristale uygun şekilde yönlendirecek şekildeki kurşun malzemeden üretilmektedirler. Boşlukların arasındaki kurşun duvarlara "septa" denilmektedir [23].

Şekil 2.15'te bir kolimatörün yapısı görülmektedir.

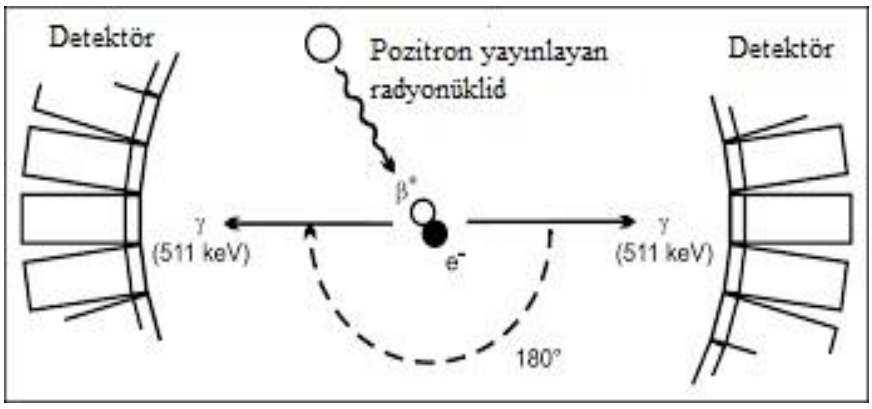


Şekil 2.15 Kolimatör yapısı [28]

2.4.3 PET/CT (Positron Emission Tomography/ Computed Tomography – Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi)

PET/CT, PET (Positron Emission Tomography - Pozitron Emisyon Tomografi) ile CT (Computed Tomograpy - Bilgisayarlı Tomografi) cihazlarının birleşimi ile oluşmuş sistemdir.

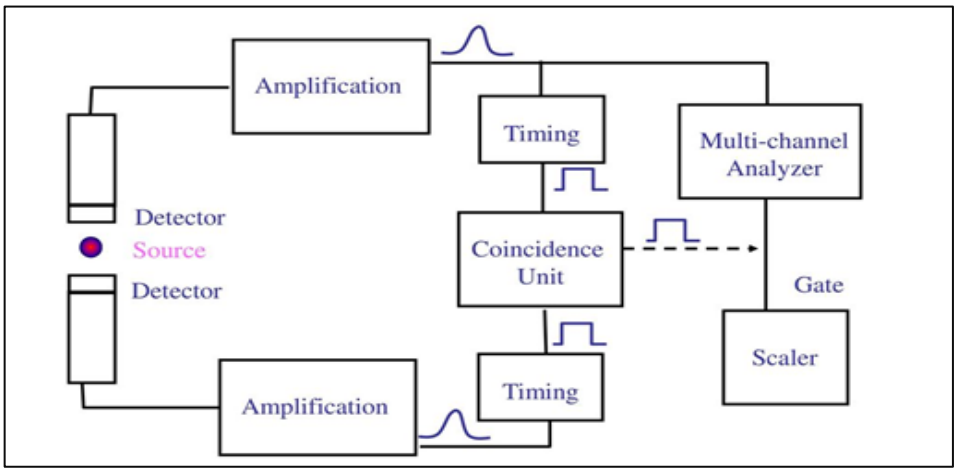
PET; 360^0'lik halka şeklinde dizilmiş Sintilasyon detektörlerinden oluşmaktadır. Hastaya pozitron yayan radyonüklidler enjekte edilir. Bu radyonüklidler, vücuttaki serbest elektronlar ile etkileşerek "Yokolma" olayını gerçekleştirirler. Çift oluşumu olayının tersi olan yokolma olayında, bir pozitron ve bir elektron birleşerek yokolurlar. Sonuçta, birbirleri ile zıt yöne ve yaklaşık 180^0 açı ile uzaklaşan 2 adet foton yayınlanır. Her bir fotonun enerjisi, elektron ve pozitronun durgun kütle enerjisine eşdeğer olarak, 511 keV'dir [10, 23].



Şekil 2.16 PET detektör yapısında yokolma olayı [29]

Yokolma olayı fotonlarının algılanmasında, PET detektör halkasındaki karşılıklı detektörler kullanılır. Detektöre gelen bu fotonların aynı yokolma sonucuna ait olup olmadığının belirlenebilmesi için devreye eşzaman sayım ünitesi de eklenmiştir. Eşzaman

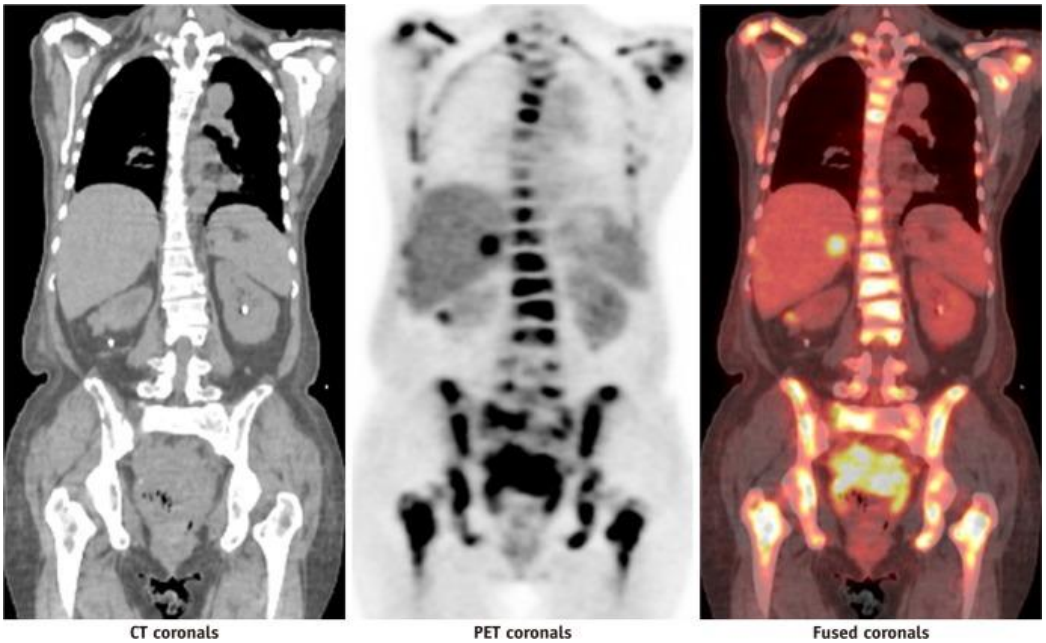
sayım ünitesinde aynı yokolma olayından oluştuğu belirlenen fotonlardan elektrik pulsu oluşur [26].



Şekil 2.17 PET eşzaman sayım ünitesi [30]

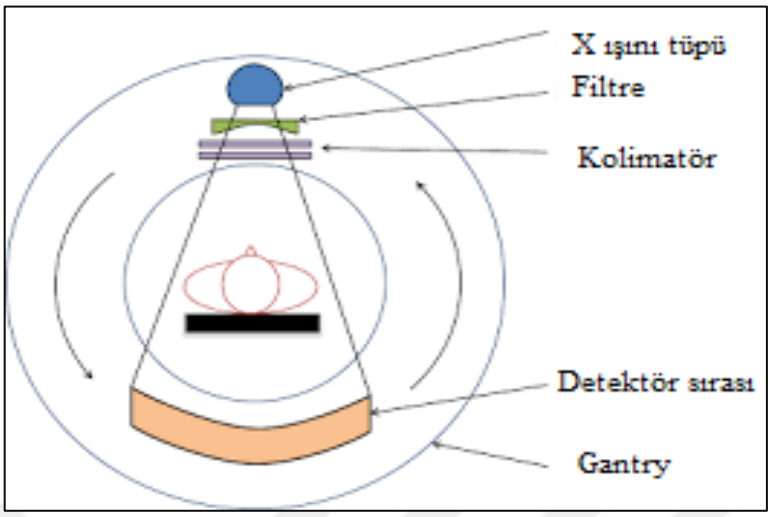
PET cihazı, fonksiyonel görüntülerin elde edilmesini sağlamaktadır. PET görüntülerinde, lezyonların yerlerinin anatomik olarak belirlenmesi için CT'den yararlanılmaktadır. PET görüntülerinin, CT görüntüleri ile birleştirilmesi ile hem fonksiyonel hem de anatomik görüntüler elde edilmektedir.

Günümüzde PET ve CT cihazları aynı sistem içinde birleştirilmiş ve bu sayede zaman ve maliyet açısında kazanç elde edildiği gibi, hasta pozisyonlamalarından kaynaklı görüntü kaymalarının da önüne geçilmiştir [26].



Şekil 2.18 18FDG ile PET, CT ve PET/CT görüntüleri [31]

Bilgisayarlı tomografide X - ışınlarından yararlanılmaktadır. Bu cihaz, dairesel şekilde karşılıklı yerleştirilmiş bir detektör dizisi ve bir X - ışını tüpünden oluşmaktadır.



Şekil 2.19 Bilgisayarlı tomografi X-ışını tüpü yapısı [32]

Bu detektör dizisi ve X-ışını tüpünden oluşan sistem, hastanın etrafında 360^0 dönerken X-ışını tüpünden birçok ışınlama yapılır. X-ışınları, hastanın içinden geçerken soğurulmaya uğramış bir şekilde detektöre ulaşır [26].

Bu soğurulma;

$$I = I_0(e^{-\mu_1 \Delta x_1} + e^{-\mu_2 \Delta x_2} + ...) \tag{2.17}$$

şeklindedir.

I_0= Hasta girişindeki X - ışını şiddeti

I=Hasta çıkışındaki X - ışını şiddeti

μ= Soğurulma Katsayısı

Δx= Birim kalınlık

Elde edilen bu veriler bilgisayar yazılımları sayesinde görüntüye dönüştürülür [9], [10], [26].

2.5 Nükleer Tıpta Teşhis ve Tedavi

Nükleer Tıp uygulamaları teşhis ve tedavi olarak 2 kısımda incelenmektedir. Teşhis ve tedavi uygulamaları, temel olarak benzer prensibe sahip olsalar da, özellikle radyonüklidlerin fiziksel özellikleri ve yöntemler olarak farklılıklar göstermektedirler.

Hastaya uygulanan radyoaktif madde radyonüklid olarak tek başına kullanıldığı gibi bir farmasötik (soğuk kit) ile bağlanarak radyofarmasötik halinde de kullanılır. Vücuda

verilen radyoizotop ya da radyofarmasötikler fizyolojik etkilerine göre hedeflerindeki doku veya organa yerleşerek, detektör altında görüntülenirler. Radyofarmasötikler, radyoaktif madde ile farmasötiğin bağlanmasıyla oluşur. Farmasötikler, seçilen organda yerleşme özellikleri olması nedeni ile, bağlandıkları radyoaktif maddeyi de o hedefe taşırlar ve bu sayede organın dedeksiyonu sağlanmış olur [23], [33].

Teşhis ve tedavi uygulamalarında, hastaya damardan, ağızdan veya solunum yoluyla radyoaktif madde verilmektedir.

Teşhis uygulamalarında hastaya radyoaktif madde uygulandıktan sonra gama kamera, SPECT veya PET cihazları altında görüntüleme yapılır. Elde edilen 2 ve 3 boyutlu görüntüler sayesinde, hastanın organ fonksiyonu ve tümörler hakkında bilgi edinilir. Teşhis uygulamaları için foton veya pozitron yayan radyonüklidler kullanılmaktadır [23], [26], [33].

Tedavi uygulamalarında radyoaktif maddelerin hastaya genellikle damar yoluyla verilmesine rağmen ağızdan veya kateter yoluyla gerçekleştirilen uygulamalar da mevcuttur. Hastaya radyoaktif madde uygulandıktan sonra tedavi işleminin etkinliğini görmek için gama kamera veya SPECT cihazı altında görüntüleme işlemi yapılır [33].

Radyonüklid Tedavi, temel olarak hipertiroit, kanser tedavisi ve metastatik kanserlere bağlı ağrı seviyesini azaltmak için kullanılır. Tedavi için kullanılan radyoaktif madde aktiviteleri, görüntüleme için kullanılanlara oranla çok daha yüksektir. Bu radyoizotoplar vücutta β^- veya alfa yayarlar ve bu radyasyonlar doku içerisinde, enerjilerine bağlı olarak, bir menzile sahiplerdir [33].

2.5.1 Radyonüklidlerin Seçimi

Hastaya uygulanan radyonüklid, teşhis ya da tedavi amacına göre seçilmektedir. Radyonüklidler yayınladıkları radyasyon çeşitlerine göre, farklı menzile ve biyolojik etkiye sahiplerdir. Menzil ve biyolojik etkinin oluşturduğu bu farklılıklar, radyonüklidin sahip olduğu LET, **L**ineer **E**nergy **T**ransfer - Lineer Enerji Transferi, değerine göre değişmektedir. LET değerleri bize, teşhis/tedavi amacıyla kullanacağımız radyonüklidi yarı ömür ve enerji gibi nükleer karakteristiklerine göre seçme imkanı vermektedir [33].

Teşhis amacıyla kullanılan radyonüklidler, SPECT veya PET cihazlarında görüntülenecek olmalarına göre değişmektedir. SPECT cihazında görüntülenecek olan radyonüklidlerin foton yayınlaması, PET cihazında görüntülemesi gerçekleştirilecek olan

radyonüklidlerin ise pozitron yayınlaması istenmektedir. SPECT cihazında en sık kullanılan radyonüklid Tc-99m iken, PET görüntülemede en sık kullanılan radyonüklid F-18'dir. [23], [26].

Tedavi amacı ile kullanılan radyonüklidler; beta parçacıkları yayınımı yapanlar hariç LET değerleri yüksek olan radyonüklidlerden seçilir. Beta parçacıklarının avantajı, LET değerlerinin düşük olmasına rağmen bir enerji spektrumlarının olmasıdır. Diğer LET değeri yüksek radyonüklidler ise Auger elektronları, alfa bozunumu ve elektron dönüşümü yayınımı yapmaktadırlar. Bu radyonüklidler, kısa erimleri nedeni ile enerjilerinin büyük bir kısmını kısa mesafede bırakarak yok olurlar. Böylece enerjilerini yolları üzerindeki tümörü yok etmek için kullanabilirler. Ayrıca, yüksek LET değerine sahip olan radyonüklidler küçük lezyonlar ve mikro metastatik hastalıklarda çok daha etkilidir [33].

LET değerleri ve - Tıbbi İç Radyasyon Dozimetri Komitesi (MIRD - Medical Internal Radiation Dosimetry) tarafından tanımlanmış olan ve kaynak organın hedef organa etkisini belirlemek amacıyla kullanılan S faktörünün yüksek olması sayesinde radyonüklidler, lezyona odaklanarak bölgesel olarak yüksek doz verirler. Hedef dışında kalan dokular ve organlar ise radyasyon toksisitesinden daha az düzeyde etkilenirler [33].

Günümüzde sıklıkla kullanılmakta olan tedavi amaçlı radyonüklidler; I-131, Lu-177, Ra-223 ve Y-90'dır.

2.5.2 Tedavi Amaçlı Kullanılan Radyonüklidlerin Seçim Kriterleri

Tedavi amaçlı kullanılan radyonüklidler, kullanım amacına bağlı olarak üretim şekli, kimyasal özellikleri ve nükleer karakteristiklerine göre seçilmektedirler. Radyonüklidin fiziksel yarı ömrünün hedef için kullanılan taşıyıcı molekülün farmokinetiğine uygun olması önemlidir [33].

Etkin bir tedavi için seçilecek radyonüklidlerin üretim yönteminin kolay ve verimli olması, kimyasal bağlanması, radyonüklidik özellikleri gibi parametrelerin yanı sıra kullanım amacına bağlı biyolojik değişkenleri de önemlidir [33].

Hedeflenen organdaki tutulumun maksimum olması, hedef dışında kalan diğer organ ve çevre dokulardaki tutulumun ise minimum olması hedeflenmektedir. Yarı ömrün çok düşük olduğu radyonüklidlerde radyonüklid hedefe ulaşmadan ya da tümörün yok edilmesi için yeterli tutulum gerçekleşmeden bozunmaya uğrar. Uzun yarı ömürlü

radyonüklidlerin hedefte soğurulan dozu, kısa yarı ömürlü olanlara oranla daha az olacaktır. Bu nedenle radyonüklidin yarı ömrü değerlendirilirken, tümör biyolojisi ve spesifik aktivite de hesaba katılmalıdır [33].

Radyonüklidlerin bozunma şekilleri ve buna bağlı olarak LET değerleri de hesaba katılması gereken bir diğer faktördür. Yüksek LET değerine sahip radyonüklidler, kısa erimleri içinde yüksek enerjiyi hücreye aktarması sayesinde kanserli hücreleri yok etmektedir. Beta parçacıkları ise LET değerlerinin düşük olmalarına rağmen enerji spektrumları nedeniyle metastatik tedaviler için uygundur. Radyonüklidlerin gama ışıması yapması ise tedavi sonrası değerlendirme için görüntüleme yapmak ve tedavi sonrası dozimetri çalışmaları için avantajdır. Radyonüklidi hedef organ veya dokuya taşıyacak taşıyıcı molekül için radyonüklidin kimyasal yapısı değerlendirilmeli, taşıyıcı molekül ile radyonüklidin bağlanma oranı yani radyonüklidik saflık yüksek olmalıdır [33].

Ülkemizde radyonüklid tedavide sıklıkla kullanılmakta olan radyonüklidler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Çizelge 2.2 Sıklıkla kullanılan tedavi amaçlı radyonüklidler [33]

Radyonüklid	**Yarı ömür**	**Parçacık Bozunum Şekli**
Y-90	2,7 gün	β- Bozunumu
I-123	13,2 saat	Auger Bozunumu
I-125	60,1 gün	Auger Bozunumu
I-131	8 gün	β- Bozunumu
Sm-153	1,9 gün	β- Bozunumu
Lu-177	6,7 gün	β- Bozunumu
Ra-223	11,43 gün	α Bozunumu

2.5.3 Teragnostik Radyonüklidler

Belirli radyonüklidler ya da radyonüklid çiftleri; hastaya düşük dozla verildiklerinde görüntüleme, yüksek dozlarla verildiklerinde ise tedavi amacıyla kullanılabilirler. Bu radyonüklid ya da radyonüklid çiftlerine, therapy (tedavi) ve diagnostic (görüntüleme) kelimelerinin birleşiminden elde edilen teragnostik (theragnostic) radyonüklidler denir [33].

Teragnostik radyonüklidler, gerçekleştirdikleri bozunuma göre SPECT veya PET/CT cihazlarıyla görüntülenirler. Bu görüntüle işlemleri sayesinde hastalığın teşhisi ve biyolojik dağılımı hakkında gerekli bilgi sağlanır. Görüntüleme sonucunun değerlendirilmesi ile, diğer klinik bilgilerle beraber, hastanın radyonüklid tedaviye uygunluğu belirlenir [33].

Çeşitli tiroit hastalıklarının tedavisinde kullanılan I-131; 365 keV'lik gama ve 181 keV'lik ortalama beta enerjisine sahip olması nedeni ile hem tedavi hem de görüntüleme amaçlı teragnostik radyonüklidlere bir örnektir.

Y-90, Lu-177, I-123, Sm-153 ise rutin olarak kullanılmakta olan diğer teragnostik radyonüklidlerdir [33].

PET/CT görüntüleme amacıyla kullanılan Ga-68 gibi radyonüklidler, uygun farmasötiklerle bağlanarak teragnostik radyofarmasötik oluştururlar. Böylece aynı farmasötikle bağlanmış tedavi radyonüklidi ile teragnostik radyofarmasötik oluştururlar [33]. ^{68}Ga PSMA /^{177}Lu PSMA, teragnostik radyofarmasötikler için örnek olarak verilebilir. Yeni teragnostik radyonüklidler veya radyofarmasötikler için araştırmalar devam etmektedir.

2.5.4 Nükleer Tıp Tarihçesi

Nükleer Tıbbın; fizik, kimya ve tıbbın beraber çalıştığı çok disiplinli bir alan olması nedeniyle, tarihsel başlangıcı ve gelişimi ile ilgili olarak farklı görüşler mevcuttur. Tarihte, nükleer fizik, kimya ve tıpta yapılan çeşitli çalışmalar nükleer tıbbın gelişimine farklı açılardan katkıda bulunmuşlardır.

1895 yılında Wilhelm Conrad Röntgen'in, X - ışınlarını keşfetmesi ve eşinin elini radyografik olarak görüntülemesi fizik ve tıpta büyük etki yaratmıştır. Birkaç ay sonra 1896 yılında, Henri Becquerel'in uranyum tuzları ile çalışırken doğal radyoaktiviteyi keşfi ve 1898 yılında Marie-Pierre Curie çiftinin radyum'u keşfetmesi de en büyük etkilerden sayılmaktadır [34], [35].

Ra-226 ile ilk tedavi, 1901 yılında, tüberkülozlu deri lezyon tedavisinde kullanılmıştır. Hastaya enjeksiyon yöntemiyle uygulamalar ise çeşitli hastalıklar için, 1913 yılında Frederick Proescher tarafından yayınlanmıştır [34], [36] .

Radyonüklidlerin insanlar üzerinde çeşitli teşhis ve tedaviler amacıyla kullanılması; 1924 yılında Georg de Hevesy'nin tracer (izci) prensibi ile radyonüklidlerin izlenebileceklerini

keşfetmesi, Herrman Blumgart ve Otto Yens'in radyonüklidleri kan akış hızı çalışmalarında kullanması, Glenn Seaborg ve John Livingood'un I-131'i ilk kez üretmeleri ve Emilio Segre ile Glenn Seaborg'un 1938 yılında Tc-99m'i keşfetmesi gibi birçok bilimsel araştırmanın ardarda gelmesi ile başlamıştır [37], [38], [39], [40].

Halen nükleer tıpta en sıklıkla kullanılan radyonüklidler olan I-131 ve Tc-99m'in yanı sıra, zaman içerisinde farklı teşhis ve tedavi işlemleri için çeşitli radyonüklidler de kullanılmaya başlanmıştır.

Anger tarafından 1953 yılında icat edilen gama kamera, radyonüklidlerin vücut içerisindeki dağılımının görüntülenmesini sağlayarak bugün kullanılan 2 ve 3 boyutlu SPECT görüntülemenin temelini oluşturmuştur [41].

1950 yılında Gordon Brownell ve H. H. Sweet tarafından icat edilen ilk pozitron detektörü ise, 1999 yılından sonra PET cihazı olarak nükleer tıpta yerini almıştır [37], [42].

2.5.5 Radyonüklid Tedavi Dozimetrisinin Tarihçesi

Nükleer tıp dozimetrisinin tarihsel gelişiminde 2 komite büyük rol oynamaktadır. Bunlardan ilki 1928 yılında kurulan ve çalışanların radyasyondan korunmasına odaklı çalışan ICRP'dir. Bu komite, radyofarmasötiklerin soğurulmuş radyasyon doz profilleri, radyasyon ışınlamalarındaki güvenlik ile ilgili yayınlar yapmıştır [19].

Diğer komite ise, ilk kitapçığını 1968 yılında yayınlayan MIRD Komitesi olup iç radyasyon dozimetri şemasını tanımlamıştır. MIRD komitesi aynı zamanda çeşitli radyofarmasötiklere özel dozimetrik verileri de sağlar [19].

ICRP'nin 1979 yılında geliştirdiği ve MIRD komitesinin yöntemine çok benzeyen dozimetri modelindeki fark; ICRP yönteminde soğurulmuş doz yerine kümülatif doz eşdeğerinin hesaplanmasıdır [19].

2.6 Radyonüklid Tedavide Hasta Dozimetrisi

Dozimetri, soğurulan radyasyon dozunun doğrudan ya da dolaylı olarak hesaplanmasıdır.

Hasta dozimetrisinde soğurulmuş radyasyon dozu, doku tarafından soğurulmuş olan dozu göstermektedir [19].

Soğurulmuş radyasyon dozu, birim kütlede soğurulmuş (birikmiş) enerji miktarına denir. Soğurulmuş dozun birimi SI birim sisteminde Gray (Gy) iken, eski birim sisteminde rad

(**R**adiation **A**bsorbed **D**ose) kullanılmaktadır. Rad birimi, 1 gram kütlede soğurulmuş 100 erg'lik enerjiye eşittir [9].

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm}[Gy] \Rightarrow \left(\frac{j}{kg}, \frac{erg}{g}\right) \tag{2.18}$$

1Gy = 100 rad (2.19)

Dozimetri hesaplarındaki diğer nicelik ise eşdeğer dozdur. Efektif doz da denilen eşdeğer doz, radyasyon dozunun dokuya biyolojik zarar verme miktarını göstermektedir. Eşdeğer doz birimi, SI birim sisteminde Sievert (Sv) olup, 100 rem (röntgen equivalent man)'e eşittir. (Krane, 2001)

Eşdeğer doz ($H_{T,R}$);

$$H_{T,R} = w_R \text{ x } D_{T,R} \tag{2.20}$$

w_R, radyasyon ağırlık faktörüdür. Radyasyon ağırlık faktörleri değerleri, ICRP'nin 103 numaralı yayınında verilmiştir [43].

Çizelge 2.3 Radyasyon ağırlık faktörleri [43]

Radyasyon Tipi	Radyasyon Ağırlık Faktörü, w_R
Fotonlar	1
Elektronlar ve müonlar	1
Protonlar ve yüklü parçacıklar	2
Alfa parçacıkları, fisyon ürünleri, yüklü iyonlar	20
Nötronlar	Sürekli bir nötron enerji fonksiyonu

İyonize radyasyonun doku içerisindeki etkileşimleri incelenirken bazı faktörler de hesaba katılmalıdır. İyonize radyasyonun dozu kadar çeşidi, enerjisi gibi faktörler biyolojik sistemin soğurduğu doz miktarını etkilemektedir.

Bu faktörler şu şekilde tanımlanabilir;

LET, iyonize radyasyonun birim yol boyunca maddeye aktarılan enerji miktarını vermektedir. Birimi keV/µm'dir [23].

Farklı iyonize radyasyon çeşitleri için LET değerleri de farklıdır. 10 keV-10 MeV aralığındaki elektronlar için LET değeri 0,2-2 keV/µm aralığında, ^3H'den yayınlanan β^-

partikülleri için LET değeri 5 keV/µm , α parçacıkları için ise yaklaşık 100 keV/µm'dir [23].

Aynı radyasyon dozuna sahip farklı iyonize radyasyon çeşitleri, doku üzerinde farklı etkilere sahiptir. Radyasyon dozunun aynı biyolojik etkiyi veren X - ışınlarına oranı RBE (**R**elative **B**iological **E**ffectiveness, Relatif Biyolojik Etkinlik) olarak tanımlanır. Bu büyüklüğün hesaplanması oldukça zor olduğu için yerine QF (**Q**uality **F**actor – Kalite Faktörü) tanımlanmıştır [9], [23], [34].

Kalite faktörü; radyasyon çeşidine ve enerjisine göre hesaplanmış, birim mesafede aktarılan enerjidir. Günümüzde Kalite Faktörü yerine, radyasyon ağırlık faktörü, w_R kullanılmaktadır [9].

2.6.1 Dozimetrinin önemi

Hastaya radyonüklid tedavi amacıyla uygulanan radyoaktivite miktarında; tümörün soğurduğu radyasyon dozu kadar böbrek, karaciğer gibi kritik organların soğurdukları radyasyon dozları da önem taşımaktadır.

Radyonüklid tedavinin amacı; doğrudan kanserli hücreleri hedef alarak bu hücrelere en yüksek radyasyon dozunu uygularken kritik organları radyasyonun zararlı etkilerinden korumak olmalıdır.

Radyonüklid tedavi uygulamasında tümör yok edilmek istenirken, kritik organların zarar görmemesini sağlamak ve radyasyondan kaynaklı ikincil kanserlere, metastazlara veya radyasyon hassasiyetine bağlı yan etkilere neden olmamak önemlidir. Radyonüklid tedavide kritik organ doz sınırlarının geçilmemesi hasta için hayati bir öneme sahip olabilmektedir. Ayrıca, dozimetri çalışmaları daha sonraki tedavi sayısı ve tedavi dozlarını belirlemesi açısından belirleyici bir faktör oluşturmaktadır.

