



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü



**^{68}Ga -PSMA-11 PET GÖRÜNTÜLEMESİNDE
BÖBREKLERLE KARACİĞERDEKİ INTERNAL
DOZİMETRİNİN DENEYSEL VE MONTE CARLO
YÖNTEMİ İLE BELİRLENMESİ**

Doktora Tezi

Erkan SEZGİN

Nükleer Bilimler Anabilim Dalı

İzmir
2024

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü

**^{68}Ga -PSMA-11 PET GÖRÜNTÜLEMESİNDE
BÖBREKLERLE KARACİĞERDEKİ İNTERNAL
DOZİMETRİNİN DENEYSEL VE MONTE CARLO
YÖNTEMİ İLE BELİRLENMESİ**

Erkan SEZGİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma YURT
İkinci Tez Danışmanı: Doç. Dr. Berkay CAMGÖZ

Nükleer Bilimler Anabilim Dalı
Nükleer Uygulamalar Doktora Programı

İzmir
2024

KABUL ONAY SAYFASI

Erkan Sezgin tarafından Doktora tezi olarak sunulan “⁶⁸Ga-PSMA-11 PET Görüntülemesinde Böbreklerle Karaciğerdeki İnternal Dozimetrinin Deneysel ve Monte Carlo Yöntemi İle Belirlenmesi” başlıklı bu çalışma E.Ü. Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile E.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesinin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 20.08.2024 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği ile başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri:

İmza

Jüri Başkanı

: Prof. Dr. Fatma YURT

Raportör Üye

: Doç. Dr. Ümit Hüseyin KAYNAR

Üye

: Prof. Dr. Murat SAÇ

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Doktora Tezi olarak sunduğum “⁶⁸Ga-PSMA-11 PET Görüntülemesinde Böbreklerle Karaciğerdeki İnternal Dozimetrinin Deneysel ve Monte Carlo Yöntemi İle Belirlenmesi” başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

20/08/2024

İmzası

Erkan SEZGİN



ÖZET**⁶⁸Ga-PSMA-11 PET GÖRÜNTÜLEMESİNDE BÖBREKLERLE
KARACİĞERDEKİ İNTERNAL DOZİMETRİNİN DENEYSEL VE
MONTE CARLO YÖNTEMİ İLE BELİRLENMESİ**

SEZGİN, Erkan

Doktora Tezi, Nükleer Bilimler Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma YURT

İkinci Tez Danışmanı: Doç. Dr. Berkay CAMGÖZ

Ağustos 2024, 77 sayfa

⁶⁸Ga-PSMA ile yapılan prostat PET görüntüleme protokolü esnasında ortalama olarak 148 MBq ⁶⁸Ga-PSMA enjeksiyonu sonrasında hedef organ olan prostat bezi dışında diğer kritik organlarda özellikle karaciğer ve böbreklerde tutulum gerçekleşmektedir. Radyasyona duyarlı olan karaciğer ve böbrek gibi kritik organların maruz kaldığı dozlar toksik etki oluşturma sebebiyle iyi belirlenmelidir. Bu sebeple ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülenmesi işlemi ile hastaya verilen ve karaciğerde ve böbreklerde tutulum gösteren absorbe radyasyon doz miktarının termolüminesans dozimetresi, Monte Carlo metodu ve IDAC Dose yazılım programı kullanılarak belirlenmiştir.

Çalışmanın ilk aşamasında; 148 MBq ⁶⁸Ga-PSMA enjeksiyonu yapıldıktan 60 dk. sonra karaciğer ve böbreklerin soğurduğu dozların belirlenmesi için boyut ve yoğunluk gibi özellikler açısından birebir insan karaciğeri ve böbreği ile benzerlik gösteren fantom modelleri oluşturulmuştur. Oluşturulan fantomlarda farklı konumlara yerleştirilen TLD-100 dozimetre ile absorbe edilen dozlar belirlenmiştir. İkinci aşamada EGSnrc programında ⁶⁸Ga aktivite miktarı için karaciğerde ve böbreklerde oluşan absorbe doz dağılımı simüle edilerek aynı konumlar için absorbe edilen doz değerleri hesaplanmıştır. Üçüncü aşamada IDAC Dose yazılım programı kullanılarak karaciğer ve böbreklerdeki absorbe dozlar belirlenmiştir. Son aşamada; karaciğer için 22,20 MBq, böbrek için 11,10 MBq aktivite miktarı ile karaciğer ve böbrek doz değerlerinin sırasıyla fantom TLD'de 0,010 mGy/MBq ve 0,30 mGy/MBq, IDAC Dose içsel radyasyon yazılım programında 0,007 mGy/MBq ve 0,045 mGy/MBq, EGSnrc simülasyon da 0,08 mGy/MBq ve 0,009 mGy/MBq sonuçları karşılaştırılarak yapılan hesaplamaların doğruluğu test edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Prostat PET Görüntüleme, Monte Carlo EGSnrc, ^{68}Ga -PSMA PET/BT



ABSTRACT**DETERMINATION OF INTERNAL DOSIMETER IN THE KIDNEYS
AND LIVER WITH ^{68}Ga -PSMA-11 PET IMAGING BY
EXPERIMENTAL AND MONTE CARLO METHOD**

SEZGİN, Erkan

Ph. D. in Department of Nuclear Applications

Supervisor: Prof. Dr. Fatma YURT

Second Supervisor: Doç. Dr. Berkay CAMGÖZ

August 2024, 77 pages

During the prostate PET imaging protocol performed with ^{68}Ga -PSMA, after an average injection of 148 MBq of ^{68}Ga -PSMA, involvement occurs in other critical organs, especially the liver and kidneys, apart from the target organ, the prostate gland. For this reason, the amount of absorbed radiation dose given to the patient through ^{68}Ga -PSMA PET/CT imaging and retained in the liver and kidneys was tried to be determined by using TLD dosimetry, Monte Carlo EGSnrc simulation method, and IDAC Dose software program.

In the first stage of the study; 60 min after 148 MBq ^{68}Ga -PSMA injection. Then, to determine the doses absorbed by the liver and kidneys, phantom models that were similar to the human liver and kidney in terms of features such as size and density were created. Absorbed doses were determined with Thermoluminescence Dosimetry (TLD-100) chips placed in different positions in the created phantoms. In the second stage, the absorbed dose distribution in the liver and kidneys was simulated for the amount of ^{68}Ga activity in the EGSnrc program and the absorbed dose values were calculated for the same locations. In the third stage, absorbed doses in the liver and kidneys were determined using the IDAC Dose software program. In the last stage; the accuracy of the calculations was tested by comparing phantom measurement results, Monte Carlo EGSnrc simulation results and IDAC Dose software program results. In the final stage, the dose values for the liver and kidneys were compared by using the following activity amounts 22.20 MBq for the liver and 11.10 MBq for the kidneys. The dose values were measured using different methods 0.01 mGy/MBq and 0.30 mGy/MBq

with phantom TLD, 0.007 mGy/MBq and 0.045 mGy/MBq with the IDAC Dose internal radiation software program and 0.08 mGy/MBq and 0.009 mGy/MBq with EGSnrc simulation. These results were used to test the accuracy of the calculations.

Keywords: Prostate PET Imaging, Monte Carlo EGSnrc, ^{68}Ga -PSMA PET/CT



İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
TABLolar DİZİNİ.....	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Radyasyonun Tanımı ve Çeşitleri.....	4
2.2 Parçacık Tipi İyonlaştırıcı Radyasyon	5
2.3 Dalga Tipi İyonlaştırıcı Radyasyon	8
2.4 Radyasyonun Madde İle Etkileşimi	10
2.5 Radyoaktivite ve Radyasyon Birimleri	11
2.6 Monte Carlo Simülasyonu.....	13

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

2.6.1 Medikal Fizikte Monte Carlo Simülasyonu	14
2.6.2 Monte Carlo Simülasyon Sisteminde Foton Etkileşimleri	17
2.7 ^{68}Ga PSMA Görüntülemeye İnternal Dozimetri	27
2.7.1 Klasik Yöntem	28
2.7.2 Medikal İnternal Radyasyon Dozimetrisi (MIRD)	28
2.7.3 EGSnrc Kod Sistemi	29
2.7.4 IDAC-Dose (Internal Dose Assessed by Computer-Dose) Yazılımı	32
2.8 Görüntüleme Radyofarmasötikleri	34
2.8.1 ^{68}Ga -PSMA PET/BT Görüntüleme	34
2.8.2 Pozitron Bozunumu	37
2.8.3 Pozitron Emisyon Tomografi	38
2.8.4 PET/BT Çekim protokolü	38
2.8.5 Standart Uptake Değeri (SUV)	39
2.8.6 ^{68}Ga -PSMA PET/BT Görüntülemeye Fizyolojik Tutulum	40
2.8.7 PSMA'nın Toksikitesi	40
2.8.8 ^{68}Ga -PSMA PET/BT Görüntülemeye Radyasyon Dozu Maruziyeti	40

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

3. MATERYAL VE YÖNTEM	42
3.1 Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar	42
3.2 Karaciğer, Böbrek Fantomu Dizaynı ve Doz Ölçümü	42
3.3 Monte Carlo Simülasyon Çalışmaları	46
3.4 IDAC Dose Programı	47
4. BULGULAR	48
4.1 Karaciğer Fantomunda Elde Edilen Sonuçlar	48
4.2 Böbrek Fantomunda Elde Edilen Sonuçlar	49
4.3 ⁶⁸ Ga-PSMA Monte Carlo Simülasyon Bulguları	51
4.4 IDAC DOSE Yazılım Sonuçları	53
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR DİZİNİ	65
TEŞEKKÜR	76
ÖZGEÇMİŞ	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Pozitron parçacığı üretimi	6
2.2 Çift oluşum Feynman diyagramı	10
2.3 Fotoelektrik olay	19
2.4 (a) Compton saçılması diyagramı, (b) Compton saçılması Feynman diyagramı	20
2.5 Fotonun enerji ve atom numarasına bağlı etkileşme grafiği	22
2.6 a) Çift oluşum, b) Çift oluşum Feynman diyagramı	23
2.7 Mermi ile hedef malzeme etkileşiminin geometrik gösterimi	23
2.8 Saçılma tesir kesiti	26
2.9 EGSnrc programının çalışma şeması	30
2.10 IDAC Dose program ara yüzü	33
2.11 ^{68}Ge bozunum şeması	36
2.12 Anihilasyon olayı	37
2.13 Pozitron anihilasyon fotonlarının oluşumu	38

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.14 ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemeye normal biyodağılım.....	40
3.1 Karaciğer ve böbrek fantomunun STL formatlı görseli	43
3.2 Tasarlanan karaciğer ve böbrek fantomların görseli	44
3.3 a) TLD taşıyıcı sistem parçaları, b) KF TLD oyukları, c) BF TLD oyukları ..	44
3.4 Simülasyon geometrisinin $\theta = 45^0$ ve $\phi = 45^0$ için perspektif görseli	46
4.1 Karaciğer için TLD kümülatif doz dağılımı	48
4.2 Karaciğer için TLD anlık doz dağılımı	49
4.3 Böbrek için TLD kümülatif doz dağılımı	50
4.4 Böbrek için TLD anlık doz dağılımı	50
4.5 EGSnrc karaciğer simülasyonu dozu	52
4.6 EGSnrc böbrek simülasyonu dozu	52
4.7 Karaciğer için IDAC Dose kümülatif doz	53
4.8 Böbrek için IDAC Dose kümülatif doz	53
4.9 (a) 1.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 1.Hasta IDAC Dose böbrek doz ...	54
4.10 (a) 2.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 2.Hasta IDAC Dose böbrek doz .	54
4.11 (a) 3.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 3.Hasta IDAC Dose böbrek doz	55
4.12 (a) 4.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 4.Hasta IDAC Dose böbrek doz .	55

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil

Sayfa

4.13 (a) 5.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 5.Hasta IDAC Dose böbrek doz .	55
4.14 (a) 6.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 6.Hasta IDAC Dose böbrek doz .	56
4.15 (a) 7.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 7.Hasta IDAC Dose böbrek doz .	56
4.16 (a) 8.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) Hasta IDAC Dose böbrek doz	56
4.17 (a) 9.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 9.Hasta IDAC Dose böbrek doz .	57
4.18 (a) 10.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 10.Hasta IDAC Dose böbrek doz	57
4.19 Karaciğer için IDAC Dose absorbe doz.....	58
4.20 Böbrek için IDAC Dose absorbe doz.....	58

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Radyasyon türleri.....	5
2.2 Farklı radyasyon türleri için kalite faktörleri.....	13



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklamalar</u>
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
FDG:	Floro Deoksi Glukoz
^{68}Ga -DOTANOC:	^{68}Ga işaretli[1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7,10-tetraasetik asit]-1-Nal3-oktreotit)
NAAG:	N-Asetil-Aspartil-Glutamat
NAALADaz:	N-Asetil-Alfa bağlı Asedik Dipeptidaz
^{18}F - NaF:	^{18}F işaretli Sodyum Florid
NCCN:	Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı
NPD:	Negatif prediktif değeri
PK:	Prostat Kanseri
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PI-RADS:	Prostat Multiparametrik İnceleme Skoru
PRM:	Parmakla Rektal Muayene
PSA:	Prostat Spesifik Antijen
PSAdt:	PSA İkiileme Zamanı
PSAv:	PSA Yükselme Hızı
PSAD:	PSA Dansitesi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

PSMA:	Prostat Spesifik Membran Antijeni
RNA:	Ribo Nükleik Asit
ROI:	Region of Interest (Bölgesel İlgi Alanı)
RP:	Radikal Prostatektomi
SVİ:	Seminal Vezikül İnvazyonu
SUV:	Standart Tutulum Değeri
SUV _{max} bw:	Vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanan maksimum standart tutulum değeri
SUV _{mean} bw:	Vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanan ortalama standart tutulum değeri
SUV _{peak} :	Vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanan, SUV _{max} ölçülen alan merkez alınarak çizilen, önceden belirlenmiş boyuttaki ROI içerisindeki ortalama standart tutulum değeri
TOF:	Lazer Mesafe Sensörü
TUR-P:	Transüretral Prostatektomi
TRUS:	Transrektal Ultrasonografi
TI:	Tümör İndeksi
USG:	Ultrasonografi
UV:	Ultraviyole

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

A:	Atomik Kütle
Bq:	Bekerel (Bequerel)
Ci:	Curie
D:	Absorbe (Soğurulan) Doz
eV:	Elektro Volt
e ⁻ :	Elektron
e ⁺ :	Pozitron
Gy:	Gray
keV:	Kilo Elektro Volt
MeV:	Mega Elektro Volt
n:	Nötron
p:	Proton
Pb:	Kurşun
s:	Saniye
Sv:	Sievert
α :	Alfa Parçacığı
β :	Beta Parçacığı
γ :	Gama Işını

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

Ω :	Katı Açısı
σ :	Tesir Kesiti
μ :	Mikro
ν :	Nötrino
$\bar{\nu}$:	Antinötrino
^{99m}Tc :	Teknesyum
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CAD:	Bilgisayar Destekli Çizim
DICOM:	Tıpta Sayısal Görüntüleme ve Haberleşme
EC:	Elektron Yakalaması
EGS:	Elektron Gama Shower
ENIAC:	Elektronik Sayısal Entegreli Hesaplayıcı
FDA:	ABD Gıda ve İlaç İdaresi
^{68}Ga :	Galyum-68
GATE:	GEANT4 Tomografik Emisyon Uygulaması
^{68}Ge :	Germanyum-68
GEANT:	Geometri ve İz Takibi Simülasyon Programı

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

GEP:	Gastroenteropankreatik
GPS:	Genel Parçacık Kaynağı
GMP:	İyi Üretim Uygulamaları
HCC:	Hepatoselüler Karsinom
ITS:	İntegre Edilmiş TIGER Serisi
KF:	Karaciğer Fantomu
BF:	Böbrek Fantomu
MC:	Monte Carlo
MCNP:	Monte Carlo N-Parçacık Taşınımı
MIRD:	Tıbbi İç Radyasyon Dozu
NET:	Nöroendokrin Tümörler
PENELOPE:	Pozitron ve Elektron için Penetrasyon ve Enerji Kaybı
PLA:	Polilaktik asit
RRT:	Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi
ROOT:	Modüler Bilimsel Yazılım Araç Seti
SI:	Uluslararası Standart Birim Sistemi
SIRT:	Selektif İç Radyasyon Tedavisi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

STL:	Standart Ağ Dilli
TLD:	Termolüminesans Dozimetre
3B:	Üç Boyutlu



1. GİRİŞ

Prostat kanseri (PK) dünyada erkeklerde en çok görülen kanser türüdür. Dünyada son yıllarda 230.000 vaka ve prostat kanseri sonucu 29.480 ölüm gerçekleşmiştir (Siegel et al., 2012).

Son zamanlarda Florodeoksiglukoz (FDG)'nin PK hassasiyet oranını (%31) azaltmak için çeşitli radyofarmasötikler kullanılmaktadır (Jadvar, 2013; Watanabe et al., 2010). Bu radyofarmasötikler arasında $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ başarı gösteren radyofarmasötikler olup, klinik uygulamalar için Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network: NCCN) kılavuzuna girmiştir (Fox et al., 2012; Mohler, 2014).

^{11}C veya ^{18}F işaretli radyofarmasötikler PET-BT başarılı olarak belirtilmesine rağmen radyofarmasötiğin sentezlenmesi esnasında siklotron zorunluluğu bu türdeki ajanların tercih edilmesini zorlaştırmaktadır. Bu sebeple 1 yıl ömre sahip olan jeneratörler, hastane içinde İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practices: GMP) kurallarına uygun olarak sentezlenen Galyum-68 (^{68}Ga) işaretli bileşikler kullanılmaya başlanmıştır. Bu bileşiklerden PK görüntülemesi için kullanılan ^{68}Ga işaretli PSMA PET, kolin PET-BT'nin yerini almaktadır. ^{68}Ga ile işaretlenen prostat spesifik membran antijeni (PSMA), tip 2 hücre zarı glikoproteinidir ve prostat kanseri olan dokularda sentezi artmaktadır. Geçmişte bu glikoprotein için üretilen ligandlar çeşitli radyoizotoplarla işaretlenip prostat kanseri görüntülemesinde kullanılmıştır (Eder et al., 2013; Rosenthal et al., 2001).

^{68}Ga %89 pozitron yayılımı yapan, yarı ömrü 67,63 dk. olan $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ jeneratör ürünüdür. ^{68}Ga ile işaretli PSMA radyosentezi, ilk kez Banerjee ve ark. (Banerjee et al., 2010) tarafından geliştirilmiştir. Daha sonra ^{68}Ga PSMA-11 geliştirilmiş ve Eder ve ark. (Eder et al., 2012) insan prostat kanseri hücrelerinde, radyofarmasötiğin yüksek düzeyde tutulum olduğunu göstermişlerdir. Daha sonrasında biyodağılım ve görüntüleme bakımından benzer özelliklere sahip ^{68}Ga -PSMA-617, ^{68}Ga -PSMA I&T bileşikler üretilmiştir (Afshar-Oromieh et al., 2015; Herrmann et al., 2015). ^{68}Ga -PSMA bileşikleri birbirine benzer olmaları sebebiyle

uluslararası kılavuzlarda ^{68}Ga -PSMA şeklinde kısaltılmıştır ve bu çalışmada da bu şekilde kullanılmıştır.

Radyoizotoplar nükleer tıpta çeşitli tanı ve tedavi uygulamalarında uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu uygulamalarda, radyasyona duyarlı olan organlar tarafından yüksek miktarlarda doz alınmaktadır (Sempau et al., 2003). Duyarlı organlardaki hasarı minimum düzeyde tutabilmek için tanı veya tedavi amaçlı radyoizotopların kullanılmasını içeren herhangi bir uygulamadaki riskler ve faydalar arasında denge kurmak ve doz miktarlarını hesaplamak gerekmektedir. Fakat uygulanan radyoizotopların insan vücudundaki organlarda absorbe edilen dozlarının doğrudan ölçümü mümkün değildir. Bu nedenle, insan anatomik yapısını modelleyen fantomlar ile internal (iç) dozimetri referans verileri kullanılmaktadır. Amerikan nükleer tıp komitesinin Tıbbi İç Radyasyon Dozu (MIRD) verileri nükleer tıpta doz değerlendirilmesi için temel referans olarak kullanılmaktadır (Chao et al., 2009). Bu amaçla, insan vücudundaki radyasyon transferini simüle etmek ve çeşitli nükleer tıp uygulamaları (internal dozimetri ve farmakokinetik modelleme) için üç boyutlu (3B) doz dağılımı hesaplamalarında Monte Carlo (MC) simülasyonları yaygın olarak tercih edilmektedir. MC metodu ile yapılan internal dozimetride sağlıklı doku ve tümörde absorbe olan dozlar hesaplanabilmekte ve bu sayede sağlıklı dokuda oluşabilecek biyolojik etkiler ve tümörde oluşması istenilen biyolojik hasarın düzeyi hakkında değerlendirme yapılabilmektedir (Stabin, 2003).

Bu çalışmanın amacı; ^{68}Ga -PSMA PET/BT prostat görüntülemesi ile hastaya verilen ve kritik organlar olan karaciğer ile böbreklerde tutulum gösteren absorbe radyasyon doz miktarlarının belirlenmesidir. Bu amaçla; görüntüleme esnasında karaciğer ve böbrek tarafından absorbe edilen dozları, üç farklı metot ile hesaplanmış ve bu doz değerleri karşılaştırılmıştır. Karaciğer ve böbrek hacim geometrisini taklit eden bir fantom tasarlayarak, bu fantom üzerinde belirli konumlara yerleştirilen termoluminesans dozimetresi (TLD) ile elde edilen değerleri, EGSnrc simülasyon programı ile tasarlanan aynı geometriye sahip sanal fantom üzerinde alınan doz değerleri ve içsel doz belirleme yazılım programı (IDAC-Dose) ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.

^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemesinde 148 MBq ^{68}Ga -PSMA enjeksiyonu yapıldıktan 60 dk. sonra karaciğer ve böbreğin soğurduğu dozların belirlenmesi amacıyla karaciğer ve böbrek fantomları lisanslı Autocad programında çizilmiş ve 3D yazıcıda üretilmiştir. Karaciğer fantomuna 13, böbrek fantomuna 8 TLD dozimetre yerleştirilerek kümülatif ve absorbe doz değerleri belirlenmiştir. Aynı geometriler Monte Carlo-Elektron Gama Shower (MC-EGSnrc) simülasyon programında tasarlanıp absorbe doz değerleri hesaplanmıştır. Bu nedenle ^{68}Ga -PSMA PET/BT çekim protokolünde karaciğer ve böbreğin absorbe doz miktarları IDAC-Dose yazılımı ile de belirlenmiştir. 3 farklı yöntemle elde edilen doz değerlerinin karşılaştırılması ile kullanılan sistemlerin tutarlılığının test edilmesi amaçlanmıştır. Internal Dose Assessed by Computer-Dose (IDAC-Dose) içsel doz yazılım programı ile ^{68}Ga -PSMA PET görüntüleme protokolü kapsamında hastaya verilen 148 MBq aktivite değeri, kaynak organ ve zaman verileri girilerek ^{68}Ga 'ın 1 yarı ömür sonunda (68 dakika) karaciğer ve böbrekteki absorbe doz oranları belirlenmiştir. Elde edilen bu doz değerleri karşılaştırılmıştır.