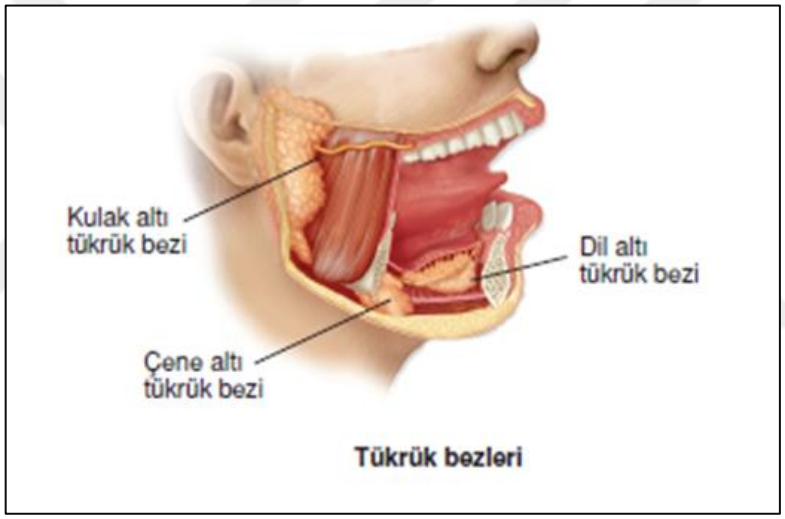
Radyonüklid tedavi dozimetrisinin son dönemde gelişmeye başlaması nedeniyle, organların tolare edebilecekleri maksimum radyasyon doz değerleri radyoterapi uygulamaları sonucunda elde edilen çalışmalardan elde edilmiştir [1], [44].

ICRP tarafından tüm organların ve dokuların radyasyona karşı erken ve geç etkileri ile bu organ ve dokuların tolare edebilecekleri en yüksek soğurulmuş radyasyon dozları, yapılan çalışma sonuçlarına göre raporlanmıştır [1].

ICRP'nin 2012 yılında yayınlamış olduğu 118 numaralı raporunda böbreklerin radyasyona en hassas organlardan biri olduğu belirtilmiş, her iki böbreğin toplam 18-23 Gy'lik doza maruz kalmasının; 5 yıl içerisinde hastaların % 5'inde deterministik etkilerin ortaya çıkmasına neden olabileceği raporlanmıştır [1].

Komite, karaciğerin eşik dozunun 28-30 Gy'i aştığı durumlarda hastaların %5'inde radyasyona bağlı karaciğer hastalıklarına rastlandığını belirtmiştir [1].

Özellikle baş ve boyun kanseri nedeni ile radyoterapi alan hastalarda, kulak altı ve dil altı tükürük bezlerinin yüksek radyasyon dozuna maruz kalması nedeni ile, radyasyonun geç toksisitesi olarak ağız kuruluğu (Xerostomia) gerçekleşebilmektedir. Bu, hastanın uyumasını, tat almasını, konuşmasını etkileyebilmekte, hatta ağrı çekmesine neden olabilmekte ve dolayısıyla yaşam kalitesini büyük oranda düşürebilmektedir [45], [46].



Şekil 2.20 Tükürük bezleri [47]

ICRP tarafından hazırlanan raporda tükürük bezleri (Kulak altı- Parotis, Dil altı – Submandibular) ile Gözyaşı (Lakrimal) bezlerinin soğurabileceği en yüksek radyasyon dozları için kesin sonuçlar bulunmamaktadır. Yun Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalara bakıldığında; radyoterapiden 1-3 ay sonra tükürük salgısında azalma olmaktadır. Ortalama doz 25 Gy'den düşük iken, tükürük bezi fonksiyonları dışarıdan tıbbi olarak uyarıldığında, 12 ay içerisinde tedavi öncesi haline dönebilmektedir. Dışarıdan uyarılmadığında, bu fonksiyonlar 24 ay sonra %86'ya düşmektedir. 30 Gy üzerindeki dozlar için, tükürük bezi fonksiyonları 2 yıl sonunda normale dönerken, 40 Gy üzerindeki dozlarda ise %31'in altına düşmektedir [46].

Deasy ve arkadaşlarının [8] yaptığı çalışmalarda; dil altı tükürük bezlerin 20 Gy'den az doz alması gerektiği tavsiye edilmektedir. ICRP 118'e [1] göre, soğurulmuş dozun 45

Gy'i aşması halinde kulak altı ve dil altı tükürük bezleri için 5 yıl içinde radyasyona bağlı geçici kaybın %5, 60 Gy'i aşması halinde ise %50 olacağı raporlanmıştır.

2.6.2 Dozimetri Yöntemleri

Radyonüklid tedavi dozimetri hesaplamaları için zaman içerisinde çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler temel olarak soğurulmuş doz formülasyonuna uygun olup, hesaplanmalarında farklılık göstermektedirler [19].

1. Marinelli/Quimby Yöntemi
2. MIRD Yöntemi
3. RADAR
4. ICRP Yöntemi
5. Monte Carlo Yöntemi (Voxel Yöntemi)

2.6.2.1 Marinelli/Quimby Yöntemi

Nükleer tıpta kullanılmaya başlanan ilk radyonüklid dozimetri yöntemi 1942 yılında Marinelli tarafından P-32 ile lösemi tedavisinde β^- yayan radyonüklidler için uygulanmıştır [19].

Sadece β- yayan radyonüklidler için oluşturulan bu formülasyonda;

$$D_\beta = 73{,}8 x C x E_\beta x T_e \tag{2.21}$$

D_β, soğurulmuş doz (rad); C radyonüklidin spesifik aktivitesi, E_β radyonüklidin bozunma başına yayınlanan ortalama enerjisi, T_e ise efektif yarı ömürdür [34].

Marinelli, 1948 yılında β- yayan radyonüklidler için yaptığı çalışmanın yanına γ yayan radyonüklidleri de ekleyerek; soğurulmuş dozun hesaplanabilmesi için, radyonüklidin yarı ömrü, radyasyon enerjisi, biyolojik tutulum ve atılımın bilinmesi gerektiğini belirtmiş ve modern radyonüklid tedavi dozimetrisinin temellerini atmıştır [19].

$$D_\gamma = 10^{-3} \Gamma C \int_V \frac{e^{-\mu r}}{r^2} dV \tag{2.22}$$

1 cm mesafedeki doz sabitinin Γ ile belirtildiği bu formulasyon, nokta kaynaklarda ve küre, silindir gibi sabit şekillerde uygulanabilmektedir. Organ ve dokuları silindir şeklinde kabul ederek hesaplamak gerekmektedir [34].

Bu yöntem, beta ve gama yayınlayan radyonüklidlerin soğurdukları dozu ayrı ayrı hesaplamakta, bir radyonüklidin her iki tip ışıma yapması halinde toplam soğurulmuş dozu verememektedir. Sadece kaynağın soğurulmuş dozunu hesaplayıp, diğer doku ve organlardan çapraz ışınlama ile soğurulan dozu hesaplayamaması da başka bir dezavantajdır. Hastanın anatomik durumunu hesaba katamaması da, hastaya özel uygulama yapılamamasına neden olmakta, oldukça genel sonuçlar vermektedir [34].

2.6.2.2 MIRD Yöntemi

MIRD Yöntemi, ilk olarak 1968 yılında, MIRD Pamplet 1 ile ortaya konulmuştur.
Bu yöntem ile radyonüklid dozimetri hesaplamalarında, kaynak ve hedef organ/doku kavramları bulunmaktadır. Hedef, kaynak tarafından ışınlanan organ veya dokudur. Kaynak organ ise, radyonüklidin tutulum gerçekleştirdiği organ/doku olması nedeniyle, bir ya da birden fazla sayıda olabilir. Kaynak organ aynı zamanda hedef organ da olabilmektedir [34].

Bir dokuda soğurulmuş dozun hesaplanması için hastaya uygulanan radyonüklidin enerjisi, bolluğu, yarı ömrü, yayınladığı ışın/parçacık cinsi gibi fiziksel özellikleri, aktivitesi ile hedefin kütlesi bilinmelidir [34].

Soğurulmuş doz, genel olarak aşağıdaki gibi gösterilmektedir.

$$D_{hedef \leftarrow kaynak} = \frac{k\tilde{A}_{kaynak} \sum n_i E_i \phi_i}{m_{hedef}} \tag{2.23}$$

D= Soğurulmuş Doz (rad, Gy)

Ã=Bir kaynak organdaki kümülatif aktivite (µCi x h, MBq x s)

k= Orantı Sabiti (Gy x kg/MBq x s x MeV)

n= Nükleer dönüşüm başına E enerjisinde yayınlanan radyasyon oranı

E=Radyasyon başına enerji (MeV)

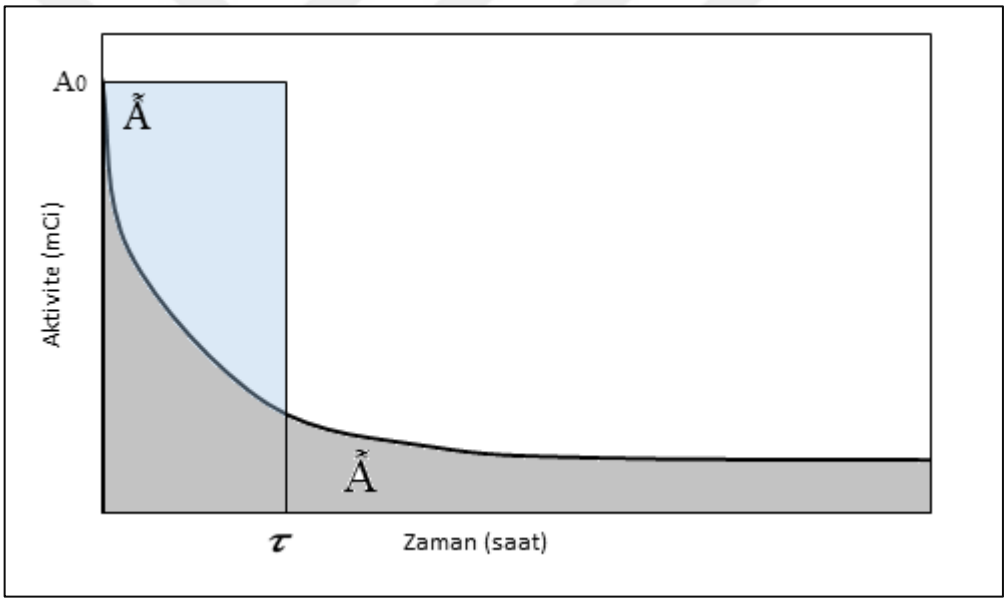
Ø = Kaynaktan salınan radyasyon enerjisinin hedefte soğurulma oranı

m= Hedef organın kütlesi (kg, gr) [34].

Kümülatif aktivite; organda birikmiş aktivite miktarını göstermektedir ve radyonüklidin organda kalış süresine göre (fiziksel ve biyolojik yarılanmasına göre) değişmektedir. Bu nedenle, kümülatif aktiviteyi hesaplamak için zaman-aktivite eğrileri çizilmelidir.

Zaman-aktivite eğrisinde, eğrinin altında kalan alan kümülatif aktiviteyi göstermektedir. Kümülatif aktivite, aynı zamanda hastaya verilen ilk aktivite ile aktivitenin hastada zamana bağlı katsayısı (residence time) ile çarpımıyla da elde edilmektedir. Residence time (τ) olarak kullanılan bu katsayı, doku içine verilen aktivitenin kümülatif aktiviteyi verene kadar geçirdiği zaman olarak anılmasına rağmen, gerçekte normalize kümülatif aktivite olup, birimi mCi-h/mCi'dir [48].

$$\tau = \frac{\tilde{A}}{A_0} \tag{2.24}$$



Şekil 2.21 Zamana bağlı aktivite (kümülatif aktivite) grafiği

İç dozimetri hesaplamalarını kolaylaştırmak için, MIRD komitesi tarafından "S Faktörü" olarak belirtilen ve her radyonüklidin için yayınladığı parçacık ve/veya fotona göre hesaplanmış olan katsayılar tanımlanmıştır [19], [37].

Buna göre soğurulmuş doz;

$$D_{hedef \leftarrow kaynak} = \tilde{A}_{kaynak} x S_{hedef \leftarrow kaynak} \tag{2.25}$$

$$S_{hedef \leftarrow kaynak} = \frac{k \sum y_i E_i \phi_i}{m_{hedef}} \tag{2.26}$$

S; kaynaktan hedefe doz dönüşüm faktörü olarak tanımlanırken birimi Gy/MBq x s'dir [19], [37].

71-LUTETIUM-177

Halflife = 6.647 Days — May-2003
Decay Mode(s): β^-

RADIATIONS	y(i) $(Bq\text{-}s)^{-1}$	E(i) (MeV)	y(i)×E(i)
β^- 1	1.16E–01	4.766E–02*	5.53E–03
β^- 3	9.00E–02	1.117E–01*	1.01E–02
β^- 4	7.94E–01	1.494E–01*	1.19E–01
γ 1	1.72E–03	7.164E–02	1.23E–04
γ 2	6.17E–02	1.129E–01	6.97E–03
ce-K, γ 2	5.12E–02	4.760E–02	2.44E–03
ce-L, γ 2	6.73E–02	1.017E–01[a]	6.84E–03
ce-M, γ 2	1.67E–02	1.103E–01[a]	1.85E–03
ce-N+, γ 2	4.80E–03	1.124E–01[a]	5.40E–04
γ 3	4.69E–04	1.367E–01	6.42E–05
γ 4	1.04E–01	2.084E–01	2.16E–02
ce-K, γ 4	5.70E–03	1.430E–01	8.15E–04
ce-L, γ 4	9.74E–04	1.971E–01[a]	1.92E–04
γ 5	2.01E–03	2.497E–01	5.01E–04
γ 6	2.10E–03	3.213E–01	6.76E–04
$K\alpha_1$ X-ray	2.81E–02	5.579E–02	1.57E–03
$K\alpha_2$ X-ray	1.61E–02	5.461E–02	8.77E–04
Kβ X-ray	1.18E–02	6.320E–02*	7.43E–04
L X-ray	3.06E–02	7.900E–03*	2.42E–04
Auger-L	8.70E–02	6.180E–03*	5.38E–04

Listed X, γ and γ± Radiations	3.34E–02
Listed β, ce and Auger Radiations	1.47E–01
Omitted β, ce and Auger Radiations **	3.71E–04
Listed Radiations	1.81E–01
Omitted Radiations**	3.71E–04

* Average Energy (MeV).
a Maximum Energy (MeV) for subshell.
** Each omitted transition contributes <0.100 % to ∑ E(i)×y(i) in its category.

Hafnium-177 Daughter is stable.

Şekil 2.22 ^{177}Lu enerji bozunum tablosu [49]

Şekilde Lu-177 radyonüklidi için her foton ve elektronunun enerjisi ve hedefte soğurulma oranları görülmektedir. Dozimetrik hesaplamalar yapılırken, bu verileri tek tek hesaba katmak oldukça uzun olmaktadır.

Dozimetri hesaplamalarında, pratik kullanım amacıyla, her radyonüklid için tüm foton ve elektron enerjilerinde, kaynak/hedef bölgesi kombinasyonlarının Monte Carlo simülasyonları ile S faktörleri hesaplanmıştır.

Hastanın soğurulmuş doz hesabında radyonüklidin biyolojik verilerinin elde edilmesi ve değerlendirilmesi için MIRD Pamplet 16'dan, aşağıdaki formülasyondan faydalanılmaktadır [50].

Buna göre;

Kaynaktaki kümülatif aktivite,

$$A_j = \sqrt{\frac{I_A I_P}{e^{-\mu_e t}}} \frac{f_j}{c} \tag{2.27}$$

Kaynak saçılma ve kaynak kalınlığı düzeltme faktörü,

$$f_j = \frac{\left(\mu_j t_j / 2\right)}{\sinh\left(\mu_j t_j / 2\right)} \tag{2.28}$$

Efektif lineer azalım sabiti,

$$\mu_e = (1/t)\sum_{i=1}^{n} \mu_i t_i - \mu_j + (1/t)\sum_{i=1}^{n} \left(\mu_i - \mu_j\right) t_i \tag{2.29}$$

[50] şeklinde işleme katılır.

2.6.2.3 RADAR (RAdiation Dose Assessment Resource) Yöntemi

RADAR, bazı kaynaklarda bir yöntem olarak belirtilmesine rağmen, bozunma şemaları, doz dönüşüm faktörleri gibi birçok veriyi hem radyasyon çalışanları hem de nükleer tıp hastalarının dozimetrik hesaplamalarında kullanılmak üzere dünya çapında yayınlayan elektronik bir kaynaktır [48], [51].

RADAR yönteminde kümülatif doz;

$D = NxDF$ 'dir. (2.30)

N; kaynak organdaki bozunma sayısını temsil eder.

DF ise Doz Faktörü olarak tanımlanmış olup, MIRD yöntemindeki S faktörü ile kavram olarak benzerdir.

$$DF = \frac{k\sum yi_i E_i \phi_i}{m_{hedef}} \tag{2.31}$$

RADAR, Resmi olarak MIRD, ICRP gibi bir komite haline dönüşmüştür. Doz dönüşüm faktörleri, bozunma şemaları gibi verilerinden yararlanarak, MIRD yöntemi ile MIRDOSE yazılımını geliştirmişler ve OLINDA/EXM yazılımını oluşturmuşlardır [51].

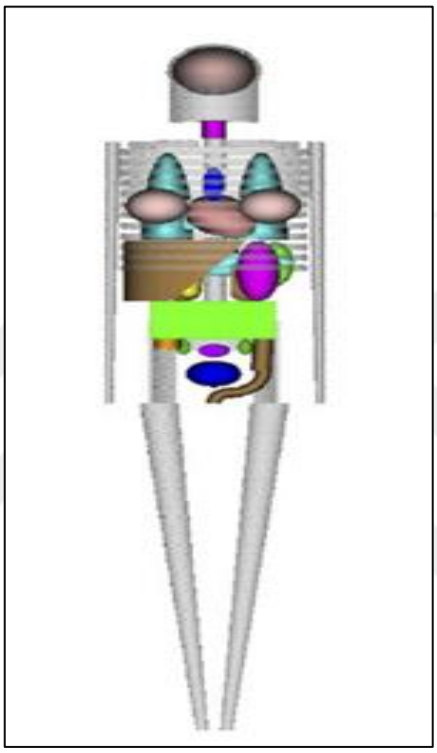
Çizelge 2.4 ^{177}Lu için OLINDA/EXM'de verilmiş her organa göre birim aktivitede doz faktörleri [52]

Dose Conversion Factors (mSv/MBq-s), Nuclide: Lu-177 (6,73E00 day), Adult Male								
	Adrenals	Brain	Breasts	GB Cont	LLI Cont	SI Cont	StomCont	ULI Cont
Adrenals	1,46E-03	1,39E-10	1,35E-08	8,58E-08	6,60E-09	1,97E-08	7,50E-08	2,42E-08
Brain	1,39E-10	1,73E-05	9,72E-10	5,81E-11	6,70E-12	1,60E-11	1,78E-10	1,89E-11
Breasts	1,35E-08	9,72E-10	6,84E-05	8,69E-09	7,68E-10	2,24E-09	1,55E-08	2,50E-09
Gallbladder Wall	9,31E-08	5,68E-11	9,19E-09	2,15E-04	1,67E-08	1,19E-07	8,20E-08	2,08E-07
LLI Wall	5,95E-09	5,71E-12	8,08E-10	1,49E-08	8,35E-05	1,62E-07	2,40E-08	5,93E-08
Small Intestine	1,97E-08	1,60E-11	2,24E-09	1,25E-07	2,00E-07	2,82E-05	5,48E-08	3,49E-07
Stomach Wall	7,58E-08	9,23E-11	1,62E-08	8,03E-08	3,47E-08	5,82E-08	4,64E-05	7,79E-08
ULI Wall	2,35E-08	1,93E-11	2,27E-09	2,13E-07	8,35E-08	3,78E-07	7,17E-08	5,17E-05
Heart Wall	7,66E-08	8,55E-10	7,44E-08	2,75E-08	1,67E-09	5,69E-09	6,43E-08	8,21E-09
Kidneys	2,01E-07	5,71E-11	5,70E-09	1,03E-07	1,93E-08	5,77E-08	7,42E-08	5,72E-08
Liver	1,22E-07	2,65E-10	1,91E-08	2,25E-07	4,94E-09	3,14E-08	3,97E-08	5,07E-08
Lungs	6,43E-08	2,25E-09	6,52E-08	1,86E-08	1,42E-09	3,77E-09	2,97E-08	4,70E-09
Muscle	3,11E-08	6,15E-09	1,20E-08	3,16E-08	3,38E-08	3,08E-08	2,77E-08	2,93E-08
Ovaries	9,92E-09	6,67E-12	7,94E-10	2,84E-08	3,51E-07	2,54E-07	1,54E-08	2,11E-07
Pancreas	3,00E-07	1,62E-10	1,69E-08	1,83E-07	1,32E-08	3,77E-08	3,44E-07	4,37E-08
Red Marrow	6,85E-08	2,75E-08	1,57E-08	2,79E-08	5,67E-08	4,86E-08	2,08E-08	3,91E-08
Osteogenic Cells	6,88E-08	7,85E-08	2,00E-08	2,71E-08	4,59E-08	3,61E-08	2,50E-08	3,10E-08
Skin	9,53E-09	1,16E-08	2,15E-08	8,79E-09	1,00E-08	8,36E-09	9,58E-09	8,79E-09
Spleen	1,26E-07	2,24E-10	1,25E-08	3,41E-08	1,66E-08	2,70E-08	2,15E-07	2,74E-08
Testes	5,20E-10	7,62E-13	0,00E000	2,14E-09	3,95E-08	7,00E-09	9,96E-10	5,70E-09
Thymus	1,61E-08	2,19E-09	6,75E-08	4,20E-09	6,68E-10	1,48E-09	1,04E-08	1,74E-09
Thyroid	2,24E-09	3,69E-08	8,01E-09	8,10E-10	9,34E-11	1,55E-10	8,68E-10	2,72E-10
Urinary Bladder W	2,28E-09	2,82E-12	4,53E-10	1,24E-08	1,37E-07	5,77E-08	5,17E-09	4,31E-08
Uterus	5,88E-09	5,77E-12	8,95E-10	3,05E-08	1,42E-07	2,30E-07	1,32E-08	1,07E-07
Total Body	3,58E-07	3,45E-07	3,39E-07	6,64E-08	2,22E-07	2,92E-07	1,27E-07	1,86E-07

OLINDA/EXM kodu verilerini doğrudan RADAR içindeki verilerden alarak simülasyon yapar. Çizelge 2.4'de OLINDA/EXM içinde Lu-177 için her organa göre birim aktivitede doz faktörleri görülmektedir.

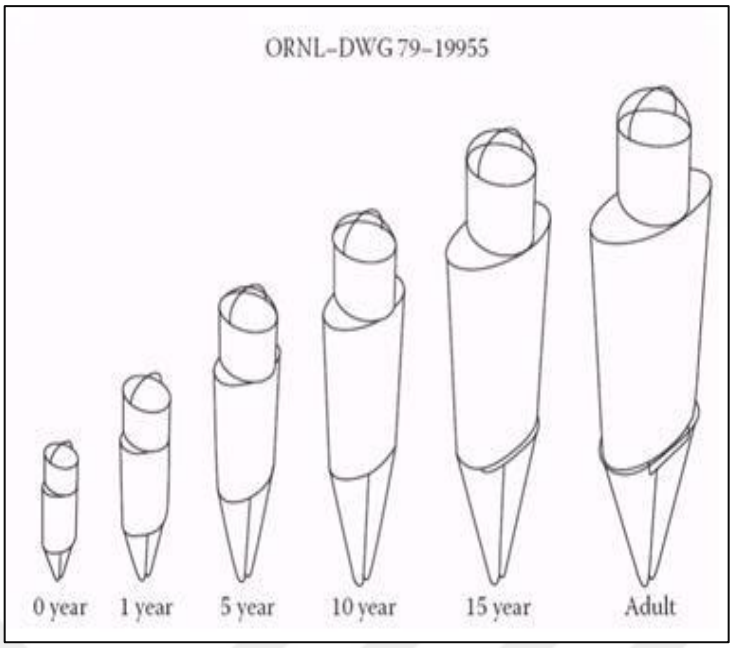
Antromorfik (insan biçiminde) fantomlar, standart insan anatomisini kullanan matematiksel ya da fiziksel modeldir. Doz hesaplamalarında, doz faktörlerinin hesaplanması amacıyla zaman içerisinde çeşitli fantomlar kullanılmıştır.

İlk fantom çalışması 1960'ların sonlarında Fisher-Snyder fantomu olarak bilinen, silindir, küre gibi geometrik şekillerle oluşturulmuş fantomdur. Monte Carlo kodu ile ICRP datalarından faydalanılarak hazırlanmıştır [51].



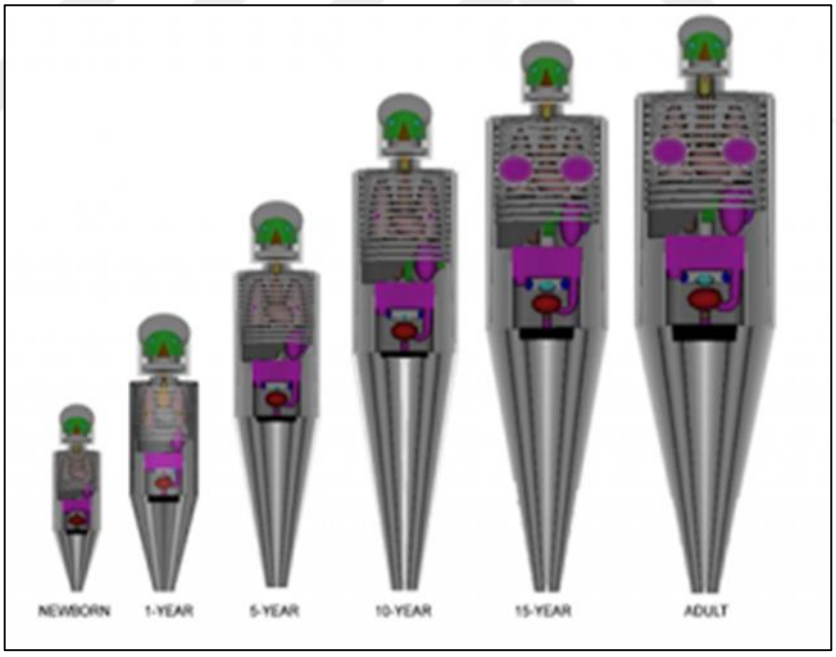
Şekil 2.23 Fisher-Snyder fantomu [51]

1975 yılında ICRP tarafından , "Reference Man" adı verilen bu fantom, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa yapısına sahip olup, 70 kg ağırlığında ve 170 cm boyundadır. Bu fantomun anatomik olarak sadece belli bir coğrafi bölgeye ait yetişkin – erkek özelliklerini taşıması nedenleri ile zaman içerisinde farklı coğrafi bölgelere ait fantomlar geliştirilmiştir [51].



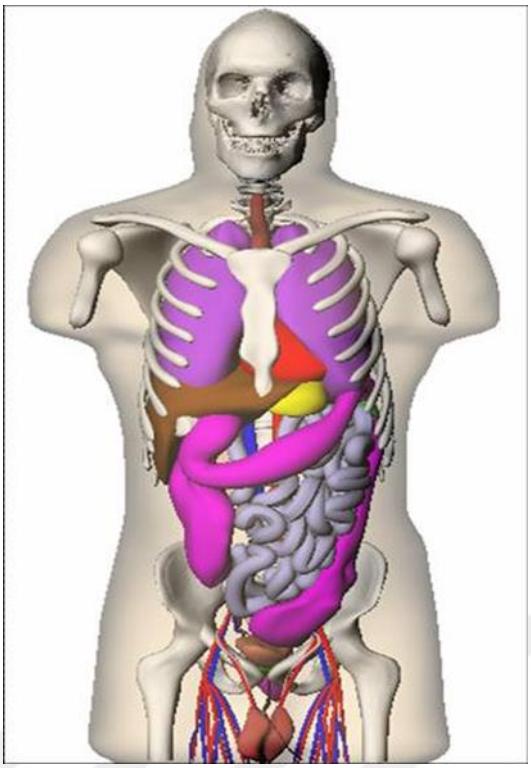
Şekil 2.24 Family fantom serisi [53]

1987 yılında Cristy-Eckerman tarafından, mevcut "Reference Man" fantomu anatomik olarak geliştirilip daha gerçekçi bir model elde edilmiş, ayrıca yeni doğan, 1 yaş, 5 yaş, 10 yaş, 15 yaş ve yetişkin için her iki cinsiyete de sahip fantomlar da düzenlenmiştir [51].

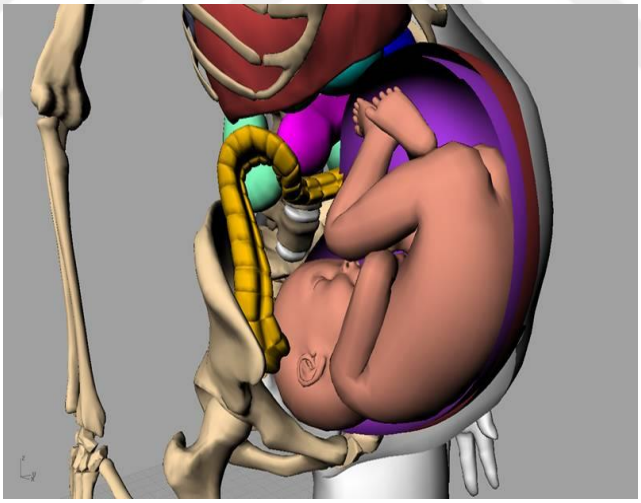


Şekil 2.25 Family fantom serisi [54]

Bu fantomlara ek olarak, Stabin tarafından hamile kadınlar için hamileliğin 3 ayrı evresini de içeren ve fetüsü de kapsayan fantomlar oluşturulmuştur [19], [34].