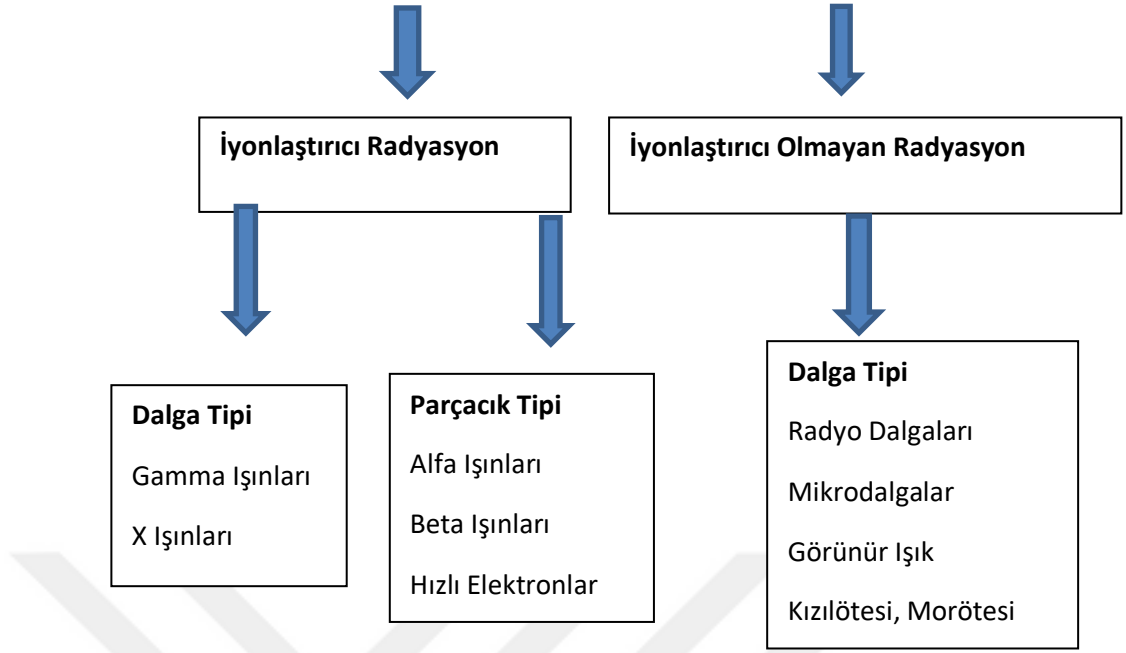
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Radyasyon Türleri

Çekirdekler, radyasyon yayılımına yol açan çeşitli süreçlerden geçebilmektedirler. Bu süreçler radyoaktivite ve nükleer reaksiyonlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bir radyoaktivite dönüşümünde, çekirdek kendiliğinden farklı bir çekirdeği ya da bir tür radyasyon yayılımı ile aynı çekirdeğin daha düşük bir enerji durumuna geçebilmektedir. Çoğu durumda bazı ürünler radyoaktif olarak bozunum geçiren çekirdeklerden oluşmaktadır. Bu işlemlerin her ikisinde de yayılan ürünler elektromanyetik veya parçacık tür radyasyon olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca radyasyonun etkileşme şekline veya tipine göre Tablo 2.1'deki gibi sınıflandırılmaktadır. Elektromanyetik radyasyon, X ışınlarından ve gama (γ) ışınlarından meydana gelirken, parçacık radyasyonu; alfa (α), beta (β), pozitron, iç dönüşüm elektronları, auger elektronları ve nötronlardır.

Radyasyonun çoğu çekirdeğin kendisinden kaynaklanırken, bazıları çekirdeği çevreleyen elektron bulutundan da kaynaklanabilmektedir. Her radyasyon tipi, kendisine ait nükleer sürecin göstergesi olan bir enerji spektrumu ile karakterize bozunum süreçlerine sahiptirler. Ayrıca, bir radyoaktif kaynağın aynı anda birkaç farklı radyasyon türü yayabileceği de bilinmektedir. Bu durum söz konusu nükleer izotopun birkaç farklı bozunma şeklinden kaynaklanmaktadır (Leo, 1987).

Tablo 2.1 Radyasyon türleri



2.2 Parçacık Tipi İyonlaştırıcı Radyasyon

Yüklü parçacık radyasyonu başlığı, hızlı elektronlar ve ağır yüklü parçacıklar olarak iki ana grup altında ifade edilmektedir. Hızlı elektronlar sırası ile beta radyasyonu, iç dönüşüm elektronları ve Auger elektronlarını içerirken, ağır yüklü parçacıklar alfa parçacıklarından oluşmaktadır.

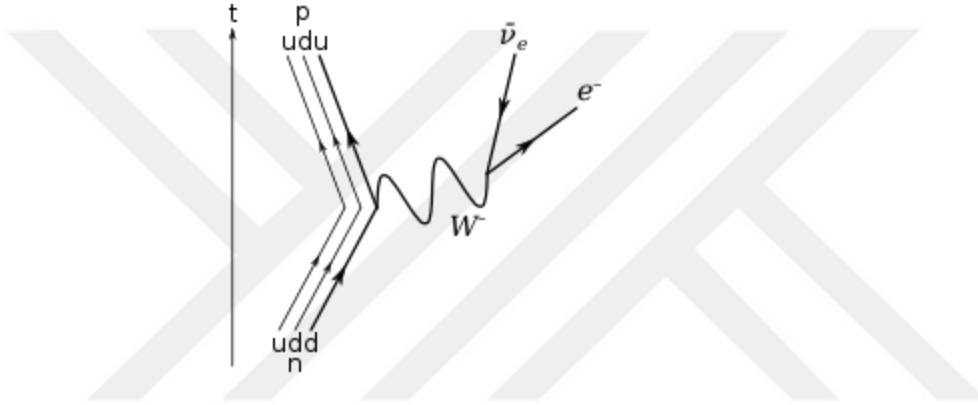
Beta Parçacıkları: Beta parçacıkları, kararsız radyoaktif bir atom çekirdeğinden yayılan pozitif ve negatif yüklü elektronlardır. Negatif yüklü beta parçacıkları; atom çekirdeğindeki nötron fazlası sonucu bir nötronun protona dönüşmesi, fazla enerjisini beta ve antinötrino parçacık olarak salınması sonucu oluşur. Çekirdeğin kararlı hale gelmesi esnasında salınan bu beta parçacığı negatif yüklü olup negatron olarak da adlandırılmaktadır (Turner, 1995).

Negatif yüklü bir beta parçacığının salınımıyla oluşan bozunuma beta bozunumu denilmektedir. Nötron bakımından zengin radyoaktif bir çekirdekte gerçekleşen β bozunumu n nötron, p proton, e^- elektron ve $\bar{\nu}$ anti nötrino olmak üzere 2.1 bozunum denklemi ile ifade edilmektedir. Benzer şekilde, proton bakımından zengin bir radyoaktif çekirdekte, pozitron üretimi 2.2 bozunum denklemi ile gösterilmektedir.

$$n = p + e^- + \bar{\nu} \quad (2.1)$$

$$P = n + e^- + \nu \quad (2.2)$$

β bozunmasının temel özelliği, β parçacığının sürekli enerji spektrumu oluşturmaktır. Bunun nedeni bozunma sonrası enerjinin β parçacıkları ile genellikle tespit edilmeyen nötrino (veya antinötrino) arasında paylaşılmasıdır. Çoğu β kaynağı için maksimum enerji değeri keV ile MeV arasında değişmektedir (Leo, 1987). Beta bozunumu Feynman diyagramı Şekil 2.1’de verilmiştir.



Şekil 2.1 Beta bozunumu Feynman diyagramı (Kaiser, 2005)

İç Dönüşüm Elektronları: Bir gama ışıması genellikle nükleer uyarılma yoluyla olmasına rağmen, geçişler iç dönüşüm yoluyla da gerçekleşebilmektedir. İç dönüşümde nükleer uyarılma enerjisi foton olarak yayılmak yerine doğrudan bir atomik elektrona aktarılmaktadır. Bu elektron, uyarılma enerjisi ve atomik bağlanma enerjisi arasındaki farka eşit bir kinetik enerji ile dışarı atılmaktadır. Bu nedenle β bozunmasının aksine, iç dönüşüm elektronları, birkaç keV ve MeV mertebesinde monoenerjetik bir yapıya sahip olmaktadır. İç dönüşüm genel olarak K kabuğu elektronları ile etkileşmektedir.

Auger Elektronları: İç dönüşümde olduğu gibi, elektron kabuğunda ortaya çıkan bir uyarılma, karakteristik X ışınından farklı olarak bir atomik elektrona da aktarılabilir. Böyle bir işlem, örneğin elektron yakalanması (EC) gibi bir reaksiyonun ardından ortaya çıkabilmektedir. EC gerçekleştikten sonra iç tabakada oluşan boşluğu doldurmak için bir üst tabakadan transfer olan elektron

başka bir orbital elektronuna çarparak orbitalden dışarı fırlatmaktadır. Bu elektronlara Auger elektronları denir ve enerjileri birkaç keV mertebesinde olup monoenerjetiktir. Kısaca elektron yakalama mekanizması; β^+ yayılımına alternatif olarak, protonca zengin çekirdeklerin atom orbitallerinden bir elektronun yakalanması yoluyla gerçekleşmektedir. Elektron yakalaması 2.3 denkleminde verilmektedir.



EC sonrası yayılan parçacık nötrino olduğu için reaksiyonun gözlenmesi imkânsız gibi görünmektedir. Bununla birlikte, EC ile yakalanan elektronun oluşturduğu boşluk başka bir atomik elektron tarafından doldurulurken karakteristik bir X ışını veya Auger elektronlarının salınımına yol açmaktadır. Bu radyasyonlar gözlemlenmek için daha uygundur ve EC reaksiyonunu belirtmek için kullanılmaktadırlar. EC, K kabuğundaki elektronlar için yüksek olasılıklı ve L kabuğundaki elektronlar için daha düşük olasılıkla mümkün olmaktadır (Leo, 1987).

Alfa Parçacığı: Alfa parçacıkları He çekirdeğine benzeyen, iki proton ve iki nötronu vardır ve genellikle kararlı durumda kalmak için fazla nükleon içeren ağır çekirdekler tarafından salınmaktadırlar. Tipik bir α bozunumu Z atom numarası, A proton sayısı olmak üzere denklem 2.4'te ifade edilmektedir. Teorik olarak, bozunma işlemi Gamow, Condon ve Gurney tarafından alfa parçacığının çekirdeğin potansiyel engeli boyunca tünelleme geçişiyle açıklanmıştır. Bu nedenle alfa parçacıkları, monoenerjik bir enerji spektrumu göstermektedir. Ayrıca, tünelleme enerjiye bağlı olduğundan, tüm α kaynakları genellikle 4-6 MeV aralığı ile sınırlıdır. Çift elektron yükü nedeniyle, α parçacıkları madde ile etkileştiğinde çok yüksek bir enerji kaybına uğramakta ve madde içerisinde yol aldığı anda iyonizasyona sebep olmaktadır. Havadaki 5 MeV enerjili α parçacıkları sadece birkaç santimetre yol alabilmektedir (Knoll, 2010).



2.3 Dalga Tipi İyonlaştırıcı Radyasyon

Yüksüz radyasyon sınıfında sırasıyla gama ışıması, karakteristik X ışıması, Bremsstrahlung ışıması, çift oluşum ve nötronlardır.

Gama Işıması: Atomun elektron kabuğu yapısı gibi, çekirdek de ayrı enerji seviyeleri ile karakterize edilmektedir. Bu seviyeler arasındaki geçişler, seviyeler arası enerji farkının elektromanyetik radyasyon olarak yayılması veya soğurulması şeklinde gerçekleşmektedir. Bu fotonların enerjileri keV ile MeV mertebesinde çekirdeklerin yüksek bağlanma enerjisini karakterize etmektedir. Bu yüksek enerjili fotonlar, tarihsel olarak gama (γ) ışınları olarak adlandırılmıştır. Uyarılmış durumdaki çekirdekler, daha düşük bir duruma neredeyse anında geçiş yapsalar da, bazı nükleer durumlar çok daha uzun sürebilmektedir. Bu metastabil durumlardan birinde hapsolmuş olan bir nüklid stabil durumundakinden farklı radyoaktif özellikler göstermektedir. Gama ışınlarının enerji aralığı 0,1-10 MeV'dır. Gama ışınlarının arasındaki enerji farkı 10^4 ile 100 fm dalga boyu aralığındadır. Gama ışını elektromanyetik spektrum da en kısa dalga boyuna ve en fazla enerjiye sahiptir. Kütlelerin olmaması ve yüksüz olmaları sebebiyle elektrik ve manyetik alanda sapmazlar. Yüksek enerjileri sayesinde madde içerisinde yol alır ve ışık hızı ile yayılırlar. Bu olayların gerçekleşme tesir kesiti (σ) ile gösterilir. Tesir kesiti ve radyasyon soğurma katsayısı (μ) aralarında 2.5 ve 2.6 denklemleri bulunmaktadır. Denklemde n ; birim hacimde bulunan tanecik sayısını göstermektedir.

$$I_x = I_0 \cdot e^{-\mu x} \quad (2.5)$$

$$\mu = n \sigma_{\text{toplam}} \quad (2.6)$$

Gama ışının dedekte edilebilmesi için madde ile etkileşime girmesi gerekmektedir. Bu sebeple, etkileşim türlerinin belirlenmesi önemlidir. Gama ışının madde içerisinden geçerken soğrulma düzeyi, içinden geçtiği maddenin yoğunluğuna ve kalınlığına bağlı olarak değişmektedir. Gama ışının şiddeti I , eksponansiyel olarak azalır. μ , cm^{-1} türünden toplam soğrulma katsayısını, n etkimeye giren maddenin cm^3 'ü başına düşen atom sayısını, σ_{toplam} toplam

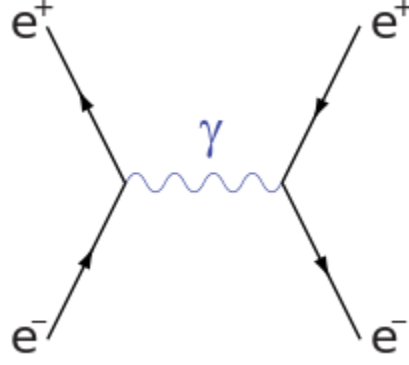
soğrulma tesir kesitini ve x cm cinsinden etkileşime girilen malzemenin kalınlığını göstermektedir.