Şekil 2.26 RADAR modeli [51]



Şekil 2.27 RADAR fetüs modeli [51]

İnsan vücutlarının anatomik farklılıkları ve tümörün organ dışı bir dokuda olması durumunda MIRD metodu yetersiz kalmaktadır.

Tümör Dozimetrisi (Birim Yoğunluklu Küre Modeli);

MIRD yönteminde, MIRD fantomunun içerisinde tümör fantomu bulunmaması nedeni ile tümör dozu hesaplanamaz. Bunun yerine Birim Yoğunluklu Küre Modeli kullanılmaktadır [52].

Bu yöntemde, tümörün küre biçimli ve 1 g/cm^3 yoğunluğunda olduğu varsayılır. Sadece tümör dozu hesaplanabilir, diğer kaynak organların tümöre verdiği ve lezyonların diğer hedef organlara verdikleri dozlar hesaplanamaz [19], [34].

Tümör hacimleri, CT görüntülerinden ölçülen boyut bilgileri ile hesaplanabilir. Tümör dozimetrisi için S faktörleri MIRD yayınlarında bulunmaktadır.

2.6.2.4 ICRP Yöntemi

ICRP komitesi tarafından geliştirilen ve bu nedenle "ICRP Yöntemi" olarak adlandırılan bu yöntem ICRP'nin 30 numaralı yayınında raporlanmıştır. Mesleki ışınlamaları hesaplamak için geliştirilen bu yöntemde, soğurulmuş doz yerine eşdeğer doz hesaplanmaktadır [19, 34].

Kümülatif eşdeğer doz;

$$H_{50,T} = 1{,}6x10^{-10} \sum_S U_S SEE(T \leftarrow S) \tag{2.32}$$

ICRP yöntemi, MIRD yöntemi ile karşılaştırıldığında tamamen farklı bir formülasyon gibi görünmesine rağmen, ayrıntılı olarak incelendiğinde benzerlikler taşıdığı fark edilmektedir. [19], [34].

U$_S$; MIRD yöntemindeki kümülatif aktiviteyi temsil ederken, 1,6x10^{-10} değeri k orantı katsayısını vermektedir.

Q$_i$ (kalite faktörü), radyasyon ağırlık faktörünün (w_R) ICRP 30 raporunun içindeki notasyonudur.

SEE (**S**pecific **E**fective **E**nergy, Spesifik Efektif Enerji) faktörü,

$$SEE = \frac{\sum_i n_i E_i \phi_i (T \leftarrow S) Q_i}{m_{hedef}} \tag{2.33}$$

SEE faktörüne baktığımızda, MIRD yönteminde tanımlanmış olan S faktörleri ile benzerlikler gösterdiği görülmektedir [19], [34].

Radyasyon ağırlık faktörü değerleri fotonlar ve elektronlar için 1 iken, alfa parçacıkları için 1-20 arasındadır. Bu durumda, dozimetri hesaplarında fotonlar ve elektronlar hesaba katıldığında teorik olarak MIRD ve ICRP formülasyonları oldukça benzer olurken, alfa parçacıkları yayan radyonüklidlerin dozimetrileri için formülasyonlar farklı olacaktır [19], [34].

Bunun yanı sıra, her iki yöntemde dikkate alınan fantomların farklı olması da sonucun az da olsa birbirinden farklı olmasına neden olacaktır.

2.6.2.5 Monte Carlo Yöntemi

Monte Carlo Yöntemi, rastgele örnekleme kullanarak matematiksel hesaplama yapan ve zırhlama hesabından iç dozimetri hesabına kadar farklı alanlarda kullanılan bir simülasyon metodudur. Monte Carlo simülasyon çalışması S faktörlerinin hesaplanmasında birçok defa kullanılmıştır [19], [34].

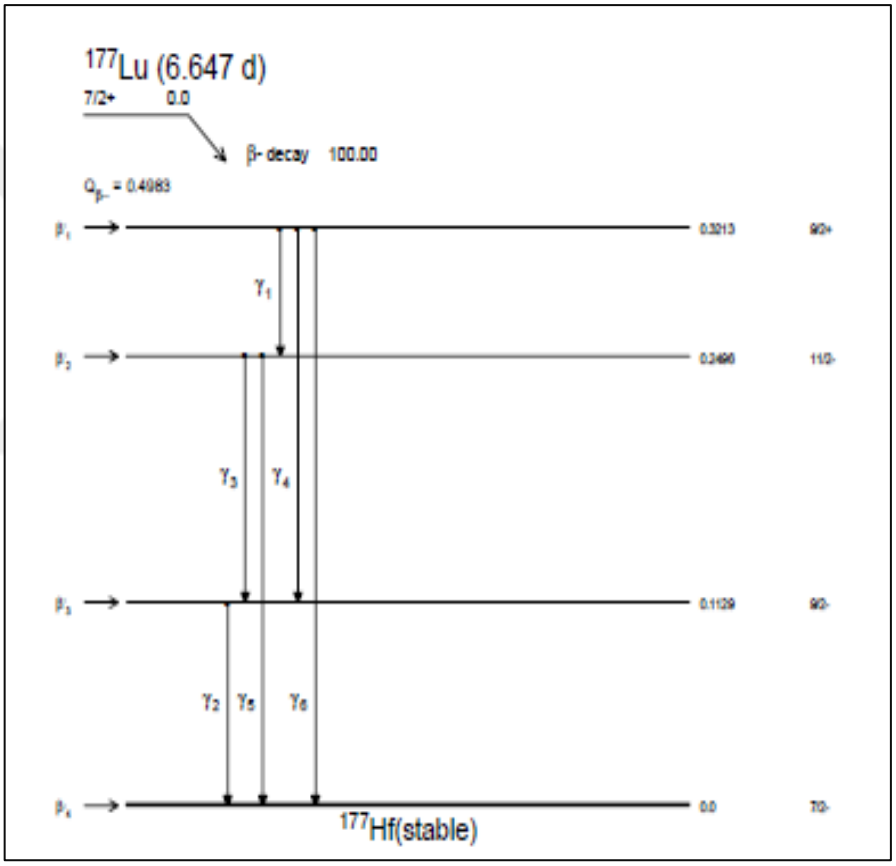
Monte Carlo teknikleri, doku içerisine her bir fotonun veya elektronun taşınmasına dayanmaktadır. Monte Carlo ile simülasyon modelinde hastaya özel olarak geometrik (CT) ve farmokinetik (SPECT) veriler sağlanmalıdır. Hastanın CT verisi, hastaya uygulanan radyonüklidin fiziksel özellikleri, doz azalım eğrileri ve görüntüleme cihazının geometri özelliklerini kullanarak hastanın hacmi içindeki tüm noktalarda oluşan radyasyon dozunun simüle edilmesi sağlanabilir. Ancak hastanın tüm vücudunun dozimetrik hesaplanmasının yapılması düşünüldüğünde, çekim zamanı ve Monte Carlo kodunun çalışma süresi oldukça uzun sürmektedir. Bu durum, bu yöntemi klinik uygulamalar için verimli kılmamaktadır. Bu yöntem ile ilgili çalışmalar devam etmektedir [19], [33], [34].

2.7 Lu-177

Radyonüklid tedavilerde son dönemde Lu-177 kullanımına olan ilgi gittikçe artmaktadır. Lu-177'nin avantajı, nükleer karakteristiğinin yanı sıra, çeşitli peptidlerden steroidlerle bağlanmaya uygun kimyasal yapısına sahip olması ve yüksek spesifik aktivitede üretilerek uzak mesafelere taşınabilmesidir [2].

Yarı ömrü yaklaşık 6,65 gün olan ^{177}Lu; 498 keV (% 78,6), 385 keV (% 9,1), 176 keV (% 12,2) enerjili β^- ve 208 keV (% 11), 176 keV (% 12,2) foton yayınlayarak kararlı ^{177}Hf'ye bozunmaktadır [49].

^{177}Lu, beta bozunması gerçekleştirirken, yayınladığı beta parçacıkları doku içinde 2 mm'den daha az erime sahiptir. Bu özellikleri, ^{177}Lu'yi tedavi için uygun bir radyonüklid yaparken, yayınladığı fotonlar da tedavi sonrası etkinliğinin SPECT ile görüntülenmesinde ve dozimetri çalışmalarında kullanılmaktadır [55]. ^{177}Lu'nin bu radyonüklidik özellikleri, primer tümörler ve metastatik alanların hedef olması için oldukça uygundur [2].

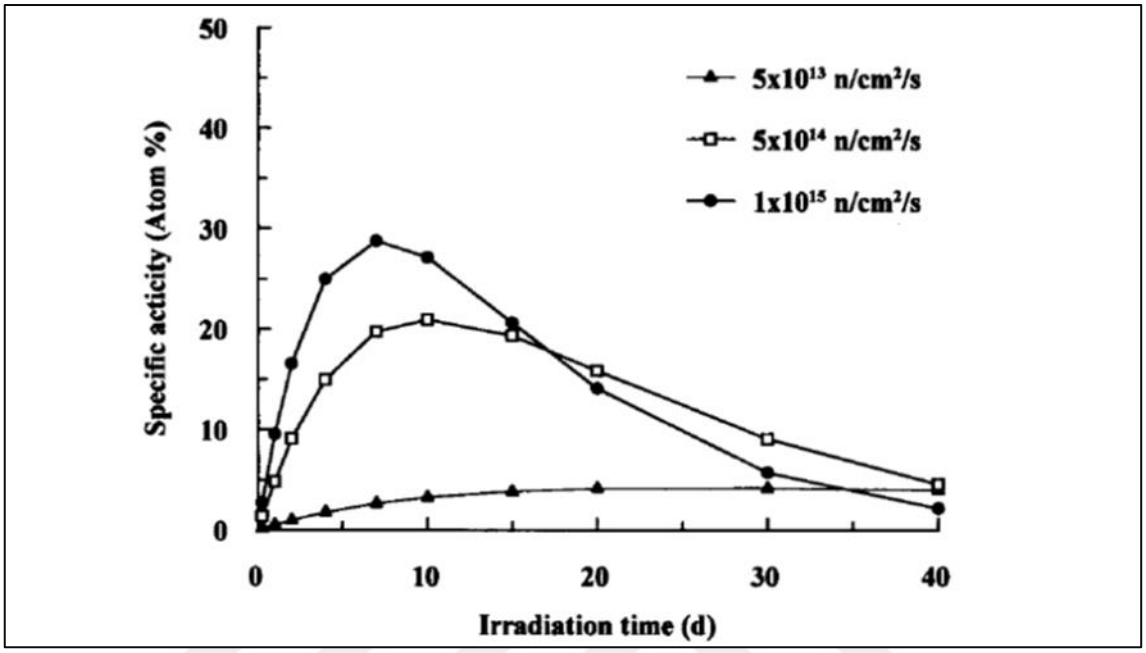


Şekil 2.28 ^{177}Lu bozunma şeması [49]

Lu-177, nükleer reaktörlerde doğrudan ve dolaylı yollar olmak üzere iki farklı şekilde üretilebilmektedir.

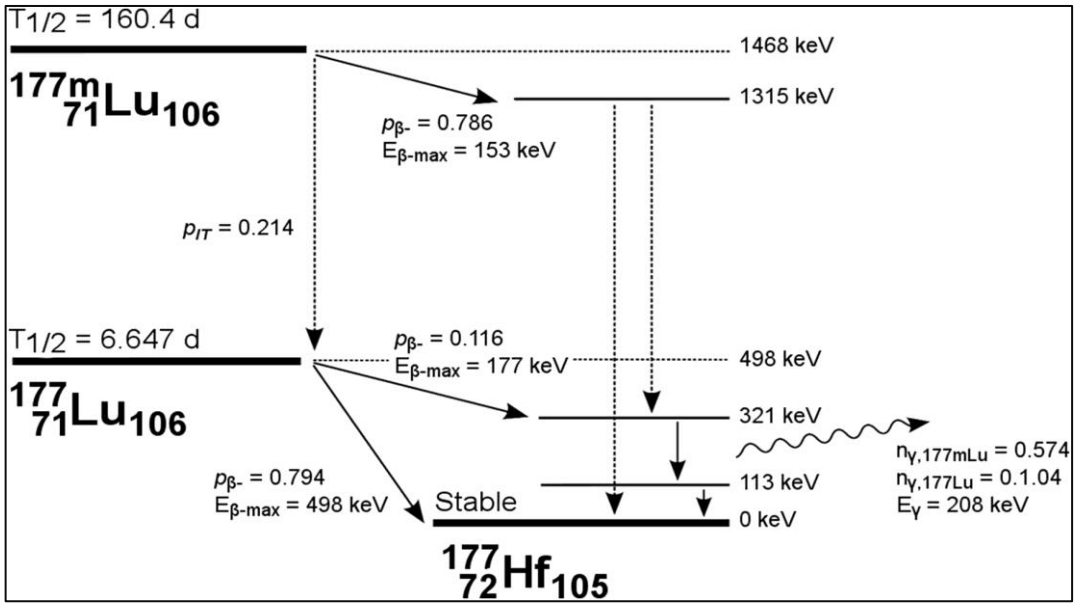
Doğrudan üretimde; yüksek termal tesir kesidine (σ=2065 barn) sahip Lu-176(n,γ)Lu-177 reaksiyonu ile üretim gerçekleştirilmektedir. Bu reaksiyonda, zenginleştirilmiş Lu-176 kullanılır, böylece spesifik aktivite %80'in üzerinde elde edilir. Ayrıca uygun ışınlama süresinin seçilmesi sayesinde, radyonüklid saflık da korunarak en yüksek spesifik aktivite elde edilmiş olur [2].

Şekil 2.29'da, farklı nötron akıları için ışınlama zamanına göre doğrudan yöntemle üretilen Lu-177 aktivite miktarı görülmektedir. Buna göre, yüksek akıda gerçekleştirilen ışınlamada, ışınlama süresi düşük iken elde edilen spesifik aktivite miktarının yüksek olduğu açıkça görülmektedir.



Şekil 2.29 Farklı nötron akıları için ışınlama zamanına göre doğrudan yöntemle üretilen Lu-177 aktivite miktarı [2]

Reaksiyon sonucunda bir miktar Lu-177m ortaya çıkmaktadır. Yarı ömrü 160,4 gün olan Lu-177m miktarı, üretim sonrası elde edilen Lu-177 içinde %0,1'in altında olması nedeni ile hastaya fazladan radyasyon dozu vermemektedir [56].



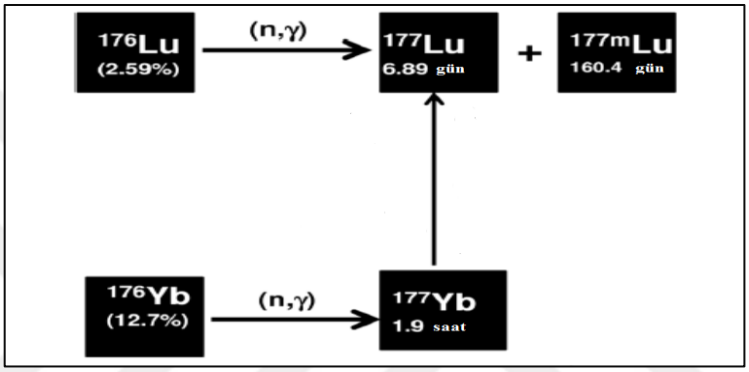
Şekil 2.30 Lu-177m bozunma şeması [57]

Dolaylı üretimde ise; düşük tesir kesidinde (σ:2,85 barn) Yb-176 ışınlanarak elde edilir. Reaksiyon şeması aşağıdaki şekildedir;

$$^{176}\text{Yb}\ (n,\gamma)\ ^{177}\text{Yb} \xrightarrow{\beta^-} {}^{177}\text{Lu} \xrightarrow{\beta^-} {}^{177}\text{Hf (kararlı)} \qquad (2.34)$$

Dolaylı üretimde, Yb-177 1,9 saat yarı ömür ile Lu-177'ye bozunmaktadır. Lu-177'nin radyonüklidik saflığının sağlanması amacıyla radyokimyasal işlemler gerekmektedir. Bu durum, maliyeti de arttırmaktadır [2].

Şekil 2.31'de reaktörde doğrudan ve dolaylı yollardan Lu-177 üretim yöntemleri görülmektedir.

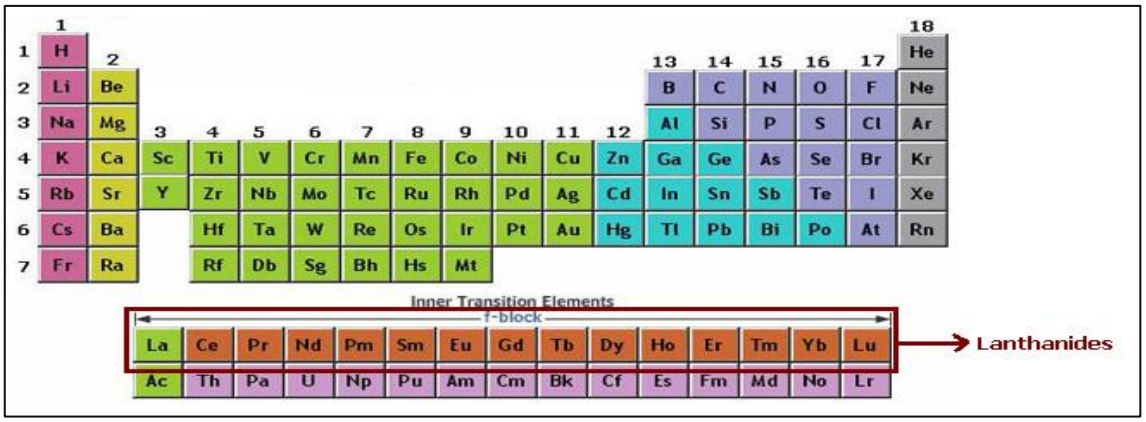


Şekil 2.31 Doğrudan ve dolaylı yollarla Lu-177 üretim şeması [58]

Her iki yöntem karşılaştırıldığında, doğrudan yöntemle Lu-177 elde etmenin maliyet ve iş yükü açısından daha avantajlı olduğu görülmektedir.

2.7.1 Lutesyum'un Kimyasal Yapısı

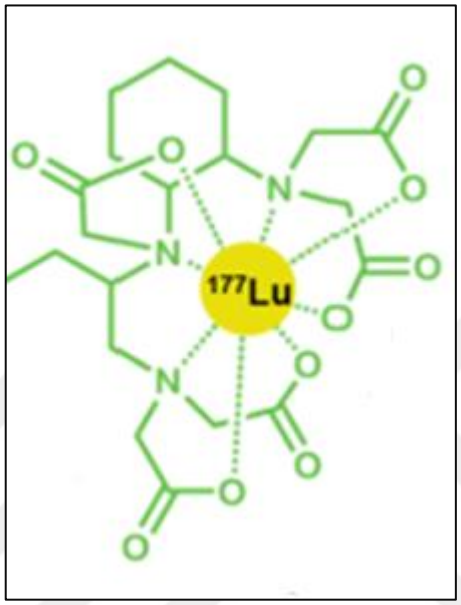
Lantanit serisinin son elementi olan Lutesyum, periyodik tabloda d bloğunun 6. peryoddaki ilk elementidir.



Şekil 2.32 Periyodik cetvel [59]

$$[Lu]\ 1s^2\ 2s^2\ 2p^6\ 3s^2\ 3p^6\ 3d^{10}\ 4s^2\ 4p^6\ 4d^{10}\ 5s^2\ 5p^6\ 4f^{14}\ 5d^1\ 6s^2 \quad (2.35)$$

4 f orbitali 14 elektron ile dolu iken, s, p ve d orbitalleri boştur. Kimyasal reaksiyon sırasında 5d orbitalinden 2 elektron kaybederek +3 oksidasyon durumuna sahip olur. Kimyası gereği sadece s, p ve d orbitallerine bağlı olarak kuvvetli Lewis asit bağı yapmaktadır. Böylece Lutesyum, birçok ligand ve koordinasyon sayıları 6, 7, 8 ve 9 olan molekül ile kararlı kompleksler oluşturabilmektedir [2], [3].



Şekil 2.33 ^{177}Lu kimyasal bağ yapısı [60]

2.7.2 Lu-177 ile İlk Klinik Uygulama

Lu-177'ye ait ilk klinik uygulama 1960 yılında Anderson ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Multipl Myelom tedavisi amacıyla 3 hastaya damardan Lu-177 klorür ve/veya sitrat olarak uygulanmıştır. Kemiklerde ve lezyonların çevresinde tutulum görülmüş ancak hiçbir hastada, hayatta kalma sürelerinin kısa olması nedeni ile tedaviye yönelik klinik bir iyileşme gözlenmemiştir [61].

Lu-177'nin Amerika patenti Sm-153, Gd-159, Ho-166 ve Yb-175'in kalsifiye tümör tedavisi ile beraber 1987 yılında DOW Chemical Company [62] tarafından alınmış olup, bağlı radyofarmasötiklerinin geliştirilmesi ile ilgili ilk yayın ise Keeling ve arkadaşları [63] tarafından 1988 yılında yayınlanmıştır. Bu tarihten itibaren Lu-177'nin farmasötikler ya da çeşitli peptidler ile bağlanma çalışmaları yapılmış ve klinik uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Lu-177 ile ilgili çalışmaların sayıları gittikçe artmaktadır.

Prostat kanserinin Lu-177 ile tedavisi Faz II çalışması 2013 yılında Tagawa ve arkadaşları [4] tarafından yayınlanmıştır. Lu-177 PSMA tedavisi ile ilgili ilk klinik çalışmalar ise

Kratochwil ve arkadaşları [5] tarafından 2015 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre, metastatik prostat kanseri teşhisi konulmuş bir hastaya 200 mCi aktiviteye sahip Lu-177 PSMA uygulanmış ve tedavi sonrasında olumlu sonuçlar alınmıştır**.**

2.7.3 PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen-Prostat Spesific Membran Antijeni)

PSMA; prostat epitel hücre membranında fizyolojik olarak bulunan, hücre yaşam süresinden üremesine kadar birçok görevde yer alan bir glikoproteindir [55], [64].

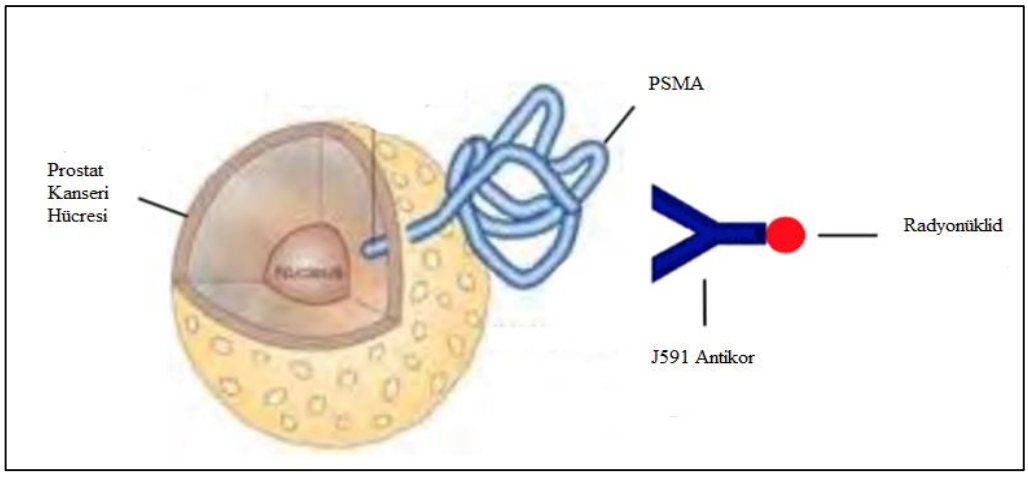
PSMA, sağlıklı erkeklerin prostat epitel dokusunda düşük seviyede bulunurken prostat kanserli hastaların % 90-95'inde ise normal prostat hücrelerine oranla 1000 kat daha fazla bulunmaktadır. Geri kalan % 5-10 prostat kanserli hastada ise PSMA görülmemektedir [55].

PSMA, sadece prostata özgü değildir. İnce bağırsak, tükürük bezleri ve böbreklerde de bulunmaktadır [55]. Böylece hedef olmayan doku ve/veya organlarda da Lu-177 PSMA tedavisinde radyonüklid tutulum gerçekleşmektedir. Özellikle radyasyona duyarlı organ olan böbreklerin dozimetrisi burada önem kazanmaktadır.

2.7.4 Lu-177 PSMA Tedavi Prensibi

Metastatik Prostat kanseri, günümüzde erkeklerde oldukça sık rastlanılan bir kanser türüdür. Amerikan Kanser Derneği (Cancer Statistics)'nin 2010 yılındaki rapora göre; ileri düzeydeki bölgesel prostat kanserinden 5 yıl içinde kurtulma oranının %100 olduğu belirtilmiş, metastatik prostat kanserinde bu oranın %31'e düştüğü açıklanmıştır [65]. Aynı derneğin 2016 yılında yayınladığı raporuna göre ise; prostat kanseri Amerikalı erkeklerdeki en yaygın kanser türü iken, ölüm oranı olarak da sıralamada ikinci sırada yer almaktadır [66].

Lu-177 PSMA tedavisinde temel prensip; radyonüklidin prostat kanserli hücreye bir peptid veya monoklonal antikor yardımı ile PSMA üzerinden giriş yapmasını sağlamaktır.



Şekil 2.34 ^{177}Lu PSMA radyokimyasal bağlanma yapısı [67]

Kanserli hücreye enerjisini aktararak yok etmesi istenen radyonüklid, kanserli hücre yüzeyinde bulunan antijene uygun olan bir taşıyıcı peptid ya da monoklonal antikor ile bağlanır. Hastaya damardan enjekte edilen bu bileşik, hücre yüzeyindeki antijene yani hedefe yönelerek kanserli hücre içine girerek hücreyi yokeder [67].

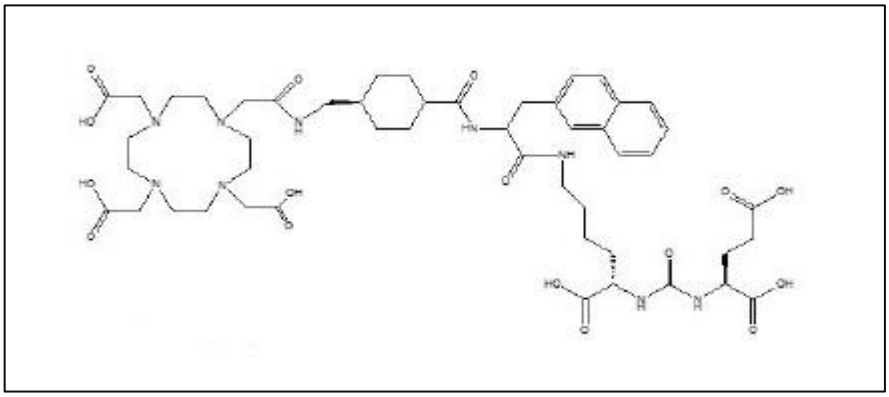
Tanım 2.1 Peptid; "iki veya daha fazla amino asidin peptid bağları ile birbirine bağlanmasından oluşan bileşik" olarak tanımlanır [68].

Tanım 2.2 Monoklonal antikor, "tek hücreden veya tek mikroorganizmadan çoğalmış aynı cins antikordur" [68].

Tanım 2.3 Antijen "vücuda girişi, kendisine karşı antikor oluşmasını uyaran madde, belli bir bakteri veya yabancı proteindir" [68].

Tanım 2.4 Ligand "proteine veya diğer bir kimyasal bileşiğe bağlanan küçük molekül, iyon ya da gruptur" [68].

Şekil 2.35'da PSMA-617 peptidinin kimyasal yapısı görülmektedir.



Şekil 2.35 PSMA-617 peptidinin kimyasal yapısı [69]

BÖLÜM 3

GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1 Gereçler

Bu çalışmada, kemoterapiye dirençli metastatik prostat kanseri (mCRCP-metastatic castration-resistant prostate cancer) teşhisi konmuş ve Lu-177 PSMA tedavisi gören hastaların tedavi sonrası (post-terapi) dozimetri hesapları, MIRD Pamplet No:16'dan yararlanılarak gerçekleştirilmiştir [50].

Çalışmanın gerçekleştirildiği zaman içerisinde hasta görüntüleri, Philips Forte JETStream® Dual Head model gama kamera veya Siemens Intevo 6 SPECT/CT ile çekilmiştir. İki farklı cihaz olma nedeni, Philips Forte JETStream® Dual Head model gama kameranın 2017 yılında değiştirilerek yerine Siemens Intevo 6 SPECT/CT cihazının alınmasıdır.

Toplam 53 tedaviden 38 tanesi Philips Forte JETStream® Dual Head model gama kamerada yüksek enerji (High Energy) kolimatörü kullanılarak, 15 tedavi ise Siemens Intevo 6 SPECT/CT ile orta enerji (Medium Energy) kolimatör kullanılarak görüntülenmiştir.

Her iki cihaz çekimleri için de hasta çekim protokolü olarak, %11 bolluğa sahip 210 keV enerjiye sahip gama ışınları seçilip, pencere aralığı ±%20 alındı. Görüntüler, hasta mesanesi boşaltıldıktan sonra 15cm/dk hızında ve planar tüm vücut (Whole Body-WB) olarak çekildi.

Organ ve/veya dokudaki zamana bağlı aktivite eğrilerinin ve böylece kümülatif aktivitenin hesaplanabilmesi için, tedaviden 4, 24, 48, 72, 120 ve 168 saat sonra alınan tüm vücut Anterior (Ön) ve Posterior (Arka) görüntüler kullanıldı. Hastanın klinik

durumuna göre değişkenlik gösterebilecek bu saatlerde, zamana bağlı aktivite eğrisinin en doğru çizilebilmesi için en az 5 çekim olmasına özen gösterildi [50].

Görüntülerin ilgi alanı (**R**egion **o**f **I**nterest, ROI) çalışmaları GE marka Xeleris™ Functional Imaging Workstation ile gerçekleştirildi [70].

MIRD metodu hesaplamasında gerekli olan; hastanın tüm vücut kalınlığı, dozimetrisi yapılacak organın kalınlığı ve hacmi, hastanın tedavi öncesi CT görüntülerinden ölçülmüştür. Ölçümler, GE marka Xeleris™ Functional Imaging Workstation ile gerçekleştirilmiştir.

Organların kümülatif aktivite bilgilerinden yararlanılarak, toplam soğurulmuş dozlarının hesaplanmasında MIRD yöntemini kullanan OLINDA/EXM 1.1 simülasyon programından faydalanıldı [52].

3.1.1 Kalibrasyon Faktörü (Sayım-Aktivite Dönüşüm Faktörü) Ölçümleri

Hastadan gama kamera ile alınan görüntüler üzerinde hesaplanması istenen ilgi alanları belirlenirken, ilgi alanlarının toplam sayım sayısı olarak gösterilen verilerinin aktivite olarak karşılığı bilinmelidir. Bu nedenle sayım sayılarının aktivite karşılığını bulmak için Kalibrasyon Faktörü yani sayım-aktivite dönüşüm faktörü hesaplanmalıdır.

Kalite faktörü, yeni üretilen gama kameralarda cihazın bilgisayar programı ile doğrudan ölçülürken daha eski cihazlarda fantom çalışmalarıyla beraber hesaplamalar yapmak gerekmektedir. Bu çalışmada tedavi sonrası hasta görüntülemede kullanılan Philips Forte JETStream® Dual Head gama kamera için kalibrasyon faktörü hesaplanması için ayrıca fantom oluşturulup görüntülerden hesaplamalar yapılmıştır [71]. Siemens Intevo 6 gama kamera kalibrasyon faktörü hesaplamaları, cihazın kalibrasyon faktörü hesaplama için özel oluşturduğu vial ve bigisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir [72].

Her iki cihaz için de kalibrasyon faktörü hesaplaması aşağıda açıklanmıştır.

3.1.1.1 Philips Forte JETStream® Dual Head Kalibrasyon Faktörü Hesaplanması

Kalibrasyon faktörü hesaplanırken; aktivitesi bilinen standart bir kaynak, hacmi bilinen su dolu bir kabın içerisine enjekte edilir. Net aktiviteyi öğrenmek için, boş enjektör doz kalibratöründe ölçülerek okunan aktivite miktarı ilk aktiviteden çıkartılır.

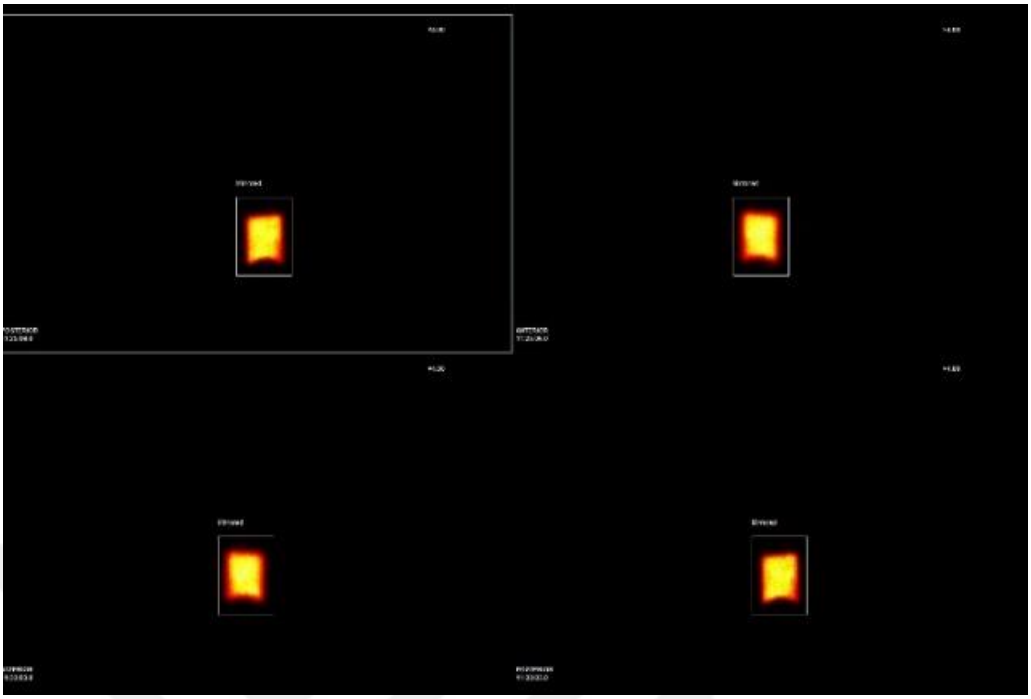
Oluşturulan fantomun çekimi, hastaların çekim protokolü (% 11 bolluğa sahip 210 keV enerjiye sahip gama ışınları seçilip, pencere aralığı ± % 20 ve görüntüler 15cm/dk hızında) ile aynı olacak şekilde uygulanır. Böylece fantom ile hasta çekimlerinin birbirine uyumlu olması sağlanır. Her çekim en az 3 kez tekrarlanarak sayım alınır. Görüntülerin Anterior ve Posterior ilgi alanları çizilerek, toplam sayım sayılarının geometrik ortalaması alınır. Aynı işlem farklı aktivitelerde ve farklı hacimdeki fantomlarda tekrarlanır. Elde edilen sayım sayısı net birim aktiviteye bölünerek kalibrasyon faktörü elde edilir.

Bu çalışmada; 1,8 mCi, 5,74 mCi, 5,9 mCi ve 9,44 mCi aktiviteler için hazırlanan 100 ml ve 1000 ml hacimdeki su fantomları ile gama kamera altında sayım alınmıştır. Dedektörün efektif sayım alabilmesi için spesifik aktivitenin çok yüksek ya da çok düşük olmaması gerekmektedir. Kullanılan fantom hacimlerinin küçük olması nedeni ile, düşük aktivite ile çalışılmıştır. Çekimler, hasta çekimleriyle aynı parametrelere sahip olacak şekilde yüksek enerji kolimatörü ile 15 dk/cm planar olarak gerçekleştirildi.

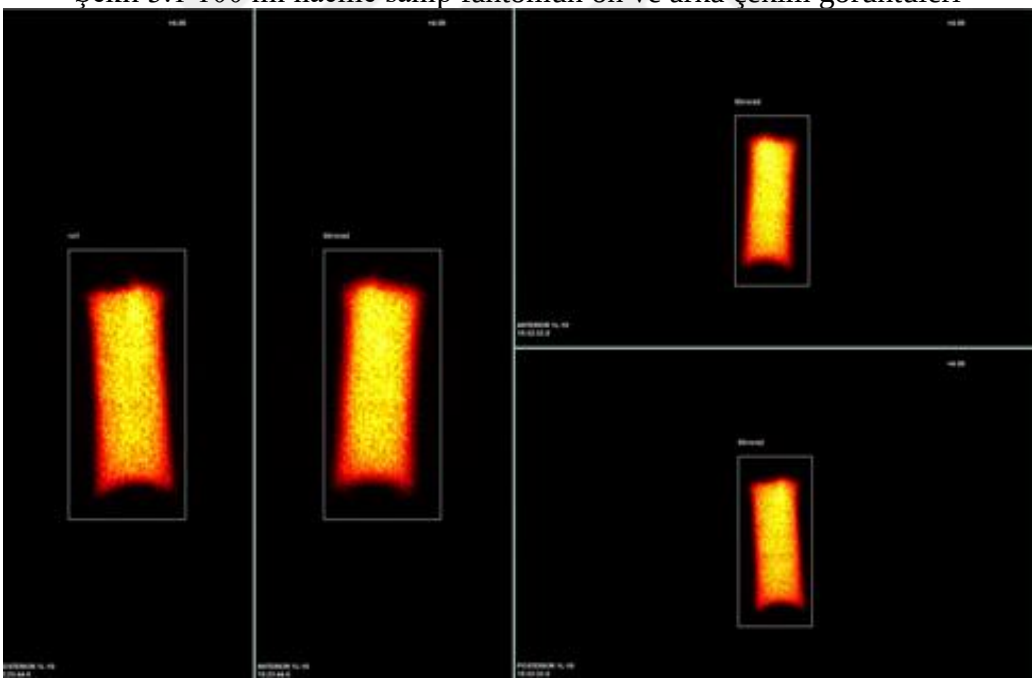
Tüm ölçümler için birim aktivite başına düşen sayımlar hesaplanarak, kalibrasyon faktörü 1362640 sayım sayısı/MBq olarak elde edildi.

Bu kalibrasyon faktörü, sayım yapılan cihaza ait olup cihazın kalibrasyonu herhangi bir arıza ya da bakım nedeniyle bozulmadıkça değişmez. Cihazın kalibrasyonu, 6 aylık bakımlarından sonra değişebileceği için kalibrasyon faktörünün de yeniden hesaplanması gerekmektedir.

Hesaplamalar için alınan görüntülerden örnekler, Şekil 3.1 ve Şekil 3.2'de görülmektedir.



Şekil 3.1 100 ml hacme sahip fantomun ön ve arka çekim görüntüleri



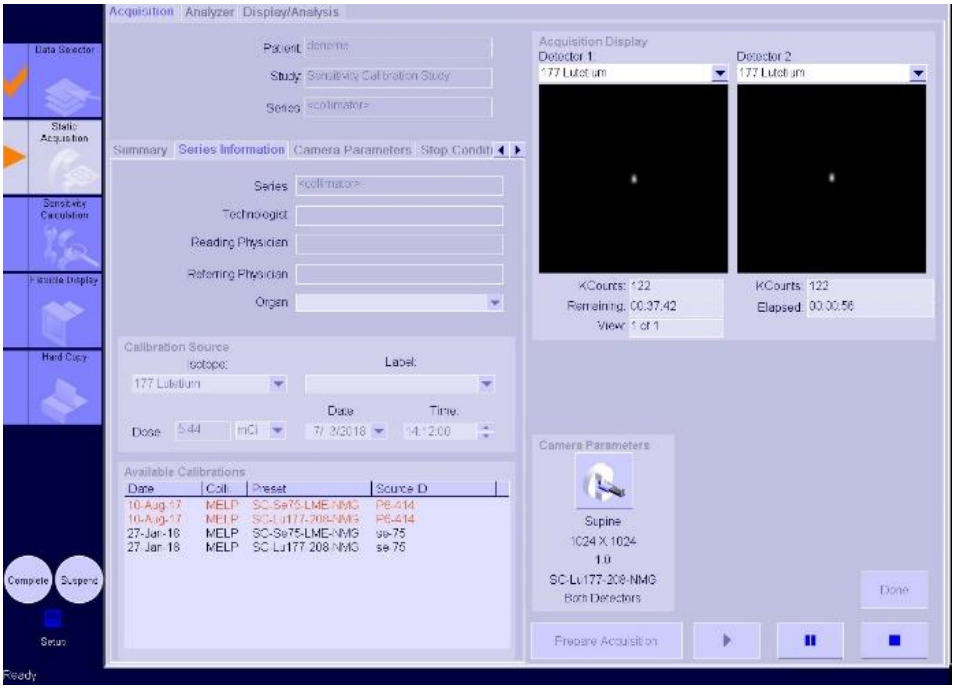
Şekil 3.2 1000 ml hacme sahip fantomun ön ve arka çekim görüntüleri

3.1.1.2 Siemens Intevo 6 Gama Kamera Kalibrasyon Faktörünün Hesaplanması

Siemens Intevo 6 gama kamera, kalibrasyon faktörünü özel olarak hazırlanmış programı sayesinde hesaplamaktadır [72].



Şekil 3.3 Siemens Intevo 6 kalibrasyon viali ile planar ölçüm



Şekil 3.4 Siemens Intevo 6 kalibrasyon faktörü ekran görüntüsü

Lu-177 kalibrasyon faktörünün hesaplanması için, plastik bir kabın içine enjekte edilen 5 mCi civarında aktiviteye sahip kaynak, hasta yatağının üzerine yerleştirildi. Yerleştirilen kaynak, hasta çekim protokolünün (%11 bolluğa sahip 210 keV enerjiye sahip gama ışınları seçilip, pencere aralığı ± % 20) aynısı uygulanarak orta enerji kolimatör ile 15 dk/cm planar olarak görüntülendi ve toplamda otomatik olarak 5000 sayım alındı.



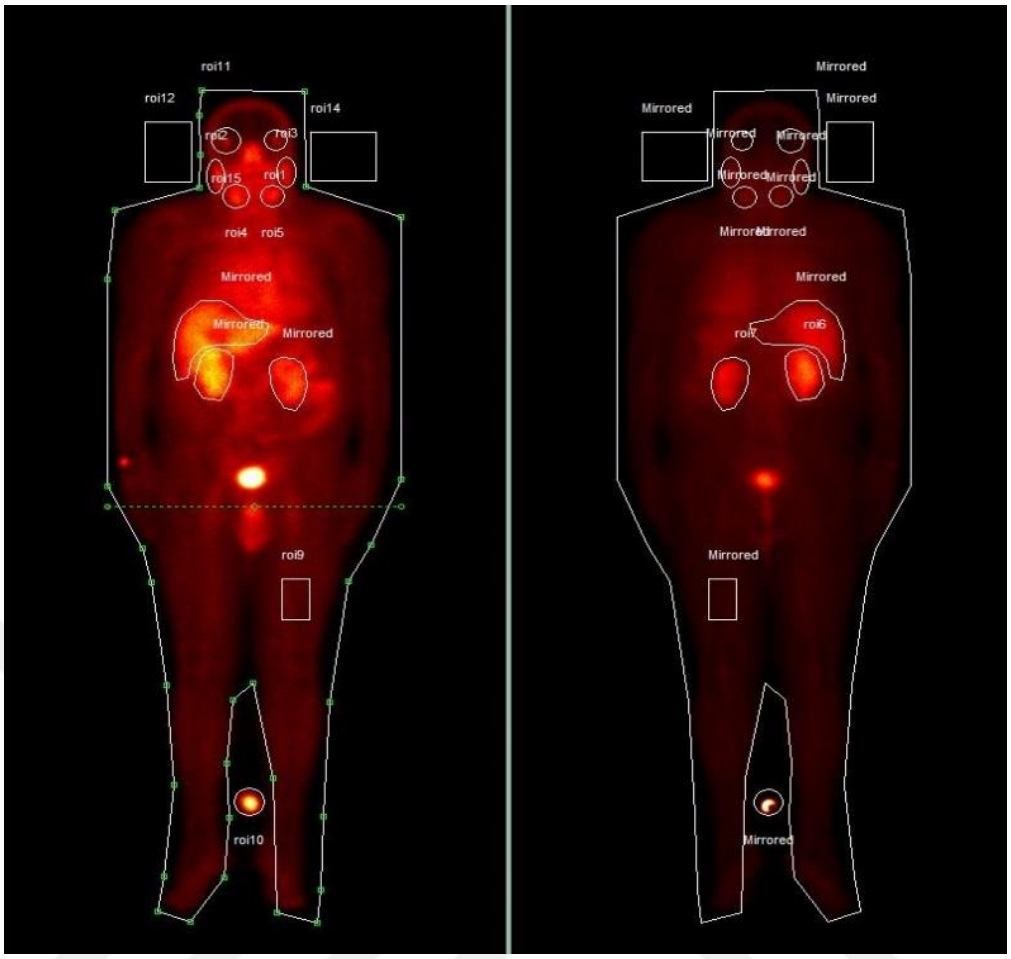
Şekil 3.5 Siemens Intevo 6 kalibrasyon faktörü hesaplama ekran görüntüsü

Gama kamera çekim analiz bilgisayarının yazılımı ile sayımlardan cihazın hassaslık değeri ölçülerek, toplam sayım sayısı süresi ile çarpılarak kalibrasyon faktörü 2112100 sayım sayısı/MBq olarak hesaplandı.

3.2 Yöntem

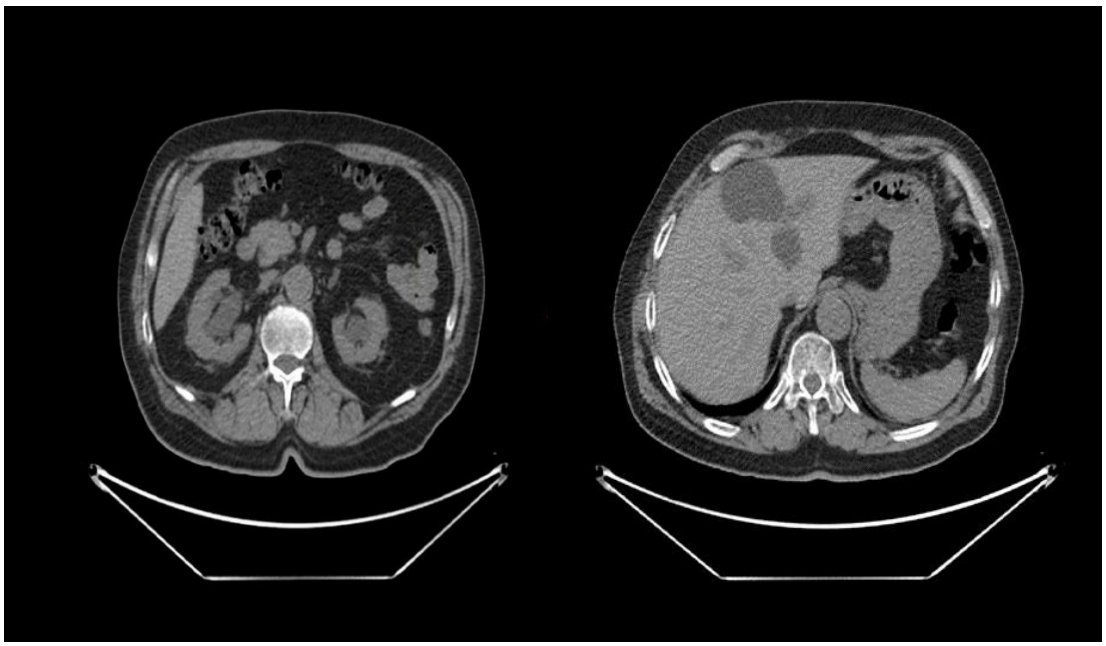
3.2.1 Organ Aktivitelerinin Hesaplanması

Tüm vücut planar çekimleri yapılan hastanın Anterior (Ön) ve Posterior (Arka) görüntüleri üzerinde her saat için soğurulmuş dozun hesaplanılması istenilen organların ilgi alanları çizildi. Bu ilgi alanları, alan (pixel olarak) ve toplam sayım sayısı olarak kaydedildi.



Şekil 3.6 Hastanın anterior ve posterior ROI (İlgi alanları) çizilmiş görüntüleri

Hastanın CT görüntüleri üzerinden organların ve tüm vücudun kalınlıkları ölçülerek hacimleri hesaplandı.



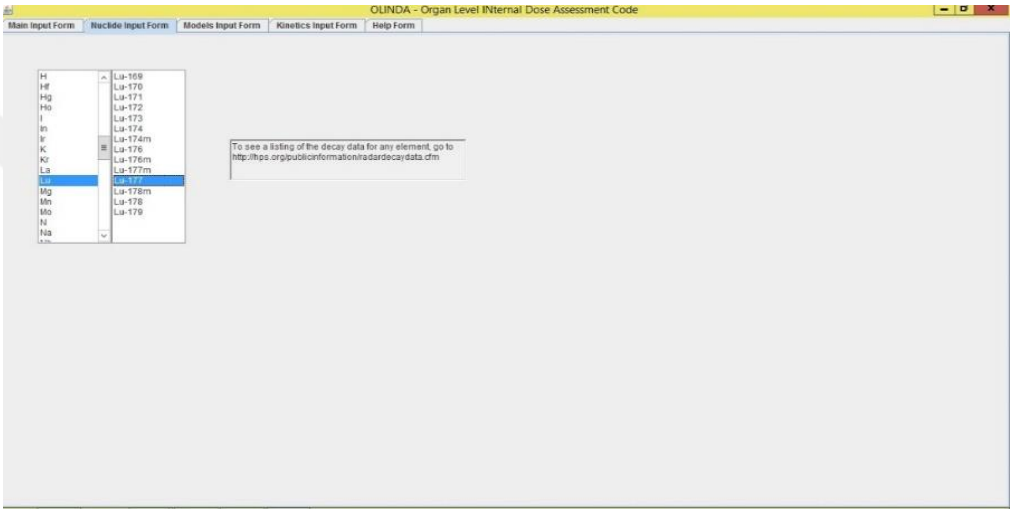
Şekil 3.7 Hasta CT görüntüleri

Tüm bu veriler toplandıktan sonra her organ için ayrı ayrı, MIRD Pamplet No:16'da belirtilmiş olan formulasyonlara uygulandı. Organda toplanan birim aktiviteler ve zamana bağlı aktivite yüzdeleri hesaplandı. Bu formülasyonlar Bölüm 2.6.2.2 MIRD Yöntemi içinde anlatılmıştır [50].

Her organ için hesaplanan zamana bağlı aktivite yüzdeleri değerleri OLINDA/EXM 1.1 simülasyon programına uygulandı.

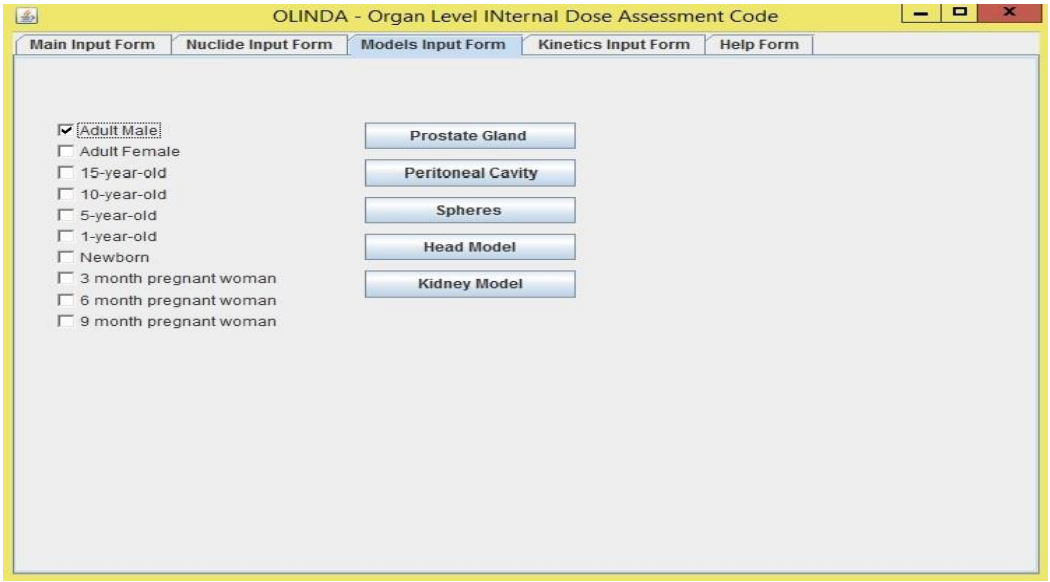
OLINDA/EXM 1.1 simülasyonu için;

İlk olarak hastaya tedavi amacıyla uygulanan radyoizotop seçildi.



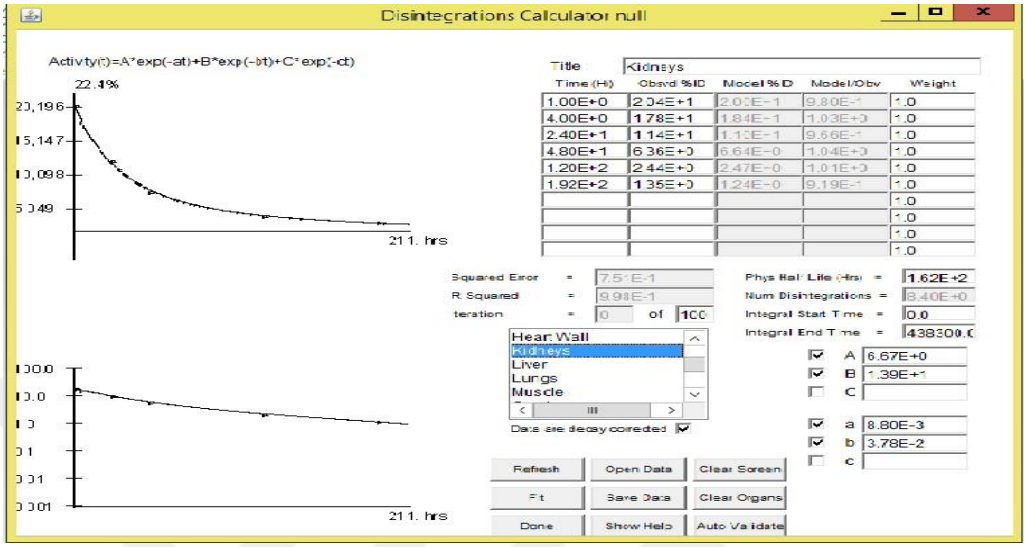
Şekil 3.8 OLINDA/EXM 1.1 programı radyoizotop seçme görüntüsü

Tedavisi yapılan hastaların erkek olmaları nedeni ile **Yetişkin Erkek** (Adult Male) fantomu seçildi.



Şekil 3.9 OLINDA/EXM 1.1 programı fantom seçme görüntüsü

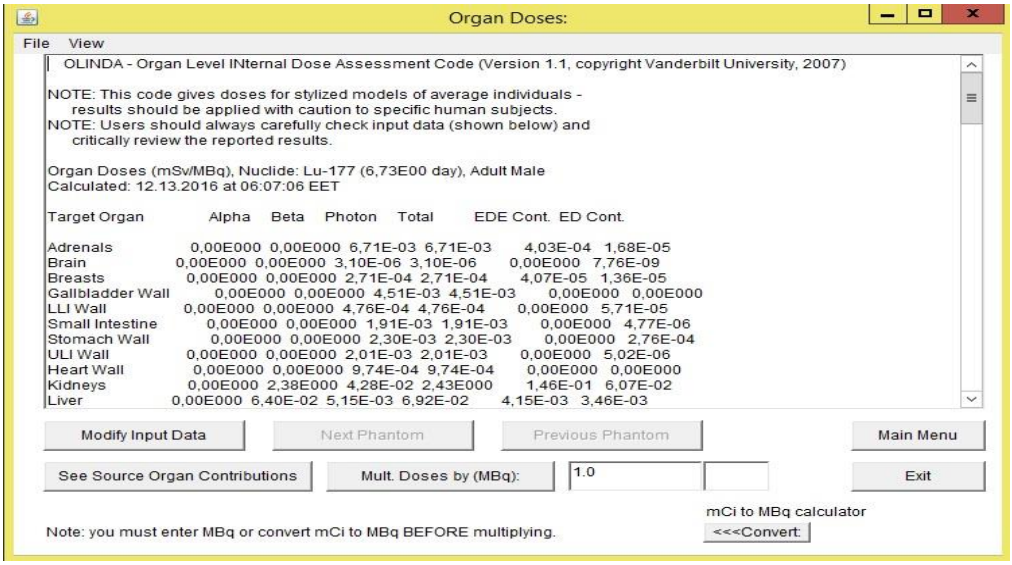
MIRD yöntemi ile hesaplanmış olan ve hastaya uygulanan aktivitenin böbrekler ve karaciğerde toplanan yüzdeleri, zamana bağlı olarak, kinetik veri giriş sayfasına girilerek hastaların böbrekler ve karaciğerdeki soğurulmuş doz miktarları birim aktivite başına hesaplandı.