Karakteristik X Işınması: Atomdaki orbital elektronlarının bazı uyarılma işlemleriyle normal konfigürasyonları bozulursa, atom kısa bir süre için uyarılmış bir duruma geçmektedir. Bu atomların elektronları doğaları gereği, katı bir malzemede nanosaniye veya daha da kısa süre içinde, atomun en düşük enerji seviyesine veya temel durumuna geçmek için kendilerini yeniden düzenlerler. Elektronun sahip olduğu uyarılmış durum enerjisi ile son durum enerjisi arasındaki fark karakteristik X ışını formunda yayılmaktadır (Knoll, 2010). Örneğin, atomun elektron boşluğu K katmanında geçici olarak oluşmuş ve bu katmandaki boşluğu dolduran elektron atomun L katmanından gelmekte ise $K\alpha$ fotonu, K ve L katmanlarının arasındaki bağlanma enerjilerinin farkına eşit bir enerjiyle yayılmaktadır. Eğer bu boşluğu dolduran elektron M katmanından gelmekte ise $K\beta$ fotonu, K ve M katmanlarının arasındaki bağlanma enerjilerinin farkına eşit ve $K\alpha$ fotonundan daha küçük bir enerji ile oluşmaktadır. K katmanının doldurulmasından dolayı dış kabuklarda oluşan boşlukların L ve M katmanlarından gelen elektronlarla, L ve M serisi karakteristik X ışınları yayılımı ile doldurulmaktadır. K serisi X ışınları enerjisi en büyük olandır ve bu enerji elementin atom sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

Bremsstrahlung Işınması: Hızlı elektronlar madde ile etkileşmeye girdiklerinde, enerjilerinin bir kısmı Bremsstrahlung formunda elektromanyetik radyasyona dönüşür. Bremsstrahlung ışınımı, elektronun elektrik alanından etkilenme şiddetine bağlı olduğundan çekirdeğin etrafındaki atomik elektronlar bu ışımada önemli bir rol oynamaktadır. Elektronun enerjisinin Bremsstrahlung ışınımına dönüşme oranı, elektronun sahip olduğu enerjisinin ve etkileştiği maddenin atom numarasının artması ile doğru orantılıdır (Knoll, 2010). Bu ışınım sürekli bir spektrum göstermektedir.

Çift Oluşum: Çift oluşum yüksek enerjili fotonların oluşumu için bir başka kaynak olarak gösterilmektedir. Sodyum (Na) gibi bir pozitron kaynağı, pozitron absorbe eden bir malzeme ile ışımlandıklarında, her pozitron bir elektronla etkileşime girer ve enerjileri 511 keV olan iki fotona dönüşür. Sistemin

momentumu korumak için, bu iki foton her zaman ters yönlerde yayılır. Pozitron kaynağından gelen γ enerji spektrumu 511 keV’de pik verir. Çift oluşum Feynman diyagramı Şekil 2.2’de gösterilmiştir (Kaiser, 2005).



Şekil 2.2 Çift oluşum Feynman Diyagramı (Kaiser, 2005)

Nötronlar: Yüksüz parçacıklar olan nötronlar çekirdeklerle güçlü etkileşim yaparlar. Nötronlar, yüklü parçacıklar gibi coulomb engelini aşmak zorunda değildirler (Das et al., 2003). Nötronlar çekirdeğe 10^{-13} cm yaklaşarak etkileşme yaparlar. Nötronlar sahip oldukları kinetik enerjiye göre yüksek enerjili nötronlar, hızlı nötronlar, epitermal nötronlar, termal nötronlar ve soğuk nötronlar olarak sınıflandırılmaktadır (L’Annunziata, 1998).

2.4 Radyasyonun Madde İle Etkileşimi

Madde içerisinde gama (γ) ışınının çok sayıda etkileşim mekanizması olasılığı bilinmesine karşı, radyasyon ölçümlerinde üç ana tip önemli bir rol oynamaktadır. Bunlar sırasıyla fotoelektrik olay, compton saçılması ve çift oluşumdur. Bu olayların hepsinde gama ışını fotonu, enerjisinin bir kısmını veya tamamını elektron enerjisine aktarmaktadır.

Radyasyon maddeye nüfus ettiğinde bazı reaksiyonlar ve etkileşmeler gerçekleşir. Radyasyon maddeye girdiğinde, maddeyi çekirdek ve elektronların toplamı olarak algılamakta ve radyasyonun türüne, enerjisine, malzemenin yapısına bağlı olarak belirli sınırlar altında etkileşimler gerçekleşmektedir. Örnek olarak, bir α parçacığı çok ince altın bir plakaya çarptığında, coulomb kuvveti etkisiyle bir çekirdek üzerinden elastik saçılmaya uğrayabilmekte veya

soğurularak başka bir tür radyasyon yayımlanabilmektedir. Bu ihtimaller, kuantum mekaniği yasaları ve temel etkileşme parametreleri tarafından belirlenmektedir. Fotonlar ve yüklü parçacıklar için en yaygın etkileşme tipi atomik elektronlar ile elastik olmayan çarpışmalar ve elektromanyetik etkileşmelerdir. Nötronlar ise güçlü etkileşme yaygın olmak üzere, elektromanyetik ve zayıf etkileşme etkisi altında kalabilmektedirler (Beiser, 2007).

Gama ışınının maddeyle etkileşmesi sonucunda fotoelektrik olay, compton saçılması ve çift oluşum mekanizmaları gerçekleşir. Meydana gelecek etkileşim türü açığa çıkan gama ışınının enerjisine ve hedefteki malzemenin atom numarasına göre gerçekleşir. Etkileşim süreçlerinin hepsinde gama ışını, enerjisinin bir kısmını veya tamamını hedefteki atomun elektronlarına transfer eder. Enerjisi 1.022 MeV'den küçük olan gama ışını için compton saçılması veya fotoelektrik olayın gerçekleşme ihtimali daha yüksektir. Enerjisi 1.022 MeV'den daha yüksek olan gama ışını için ise çift oluşum gerçekleşme olasılığı yüksektir (Knoll, 2010).

2.5 Radyasyon Doz Birimleri

Işınlama dozu: X ve γ ışınlarının hava da gerçekleştirdiği iyonlaştırma miktarı ölçüsüdür. Birimi Röntgen'dir. Röntgen, normal şartlarda ve 3 Mev kadar enerjisi olan X ve γ ışınlarını 1 kg hava da $2,58 \times 10^{-4}$ coulomb'luk elektrik yükü ölçüsünde + ve – iyon çiftleri oluşturabilen radyasyon ölçüsüdür. Röntgen bir ışınlama ölçüsüdür. SI biriminde ışınlama birimi olarak “coulomb/kg” kullanılır.

$$1 \text{ C/kg} = 3,876 \times 10^3 \text{ R}$$

$$1 \text{ R} = 2,58 \times 10^{-4} \text{ C/kg (Bell et al., 2019).}$$

Soğurulan doz: Absorbe doz birimi Rad'dır. Işına maruz kalan maddenin 1 kg'ında 10^{-2} Joule'lük enerji veren radyasyon miktarı olarak tanımlanabilir. Soğurulan doz, sadece madde tarafından soğurulan enerji miktarını verir. Parçacık ve foton özelliği sergileyen radyasyonlara da uygulanabilen bir büyüklüktür. SI biriminde doz birimi Gray (Gy)'dir. 1 Gy “Işına maruz kalan maddenin 1 kg'lık

miktarında 1 Joule'lük enerji aktaran radyasyon toplamıdır" (Henrikson, 2013).

$$1 \text{ Gy} = 100 \text{ Rad}$$

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$$

$$1 \text{ Rad} = 10^{-2} \text{ Gy}$$

Doz Eşdeğeri (Biyolojik Doz): Her iyonlaştırıcı radyasyonun oluşturduğu biyolojik etki farklıdır. Farklı türdeki radyasyonlar aynı miktarda enerji absorblanması yapsa dahi benzer biyolojik etki oluşturmayabilir. Doz eşdeğeri, radyasyonun ilerlemesi süresinde birim mesafedeki lineer enerji transferine (LET) bağlıdır. LET yükseldikçe iyonlaştırıcı radyasyonun biyolojik etkisi de yükselir. Değişik LET değerinin etkisi Relatif Biyolojik Etkinlik (RBE) olarak adlandırılır. RBE çeşitli türdeki radyasyonun meydana getirdiği biyolojik etkinin de çeşitli boyutlarda olduğunu gösterir.

RBE: Belirli bir biyolojik etkiyi oluşturabilen 250 kV X ışını dozu/Aynı biyolojik etkiyi oluşturabilen herhangi bir radyasyon dozu olarak gösterilir. RBE'ler çoğunlukla tam sayı değillerdir. Bu nedenle tam sayıya dönüştürülmüş kalite faktörü (KF) kullanılmaktadır. Doz eşdeğeri birimi, röntgen equivalent man (Rem)'dir. Rem soğurulmuş doz miktarına ve radyasyonun RBE değerine göre değişir. Rem, 1 Röntgen ışınlama dozuna sahip X ve gama radyasyonun oluşturduğu benzer biyolojik etkiyi oluşturan radyasyon oranıdır. Doz Eşdeğeri (Rem)= Soğurulmuş Doz (Rad)×KF'dir. SI biriminde biyolojik doz birimi Joule/kg'dir. Sievert (Sv) olarak adlandırılmaktadır. "1 Sv, 1Gy X ve gama radyasyonu ile benzer biyolojik etkiyi sahip radyasyon oranı" olarak tanımlanmaktadır. Radyasyon türleri için kalite faktörleri Tablo 2.2'de gösterilmektedir (Arslan, 2017).

$$1 \text{ Sv} = 1 \text{ J/kg},$$

$$1 \text{ Sv} = 100 \text{ Rem},$$

$$1 \text{ Rem} = 10^{-2} \text{ Sv}$$

Tablo 2.2 Radyasyon türleri için kalite faktörleri

Radyasyon Türü	Kalite Faktörü
X ve Gama Işınları	1
Elektronlar ve Beta Parçacıkları	1
Nötronlar enerjileri <10 keV	3
Nötronlar enerjileri >10 keV	10
Alfa Parçacıkları	20

2.6 Monte Carlo Simülasyonu

Monte Carlo (MC) simülasyonu ilk olarak Los Alamos laboratuvarında II. Dünya savaşı döneminde, nükleer silah geliştirme çalışmaları sırasında sistematik olarak geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Stanislaw Ulam, nükleer reaksiyon teorileri hesaplamalarındaki kompleks integrallerin çözümü için MC metodunu önermiştir. Bu sayede John Von Neumann fizyon olaylarında nötronun zincirleme reaksiyonlarının davranışlarını bu metotla açıklamış ardından Nicholas Metropolis 1948 yılında dünyanın ilk dijital bilgisayarı olan Elektronik Sayısal Entegreli Hesaplayıcı'da (ENIAC) ilk gerçek MC hesaplamasını gerçekleştirmiştir. MC simülasyonu deneyleri çok zaman alan ve maliyeti yüksek, pratik olmayan problemlerin çözümü için kullanışlı bir bilimsel araç olmuştur. Bu simülasyonların araştırmacılara deneyleri kolayca tekrarlamak, deney sisteminin düzenini kolayca değiştirmek ve karmaşık sistemleri araştırma avantajı sağlamaktadır. Simülasyonda büyük bilgi işlem kaynağı kullanmak, sistem girdilerini iyi belirlemek ve yazılımı doğru yapmak oluşabilecek hataları ortadan kaldırmak için önemlidir (Harrison, 2011).

MC simülasyonu gerçek bir olayın stokastik modelini oluşturarak, bu model üzerinden örnekleri hazırlama tekniği olarak ifade edilmektedir. Bir madeni parayı havaya attığınızda yazı gelme olasılığını bilmek için yazı turaları binlerce kez atmak olasılığa bağlı olarak bir sonuç hesaplamaktadır. Bununla birlikte, madeni parayı atma işlemini, birçok kez tekrarlamak istatistiksel açıdan gerçeğe yakın ihtimali vermektedir. Rastgeleliği belirleyici bir şekilde kullanma fikri MC yönteminin temelini oluşturmaktadır. XVIII yüzyılda Fransız bilim insanı

Georges Louis LeClerc Comte de Buffon (1707-1788) çeşitli araştırmalarda rastgele yöntemler kullanarak bir deney yapmıştır. “Buffon iğnesi” olarak isimlendirilen deney, bir iğnenin tekrar tekrar çizgili bir zeminin üzerine rastgele fırlatılarak π sayısının tahmin edilmesi üzerine kurulmuştur. LeClerc çizgiler arasındaki mesafeyle aynı uzunluktaki iğnenin, çizgiler ile kesişme olasılığının $2/\pi$ olduğunu kanıtlamıştır. LeClerc’in bu deneyi literatürde MC simülasyonunun ilk örneği olarak yer bulmaktadır. XIX ve XX yüzyılın başlarında, simülasyon, teoriyi doğrulamak, verileri analiz etmek ya da matematiksel istatistiklerde sezgiyi desteklemek için deneysel bir araç olarak giderek daha fazla kullanılmıştır. Tüm bu çalışmalar ufuk açıcı olmakla birlikte, başka türlü anlaşılır olmayan problemleri inceleyen tipik modern MC simülasyonlarıyla aralarında önemli bir fark bulunmaktadır. Bu fark ilk simülasyonlar var olan deterministik problemlerle ilgilenirken modern simülasyonlar ise stokastik süreçlerle ilgilenmektedir (Stigler, 2002). Matematiksel olarak süreçler stokastik ve deterministik model akışlarının bir birleşimidir. Stokastik modeller davranışı önceden bütünüyle kestirilemeyen modeller olup, deterministik modeller davranışı daha önceden tahmin edilebilen modellerdir. Hesaplamalar birbirinden bağımsız ve düzgün dağılımlı, istatistiksel testleri sunan, tekrarlanabilir ve (0,1) aralığında üretilen, rastgele sayılarla yapılmaktadır. Aslında bu sayılar birbirinden bağımsız ve düzgün dağılımlı değildir. Bu yüzden bilgisayar algoritmaları ile oluşturulan bu sayılara sözde rastgele sayılar denilmektedir. Rastgele değişkenler kullanarak parçacık taşınması sürecinde gerçekleşen fiziksel değişkenler ve gerçek değerlerin seçimi yapılır. İki etkiye arasında parçacığın kat ettiği ortalama serbest yol, parçacığın etkiye türü ve etkiye sonrası yayımlanan ikincil olarak oluşan parçacıklar ve fotonların dağılım açıları random olarak simüle edilmektedir (Harrison, 2011).

2.6.1 Medikal Fizikte Monte Carlo Simülasyonu

Monte Carlo simülasyonu; en küçük hacim olan voksel boyutunda yüksek hassasiyet ile çalışan bir simülasyon programıdır. Genellikle, MC tabanlı MCNP, EGS, PENELOPE, FLUKA, GEANT4 gibi simülasyon kodları kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra özel amaçlar için az miktarda GEANT4 bilgisi ile hesaplama imkanı sunan GEANT4 temelli, “GEANT4 Application for Tomographic Emission” (GATE) ile “GEANT4 based Architecture for Medicine Oriented

Simulations” (GAMOS) gibi seçenekleri de bulunmaktadır. Medikal fizik alanında, nükleer tıp uygulamalarında ve radyoterapi tedavilerinde GAMOS kullanımı daha yaygındır. Literatürde, nükleer tıpta tercih edilen radyofarmasötiklerin insan vücudundaki doz dağılımları hakkında yapılan MC simülasyon uygulamalarının arttığı görülmektedir (Perez, 2010).

EGSnrc Monte Carlo simülasyonunda simüle edilen foton etkileşimleri; fotoelektrik olay, Compton saçılması, çift oluşum, koharent (Rayleigh) saçılma, Auger elektronları ve K, L ve M katmanlarından saçılan X ışınlarıdır. Kod iki bölümden oluşmaktadır. Kullanıcının girdiği kullanıcı kodu ve EGSnrc simülasyonu yardımıyla yapılan standart kaynak kodudur. Kaynak kod kısmında radyasyon madde etkileşimleri bulunmaktadır. Kullanıcı kodunda ise elektron veya foton için parametreler girilir ve böylece simülasyonun çalışması süresince gerçekleşen tüm etkileşim verileri gönderilmesi sağlanır. Kullanıcı kodunda ortam geometrisi modellenir, parçacıkların bölgeler arasında geçişi, toplam etkileşimler sonucundaki verilerin toplanması ve istatistiksel analizlerinin yapılması kullanıcı kodunda yapılmaktadır. İlk bölümde simülasyon için kullanılacak olan formüller ve istatistiksel yöntemler yer almaktadır. Bu temel alan değişiklik yapılmasına izin vermemektedir. İkinci bölüm ise kullanıcılara ait bir bölümdür.

MC simülasyon yöntemi ile doz hesaplaması çeşitli simülasyon programları kullanarak yapılmaktadır. Absorbe edilen (D) doz fiziksel bir miktardır ve ışınlanmanın biyolojik etkilerini yansıtmamaktadır. Fakat absorbe edilen dozun belirlenmesi, radyasyonun hem stokastik hem de deterministik etkilerinin doğru değerlendirilebilmesi için ilk adımdır. Dozimetri alanında MC simülasyon çalışmaları önemli bir rol almaktadır. Dozimetri uygulamaları için MCNP, EGSnrc ve PENELOPE gibi birkaç farklı kod mevcuttur ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. 3B absorbe edilen doz ölçümü, nükleer tıptaki hem terapötik hem de tanısal radyofarmasötikler için deterministik ve stokastik biyolojik etkilerin indüklenmesinin risk değerlendirmesi için faydalı olmaktadır (Sarrut et al., 2014).

M. Mendes tek enerjiye sahip radyofarmasötiklerin parçacık transfer kodlarını temel alarak hesaplama yapmış ve bu elde ettikleri sonuçları

kıyaslamışlardır (Mendes et al., 2021). D. J. Simpkin ve T. R. Mackie, beta yayıcı olan ^{32}P , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{105}Rh , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{186}Re ve ^{188}Re radyonüklidlerin doz dağılımlarını EGSnrc MC simülasyon yöntemi ile su içinde hesaplama yapmışlardır (Simpkin, 1990). F. Botta ve arkadaşları, FLUKA MC simülasyonu ile 3-10 MeV enerji skalasında beta yayıcı olan ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re ve ^{188}Re izotopların su ve kemik içindeki doz dağılımlarını hesaplamışlardır (Botta et al., 2011). W.G. Gross ve arkadaşları, enerji aralığı 0,01 ve 10 MeV olan tek enerjiye sahip kaynağın suyun içindeyken gerçekleşen doz dağılımını ACCEPT MC simülasyon paketini kullanarak incelemişlerdir (Cross et al., 1992). E. Mainegra-Hing ve arkadaşları tek enerjiye sahip elektronların meydana getirdikleri doz dağılımlarını EGSnrc simülasyon paketlerini kullanarak hesaplamışlardır (Mainegra-Hing et al., 2005).

Asl ve arkadaşları, rando fantomunun baş kısmını kullanarak 3 boyutlu internal dozimetri için GATE (versiyon 6.1) MC paketini kullanarak ölçüm sonuçlarını değerlendirmiştir. Matris boyutları $319 \times 216 \times 30$ vokselde $0.7871 \times 0.7871 \times 5 \text{ mm}^3$ oluşmuştur. Rando fantom ölçümleri, termoluminesans dozimetreler (TLD-100) kullanılarak yapılmıştır. Çubuk şeklindeki 94 MBq aktiviteye sahip $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kaynağı, insan kafası fantomunun arka bölgesindeki beyin dokusuna konumlandırılmıştır. Simülasyonun sonuçları, kümülatif aktivite başına ölçülen ortalama absorbe edilmiş doz ile karşılaştırılmıştır. GATE ve TLD yöntemleriyle hesaplanan absorbe edilmiş doz değerleri birbirleriyle anlamlı bir korelasyon göstermiştir. GATE Monte Carlo araç setinden elde edilen sonuçlara dayanarak, görüntülemeyen absorbe edilen doz haritası hesaplamasına kadar tam bir dozimetri simülasyon çalışmasının tek bir çerçevede gerçekleştirilebileceği sonucu elde edilmiştir (Asl et al., 2015).

Parach ve arkadaşları, Snyder fantomu kullanılarak GATE'den elde edilen sonuçları yayınlanan MIRD verileriyle karşılaştırmıştır. Bunun için matematiksel Snyder fantomu ayrıştırılmış ve $100 \times 200 \times 360$ vokseli bir dijital fantoma dönüştürülmüştür. Aktivite böbrekler, karaciğer, akciğer, pankreas, dalak ve adrenaller arasında eşit bir şekilde dağılım gösterdiği kabul edilmiştir. GATE (versiyon 4.0) MC kodu dijital fantom üzerinde organlarda, 10, 15, 20, 30, 50, 100, 200, 500 ve 1000 keV'lik monoenerjetik fotonların bıraktığı dozu

hesaplamak için kullanılmıştır. Doz spesifik absorbe edilen fraksiyon (SAF) değerine dönüştürülmüş ve bu enerjilere karşılık gelen yayınlanmış MIRD verileriyle karşılaştırılmıştır. Ortalama olarak, iki veri serisi arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur. Bununla birlikte, GATE verileri, self absorbe doz için ilgili MIRD verilerinden ortalama olarak $\% 6.22 \pm 0.16$ daha düşüktür.

Akciğerde self absorpsiyon, MIRD’de, GATE verilerine göre, 10-20 keV’lik foton enerjileri için oldukça yüksektir. Diğer organlarda çapraz ışınlama gelince, GATE verileri, 50-1000 keV foton enerjileri için, MIRD verilerinden ortalama olarak $\%8.1 \pm 1.5$ daha yüksektir. 0-30 keV foton enerjileri için bağıl fark $\%67 \pm 7.5$ ’dır. GATE ve MIRD verileri arasındaki korelasyon SAF değerlerine ve foton enerjisine bağlı olduğu ortaya çıkmaktadır. SAF değerlerinin küçük olduğu 10–30 keV fotonlar için belirsizlik yüksek ve kesitin etkisi belirgindir. GATE sonuçları ile MIRD verileri arasında bir uyum yoktur. Bununla birlikte, 50-1000 keV fotonlar ile iyi bir uyum gözlenmiştir (Parach et al., 2011).

2.6.2 Monte Carlo Simülasyon Sisteminde Foton Etkileşimleri

Fotoelektrik Olay: Havası alınmış bir ortamda bir metale ışık gönderildiğinde ve eğer gönderilen ışığın frekansı elektronun bağlanma enerjisinden büyük olursa metalden elektronlar saçılır. Bu saçılan elektronlara fotoelektron ve bu durum da fotoelektrik olay olarak tanımlanır. Elektronların transferini hızlandırmak için havası alınmış bu alanda iki elektrot bulunur. Üzerine ışık gelen metal plaka anot fonksiyonu görür ve anot levha elektron yaymaya başlar. Açığa çıkan bazı elektronların enerjileri katoda ulaşacak kadar büyüktür. Açığa çıkan bazı elektronlar az bir potansiyel fark ile toplayıcı elektrota ulaşır ve bunun sonucunda bir akım meydana gelir. Elektromanyetik dalgalardan oluşan ışığın tersi istikametinde gerçekleşen fotoelektrik olay ışığın parçacık özelliğini tespit etmektedir. Işık dalgaları belirli bir enerjiye sahiptir ve metal aracılığıyla absorbe edilen enerjinin bir kısmı elektronların üzerinde çoğalarak kinetik enerjiye dönüşür. Fotoelektrik olayın gerçekleşmesi için ışığın belli bir frekansta olması gerekir. Gelen ışığın metalin yüzeyinden bir elektronu kopartabilmesi için sahip olması gereken en küçük enerji ϕ ’dır. Bu enerjiye koparma enerjisi (ϕ) denir (Knoll, 2010).