Şekil 3.10 OLINDA/EXM 1.1 programı kinetik data görüntüsü

Aktivite yüzdesinin zamana bağlı değişimine en uygun üstel eğri bulunarak, birim aktivite başına organda soğurulmuş doz miktarları elde edildi. Üstel eğri değerinden organların efektif yarı ömürleri hesaplandı.

Bulunan birim aktivite başına soğurulmuş doz miktarları ile hastaya uygulanan aktivite miktarı çarpılarak organda tutulan soğurulmuş doz miktarları hesaplandı. OLINDA/EXM 1.1 programı doğrudan residence time hesabını gerçekleştirdi.



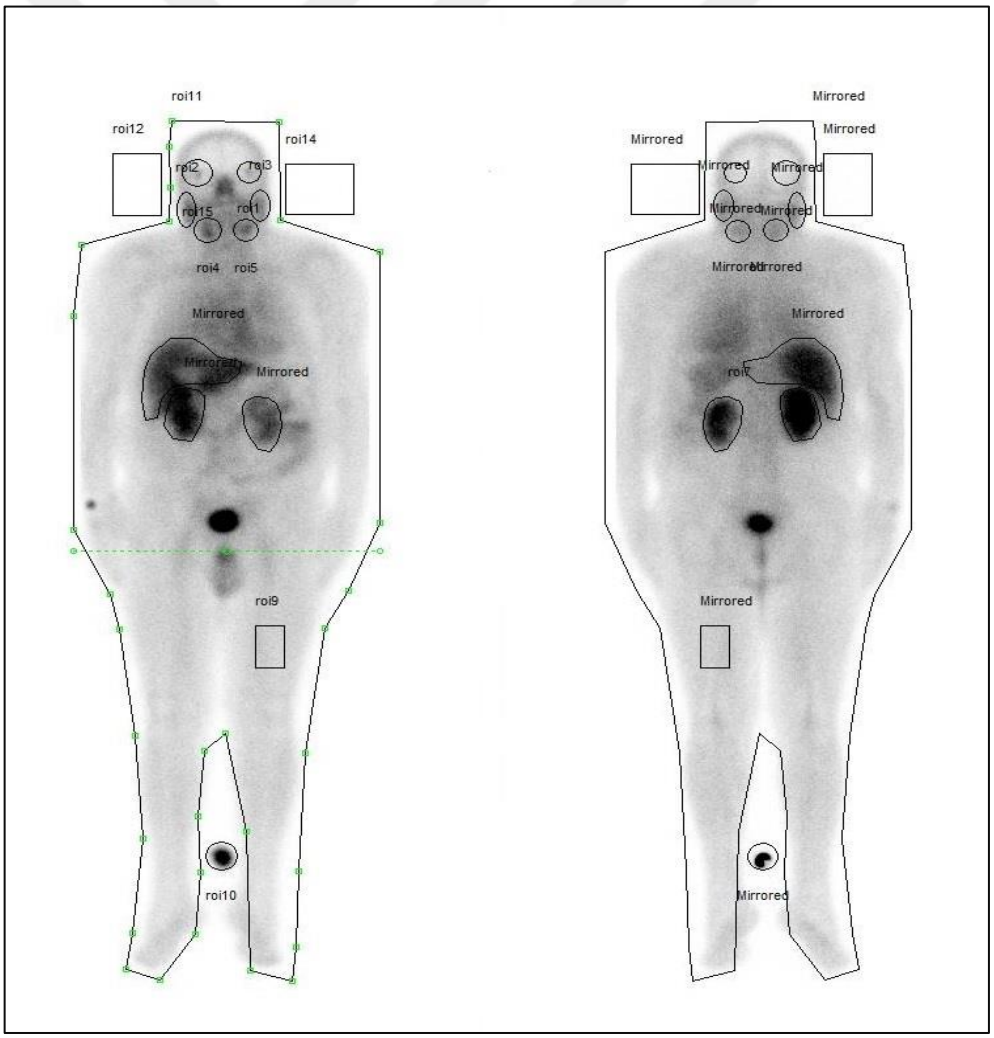
Şekil 3.11 OLINDA/EXM 1.1 programı birim aktivite başına soğurulmuş organ dozları

3.2.2 Birim Yoğunluklu Küre Modeli Dozimetrisi

Standart MIRD yöntemi, MIRD fantomlarının içinde tümör fantomu bulunmaması nedeniyle tümör dozunun hesaplanmasında kullanılamaz. Bunun yerine, Birim Yoğunluklu Küre Modeli kullanılmaktadır. Ancak Birim Yoğunluklu Küre Modeli'nde tümörün aldığı doz hesaplanabilirken, tümörün diğer organlara olan katkıları ile diğer organların tümöre olan katkıları hesaplanamamaktadır.

3.2.2.1 Tükürük Bezleri (Kulak Altı- Parotis, Dil Altı – Submandibular) İle Gözyaşı (Lakrimal) Bezleri Dozimetrisi;

Tüm vücut çekimleri yapılan hastanın Anterior ve Posterior görüntüleri üzerinde her çekim için Tükürük Bezleri (kulak altı, dil altı) ile gözyaşı bezleri ilgi alanları çizildi. Bu ilgi alanları, alan (pixel) ve toplam sayım sayısı olarak kaydedildi.



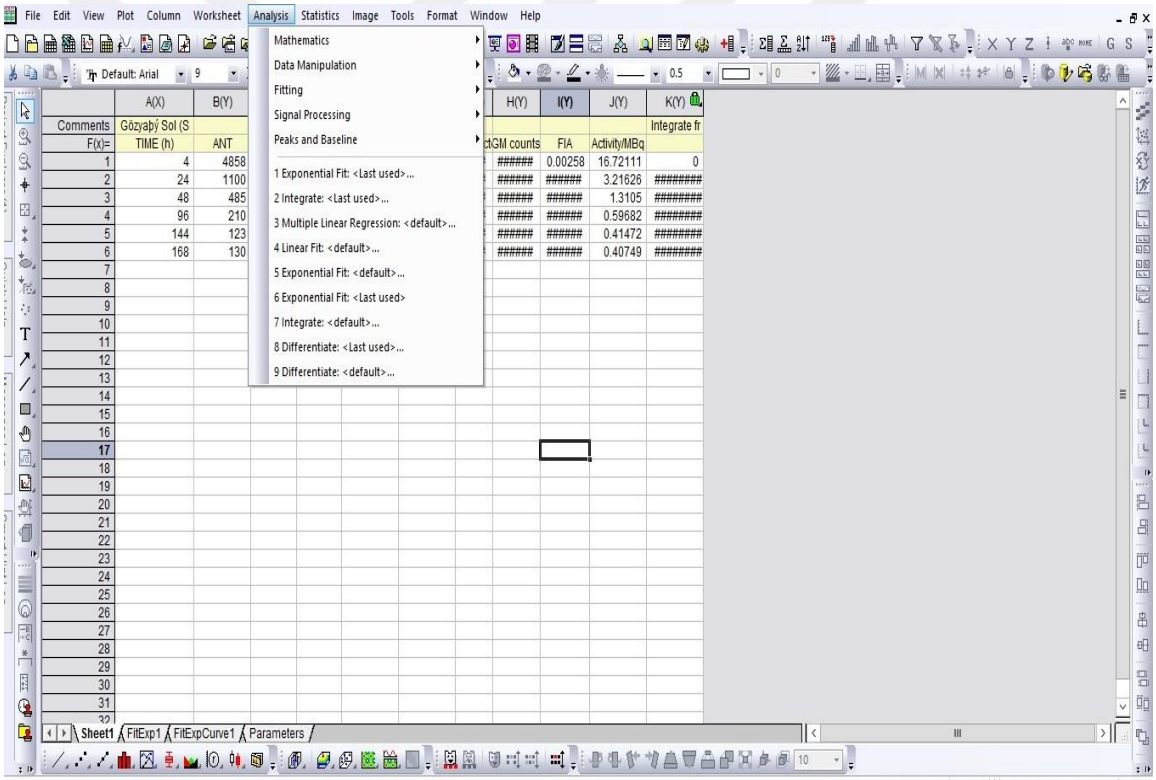
Şekil 3.12 İki farklı hastanın tedaviden 1 saat sonraki tüm vücut planar görüntüleri üzerindeki ilgi alanları çizimleri

Hastaların CT görüntüleri üzerinden kulak altı bezlerin ve tüm vücudun kalınlıkları ölçüldü. Dil altı ve gözyaşı bezleri boyutlarının standart olması nedeni ile, hesaplamalar için referens kaynaklardan sabit kalınlıklar kullanıldı [73], [74].

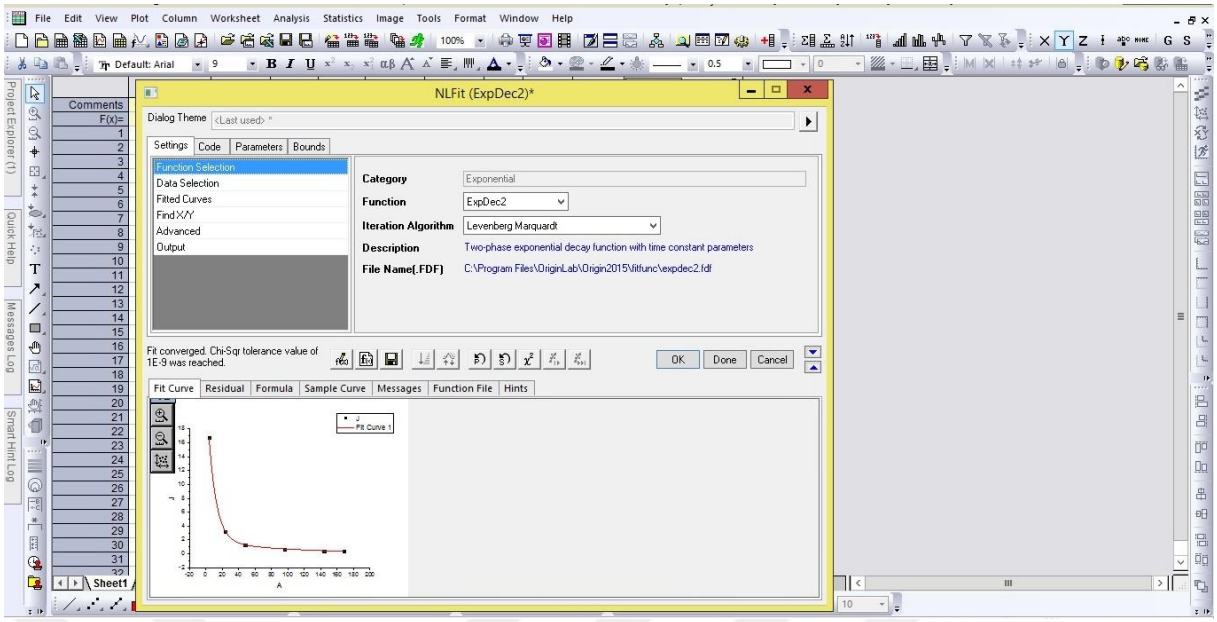
Hastaların CT görüntülerinden ve referans değerlerinden elde edilen boyutlar kullanılarak hacimler hesaplandı.

Hasta görüntülerinden, klinik verilerinden ve uygulanan radyonüklid ile ilgili tüm veriler, tükürük bezleri için ayrı ayrı, MIRD Pamplet No:16'da belirtilmiş olan formulasyonlara uygulanarak toplanan birim aktiviteler ve aktivite yüzdeleri zamana bağlı olarak hesaplandı [50].

Elde edilen zamana bağlı aktivite değerleri, OriginPro 2015® programı ile üstel eğriye uygulanarak, birikmiş (kümülatif) aktivite hesaplandı.

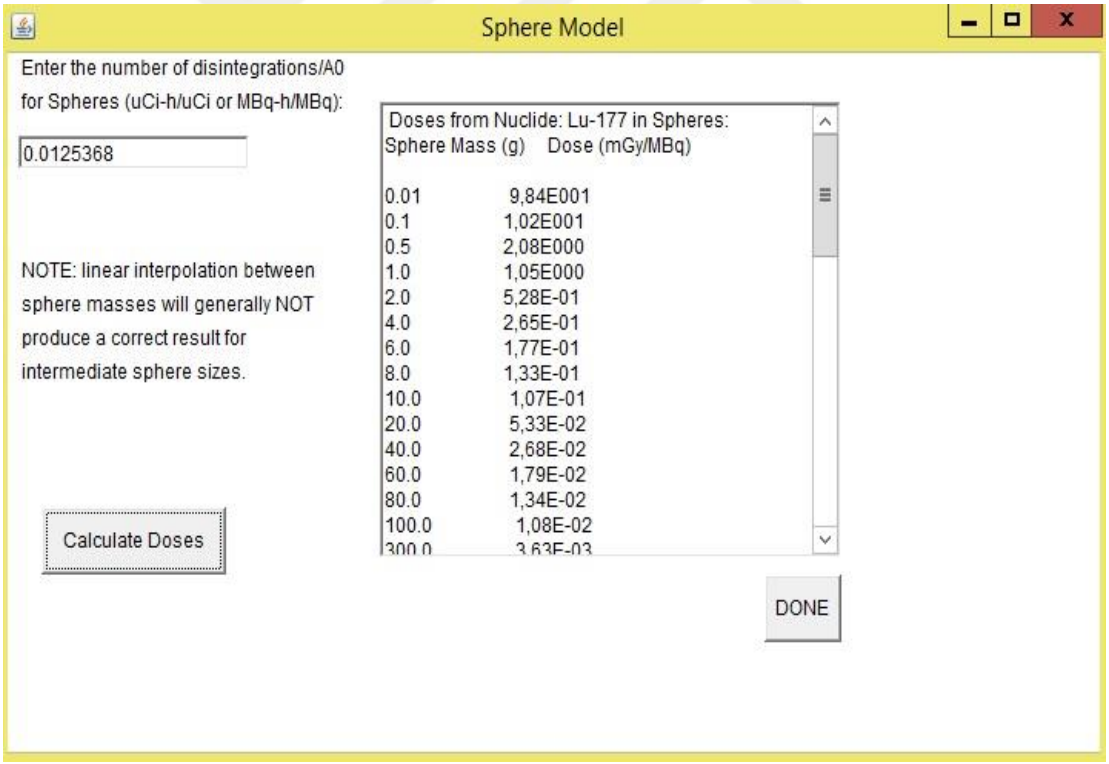


Şekil 3.13 OriginPro 2015® programı ile veri seçimi



Şekil 3.14 OriginPro 2015® programı ile üstel eğriye uygulanması

Hesaplanan residence time, OLINDA/EXM 1.1 simülasyon programına uygulanarak, küre şeklindeki dokuda birim aktivite başına soğurulan doz miktarı hesaplandı [50].



Şekil 3.15 OLINDA/EXM 1.1 simülasyon programında residence time ile birim aktivitedeki soğurulmuş doz hesabı

BÖLÜM 4

BULGULAR

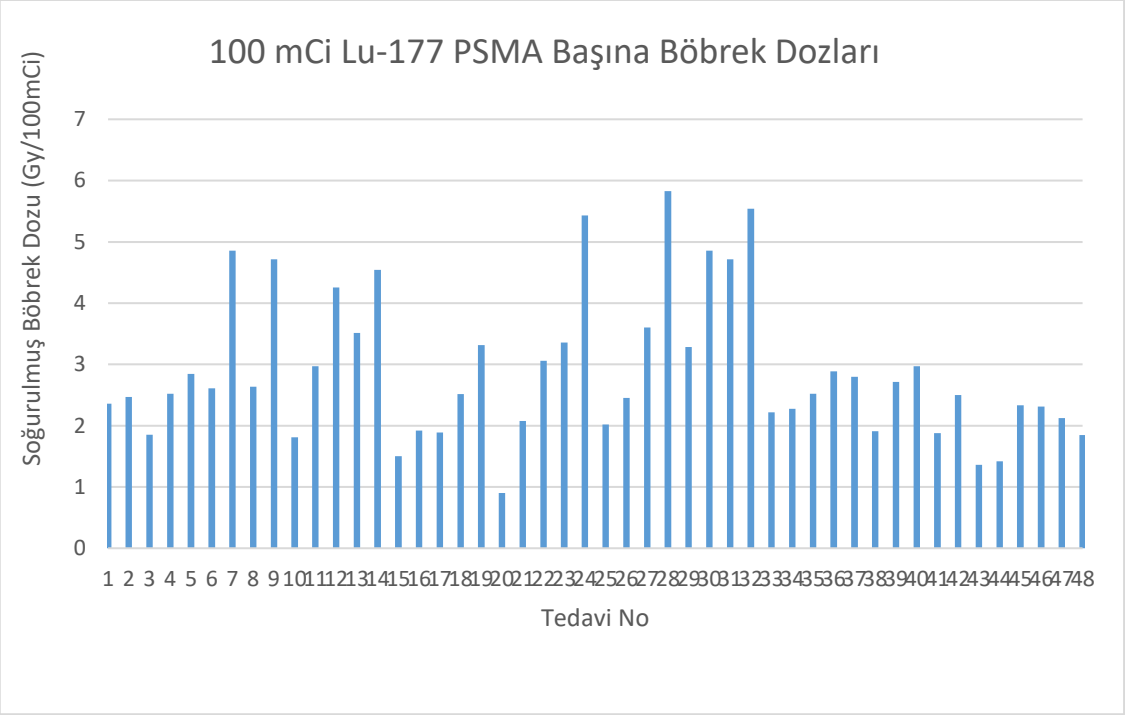
Bu çalışmada, böbrek ve karaciğer dozimetrisi, tükürük bezleri (kulak altı, dil altı) ile gözyaşı bezleri dozimetrisi yapılmıştır. Tükürük bezleri ve gözyaşı bezleri için, organ dozimetrisinden farklı olarak, Birim Yoğunluklu Küre Modeli uygulanmıştır. Tedavi görmüş olan 20 adet kemik metastazlı prostat kanserine sahip hastanın toplam 53 adet tedavisi incelenmiştir. 48 tedavideki böbrek dozu, 43 tedavideki karaciğer dozu, 50 tedavideki sol ve 50 tedavideki sağ kulak altı dozu, 50 tedavideki sol ve 50 tedavideki sağ dil altı dozu, 41 tedavideki sol ve 38 tedavideki sağ gözyaşı bezleri dozu hesaplanmıştır. Kalan tedavilerdeki dozlar, görüntülerden yeterli ve uygun veriler alınamadığı için hesaplanamamıştır.

Hastaların 7 tanesine 1 adet, 5 tanesine 2 adet, 1 tanesine 3 adet, 4 tanesine ise 4 adet, 1 tanesine 5 adet ve 2 tanesine de 6 tedavi uygulanmıştır. Tedaviler, hastanın PET/CT sonuçlarına göre ortalama olarak 8-10 hafta aralıklarla gerçekleşmiştir. Uygulanan aktivite miktarı ortalama olarak (125-241 mCi aralığında) 190,6 ± 23,61 mCi'dir.

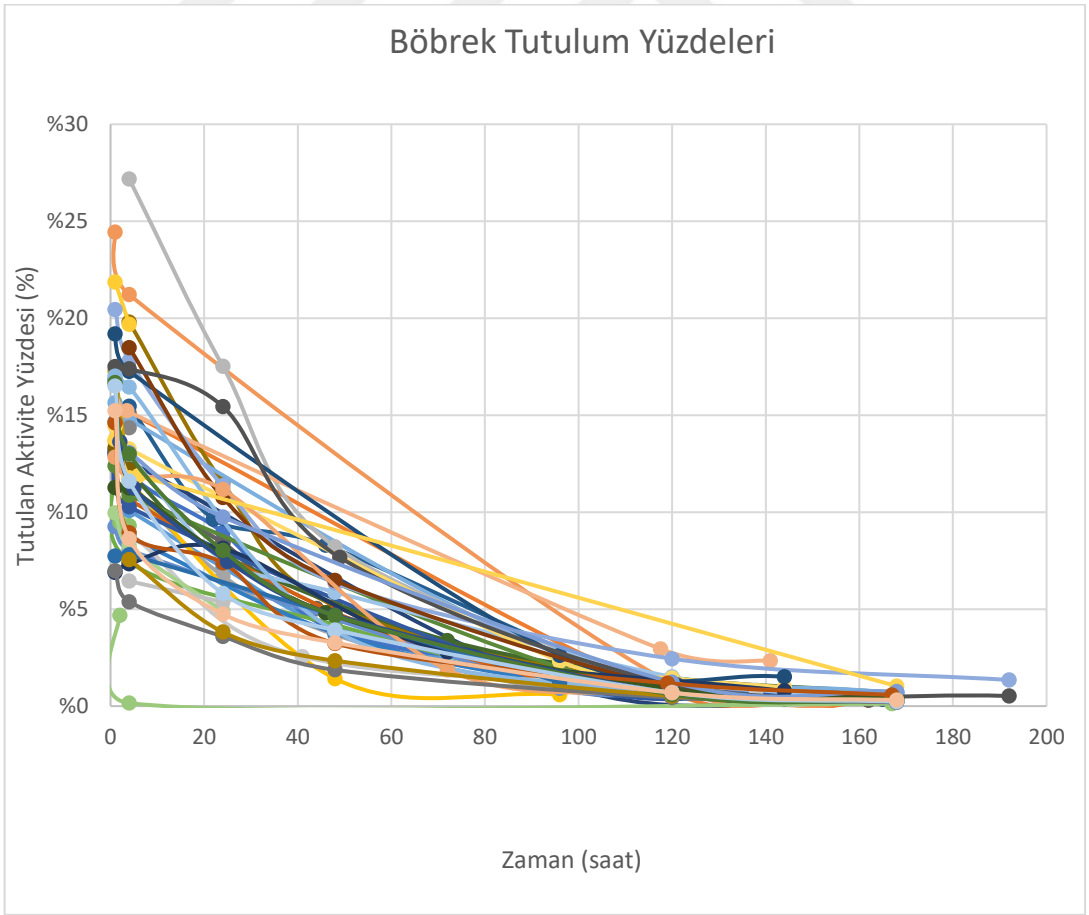
Çizelge 4.1 Hastaların tedavilerdeki 100 mci aktivitedeki soğurulmuş böbrek dozları

Hasta No	Tedavi No	Böbrek (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Böbrek (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Böbrek (Gy/100 mCi)
1	1	2,36	**5**	1	1,50		2	2,22
	2	2,47		2	1,92	**11**	1	2,27
	3	1,85		3	1,89		2	2,52
	4	2,52		4	2,52		3	2,89
2	1	-	**6**	1	3,31		4	2,80
	2	2,85	**7**	1	0,90	**12**	1	1,91
	3	2,61		2	2,08	**13**	1	2,71
	4	4,86		3	3,06	**14**	1	2,97
	5	2,63		4	3,36	**15**	1	-
	6	4,71	**8**	1	5,43	**16**	1	1,88
3	1	1,81		2	2,02	**17**	1	2,50
	2	-		3	2,45	**18**	1	1,36
4	1	2,97	**9**	1	3,60		2	1,42
	2	4,26		2	5,83	**19**	1	2,33
	3	3,51		3	3,29		2	2,31
	4	-		4	4,86	**20**	1	2,13
	5	4,54		5	4,71		2	1,85
	6	-	**10**	1	5,54			

Çizelge 4.2 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş böbrek dozları



Çizelge 4.3 Zamana göre böbrek aktivite yüzdesi dağılımları



Çizelge 4.4 Böbrek efektif yarı ömürleri

Hasta No	Tedavi No	Böbrek t_{eff} (saat)	Hasta No	Tedavi No	Böbrek t_{eff} (saat)	Hasta No	Tedavi No	Böbrek t_{eff} (saat)
1	1	32,70	**5**	1	82,03		2	-
	2	5,87		2	29,25	**11**	1	58,74
	3	26,76		3	34,83		2	34,83
	4	6,24		4	33,98		3	24,15
2	1	-	**6**	1	34,15		4	35,91
	2	0,30	**7**	1	4,59	**12**	1	0,18
	3	32,85		2	5,13	**13**	1	12,88
	4	36,10		3	34,83	**14**	1	38,72
	5	34,83		4	42,27	**15**	1	-
	6	21,00	**8**	1	12,74	**16**	1	35,91
3	1	2,56		2	69,73	**17**	1	37,07
	2	0,00		3	10,38	**18**	1	0,34
4	1	11,27	**9**	1	13,15		2	35,36
	2	4,92		2	20,51	**19**	1	29,12
	3	5,68		3	4,59		2	0,48
	4	-		4	13,73	**20**	1	2,22
	5	12,63		5	21,13		2	37,67
	6	-	**10**	1	42,01			

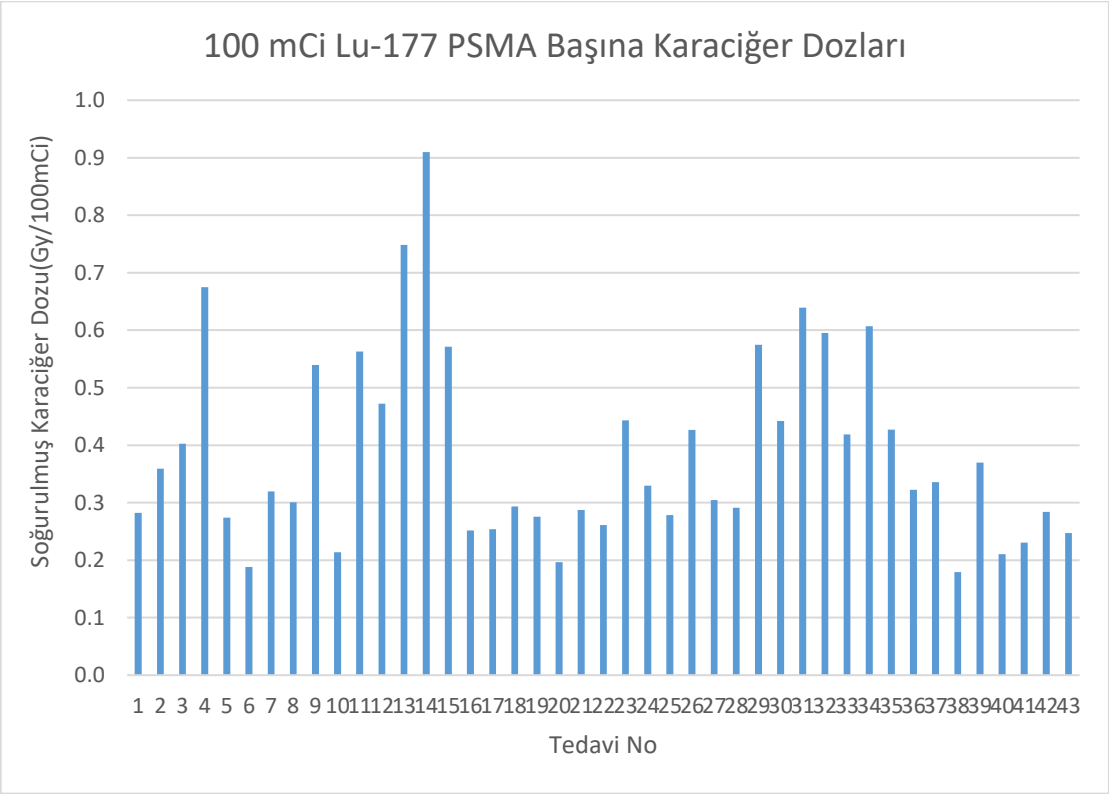
Çizelge 4.5 Hasta başına böbrek residence time

Hasta No	Tedavi No	Böbrek Residence Time	Hasta No	Tedavi No	Böbrek Residence Time	Hasta No	Tedavi No	Böbrek Residence Time
1	1	4,41	**5**	1	2,81		2	-
	2	4,28		2	3,60	**11**	1	4,96
	3	4,12		3	3,91		2	4,91
	4	4,12		4	4,71		3	5,11
2	1	-	**6**	1	6,22		4	5,76
	2	5,34	**7**	1	1,37	**12**	1	5,00
	3	4,70		2	3,34	**13**	1	5,62
	4	7,05		3	4,99	**14**	1	6,46
	5	5,14		4	5,87	**15**	1	-
	6	6,77	**8**	1	7,92	**16**	1	3,45
3	1	2,98		2	3,29	**17**	1	4,55
	2	-		3	2,27	**18**	1	2,26
4	1	5,54	**9**	1	5,85		2	2,74
	2	3,05		2	8,47	**19**	1	4,89
	3	2,95		3	5,27		2	5,16
	4	-		4	7,08	**20**	1	4,26
	5	7,42		5	7,09		2	3,55
	6	-	**10**	1	9,08			