Bu sistemde foton kendisini absorbe eden bir atom ile etkileşmeye girer ve kaybolur. Bunun sonucunda Şekil 2.3'te gösterildiği gibi enerjik bir fotoelektron, atomun bağlı kabuklarının birinden atılır. Yeteri kadar enerjiye sahip gama ışınları için fotoelektronun en muhtemel kaynağı atomun K kabuğundaki elektronlarıdır. Etkileşme sonrası açığa çıkan fotoelektronun kinetik enerjisi $\frac{1}{2}mv^2$, fotonun enerjisini alan elektronun atomdan kopmak için harcaması gereken enerji (iş fonksiyonu) W ve gelen fotonun enerjisi $h\nu$ olmak üzere denklem 2.7 ile görülmektedir.

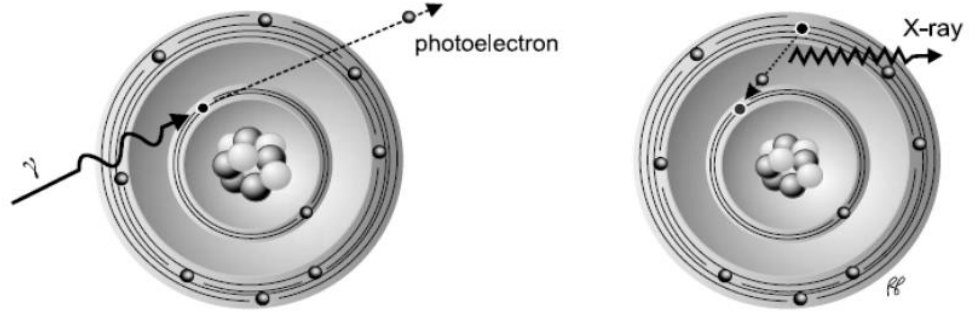
$$\frac{1}{2}mv^2 = h\nu - W \quad (2.7)$$

Enerjisi birkaç yüz keV'in üzerinde olan γ ışınları için fotoelektronlar orjinal fotonun enerjisinin çoğunu taşımaktadırlar. Fotoelektrik süreçleri, düşük enerjili gama veya X ışınları için önde gelen etkileşim çeşidi olmaktadır. Bu süreç aynı zamanda atom numarası (Z) yüksek absorbe eden malzemeler için de önemlidir. Fotoelektrik olay gerçekleşme olasılığı, atom sayısı ile orantılı olarak artmaktadır. Bu nedenle, radyasyondan korunmak için oluşturulan zırhlarda yüksek Z 'ye sahip maddelerin (örneğin kurşun) kullanılması tercih edilmektedir. Elektronun serbest duruma geçebilmesi için olması gereken enerji I_B ve ışının toplam enerjisi $h\nu$ olmak üzere enerji korunumu kanununa göre fotoelektrik olay için 2.8'de verilen bağıntı geçerlidir (Knoll, 2010).

$$E_\gamma = h\nu = I_B + K_e \quad (2.8)$$

Fotoelektrik olayın tesir kesiti yaklaşık olarak 2.9'da tanımlanır;

$$\sigma \approx \frac{Z^5}{(h\nu)^{\frac{7}{2}}} \quad E_\gamma < m_e c^2 \quad \text{için} \quad \sigma \approx \frac{Z^5}{(h\nu)} \quad E_\gamma > m_e c^2 \quad \text{için} \quad (2.9)$$

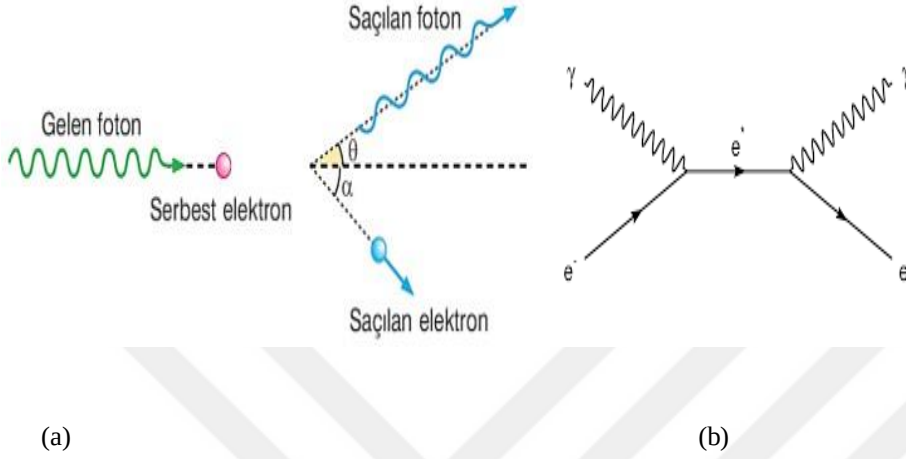


Şekil 2.3 Fotoelektrik olay (Passon, 2019)

Compton Saçılması: Einstein 1919'da yaptığı bir deneyde E enerjiye sahip bir fotonun bir istikamette gittiğini ve E/c yani $h.Y/c$ 'ye denk bir momentuma sahip olduğunu buldu. Arthur Holly Compton ise X ışını açığa çıkmasını, momentum ve enerji korunum hükümlerine göre olduğunu gösterdi. Compton, deneyin de grafit elektronlara X ışını çarptırarak, foton ve elektronun çarpışması sonucu fotonun (ışığın) saçılması olayına compton saçılması olarak tanımlamıştır. Foton durgun bir elektrona çarpar ve bunun sonucunda elektron ve foton baştaki hallerinden farklı bir duruma saçılarak başka yollarda hareket ederler. Enerji korunumu kanununa göre çarpışmadan evvelki foton ve elektronun toplam enerjileri çarpışmadan sonraki foton ve elektronun toplam enerjilerine denktir. Momentum enerjinin aksi bir yönde vektörel bir büyüklüktür ve çarpışma sonrasında birbirine dikey yönde korunmaktadır (Knoll, 2010).

Compton saçılması, foton ile fotonu soğuran (absorbe) malzemedeki bir elektronun etkileşim sürecini temsil etmektedir. Bu saçılma çoğunlukla radyoizotop kaynakları tarafından üretilen gama ışını enerjileri için tipik etkileşim mekanizmasını oluşturmaktadır. Compton saçılması mekanizması, gelen gama ışını doğrultusundan θ açısı ile sapmaktadır. Bu foton, enerjisinin bir kısmını elektrona aktarır ve bu da saçılan elektron olarak bilinmektedir. Tüm açılarda saçılma mümkün olduğundan, saçılan elektronun enerjisi, sıfırdan gama ışını enerjisinin büyük bir parçasına kadar değer alabilmektedir. Oluşan etkileşimler için enerji ve momentumun korunumu denklemleri yazılarak, saçılma açısı ve enerji aktarımı hesaplanabilmektedir. Compton saçılması diyagramı Şekil 2.4'te verilmiştir (Knoll, 2010). Gelen ışının enerjisi $h\nu$, saçılan ışının enerjisi $h\nu'$ ve elektron durgun kütle enerji miktarı mc^2 (0.511 MeV) olmak üzere compton saçılma denklemi, denklem 2.10'da verilmektedir.

Eğer gelen ışının toplam enerjisi elektron bağlanma enerjisi miktarından çok ise, bağlanma enerjisi dikkate alınmadan serbest elektron varsayılır. Gelen fotonun enerjisi elektronun bağlanma enerjisinden yüksek değilse compton saçılması gerçekleşemez.



Şekil 2.4 (a) Compton saçılması diyagramı, (b) Compton saçılması Feynman diyagramı (Passon, 2019)

Serbest elektron ile $h\nu$ enerjili, $\frac{h\nu}{c}$ momentuma sahip bir ışın çarpıştığında, ışın θ açısı ile saçılır (Şekil 2.8). θ açısı elektrona transfer olan enerji oranına göre değişir. Compton olayını korunum kanunları ile değerlendirdiğimizde, saçılan ışın ve meydana gelen elektron enerjisi için 2.10'daki bağıntılar verilmiştir (Knoll, 2010).

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \gamma(1 - \cos \theta)} \quad \text{burada } \gamma \equiv h\nu / m_e c^2 \quad (2.10)$$

$$K_e = h\nu - h\nu' = h\nu \frac{\gamma(1 - \cos \theta)}{1 + \gamma(1 - \cos \theta)}$$

Compton saçılması için tesir kesiti takriben $\sigma \approx \frac{Z}{h\nu}$ ile verilir. Fotonun enerjisi 0.1- 10 MeV olduğu skalada compton saçılması gerçekleşme olasılığı yüksektir.

$$h\nu' = h\nu / (1 + (h\nu / mc^2) * (1 - \cos \theta)) \quad (2.11)$$

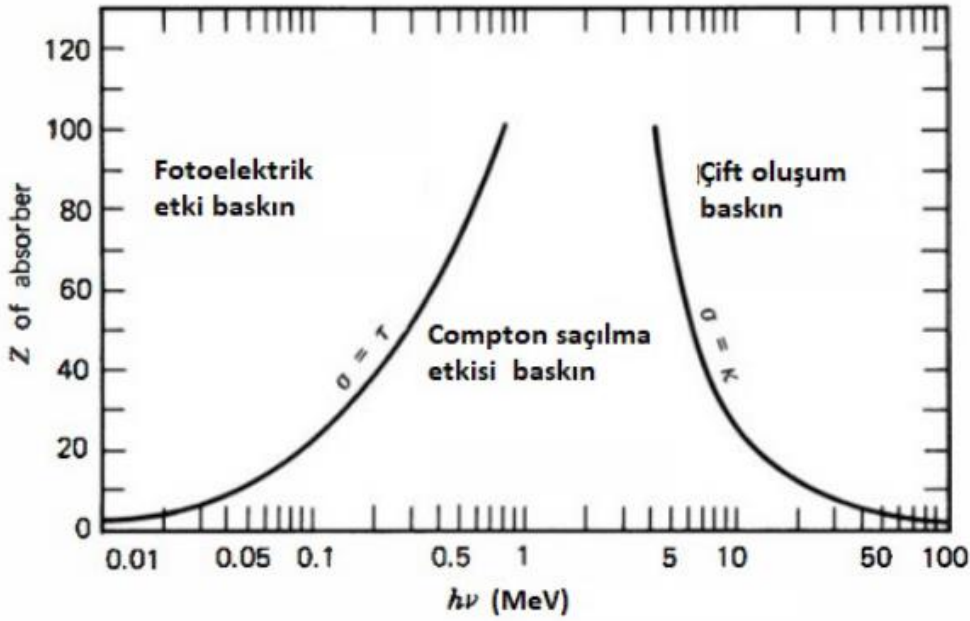
Küçük θ saçılma açıları için elektrona çok az enerji aktarılmaktadır. Gelen foton enerjisinin bir kısmı $\theta = \pi$ yaklaştığında bile saçılan foton tarafından korunmaktadır. Compton saçılması fotonun enerjisi 0.1 MeV ve 10 MeV aralığında ise gerçekleşmektedir. Her soğurulan atom başına compton saçılma olasılığı, saçılma hedefinde bulunan elektronların sayısına bağlıdır. Bu sebeple Z ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Compton saçılması diferansiyel tesir kesit, kuantum elektrodinamiği kullanılarak yapılan ilk hesaplamadır ve Klein-Nishina formülü olarak adlandırılmaktadır. Denklem 2.12'de Klein-Nishina formülünde, Compton Saçılması tesir kesiti $d\sigma/d\Omega$, elektronun klasik yarıçapı r_e ve $\gamma = h\nu/m_e c^2$ olarak verilmiştir.

$$d\sigma/d\Omega = r_e^2/2 * 1/[1 + \gamma(1 - \cos\theta)]^2 (1 + \cos^2\theta + \gamma^2(1 - \cos\theta)^2 / 1 + \gamma(1 - \cos\theta)) \quad (2.12)$$

Çift Oluşum: Bir foton ile bir elektronun çarpışması sonucunda enerjisinin tamamını bir elektrona verirse fotoelektrik olay, sadece küçük bir miktarını verirse compton saçılması olayları gerçekleşebilir. Yeterli bir enerjiye sahip bir elektronun bir pozitrona dönüşebilme ihtimali de vardır. Pozitron (+) yüklü bir elektron olarak tanımlanır ve elektronun $E = mc^2$ durgun enerjisi 0.511 MeV'dir. Bu nedenle $0.511 * 2 = 1.022$ MeV'lik bir enerjiden daha düşük fotonlar çift oluşum olayını gerçekleştiremezler (Evans, 1955).

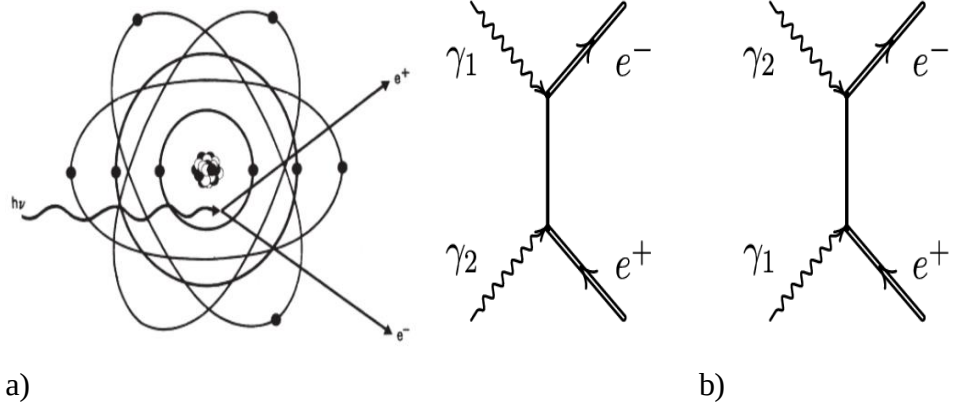
Çift oluşum mekanizmasında gelen gama ışınının enerjisi elektron (e^-) ve pozitron (e^+) çiftine dönüşmektedir. Momentumun korunumuna göre çift oluşum yalnızca üçüncü bir cismin (bir çekirdek) varlığında ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca bu etkileşme sonucu (e^-) ve (e^+) çifti oluşturabilmesi için gama ışını en az 1.022 MeV enerjiye sahip olmalıdır. Bu sebeple çift oluşum etkileşim olasılığı genellikle yüksek enerjili gama ışınları ile sınırlı olmaktadır. Gelen gama ışını çift oluşum etkileşmesinden sonra 1.022 MeV'den fazla olan tüm enerjisi e^- ve e^+ çiftine kinetik enerji olarak aktarılmaktadır. Oluşan e^+ , absorbe edilen ortamda yavaşlar ve yok olur. Buna karşılık iki tane foton (annihilate) ortaya çıkar. Bu fotonlar etkileşmenin ikincil ürünü olarak üretilmektedir. Fotonun madde ile etkileşme mekanizmalarının enerjiye ve Z'ye bağlı değişim grafiği Şekil 2.5'de

gösterilmektedir (Evans, 1955). Bir fotonun birim uzunluk başına yok olma olasılığı μ , toplam lineer inceltme katsayısı şeklinde ifade edilmektedir ve τ fotoelektrik soğurma, σ compton saçılması, κ çift oluşum olasılıklarının toplamına eşittir. Grafikteki ilk eğri, fotoelektrik olay ve compton saçılmasının gerçekleşme olasılığının eşit olduğu ($\tau = \sigma$) enerji ve Z değerlerini vermektedir. Diğer eğri, compton saçılması ve çift oluşumun gerçekleşme olasılığının eşit olduğu ($\sigma = \kappa$) enerji ve Z değerlerini vermektedir. Fotonun enerji durumuna göre üç etkileşimin hakim olduğu alanlar görülmektedir (Evans, 1955).



Şekil 2.5 Fotonun enerji ve atom numarasına bağlı etkileşme grafiği (Evans, 1955)

Eğer foton yeteri kadar enerjiye sahip ise içinden geçtiği madde tarafından absorbe edilir. Gerçekte çift oluşum olayı bir fotonun pozitron-elektron şekline dönüşmesi olayıdır. Pozitronun kütlesi ile elektronun kütlesi birbirine eşit olduğu için pozitron-elektron oluşumu olması için gerekli enerji $h\nu \approx 2m_e c^2 = 1.02 \text{ MeV}$ 'dir.

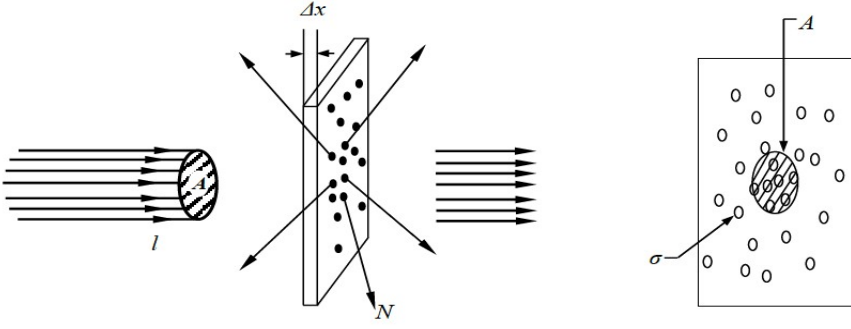


Şekil 2.6 a) Çift oluşum

b) Çift oluşum Feynman diyagramı (Kaiser, 2005)

Çift oluşumun tesir kesiti Z^2 'ye göre değişkenlik gösterir ve Z ortamın atom numarasını temsil etmektedir. Çift oluşum eşikten bir anda yükselir ve fotonun sahip olduğu enerjisinin 10 MeV'den büyük olduğu koşullarda görülme olasılığı daha yüksektir. Çok yüksek enerjiye sahip fotonlarda, pozitron-elektron çiftinin tesir kesiti alanı azalır. Açığa çıkan pozitronlar yol alırken iyonlaşma ve radyasyon yayarak enerjilerini yitirirler (Şekil 2.6).

Tesir Kesiti: Nükleer bir reaksiyonun oluşma olasılığının göstergesidir. Diğer bir ifadeyle reaksiyonun oluşma olasılığının sayısal olarak açıklamasıdır. Şekil 2.7'de verildiği üzere A kesit alanında I zamanda oluşan bir ışın grubunun çarptığı varsayılırsa; böylece I zamanda N ile gösterilen ürünler açığa çıkar ve hedefteki çekirdekler, gelen ışına dik olacak şekilde sigma (σ) alanı ile ilişkilendirilir. Sonuç olarak, mermi şeklindeki parçacık σ alanının içine çarparsa bir nükleer reaksiyon gerçekleşir. Hayali bir alan olarak belirlenen sigma alanı tesir kesiti olarak adlandırılır (Arya,1999).



Şekil 2.7 Mermi ve hedef malzemenin etkileşimi (Arya,1999)

Eğer gelen parçacık σ alanında hiçbir yere çarpmazsa nükleer reaksiyon gerçekleşmez. N/I oranı reaksiyon olasılığının bir ifadesidir. N/I parametresi, Δx kalınlığıyla beraber; σ değeri sadece tek çekirdekle ilintilidir. N/I ile gösterilen reaksiyon olasılığı Şekil 2.7’de A kesiti içinde bulunan çekirdeklerin tümünün tesir kesitine denktir. Hedef malzemenin birim hacimdeki toplam atom sayısı $nA\Delta x$ ’dir. Bunun sonucunda, hedef çekirdek ile tesir kesiti arasındaki bağıntısı;

$$N/I = nA\Delta x\sigma / A \quad (2.13)$$

ile gösterilebilir. Bu bağıntı ile hem hafif reaksiyon ürünü N ’i hem de tesir kesiti hesaplanabilir. Eşitlik 2.13’den tesir kesiti;

$$\sigma = N/(I/A) nA\Delta x \quad (2.14)$$

şeklinde de verilir. Bu birim zamanda parçacıkların akısını ve hedefteki çekirdeğe düşen ürün parçacıkların miktarını gösterir. Birimi m^2 veya barn’dır ($1 \text{ barn} = 10^{-28} m^2$). Parçacık akısı ise,

$$I/A = n_a v_a \quad (2.15)$$

şeklinde yazılabilir. Ayrıca reaksiyon ürünü olan N ’yi bulmak için 2.16 ifadesi kullanılabilir.

$$N = n\sigma\Delta x I \quad (2.16)$$

Hedefteki malzemenin t kalınlığı cinsinden integrali alınarak;

$$I_t = I_0 e^{-n\sigma t} \quad (2.17)$$

ifadesi elde edilir. Bu eşitlikteki I_t/I_0 hedefteki malzemenin geçirgenliğini ifade eder. Aynı zamanda $n\sigma$ niceliği azaltma katsayısını ifade eder. Mermi parçacığının ve hedef malzeme etkileşmesi sonucunda, birim zamanda N_1 , N_2 , N_3 gibi hafif reaksiyon ürünlerini oluşabilir. Bu ürünlerin oluşabilmesi için çeşitli reaksiyonlar gerçekleşebilir. Toplam tesir kesiti 2.18 eşitliği ile gösterilmiştir.

$$\sum_{top} = N_1 + N_2 + N_3 / (I/A) n A \Delta x \quad (2.18)$$

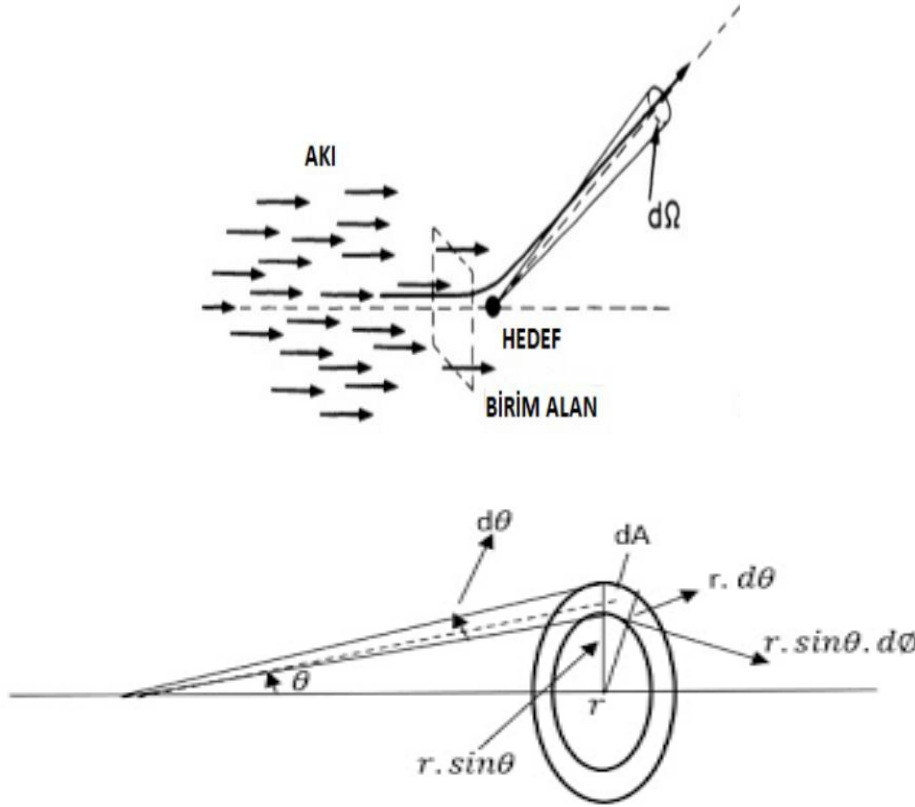
Bu eşitlik i sayıdaki parçacığın kısmi tesir kesitini yazmak için kullanılmaktadır.

$$\sigma_i = N_i / (I/A) n A \Delta x \sigma \quad (2.19)$$

Böylece toplam tesir kesiti, (2.20) biçiminde yazılır.

$$\sigma_{top} = \sum \sigma_i \quad (2.20)$$

Tesir kesiti, gelen parçacık veya parçacık demeti ile hedef arasındaki etkileşme olasılığının ölçüsüdür ve parçacıkların temel etkileşme formu biliniyor ise hesaplanabilmektedir. Her özel etkileşme için tesir kesiti tanımlanabilir. Şekil 2.8’de gösterildiği gibi, hedef üzerine gelen parçacık akısı hedeften çok daha büyük ise ve parçacıkların uzay zamanda düzgün dağılım gösterdiği kabul edilen sistemler için tesir kesiti tanımlanmıştır. Birim zamanda birim alana düşen parçacık sayısı F , olay parçacık akısı olarak tanımlanmaktadır. Birim zamanda saçılan parçacık sayısı N_s , birim zamanda katı açılı başına saçılan parçacık sayısı $dN_s = dW$ olarak verilmektedir. Buna bağlı olarak diferansiyel tesir kesiti denklem 2.21’de verilmektedir.