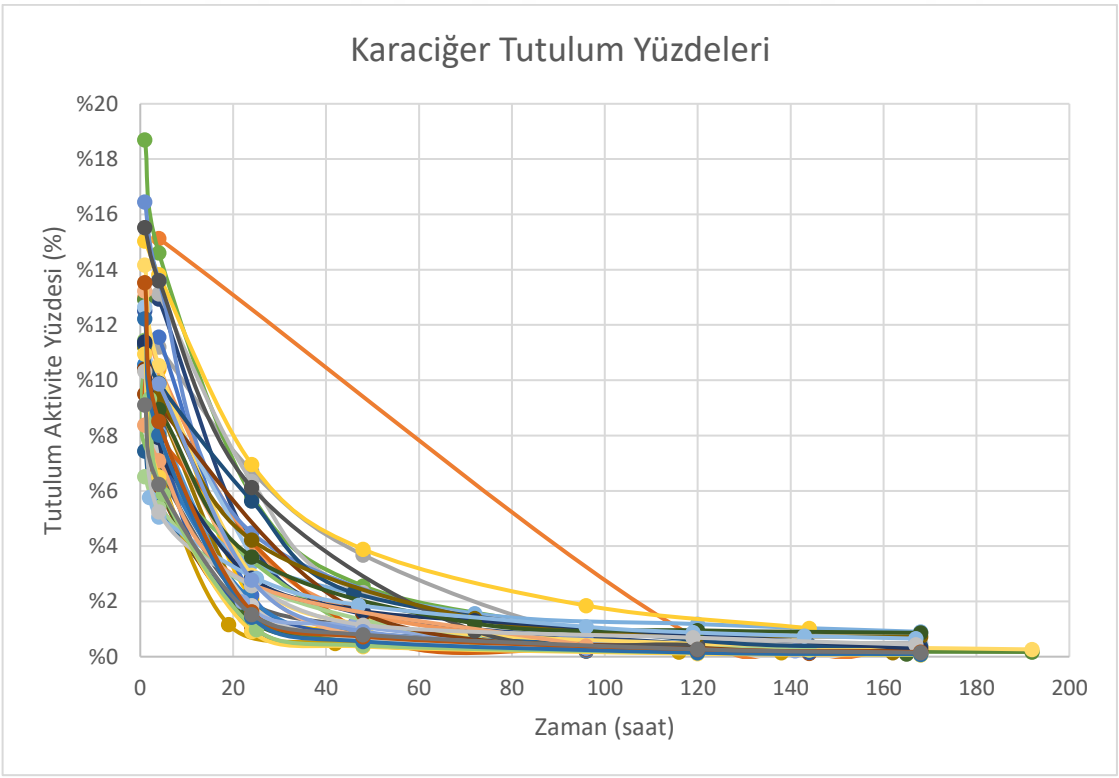
Çizelge 4.6 Hastaların tedavilerdeki 100 mCi aktivitedeki soğurulmuş karaciğer dozları

Hasta No	Tedavi No	Karaciğer (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Karaciğer (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Karaciğer (Gy/100 mCi)
1	1	0,28	**5**	1	-		2	0,30
	2	0,36		2	-	**11**	1	0,29
	3	0,40		3	-		2	0,57
	4	0,68		4	-		3	0,44
2	1	-	**6**	1	0,57		4	0,64
	2	0,27	**7**	1	0,25	**12**	1	0,60
	3	0,19		2	0,25	**13**	1	0,42
	4	0,32		3	0,29	**14**	1	0,61
	5	0,30		4	0,28	**15**	1	0,43
	6	0,54	**8**	1	-	**16**	1	0,32
3	1	0,21		2	-	**17**	1	0,34
	2	-		3	0,20	**18**	1	0,18
4	1	0,56	**9**	1	0,29		2	0,37
	2	-		2	0,26	**19**	1	0,21
	3	0,47		3	0,44		2	0,23
	4	0,75		4	0,33	**20**	1	0,28
	5	0,91		5	0,28		2	0,25
	6	-	**10**	1	0,43			

Çizelge 4.7 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş karaciğer dozları



Çizelge 4.8 Zamana göre karaciğer aktivite yüzdesi dağılımları



Çizelge 4.9 Karaciğer efektif yarı ömürleri

Hasta No	Tedavi No	Karaciğer t_{eff} (saat)	Hasta No	Tedavi No	Karaciğer t_{eff} (saat)	Hasta No	Tedavi No	Karaciğer t_{eff} (saat)
1	1	5,92	**5**	1	-		2	4,75
	2	6,48		2	-	**11**	1	3,96
	3	59,75		3	-		2	20,27
	4	24,93		4	-		3	13,70
2	1	-	**6**	1	8,80		4	12,93
	2	5,82	**7**	1	33,16	**12**	1	140,60
	3	3,75		2	2,26	**13**	1	3,94
	4	58,74		3	6,19	**14**	1	343,14
	5	4,75		4	7,28	**15**	1	81,45
	6	9,61	**8**	1	-	**16**	1	35,73
3	1	2,21		2	-	**17**	1	1,66
	2	-		3	37,67	**18**	1	3,33
4	1	11,95	**9**	1	3,96		2	9,21
	2	-		2	3,27	**19**	1	3,73
	3	6,08		3	4,41		2	4,01
	4	17,20		4	1,98	**20**	1	3,69
	5	14,35		5	8,09		2	4,28
	6	-	**10**	1	5,64			

Çizelge 4.10 Hasta başına karaciğer residence time

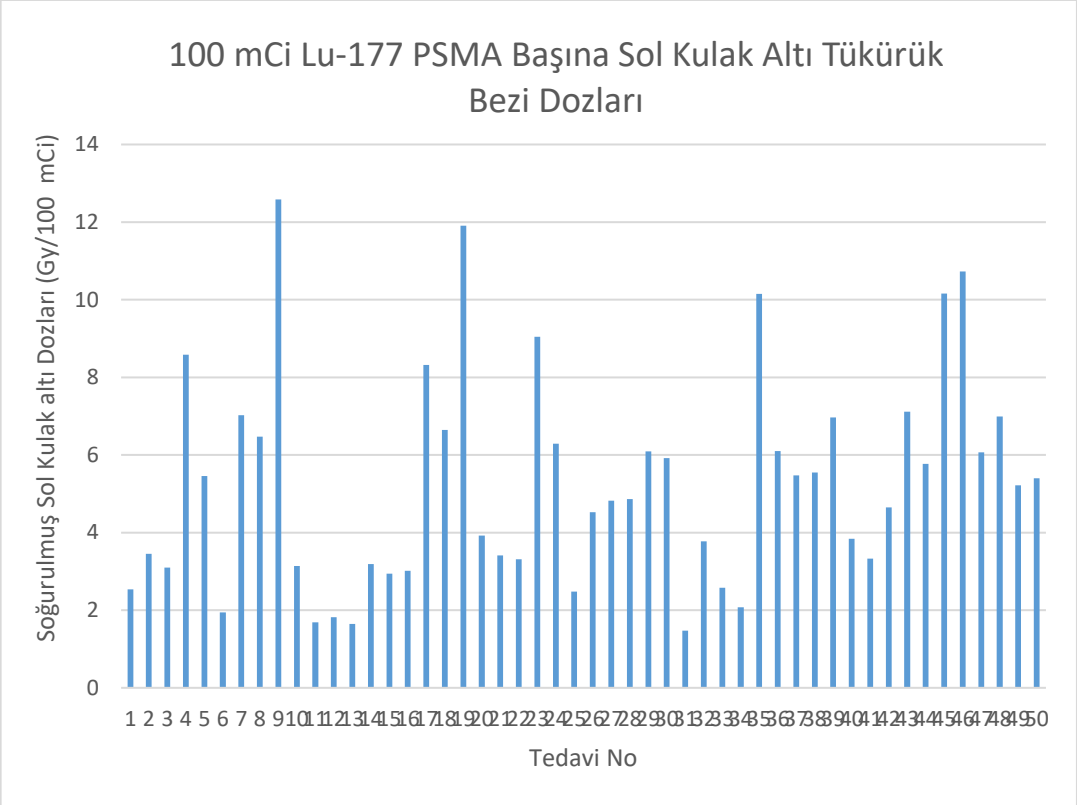
Hasta No	Tedavi No	Residence Time Karaciğer	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Karaciğer	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Karaciğer
1	1	1,62	**5**	1	-		2	1,75
	2	2,07		2	-	**11**	1	1,67
	3	2,25		3	-		2	3,66
	4	3,91		4	-		3	2,55
2	1	-	**6**	1	3,31		4	3,69
	2	1,57	**7**	1	1,46	**12**	1	3,44
	3	1,07		2	3,45	**13**	1	2,41
	4	1,82		3	1,68	**14**	1	3,50
	5	1,72		4	1,57	**15**	1	2,49
	6	3,11	**8**	1	-	**16**	1	1,86
3	1	1,18		2	-	**17**	1	1,93
	2	-		3	1,12	**18**	1	1,03
4	1	3,25	**9**	1	1,64		2	2,14
	2	-		2	1,47	**19**	1	1,14
	3	2,71		3	2,55		2	1,39
	4	4,39		4	1,88	**20**	1	1,63
	5	5,26		5	1,58		2	1,42
	6	-	**10**	1	2,43			

Hastaların kulak altı, dil altı ve gözyaşı bezleri soğurulmuş dozları, ayrı ayrı, Birim Yoğunluklu Küre Modeli yöntemi ile hesaplanmıştır.

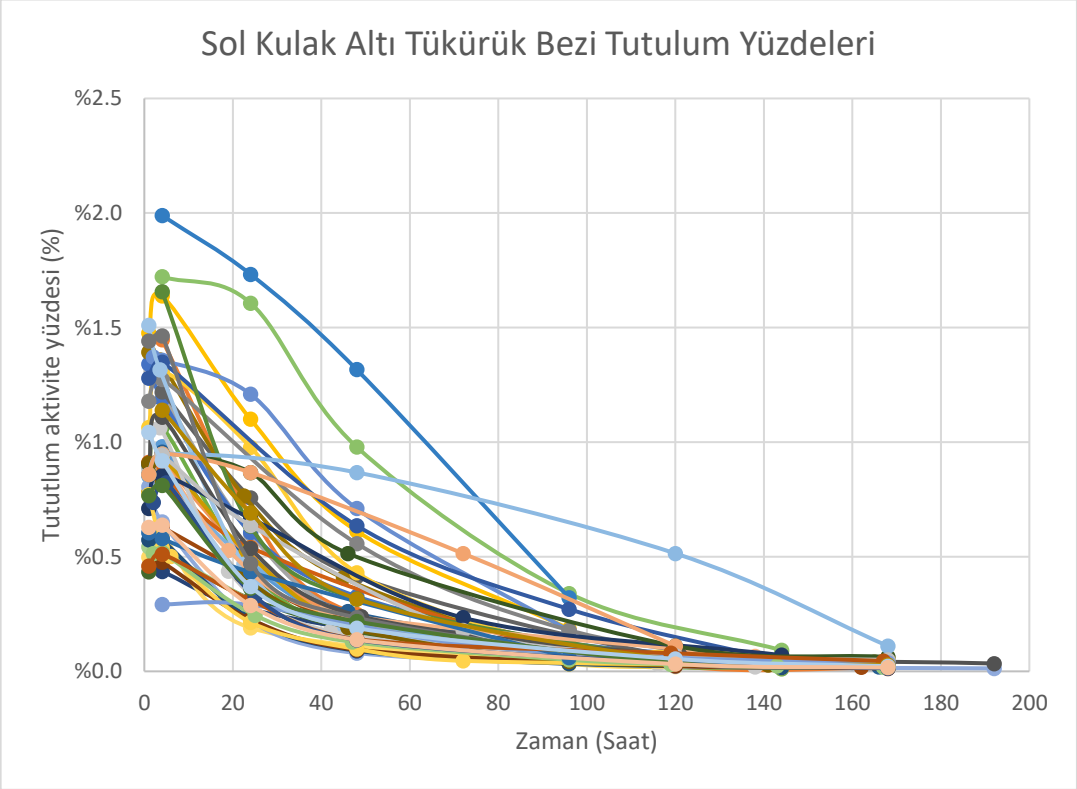
Çizelge 4.11 Hastaların tedavi başına soğurulmuş sol kulak altı dozları

Hasta No	Tedavi No	Kulak altı Sol (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Kulak altı Sol (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Kulak altı Sol (Gy/100 mCi)
1	1	2,54	**5**	1	3,02		2	2,07
	2	3,45		2	8,32	**11**	1	10,15
	3	3,10		3	6,65		2	6,10
	4	8,58		4	11,90		3	5,48
2	1	-	**6**	1	3,92		4	5,55
	2	5,45	**7**	1	3,41	**12**	1	6,96
	3	1,95		2	3,31	**13**	1	3,84
	4	7,03		3	9,05	**14**	1	3,33
	5	6,48		4	6,29	**15**	1	4,65
	6	12,58	**8**	1	2,48	**16**	1	7,11
3	1	3,14		2	4,52	**17**	1	5,77
	2	-		3	4,82	**18**	1	10,16
4	1	1,69	**9**	1	4,86		2	10,73
	2	1,82		2	6,09	**19**	1	6,07
	3	1,64		3	5,92		2	6,99
	4	3,19		4	1,47	**20**	1	5,22
	5	2,94		5	3,77		2	5,40
	6	-	**10**	1	2,58			

Çizelge 4.12 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş sol kulak altı dozları



Çizelge 4.13 Zamana göre sol kulak alti aktivite yüzdesi dağilimlari



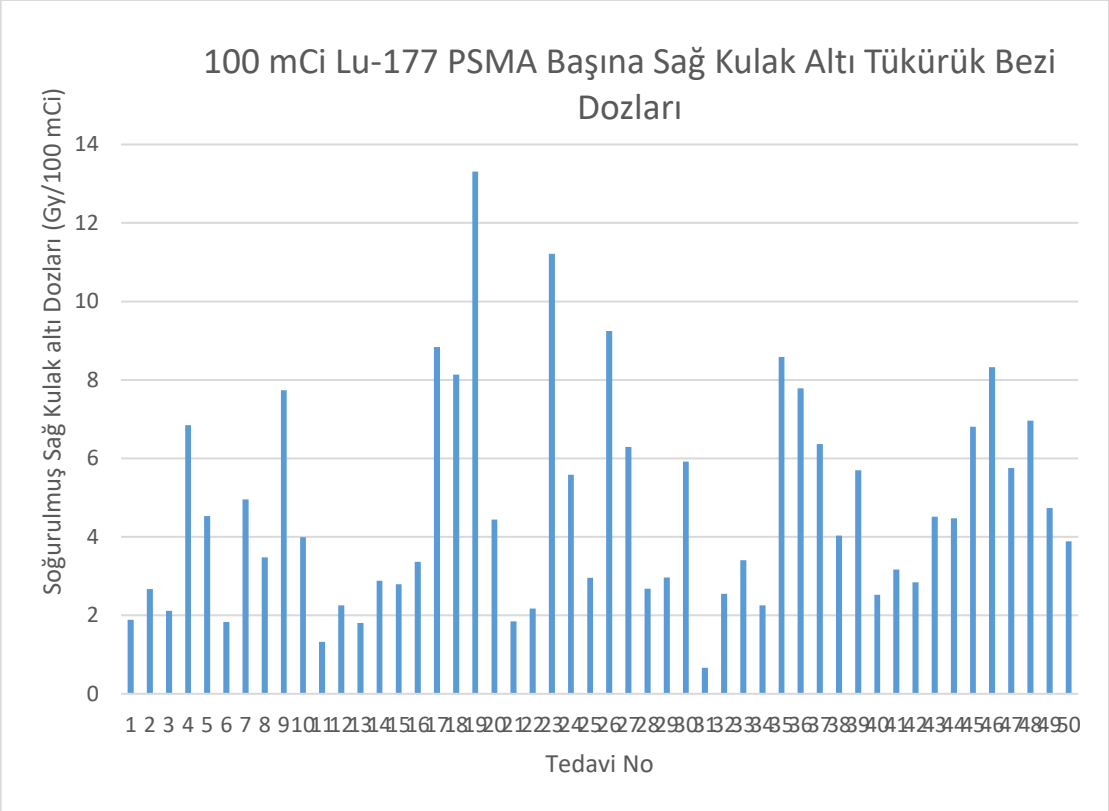
Çizelge 4.14 Hasta başına sol kulak altı tükürük bezi residence time değerleri

Hasta No	Tedavi No	Residence Time Kulak altı Sol	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Kulak altı Sol	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Kulak altı Sol
1	1	0,08	**5**	1	0,19		2	0,15
	2	0,11		2	0,53	**11**	1	0,50
	3	0,10		3	0,47		2	0,43
	4	0,10		4	0,76		3	0,35
2	1	-	**6**	1	0,28		4	0,24
	2	0,17	**7**	1	0,07	**12**	1	0,41
	3	0,06		2	0,07	**13**	1	0,18
	4	0,36		3	0,20	**14**	1	0,16
	5	0,28		4	0,27	**15**	1	0,20
	6	0,53	**8**	1	0,12	**16**	1	0,30
3	1	0,20		2	0,25	**17**	1	0,24
	2	-		3	0,27	**18**	1	0,43
4	1	0,11	**9**	1	0,18		2	0,45
	2	0,10		2	0,20	**19**	1	0,24
	3	0,11		3	0,23		2	0,32
	4	0,20		4	0,05	**20**	1	0,33
	5	0,16		5	0,16		2	0,23
	6	-	**10**	1	0,17			

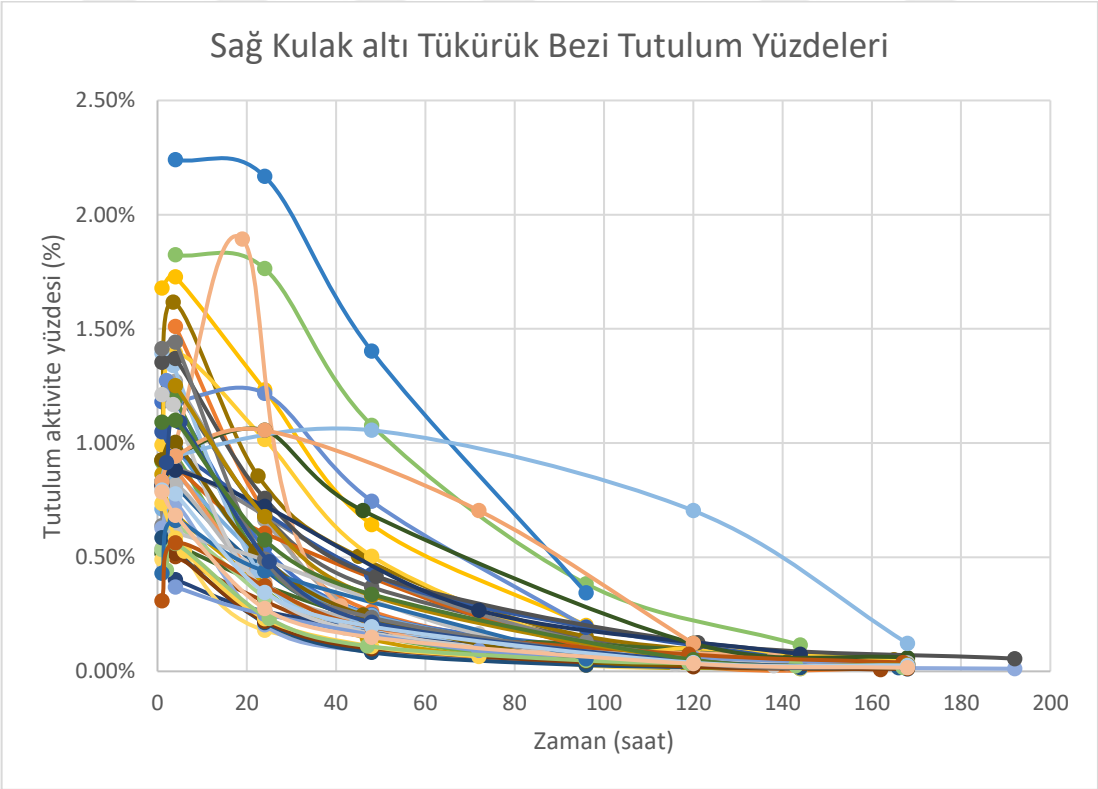
Çizelge 4.15 Hastaların tedavi başına soğurulmuş sağ kulak altı dozları

Hasta No	Tedavi No	Kulak altı Sağ (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Kulak altı Sağ (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Kulak altı Sağ (Gy/100 mCi)
1	1	1,89	**5**	1	3,37		2	2,26
	2	2,67		2	8,84	**11**	1	8,58
	3	2,11		3	8,14		2	7,78
	4	6,85		4	13,31		3	6,36
2	1	-	**6**	1	4,44		4	4,03
	2	4,53	**7**	1	1,85	**12**	1	5,70
	3	1,83		2	2,18	**13**	1	2,52
	4	4,96		3	11,21	**14**	1	3,17
	5	3,48		4	5,59	**15**	1	2,85
	6	7,73	**8**	1	2,96	**16**	1	4,51
3	1	4,00		2	9,25	**17**	1	4,48
	2	-		3	6,29	**18**	1	6,81
4	1	1,32	**9**	1	2,68		2	8,33
	2	2,25		2	2,96	19	1	5,76
	3	1,81		3	5,92		2	6,96
	4	2,88		4	0,67	20	1	4,74
	5	2,79		5	2,55		2	3,89
	6	-	**10**	1	3,40			

Çizelge 4.16 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş sağ kulak altı dozları



Çizelge 4.17 Zamana göre sağ kulak altı tükürük bezi aktivite yüzdesi dağılımları



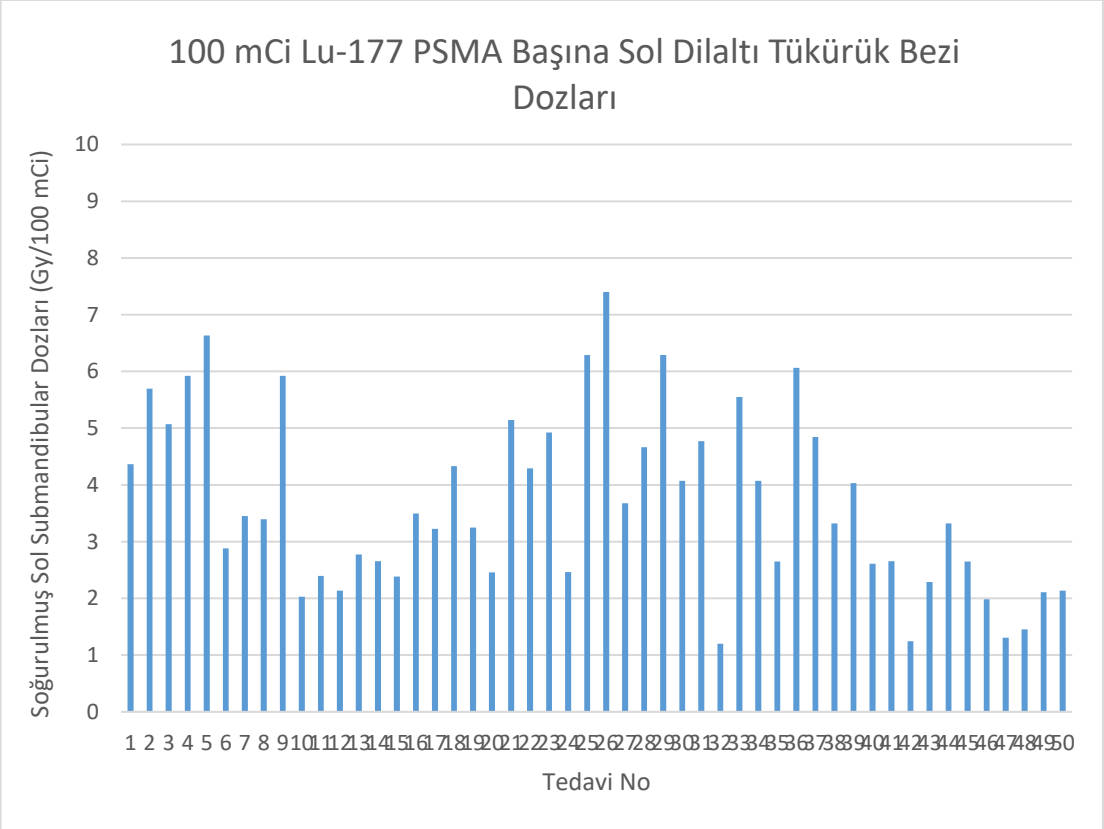
Çizelge 4.18 Hasta başına sağ kulak altı tükürük bezi residence time değerleri

Hasta No	Tedavi No	Residence Time Kulak altı Sağ	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Kulak altı Sağ	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Kulak altı Sağ
1	1	0,08	**5**	1	0,21		2	0,19
	2	0,11		2	0,56	**11**	1	0,55
	3	0,09		3	0,53		2	0,54
	4	0,09		4	0,85		3	0,41
2	1	-	**6**	1	0,32		4	0,26
	2	0,15	**7**	1	0,05	**12**	1	0,36
	3	0,06		2	0,06	**13**	1	0,16
	4	0,32		3	0,29	**14**	1	0,20
	5	0,22		4	0,36	**15**	1	0,18
	6	0,49	**8**	1	0,12	**16**	1	0,29
3	1	0,25		2	0,40	**17**	1	0,28
	2	-		3	0,29	**18**	1	0,43
4	1	0,08	**9**	1	0,17		2	0,53
	2	0,14		2	0,19	**19**	1	0,35
	3	0,11		3	0,25		2	0,47
	4	0,18		4	0,04	**20**	1	0,30
	5	0,18		5	0,16		2	0,25
	6	-	**10**	1	0,29			

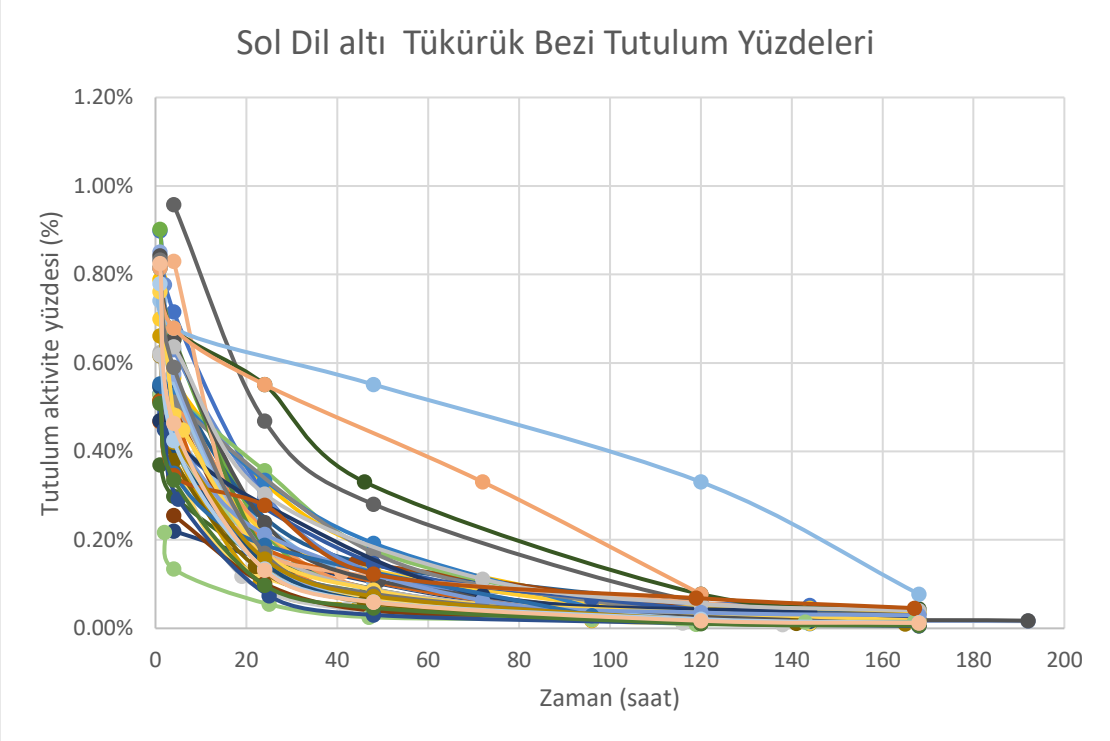
Çizelge 4.19 Hastaların tedavi başına soğurulmuş sol dilaltı tükürük bezi dozları

Hasta No	Tedavi No	Dilaltı Sol (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Dilaltı Sol (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Dilaltı Sol (Gy/100 mCi)
1	1	4,37	**5**	1	3,50		2	4,07
	2	5,70		2	3,22	**11**	1	2,65
	3	5,07		3	4,33		2	6,06
	4	5,92		4	3,25		3	4,85
2	1	-	**6**	1	2,46		4	3,32
	2	6,63	**7**	1	5,14	**12**	1	4,03
	3	2,88		2	4,29	**13**	1	2,61
	4	3,45		3	4,92	**14**	1	2,66
	5	3,40		4	2,46	**15**	1	1,24
	6	5,92	**8**	1	6,29	**16**	1	2,29
3	1	2,03		2	7,40	**17**	1	3,32
	2	-		3	3,67	**18**	1	2,65
4	1	2,39	**9**	1	4,66		2	1,98
	2	2,14		2	6,29	**19**	1	1,31
	3	2,78		3	4,07		2	1,45
	4	2,66		4	4,77	**20**	1	2,11
	5	2,38		5	1,20		2	2,14
	6	-	**10**	1	5,55			

Çizelge 4.20 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş sol dil altı tükürük bezi dozları



Çizelge 4.21 Zamana göre sol dil altı tükürük bezi aktivite yüzdesi dağılımları



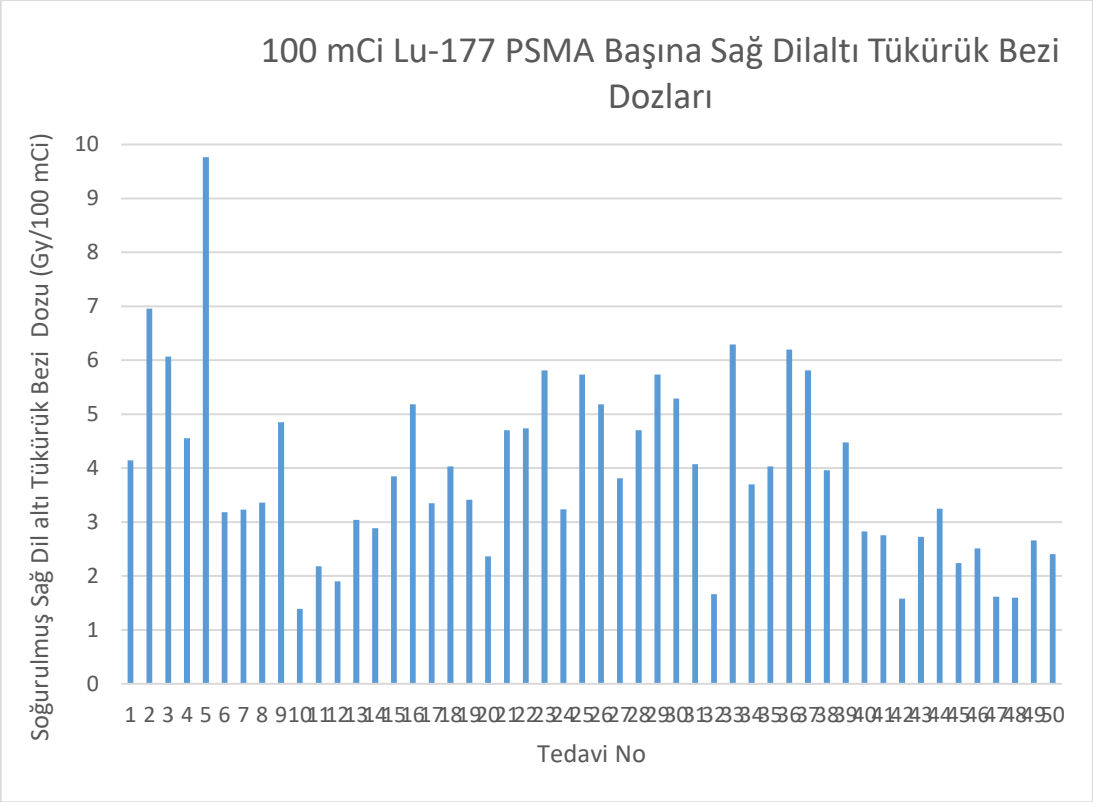
Çizelge 4.22 Hasta başına sol dil altı tükürük bezi residence time değerleri

Hasta No	Tedavi No	Residence Time Dilaltı Sol	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Dilaltı Sol	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Dilaltı Sol
1	1	0,08	**5**	1	0,21		2	0,19
	2	0,11		2	0,56	**11**	1	0,55
	3	0,09		3	0,53		2	0,54
	4	0,09		4	0,85		3	0,41
2	1	-	**6**	1	0,32		4	0,26
	2	0,15	**7**	1	0,05	**12**	1	0,36
	3	0,06		2	0,06	**13**	1	0,16
	4	0,32		3	0,29	**14**	1	0,20
	5	0,22		4	0,36	**15**	1	0,18
	6	0,49	**8**	1	0,12	**16**	1	0,29
3	1	0,25		2	0,40	**17**	1	0,28
	2	-		3	0,29	**18**	1	0,43
4	1	0,08	**9**	1	0,17		2	0,53
	2	0,14		2	0,19	**19**	1	0,35
	3	0,11		3	0,25		2	0,47
	4	0,18		4	0,04	**20**	1	0,30
	5	0,18		5	0,16		2	0,25
	6	-	**10**	1	0,29			

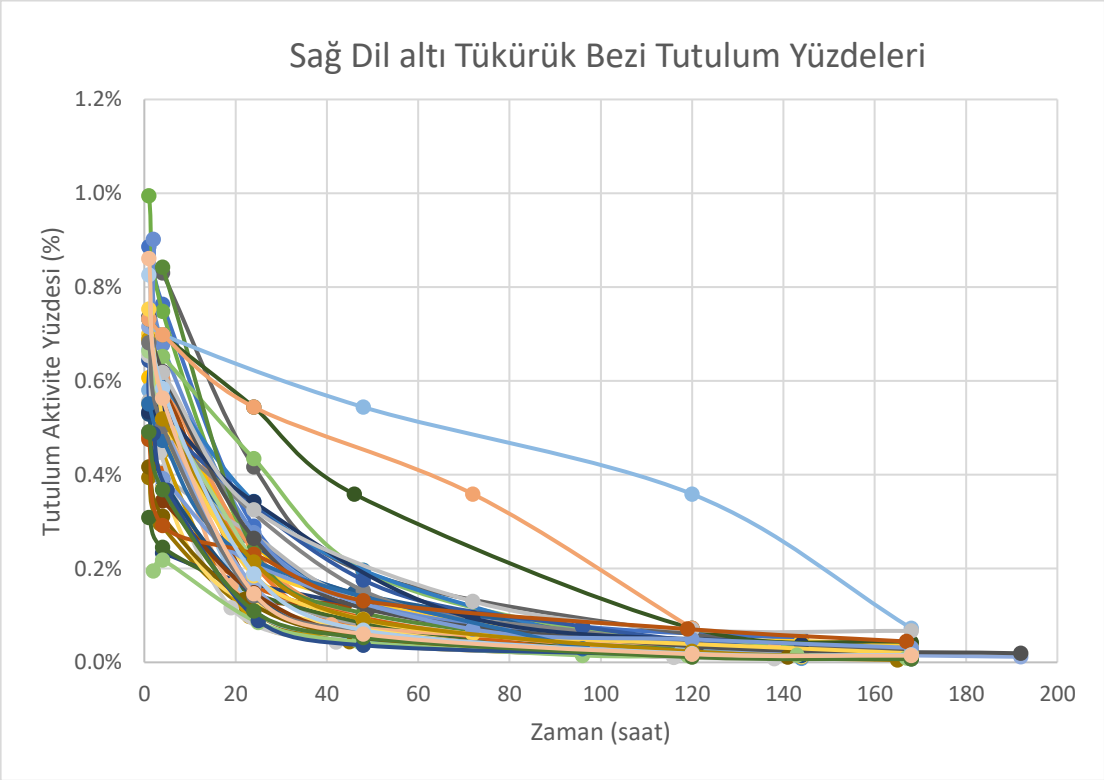
Çizelge 4.23 Hastaların tedavi başına soğurulmuş sağ dil altı tükürük bezi dozları

Hasta No	Tedavi No	Dilaltı Sağ (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Dilaltı Sağ (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Dilaltı Sağ (Gy/100 mCi)
1	1	4,14	**5**	1	5,18		2	3,70
	2	6,96		2	3,35	**11**	1	4,03
	3	6,07		3	4,03		2	6,20
	4	4,55		4	3,41		3	5,81
2	1	-	**6**	1	2,36		4	3,96
	2	9,77	**7**	1	4,70	**12**	1	4,48
	3	3,18		2	4,74	**13**	1	2,82
	4	3,23		3	5,81	**14**	1	2,75
	5	3,36		4	3,24	**15**	1	1,58
	6	4,85	**8**	1	5,73	**16**	1	2,72
3	1	1,39		2	5,18	**17**	1	3,25
	2	-		3	3,81	**18**	1	2,24
4	1	2,18	**9**	1	4,70		2	2,51
	2	1,90		2	5,74	**19**	1	1,61
	3	3,04		3	5,29		2	1,59
	4	2,89		4	4,07	**20**	1	2,66
	5	3,85		5	1,66		2	2,40
	6	-	**10**	1	6,29			

Çizelge 4.24 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş sol dilaltı dozları



Çizelge 4.25 Zamana göre sağ dilaltı aktivite yüzdesi dağılımları



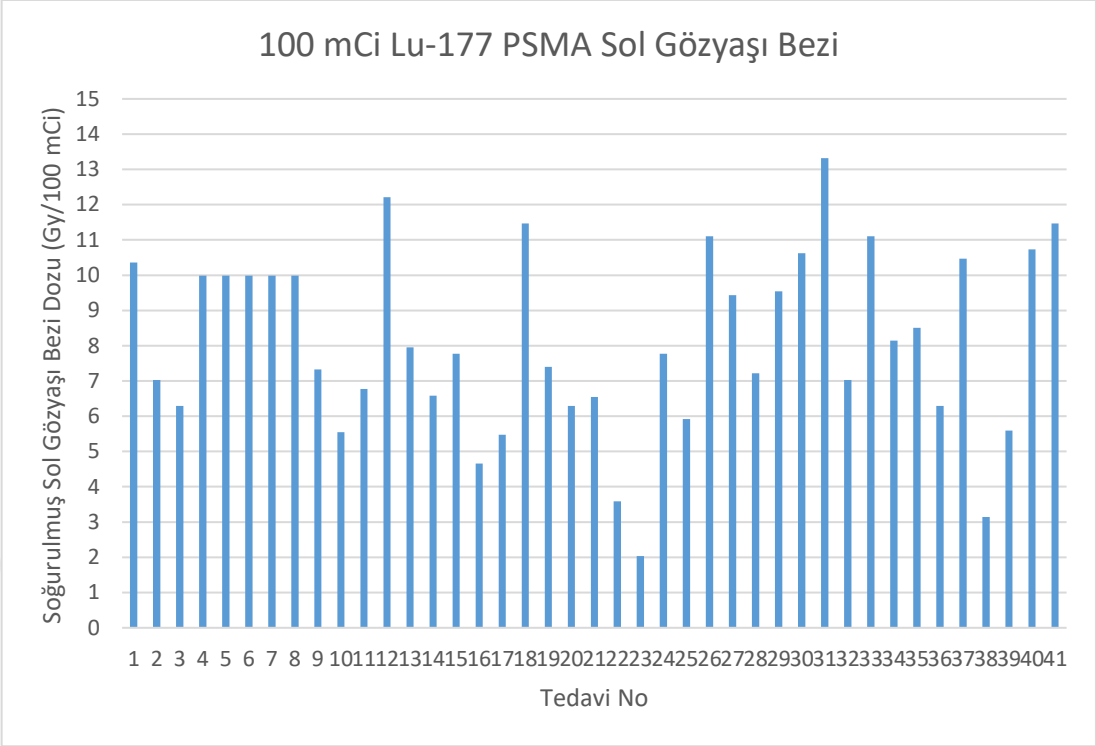
Çizelge 4.26 Hasta başına sağ dilaltı tükürük bezi residence time değerleri

Hasta No	Tedavi No	Residence Time Dilaltı Sağ	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Dilaltı Sağ	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Dilaltı Sağ
1	1	0,10	**5**	1	0,33		2	0,10
	2	0,18		2	0,21	**11**	1	0,26
	3	0,16		3	0,26		2	0,43
	4	0,16		4	0,22		3	0,37
2	1	-	**6**	1	0,15		4	0,25
	2	0,25	**7**	1	0,12	**12**	1	0,28
	3	0,20		2	0,12	**13**	1	0,18
	4	0,21		3	0,15	**14**	1	0,18
	5	0,21		4	0,21	**15**	1	0,07
	6	0,31	**8**	1	0,16	**16**	1	0,17
3	1	0,09		2	0,13	**17**	1	0,21
	2	-		3	0,10	**18**	1	0,14
4	1	0,14	**9**	1	0,13		2	0,16
	2	0,12		2	0,15	**19**	1	0,10
	3	0,19		3	0,14		2	0,11
	4	0,18		4	0,12	**20**	1	0,17
	5	0,24		5	0,11		2	0,15
	6	-	**10**	1	0,17			

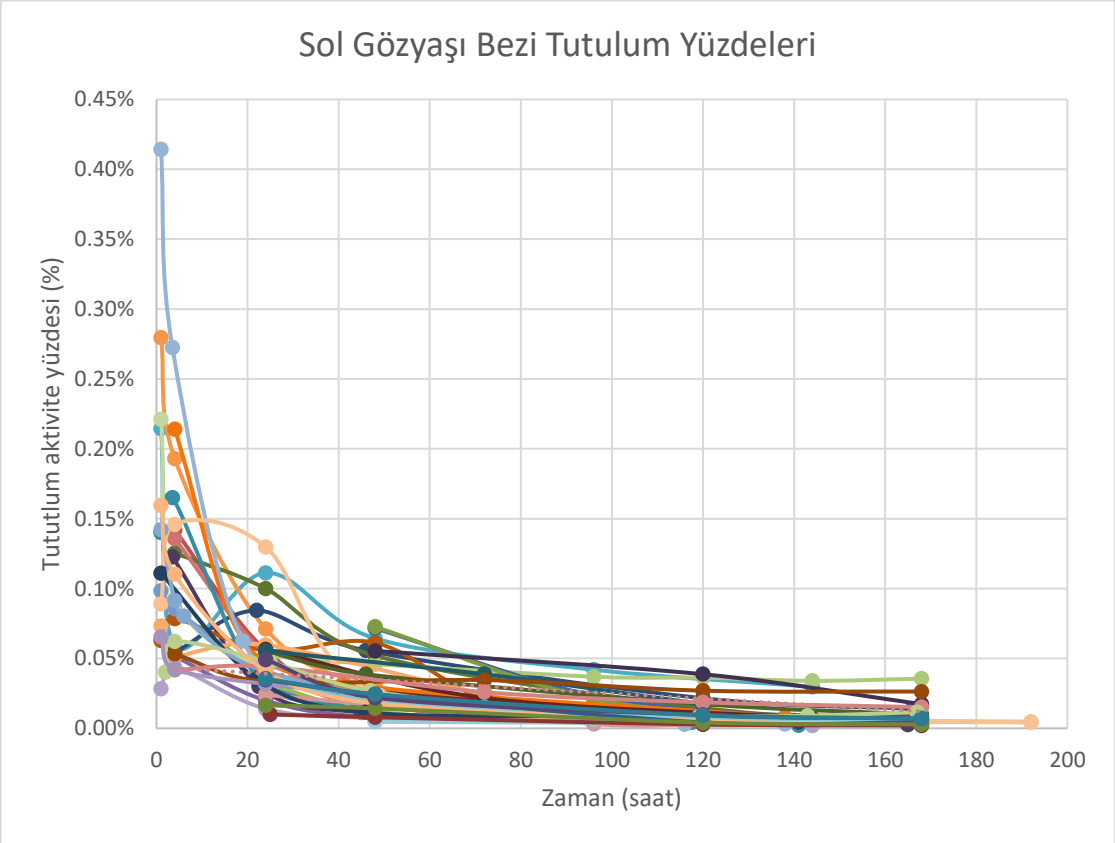
Çizelge 4.27 Hastaların tedavi başına soğurulmuş sol gözyaşı bezi dozları

Hasta No	Tedavi No	Gözyaşı Sol (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Gözyaşı Sol (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Gözyaşı Sol (Gy/100 mCi)
1	1	10,36	**5**	1	-		2	5,92
	2	7,03		2	-	**11**	1	11,10
	3	6,29		3	-		2	9,43
	4	9,99		4	-		3	7,22
2	1	-	**6**	1	12,21		4	9,55
	2	-	**7**	1	7,96	**12**	1	10,62
	3	9,98		2	6,59	**13**	1	13,32
	4	-		3	7,77	**14**	1	7,03
	5	9,99		4	4,66	**15**	1	11,10
	6	-	**8**	1	5,47	**16**	1	8,14
3	1	9,99		2	11,47	**17**	1	8,51
	2	-		3	7,40	**18**	1	6,29
4	1	9,99	**9**	1	6,29		2	10,47
	2	7,33		2	6,55	**19**	1	3,14
	3	5,55		3	-		2	5,59
	4	6,77		4	3,59	**20**	1	10,73
	5	-		5	2,04		2	11,47
	6	-	**10**	1	7,77			

Çizelge 4.28 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş sol gözyaşı bezi dozları



Çizelge 4.29 Zamana göre sol gözyaşı bezi aktivite yüzdesi dağılımları



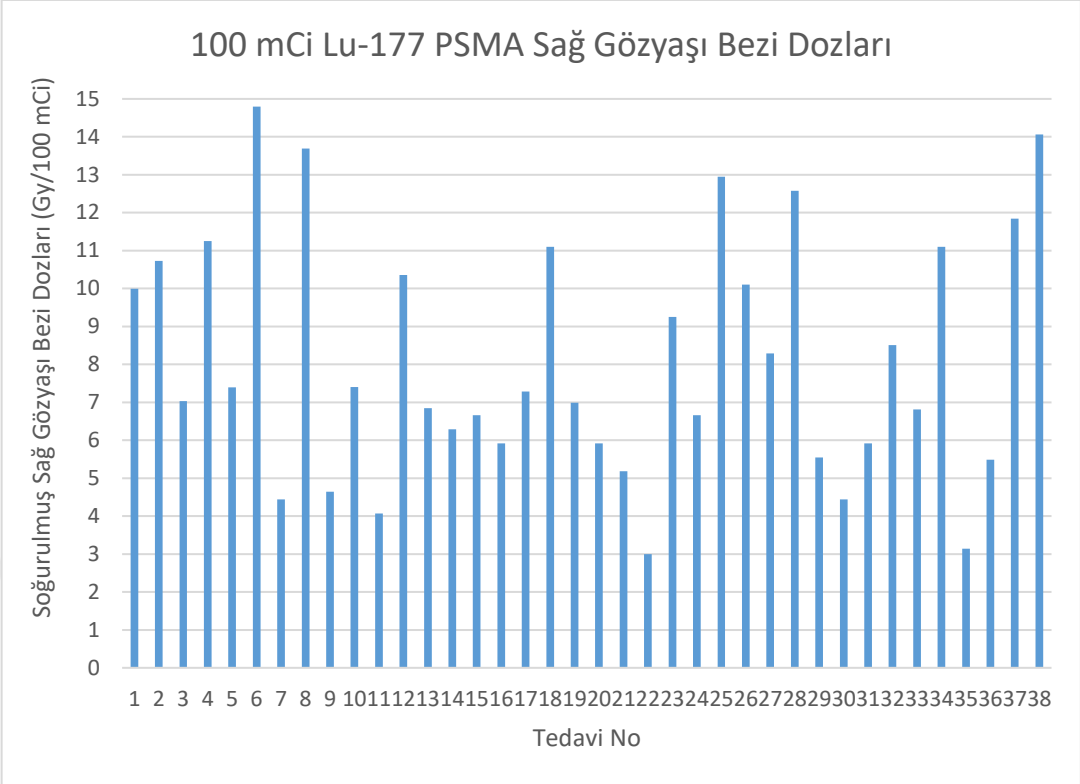
Çizelge 4.30 Hasta başına sol gözyaşı bezi residence time değerleri

Hasta No	Tedavi No	Residence Time Gözyaşı Sol	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Gözyaşı Sol	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Gözyaşı Sol
1	1	0,02	**5**	1	0,13		2	0,01
	2	0,02		2	-	**11**	1	0,03
	3	0,01		3	-		2	0,03
	4	0,01		4	-		3	0,02
2	1	-	**6**	1	0,03		4	0,02
	2	0,08	**7**	1	0,02	**12**	1	0,03
	3	0,03		2	0,02	**13**	1	0,03
	4	0,05		3	0,02	**14**	1	0,02
	5	0,02		4	0,01	**15**	1	0,03
	6	0,03	**8**	1	0,01	**16**	1	0,02
3	1	0,03		2	0,03	**17**	1	0,02
	2	-		3	0,02	**18**	1	0,02
4	1	0,02	**9**	1	0,01		2	0,02
	2	0,02		2	0,02	**19**	1	0,01
	3	0,01		3	-		2	0,01
	4	0,02		4	0,01	**20**	1	0,02
	5	-		5	0,00		2	0,02
	6	-	**10**	1	0,02			

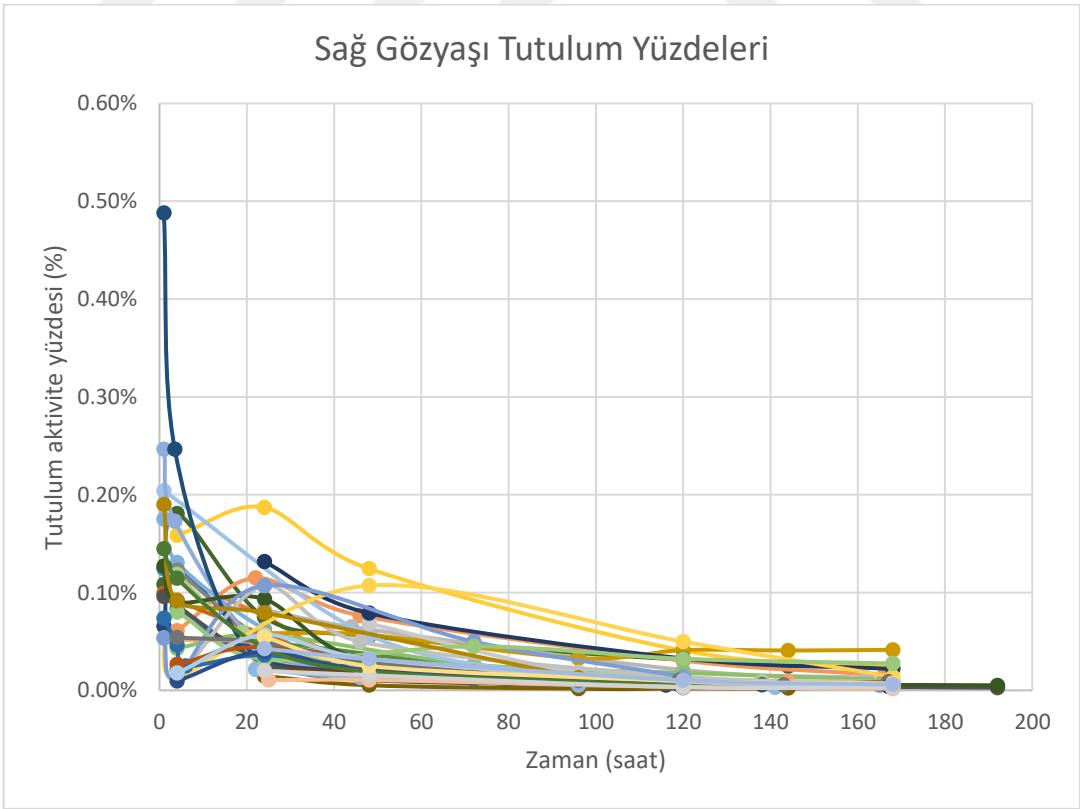
Çizelge 4.31 Hastaların tedavi başına soğurulmuş sağ gözyaşı bezi dozları

Hasta No	Tedavi No	Gözyaşı Bezi Sağ (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Gözyaşı Bezi Sağ (Gy/100 mCi)	Hasta No	Tedavi No	Gözyaşı Bezi Sağ (Gy/100 mCi)
1	1	9,99	**5**	1	-		2	6,66
	2	10,73		2	-	**11**	1	12,95
	3	7,03		3	-		2	10,11
	4	11,25		4	-		3	8,29
2	1	-	**6**	1	10,36		4	-
	2	-	**7**	1	6,85	**12**	1	12,58
	3	7,40		2	6,29	**13**	1	5,55
	4	-		3	6,66	**14**	1	4,44
	5	14,80		4	5,92	**15**	1	5,92
	6	-	**8**	1	7,28	**16**	1	-
3	1	4,44		2	11,10	**17**	1	8,51
	2	-		3	6,99	**18**	1	6,81
4	1	13,69	**9**	1	5,92		2	11,10
	2	4,64		2	5,18	**19**	1	3,14
	3	7,40		3	-		2	5,49
	4	4,07		4	3,00	**20**	1	11,84
	5	-		5	-		2	14,06
	6	-	**10**	1	9,25			

Çizelge 4.32 100 mCi Lu-177 PSMA başına soğurulmuş sağ gözyaşı bezi dozları



Çizelge 4.33 Zamana göre sağ gözyaşı bezi aktivite yüzdesi dağılımları



Çizelge 4.34 Hasta başına sağ gözyaşı bezi residence time değerleri

Hasta No	Tedavi No	Residence Time Gözyaşı Sağ	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Gözyaşı Sağ	Hasta No	Tedavi No	Residence Time Gözyaşı Sağ
1	1	0.02	**5**	1	0.17		2	0.01
	2	0.02		2	-	**11**	1	0.03
	3	0.01		3	-		2	0.03
	4	0.01		4	-		3	0.02
2	1	-	**6**	1	0.03		4	-
	2	0.11	**7**	1	0.02	**12**	1	0.03
	3	0.02		2	0.02	**13**	1	0.02
	4	0.05		3	0.02	**14**	1	0.01
	5	0.04		4	0.02	**15**	1	0.01
	6	0.07	**8**	1	0.02	**16**	1	0.05
3	1	0.01		2	0.03	**17**	1	0.02
	2	-		3	0.02	**18**	1	0.02
4	1	0.03	**9**	1	0.01		2	0.03
	2	0.01		2	0.01	**19**	1	0.01
	3	0.02		3	-		2	0.01
	4	0.01		4	0.01	**20**	1	0.03
	5	-		5	0.05		2	0.03
	6	-	**10**	1	0.02			

BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1 Sonuç

Son yıllarda, kemoterapiye dirençli metastatik prostat kanseri (mCRCP – metastatic castration-resistant prostate cancer) tedavisinde yeni ve etkin yöntemler araştırılmıştır. Bu araştırmalar sonucunda geliştirilen Lu-177 PSMA radyonüklid tedavisi, özellikle kemoterapi görmüş ancak tedaviye cevap vermeyen hastalarda sıklıkla kullanılmakta olan bir tedavi türü olmuştur.

^{177}Lu-PSMA ile kemoterapiye dirençli metastatik prostat kanseri tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda, tedaviye cevap verme ve hayatta kalma oranlarının oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Ahmadzadehfar ve arkadaşlarının [75] yaptığı çalışmada kemoterapiye dirençli 100 hasta toplamda 347 kez tedavi (ortalama 3 tedavi) edilmiştir. Tedaviden sonra hastaların büyük bir oranının tedaviye cevap verdiği ve ortalama yaşam süresinin 60 hafta üzerinde olduğu belirtilmiştir. Hastaların kan ve böbrek toksisitesinin de oldukça düşük olduğu raporlanmıştır. Rahbar ve arkadaşlarının [76] yaptığı çalışmada ise 71 hastaya 213 tedavi (her hastaya 3 kez) uygulanmıştır. Bu tedavi sonuçlarına göre; hastaların % 42'si ilk tedavi sonunda, kalanı da 2. ve 3. tedaviler sonrasında tedaviye olumlu cevap vermişlerdir. Hastaların hayatta kalım oranlarının birçok tedavi sonrasında ciddi oranda arttığı raporlanmıştır.

Radyonüklidlerle gerçekleştirilen kanser tedavisinde, tedavi sonrası cevabın yüksek olabilmesi için, uygulanan radyonüklidin tümör tarafından, en yüksek oranda tutulumunun gerçekleşmesi gerekmektedir. Radyonüklidin en yüksek oranda tutulumunun gerçekleşmesi, tümör/background oranının yüksek olması gerekliliğini

doğurur. Uygun ligandla sentezlenmiş olan radyonüklidin doğrudan hedef tümör üzerine gitmesi ve çevre doku/organlarda mümkün olan en az tutulumun gerçekleşmesi gereklidir.

Radyonüklid hedefe gönderilirken, radyasyona karşı duyarlı olan kritik organların en düşük soğurulmuş dozu alması gereklidir. Kritik organların soğurduğu radyasyon dozunun belirlenebilmesi için dozimetri yapılması zorunludur. Her hastanın anatomik yapısı, tıbbi durumu, uygulanan aktivitenin birbirinden farklı olması nedeniyle dozimetri kişiye özel yapılmalıdır. ICRP tarafından belirlenmiş olan kritik doz değerleri limit değerler olarak kullanılmaktadır [1].

Çalışmada, ^{177}Lu PSMA ile kemoterapiye dirençli metastatik prostat kanseri tedavisi görmüş 20 adet hastanın böbrek, karaciğer, tükürük ve gözyaşı bezleri dozimetrileri yapılmıştır. Planar tüm vücut görüntüleri kullanılarak, tedavi sonrası 2 boyutlu dozimetrik hesaplamalar yapılmıştır. Hesaplamalarda MIRD yöntemi kullanılarak, Pamplet 16'dan [50] faydalanılmıştır. Çekim sayıları, klinik uygulamaya uygun saat ve günlerine göre seçim yapılmasının yanı sıra, aktivite eğrisinin üstel fonksiyona uygunluğuna göre belirlenmiştir [50], [77].

Hastaların ağrıları nedeniyle uzun süre yatamamaları, hastaların daha fazla sayıda ve sürede görüntülenememesine neden olmaktadır. Bu nedenle, bazı hastaların çekimleri daha az sayıda gerçekleşmiştir. Çekim sayılarının az olması ise, üstel eğrinin yeteri kadar düzgün olmamasına, hatta bazı durumlarda lineer olmasına neden olmaktadır. Böylece aktivite, olması gereken değerden daha fazla veya daha az hesaplanabilmektedir.

Gerçekleştirilen 53 tedavinin 48 tanesindeki böbrek soğurulmuş radyasyon dozu hesaplanarak 100 mCi başına ortalama soğurulmuş radyasyon dozu 2,88 ± 1,18 Gy (0,73 ± 0,24 Gy/GBq) elde edilmiştir. Tedavilerdeki böbreklerin en yüksek soğurulmuş dozu 5,83 Gy/100 mCi iken, en düşük soğurulmuş böbrek dozu 0,9 Gy/100 mCi'dir. Elde edilen sonuçlar referans değerleri ile karşılaştırıldığında; Hohberg ve arkadaşlarının [6] verdiği 0,53 mGy/MBq, Delker ve arkadaşlarının [7] verdiği 2,2 ± 0,6 Gy (0,6Gy/GBq), Kratochwill ve arkadaşlarının [78] verdiği 0,75 Gy/GBq değerleri ile uyumlu olduğu görülmektedir. Böbreklerde gerçekleşen tutulum yüzdeleri grafiği incelendiğinde, aktivitenin üstel olarak azaldığı görülmektedir. Hastaların böbrek efektif zamanı tablosuna bakıldığında, ortalama efektif yarı ömür 24 saat olarak hesaplanmıştır. Hastaların tedavi sayısı arttıkça soğurulmuş böbrek dozlarının da arttığı görülmektedir.

Tedavi gören hastaların soğurulmuş karaciğer dozları hesaplandığında, 100 mCi aktivite başına ortalama karaciğer dozu 0,39 Gy ±0,17 (0,11 ±0,05 Gy/GBq) olarak hesaplanmıştır. Sonucun, Delker ve arkadaşlarının [7] verdiği 0,4 ±0,2 Gy (0,1 Gy/GBq) ile uyumlu olduğu görülmüştür. Karaciğerin soğurduğu en yüksek doz 0,91 Gy/100 mCi, en düşük doz 0,18 Gy/100 mCi olarak hesaplanmıştır. Karaciğerin efektif yarı ömür ortalamasının 24,3 saat olduğu ve karaciğerin aktivite tutulumunun üstel olarak azaldığı görülmektedir. Hastaların toplam tedavi sonrasında aldığı dozların ICRP tarafından belirlenen 28 Gy karaciğer soğurulmuş radyasyon dozu değerinden düşük olduğu görülmektedir.

Kulak altı sol tükürük bezleri ortalama soğurulmuş doz 5,27 ±2,75 Gy/100 mCi (1,42 ±0,79 Gy/GBq), kulak altı sağ tükürük bezleri ortalama soğurulmuş doz değeri 4,71 ±2,73 Gy/100 mCi (1,27 ±0,74 Gy/GBq) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda hesapladığımız bu değerler Hohberg ve arkadaşlarının [6] tek bir tedavi için hesaplamış olduğu 0,72 mGy/MBq soğurulmuş doz değeri ile Kratochwill ve arkadaşlarının [78] hesaplamış olduğu 1,4 Gy/GBq ortalama soğurulmuş doz değeri ile yakın değerlerdedir. Kulak altı sol tükürük bezinin en yüksek soğurulmuş dozu 12,58 Gy/100 mCi, sağ tükürük bezinin en yüksek soğurulmuş dozu 13,31 Gy/100 mCi'dir. Kulak altı sol ve sağ tükürük bezlerinin minimum değerleri sırasıyla 1,47 Gy/100 mCi ve 0,67 Gy/100 mCi'dir.

Sol ve sağ dil altı tükürük bezleri için soğurulmuş radyasyon doz değerleri hesaplandığında, sol dil altı tükürük bezi için ortalama doz 3,68 ±1,58 Gy/100 mCi (0,99 ±0,43 Gy/GBq) ve sağ dil altı tükürük bezi için 3,9 ±1,66 Gy/100 mCi (1,05 ±0,45 Gy/GBq) elde edilmektedir. Hesaplanan soğurulmuş doz değerleri, Deasy ve arkadaşlarının [8] soğurulmuş radyasyon limit değeri olarak tavsiye ettiği 20 Gy'in oldukça altında bulunmaktadır. Sol ve sağ dil altı tükürük bezleri için en yüksek soğurulmuş doz sırasıyla 7,4 Gy/100 mCi ve 9,77 Gy/100 mCi iken, en düşük değerler sırasıyla 1,2 Gy/100 mCi ve 1,39 Gy/100 mCi'dir.

Çalışmada 100 mCi aktivite için sol gözyaşı bezlerinin ortalama soğurulmuş doz değeri, 11 ±2,6 Gy (2,28 ±0,84 Gy/GBq) iken 100 mCi aktivite için sağ gözyaşı bezlerinin ortalama soğurulmuş doz değeri 8,1 ±3,18 Gy (2,26 ±0,9 Gy/GBq)'dir. Bu sonuçlar, Hohberg ve arkadaşlarının [6] hesaplamış olduğu 2,82 mGy/MBq değeri ile uyumludur. Sol ve sağ gözyaşı bezleri için en yüksek soğurulmuş doz sırasıyla 13,32 Gy/100 mCi ve 14,8 Gy/100 mCi iken, en düşük değerler sırasıyla 2,04 Gy/100 mCi ve 3 Gy/100 mCi'dir.

Organlar arasındaki soğurulmuş dozlar değerlendirildiğinde; böbrek dozlarının ICRP limit değeri olan toplam 23 Gy değerinin altında olmasına rağmen, tedavi sayısı arttıkça bu değere yaklaştığı görülmüştür. Özellikle 4. tedaviden sonra soğurulmuş doz değerlerinin limit değerlere yaklaştığı görülmüştür. Karaciğerin soğurulmuş toplam dozları, ICRP'in 28 Gy limit değerinin oldukça altında olup, karaciğerin radyasyon dozunu diğer organlara göre daha kolay tolere ettiğini düşündürmektedir. Kulak altı ve dil altı tükürük bezleri ile gözyaşı bezleri soğurulmuş doz değerlerinin böbrek değerlerinin çok üzerinde olduğu da görülmektedir. Bu nedenle, tükürük bezleri ve gözyaşı bezlerinin radyonüklid tedavide kritik organ olarak değerlendirilmesinin uygun olacağı tavsiye edilmektedir.

Tedavi uygulanan hastalarda herhangi bir şekilde radyasyona bağlı yan etki görülmemiştir. Tedavi sonrası hasta değerlendirmelerinde hastaların kan sonuçlarında hematoksisiteye ve nefrotoksisiteye rastlanmamıştır. Ayrıca hastalarla yapılan görüşmelerde ağızda ve gözde herhangi bir kuruluğa rastlanmamıştır.

Uygulanan dozimetrik yöntemin, sonuçlarının diğer referans değerleri ile karşılaştırıldığında oldukça etkin olduğu ve uyumlu sonuçlar verdiği görülmektedir. Planar tüm vücut çekimleri yaklaşık 45 dakika civarında sürmektedir. Bu süre, vücudunun dedektörün altında kalan kısmını hareket ettirmemesi gereken hastalar için uygundur. Ağrısı olan veya yaşı ileri hastalar için bu süre zaman zaman pozisyonlamada zorluk yaratsa da bu sayı oldukça azdır.

Hohberg ve arkadaşları, SPECT/CT dozimetrik hesaplarının, planar dozimetrik hesapları ile ROI'ler kesin organ sınırlarında çizildiği takdirde, birbirleri ile yakın olduğunu belirtmişlerdir. SPECT/CT'ye oranla planar sintigrafilerin daha kolay ve kısa zamanda gerçekleşmesi nedeni ile de planar dozimetrinin tercih edilebileceğini önermişlerdir [6].

5.2 Öneriler

Radyonüklid tedavi, birçok kanser tedavisinde kullanılmakta olan bir yöntemdir. Son yıllarda farklı radyonüklidler çeşitli kanser hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi çeşitleri ve sayıları arttıkça, hastaların radyasyona hassasiyeti olan organlarının korunması daha da önem kazanmıştır. Bu nedenle radyonüklid tedavi uygulanan hastalara dozimetri uygulanması gereklidir.

Hastaların anatomilerinin ve klinik durumlarının birbirinden farklı olması, uygulanacak dozimetrinin kişiye özel olması gerekliliğini doğurmuştur. Dozimetrinin kişiye özel yapılması, hastaya uygulanacak tedavi sayısını ve bir sonraki tedavide verilecek olan dozu belirlemeye de yardımcı olacaktır.

Kullanılan dozimetrik yöntemde, 2 boyutlu planar tüm vücut görüntüleri kullanılmaktadır. Bu görüntüler sayesinde vücudun istenilen bölgesinin ya da organın dozimetrik hesabının yapılması mümkün olmaktadır. Dedektör dışında kalan herhangi bir alan olmadığı için, görüntüler üzerinden geri dönüş yapılarak dozimetrik hesaplamalar tekrar edilebilmektedir. Rutin klinik uygulamalara uygun olması nedeniyle kullanışlı ve zaman açısından efektif bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

[1] ICRP, (2012). Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context, Publication 118, Vienna.

[2] Pillai, M., (2010). Metallic Radionuclides and Therapeutic Radiopharmaceuticals, Report, Institute of Nuclear Chemistry and Technology, Warszawa.

[3] Banerjee, S., Pillai, MRA. ve Knapp, FFR., (2015). "Lutetium-177 Therapeutic Radiopharmaceuticals: Linking Chemistry, Radiochemistry and Practical Applications", Chemical Rewievs, 115(8): 2934-2974.

[4] Tagawa, ST., Milowsky, MI., Morris, M., Vallabhajosula, S., Christos, P., Akhtar, NH., Osborne, J., Goldsmith, SJ., Larson, S., Taskar, NP., Scher, HI., Bander, NH. ve Nanus, DM., (2013). "Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer", Clinical Cancer Research, 19(18): 5182-91.

[5] Kratochwil, C., Giesel, FL., Eder, M., Afshar-Oromieh, A., Benešová, M., Mier, W., Kopka, K. ve Haberkorn, U., (2015). "177Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer", European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 42: 6.

[6] Hohberg, M., Eschner, W., Schmidt, M., Dietlein, M., Kobe, C., Fischer, T., Drzezga, A. ve Wild, M., (2016). "Lacrimal Glands May Represent Organs At Risk for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer with [177Lu]DFKZ-PSMA-617", Molecular Imaging and Biology, 18(3): 437-445.

[7] Delker, A., Fendler, WP., Kratochwil, C., Brunegraf, A., Gosewisch, A., Gildehaus, FJ., Tritschler, S., Stief, CG., Kopka, K., Haberkorn, U., Bartenstein, P. ve Böning, G., (2016). "Dosimetry for 177Lu-DFKZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer", European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 43(1): 42-51.

[8] Deasy, JO., Moiseenko, V., Marks, L., Chao, KS., Nam, J. ve Eisbruch, A., (2010). "Radiotherapy Dose-Volume Effects on Salivary Gland Function", International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 76(3): 58-63.

[9] Krane, K., (2001). Nükleer Fizik, 1. Baskı, (B. Şarer, Çev.), US: John Wiley&Sons (Palme), Ankara.

[10] Knoll, G., (1979). Radiation Detection and Measurement, 2. Baskı, John Wiley&Sons.

[11] Pirrie, D., Power, MR., Rollinson, G., Hughes, SH., Camm, GS. ve Watkins, DC., Mapping and visualisation of historical mining contamination in the Fal Estuary, Cornwall, Camborne School of Mines: https://projects.exeter.ac.uk/geomincentre/estuary/Main/fluorescence.htm, 20 Nisan 2018.

[12] Yılmaz, A., (2014), Compton Olayı, Eğitim Portalı: https://www.fizik.net.tr/site/compton-olayi, 20 Nisan 2018.

[13] Bilge Ocak, S., Radyasyon Madde Etkileşmesi, http://slideplayer.biz.tr/slide/1958633/, 6 Mayıs 2018.

[14] Student Radiographer Guide to learning Radiography, X-Rap Production, https://studentradiographer.com/?p=347, 20 Nisan 2018.

[15] NPTEL Courses, Gaz Dedektörleri, http://nptel.ac.in/courses/115102017/16, 26 Nisan 2018.

[16] haikudeck.com, Geiger-Muller, https://www.haikudeck.com/geiger-muller-science-and-technology-presentation-YEFmm5GtMF#slide10, 20 Nisan 2018.

[17] Karabidaki, S.M., Bingöl, Ö., Kaya, S., ve Kaya, A., (2016). "X ve Gama-Işını Dedektörlerinde Ölü Zaman Düzeltmesi İçin Bir Program", DergiPark - Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 6(1): 47-60.

[18] Va'vra, J., (2014). "Molecular Excitations: a new way to detect Dark matter", Physics Letter, 736:169-173.

[19] McParland, B., (2011). Nuclear Medicine Radiation Dosimetry, 2. Baskı, Springer Science+Business Media, Londra

[20] Karadeniz, S., (2012). "Yarıiletken Dedektörler", 8. Uluslararası Katılımcılı Parçacık Hızlandırıcıları ve Dedektörleri Yaz Okulu, Türk Fizik Derneği,10-15 Eylül 2012, Bodrum.

[21] electrical4u.com:, Extrinsic Semiconductors, https://www.electrical4u.com/extrinsic-semiconductors/, 14Nisan 2018.

[22] Cherry, SR., Sorenson, JA. ve Phelps, ME., (2003). Physics in Nuclear Medicine, 3. Baskı, USA: Elsevier Science, Philedelphia.

[23] Shaik, A., (2014), Physics and Radio-Electronics, Depletion region, Physics and Radio-Electronics, http://www.physics-and-radio-electronics.com/electronic-devices-and-circuits/semiconductor-diodes/depletion-region.html, 14 Nisan 2018.

[24] AL-Gafri, F., (2015), Dose calibrator, slideshare.net:, https://www.slideshare.net/fatmaMSG/dose-calibrator, 24 Nisan 2018.

[25] Atelim.com, Gama Işınları, http://atelim.com/gama-isinlari.html. 24 Nisan 2018

[26] Bor, D., (2009). Nükleer Tıp Sayısal Görüntüleme Yöntemleri, 1. Basım, Bilim Yayıncılık, Ankara.

[27] Siemens Healthcare, Symbia Intevo, (2018). https://www.healthcare.siemens.com.tr/molekuler-goruntuleme/xspect/symbia-intevo, 20 Nisan 2018.

[28] Parker, J., Harvard Medical School, JPNM Lectures, Cardiovascular Nuclear Medicine, http://www.med.harvard.edu/JPNM/Lectures/NuclearCardiology/NuclearCardiology.html,18 Nisan 2018.

[29] Verel, I. V., (2005). "The Promise of Immuno-PET in Raddioimmunotherapy", Journal of Nuclear Medicine, 46(1): 164-171.

[30] Tsoulfanidis, N. ve Landsberger S., (2015). Measurement and Detection of Radiation, 4. Baskı, CRC Press, Florida.

[31] Yin, L., Wan, YL., Ji, AL., Yu, YL., Hsin, YW., Shih, CT. ve Chia HK., (2012). "Opportunitiees for 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose PET/CT in Cervical-Vaginal Neuroendocrine Carcinoma: Case Series and Literature Review", Korean Journal of Radiology,13(6): 760-770.

[32] Abdulla, S., (2018). SpR Trainees CT equipment, Radiology Café, https://www.radiologycafe.com/radiology-trainees/frcr-physics-notes/ct-equipment, 20 Nisan 2018.

[33] Baum, R. P., (2014). Therapeutic Nuclear Medicine, 1. Baskı, Springer-Verlag, Bad Berka.

[34] Stabin, M., (2010). Radiation Production and Dosimetry, 1. Baskı, Springer Science+Business Media, New York.

[35] Budinger, TF. ve Jones, T., (2014). "History of Nuclear Medicine and Molecular Imaging", Comprehensive Biomedical Physics, 15(5), 489-492.

[36] Proescher, F., (1914). "The intravenous injection of soluble radium salts in man", Radium, 1, 9-10.

[37] Stabin, M., (2006). "Nuclear Medicine Dosimetry", Physics in Medicine and Biology, 51:187-202.

[38] Hevesy, G., (1923). "The absorption and translocation of lead by plants. A contribution to the application of the method of radioactive indicators in the investigation of the change of substance in plants", Biochemistry, 17: 439-445.

[39] Blumgart, H. ve Yens O., (1927). "Studies on the velocity of blood flow I. The method utilized", Journal of Clinical Investigation, 4: 1-13.

[40] Seaborg, GT. ve Segre, E., (1938). "Discovery of technetium" Physical Review, 54: 772.

[41] Anger, H., (1953). "A multiple scintillation counter in vivo scanner", The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine, 70(4): 605-612.

[42] Brownell, GL. ve Sweet WH., (1953). "Lokalization of brain tumors with positron emitters", Nucleonics, 11: 40-45.

[43] ICRP, (2007). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 103, Vienna.

[44] NCRP, (1993). Recommendations on limits for exposure to ionizing radiation Report No: 116, Maryland.

[45] Clark H., Hovan, A., Moiseenko, V., Thomas, S., Wu, J ve Reinsberg, S., (2015). "Regional Radiation Dose Susceptibility Within The Parotid Gland: Effects on Salivary Loss and Recovery", Medical Physics, 42(4): 2064-2071.

[46] Li, Y., Taylor, JMG., Haken, KTR., ve Eisbruch, A., (2007). "The Impact of Dose on Parotid Salivary Recovery in Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiation Therapy", International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 67(3): 660-669.

[47] Erdoğan, N., (2013). İnsanda Sindirim Sistemi, http://www.bilgicik.com/yazi/insanda-sindirim-sistemi/. 24 Nisan 2018.

[48] Stabin, M., (2008). Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry, 1. Baskı, Springer, New York.

[49] Brookhaven National Laboratory, (2003). http://www.nndc.bnl.gov/useroutput/177lu_gs.pdf, 20 Şubat 2018.

[50] Siegel, JA., Thomas, SR., Stubbs, JB., Stabin, MG., Hays, MT., Koral, KF., Robertson, JS., Howell, RW., Wessels, BW., Fisher, DR., Weber, DA. ve Brill, AB., (1999). "MIRD Pamplet No.16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose", Journal of Nuclear Medicine, 40(2): 37-61.

[51] Eckerman, KF., Flux GD., Siegel, JA., Stabin, M., Hunt J., Marcus, CS.,Nshino, T. ve George, XX., RADAR Home, http://www.doseinfo-radar.com/RADARHome.html, 2 Ocak 2018.

[52] Stabin, MG., Sparks, RB. ve Crowe, E., (2005). "OLINDA/EXM: The second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine", Journal of Nuclear Medicine, 46: 1023-1027.

[53] Xu, XG. ve Eckerman, KF., (2009). Handbook of Anatomical Models for Radiation Dosimetry, 1. Basım, CRC Press, Florida.

[54] Center for Radition Protection Knowledge Program History, Oak Ridge National Laboratory, https://www.ornl.gov/crpk/program-history, 20 Nisan 2018.

[55] Emmett, L., Willowson, K., Violet, J., Shin, J., Blanksby, A. ve Lee, J., (2017). "Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer:a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy", Journal of Medical Radiation Sciences, 64(1): 52-60.

[56] Konjinenberg, M., (2015). "Concequences of meta-stable (177m)Lu admixture in (177)Lu for patient dosimetry", Current Raddiopharmaceuticals, 8(2):145-9.

[57] Gleisner, K. B., (2015). "Long-Term Retention of 177Lu/177mLu-DOTATATE in Patients Investigated by g-Spectrometry and g-Camera Imaging", The Journal of Nuclear Medicine, 56(7): 976-984.

[58] Dash, A., Pillai, MR. ve Knapp, FFJr., (2015). "Production of 177Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options", Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 49(2): 85-107.

[59] chemistry.tutorcircle.com, Lanthanides, http://chemistry.tutorcircle.com/inorganic-chemistry/lanthanides.html, 24 Nisan 2018.

[60] Wüstemann, T., Bauder-Wüst, U., Schäfer M., Eder, M., Benesova, M., Leotta, K., Kratochwil, C., Haberkorn, U., Kopka, K. ve Mier, W., (2016). "Design of Internalizing PSMA-specific Glu-ureido-based Radiotherapeuticals", Theranostics, 6(8): 1085-1095.

[61] Anderson, J., Farmer FT., Haggith J.W. ve Hill M., (1960). "The Treatment of Myelomatosis with Lutecium 177", The British Institute of Radiology, 33: 374-8.

[62] Simon, J. W., (1990). US Patent No. 4898724.

[63] Keeling, AA. ve Vaughan, ATM., (1988). "Factors influencing the adsorption of lutetium-177 on hydroxyapatite" , Nuclear Medicine and Biology, 15(5): 489-492.

[64] Demirkol, MO., Acar, Ö., Uçar, B., Ramazanoğlu, SR., Sağlıcan, Y. ve Esen, T., (2015). "Prostate-Specific Membrane Antigen-Based Imaging in Prostate Cancer: Impact on Clinical Decision Making Process", The Prostate, 75(7): 748-757.

[65] Jemal, A., Siegel, R., Xu, J. ve Ward E., (2010). "Cancer Statistics", CA: A Cancer Journal for Clinicians, 60: 277-300.

[66] Siegel, RL., Miller, KD. ve Jemal, A., (2016). "Cancer Statistics", CA: A Cancer Journal for Clinicians, 66: 7-30.

[67] Weill Cornell Medicine Genitourinary Oncology Program, Using Radiation, Radioimmunotherapy and Radioactive Isotopes such as Lutetium 177 to Treat Prostate Cancer, https://weillcornellgucancer.org/2017/01/12/using-radiation-radioimmunotherapy-and-radioactive-isotopes-such-as-lutetium-177-to-treat-prostate-cancer/, 15 Nisan 2018.

[68] Kocatürk, U., (2006). Tıp Terimleri El Sözlüğü, 4. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara.

[69] Nanabala, R., Sasikumar, A., Joy, A. ve Pillai, MRA., (2016). "Preparation of [177Lu]PSMA-617 Using Carrier Added (CA) 177Lu for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer", Journal of Nuclear Medicine and Radiation Therapy, 7:5.

[70] GE Healthcare, Xeleris Workstation Dosimetry Toolkit White Paper, (2011). US.

[71] Philips Medical Systems Company, Philips Forte JETStream User's Manual, (2004), US.

[72] Siemens Medical Solutions, Siemens Symbia Intevo 16/6/2 Operator Manual, (2016), US.

[73] Bülbül, E., Yazıcı, A., Yanık, B., Yazıcı, H. ve Demirpolat, G., (2016). "Evaluation of Lacrimal Gland Dimentions and Volume in Turkish Population with Computed Tomography", Journal of Clinical and Diagnostic Research, 10(2): TC06-TC08.

[74] Dost, P., ve Kaiser, S., (1997). "Ultrasonographic biometry in salivary glands" Ultrasound Med Biol., 23(9): 1299-303.

[75] Ahmadzadehfar, H., Schlolaut, S., Fimmers, R., Yordanova, A., Hirzebruch, S., Schlenkhoff, C., Gaertner, FC., Awang, ZH., Hauser, S. ve Essler, M., (2017). "Predictors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer

patients receiving [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy", Oncotarget, 8(61): 103108-103116.

[76] Rahbar, K., Bögeman, M., Yordanova, A., Eveslage, M., Schäfers, M., Essler, M. ve Ahmadzadehfar, H., (2018). "Delayed response after repeated 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer", European Journal of Nuclear Molecular Imaging, 45: 243-246.

[77] Lassmann, M., Chiesa, C. ve Bardies, M., (2011). "EANM Dosimetry Committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting", European Journal of Nuclear Medicine Imaging, 38(1): 192-200.

[78] Kratochwil, C., Giesel, FL., Stefanova, M., Benešová, M., Bronzel, M., Afshar-Oromieh, A., Mier, W., Eder, M., Kopka, K. ve Haberkorn, U., (2016). "PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617" Journal of Nuclear Medicine, 57(8): 1170-6.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :Ahu ÖZKAN

Doğum Tarihi ve Yeri :08.09.1980 / İstanbul

Yabancı Dili : İngilizce, Almanca, Danca

E-posta :ahu_ozkan@yahoo.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Nükleer Uygulamalar – EMINA (European Master of Nuclear Applications)	FH- Aachen University of Applied Science	2012
Y.Lisans	Fizik	Yıldız Teknik Üniversitesi	2005
Lisans	Fizik	Yıldız Teknik Üniversitesi	2003
Lise	Fen-Matematik	Kırklareli Anadolu Lisesi	1999

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	**Firma/Kurum**	**Görevi**
2006-2007	Universal Hospitals Group Alman Hastanesi	Nükleer Tıp Fizikçisi
2007-2010	Amerikan Hastanesi	Nükleer Tıp Fizikçisi
2013-…	Amerikan Hastanesi	Radyasyon Güvenliği Sorumlusu

YAYINLARI

Bildiri

1. Özkan A. ve Yarar Y., (2004). "Radyoizotopların Üretimleri ve Uygulamaları", 22. Ulusal Türk Fizik Derneği Kongresi, 14-17 Eylül 2004, Bodrum.
2. Özkan A.,Yarar Y., Akgün A.F., (2005). "Carrier-free Radyoizotopların Nükleer Reaktörlerde Üretimi", 9. Ulusal Nükleer Bilimler ve Teknolojileri Kongresi, 14-16 Eylül 2005, İzmir.
3. Özkan A., Büyükkaya F., Yarar Y., Akgün A.F., (2005). "Cs-137/Ba-137m Radioizotop Jeneratörlerinin Üretimi", 23. Uluslararası Fizik Derneği Kongresi, 13-16 Eylül 2005, Muğla.
4. Özkan A., Ghosh S., Steffens C., Scherer U.W., (2011). "Comparison of nuclear energy and alternatives in view of sustainable development (excluding competitiveness)", ICARO 2011, Lizbon, Portekiz.
5. Özkan A., Demirkol M.O., Yarar Y., (2015). "New Treatment Methods In Radionuclide Therapy", 9th International Physics Conference of the Balkan Physical Union, 24-27 August 2015, Istanbul, Turkey.
6. Schuchardt C., Wiessalla S., Özkan A., Kulkarni H.R., Shahinfar M., Sayeg M., Weineisen M., Wester H.J., Baum R.P., (2015). "Therapy of Metastasized Prostate Cancer Using a Lu-177 Labeled PSMA Inhibitor (I&T): First Dosimetric Results in Patients", EANM 2015, 10-14 October 2015, Hamburg, Germany.
7. Özkan A., Schuchardt C., Kulkarni H.R., Shahinfar M., Sayeg M., Baum R.P., (2015). "Radiation Toxicity Concerning Salivary and Lachrymal Glands Caused by Peptide Radioligand Therapy Using a Lu-177 PSMA Inhibitor (I&T) in Patients with Metastasized Prostate Cancer: First in Human Studies", EANM 2015, 10-14 October 2015, Hamburg, Germany.
8. Özkan A., Yıldız Yarar Y., Demirkol M.O., (2017). "Dosimetric Methods in Radionuclide Treatments", Türk Fizik Derneği, 33. Uluslararası Fizik Kongresi, 6-10 Eylül 2017, Bodrum.

Projeler

1. "Hidrojen Enerjisi" Lisans Bitirme Tezi - Yıldız Teknik Üniversitesi Fizik Bölümü -2003, İstanbul
2. "Tıpta Kullanılan Radyoizotop Jeneratörleri" Yüksek Lisans Bitirme Tezi - Yıldız Teknik Üniversitesi (Türkiye Atom Enerjisi işbirliği ile), 2005, İstanbul
3. "Solid Target Design for (p, n) Reactions with Low to Medium Energy Cyclotrons" Yüksek Lisans Bitirme Tezi - FH Aachen University of Applied Science (Danimarka Teknik Üniversitesi - Hevesy Laboratuary işbirliği ile) 2012, Danimarka