Şekil 2.8 Saçılma tesir kesiti (Yücel, 2019)

$$d\sigma/d\Omega(E; \Omega) = 1/F \cdot dN_s / d\Omega \quad (2.21)$$

Genel olarak, $d\sigma/d\Omega$ değeri parçacıkların açısına ve saçılan parçacıkların sahip olduğu enerjiye göre değişkenlik göstermektedir. Bir E enerji değeri için $d\sigma/d\Omega$ ifadesin de tüm katı açı değerleri için integral alınarak bir saçılma için toplam tesir kesiti değeri denklem 2.22 ile hesaplanabilir. Tesir kesitinin birimi barn'dır ve alan boyutunda bir büyüklüktür.

$$\sigma(E) = \int d\sigma \cdot d\sigma/d\Omega \quad (2.22)$$

Gerçekte hedef, birden fazla saçılma merkezine sahip bir plakadır ve hedef alanda ortalama kaç tane etkileşim olayı gerçekleştiği bilinmesi önemli bir kısımdır. Saçılma merkezlerinin birbirini perdelememesi için hedefteki malzemenin çok ince olması gerekir ve merkezlerin düzgün dağılım gösterdiği düşünülmelidir. Hedefteki saçılma merkezinin yoğunluğu N olmak üzere, hedefin kalınlığı dx ise birim dikey alan başına ışının karşılaştığı saçılma merkezi sayısı Ndx ile ifade edilir. Eğer gelen ışın demeti hedefin alanından daha geniş ise A

hedefin toplam dikey alanı ise etkileşmeye giren parçacık sayısı FA ile ifade edilmektedir. Bu sonuca göre birim zamandan katı aç başına saçılan parçacık sayısı denklem 2.23 ile gösterilmektedir.

$$N_s(\vec{r}) = FANdx \, d\phi/d\vec{r} \quad (2.23)$$

Benzer şekilde tüm katı açlar için toplam saçılan parçacık sayısı denklem 2.24'te verilmiştir.

$$N_{\text{toplaml}} = FANdx \phi \quad (2.24)$$

Fakat gelen ışın demeti hedef alanından daha küçük ise yalnızca ışının kapladığı A alanı bilmemize ihtiyacımız vardır. Birim zamana düşen olay parçacık sayısını (denklem 2.24) FA ifadesine bölünürse, tek bir parçacığın dx kalınlığındaki saçılma olasılığı elde edilebilir. Bu ifade denklem 2.25'te verilmiştir (Leo, 1987).

$$dx = Ndx \phi \quad (2.25)$$

2.7 ⁶⁸Ga-PSMA Görüntülemede İnternal Dozimetri

İnternal dozimetri, insanlardaki iç ışınlanma miktarını hesaplama amaçlı oluşturulmuş matematiksel işlemlerdir. Bu hesaplamalar vücut içerisine oral veya intravenöz yolla verilen radyoaktif maddelerin hastalarda oluşturduğu dozların hesabını içermektedir. Bu yaklaşım, radyofarmasötiklerin doku veya organ içindeki biyodağılımı tespit edilerek hasta bireyin ne kadar oranda radyasyon dozuna maruz kaldığı, sağlıklı doku veya organların zarar görüp görmediği ile ilgili bilgi sunan oldukça önemli bir yöntemdir. Bu yaklaşımla radyasyon doz miktarı tespiti yapılabilmesi için, insan vücudu ve biyokinetik modellerin iyi bilinmesi, biyolojik örneklerin alınması, bu örneklerde radyonüklid ve aktivitenin belirlenmesinden sonra uygun yazılım programı seçilerek vücuttaki doz dağılımı organ bazında hesaplanabilir. Vücut içinde absorbe edilmiş radyasyon dozlarının hesaplanmasında internal dozimetri uygulamaları klasik yöntem, medikal internal radyasyon dozimetri (MIRD) formülü ve MC hesaplamaları şeklinde tarihsel olarak sıralanmaktadır (Uçmak et al., 2020).

2.7.1 Klasik Yöntem

D_β beta radyasyonunun rad biriminden dozu, C radyonüklid miktarı, E_β beta ortalama enerjisi olmak üzere ve T_e gün mertebesinde efektif yarılanma süresi olmak üzere β radyasyonuna bağlı olarak alınan doz Marinelli formülüne göre denklem 2.26'da hesaplanabilmektedir.

$$D_\beta = 73.8 * C * E_\beta * T_e \quad 2.26$$

Klasik yöntem, sadece radyoaktif kaynağın yayınladığı radyasyon türünü referans almakta ve genel bir bakış açısıyla yaklaştığı için oldukça kaba sonuçlar sunmaktadır. Bu açıdan bilimsel olarak limitli kalır (Maxon, 1992).

2.7.2 Medikal İnternal Radyasyon Dozimetrisi (MIRD)

MIRD metodu, herhangi bir kaynak organdaki radyoaktif bozunma başına, hedef organ tarafından absorbe edilen radyasyonun enerjisini hesaplamak için kullanılmaktadır. Hedef organ tarafından absorbe edilen enerjinin hesaplanabilmesi için kullanılan 2.27 formülünde, kullanılan radyonüklidin yayınladığı tüm radyasyonun enerjisi, tüm organlarda tutulan kümülatif aktivite ve hedef organın kütle miktarı bilinmelidir. Radyonüklidler kararlı hale geçmek için çeşitli bozunum türlerinde ve çeşitli enerji aralıklarında bozunum yaparlar. Her bozunum sonucunda çekirdekten çeşitli bozunum cinslerinde enerji transferi gerçekleşir. Radyonüklid tarafından salınan enerjinin ne kadarının hedef organ aracılığıyla soğurulduğu bilinmesi önemlidir. ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntüleme işlemine MIRD dozimetrisi açısından bakıldığında, intravenöz yol ile verilen ^{68}Ga -PSMA'nın özellikle karaciğer, dalak ve böbrekler gibi organlarda biyodağılım gösterdiği bilinmektedir (Uçmak et al., 2020).

MIRD hesaplama yönteminde kullanılan formül;

$$D = k A \sum_i n_i E_i \phi_i / m \quad (2.27)$$

D: Hedef organ tarafından soğurulan doz (Rad veya Gy)

$\tilde{A}$: Kaynak organın sahip olduğu total aktivite ($\mu\text{Ci/h}$ veya MBq/s)

n : Nükleer bozunma başına E enerjide açığa çıkan radyasyon

E : Radyonüklidden açığa çıkan radyasyon başına enerji (MeV)

ϕ : Kaynak organdan açığa çıkan radyasyonun hedef organda soğurulma oranı

m : Hedef organın kütlesi (kg)

k : Orantı sabiti

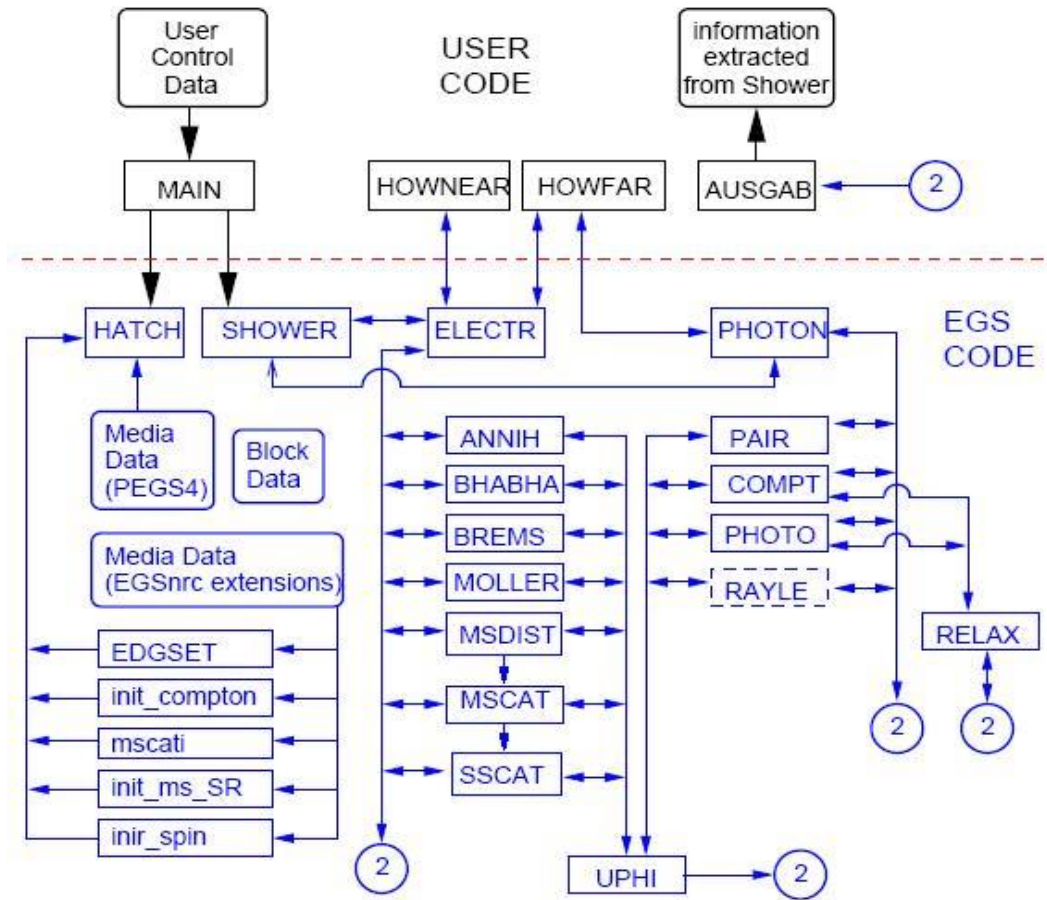
MIRD yöntemi ile yapılan internal doz hesaplamalarında standardize edilmiş insan vücudunu taklit eden biyokinetik modeller (fantomlar) kullanılmaktadır. Bu formülde yer alan karaciğer gibi yumuşak doku kütleleri hesaplamak için doku yoğunluğu olarak 1.04 g/cm^3 kullanılmaktadır. Akciğerin kütlesi olarakta MIRD model fantom çalışmaları sonucu 1000 g olarak kabul edilmektedir (Sigmund, 2006).

MIRD ile doz tahminlerinde radyofarmasötikğin düzgün bir dağılım gösterdiği varsayımına dayanıldığı için MIRD yaklaşımı birincil seviyede bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Bu sınırlamaya rağmen MIRD metodu çoğu zaman doğru ve tutarlı doz tahminleri vermektedir.

2.7.3 EGSnrc Kod Sistemi

Fotonların ve elektronların transferi sürecinde Monte Carlo simülasyonunu çalıştıran kod sistemlerinden birisi olan EGS kod sistemi (Electron Gamma Shower) bir bilgisayar programıdır. EGS kod paketinde geliştirilmiş bazı temel programlar kullanıcının istediği geometriyi oluşturmaya ve temeldeki EGS kodlarına müdahale etmeden olağan basamakları değiştirmesine imkan sağlamaktadır. Program temel iki bölümden oluşmaktadır. Bunlar EGS temel kod kısmı ve sadece kullanıcı aracılığıyla yazılabilen kullanıcı kısmıdır (Şekil 2.9). EGS temel kod sistemi sadece kullanıcı aracılığıyla yazılan kodlar ile faaliyete

geçer. Monte Carlo genellikle doz hesaplamaları içeren fiziksel simülasyonlarda tercih edilmektedir. EGS kod sisteminde standart kullanıcılar bir değişiklik yapmak ya da tasarım yapmak zorunda değildir. Bu kısmı program geliştiriciler planlar ve yaparlar. Kullanıcı kodu çoğunlukla planlanan işe göre önemli ölçüde yeniden planlanabilir. Program bir alandaki yalnız bir foton için doz hesaplar. Programdaki foton miktarı arttırıldıkça doz hesaplamadaki standart sapma düşecektir. Gerçek doz değerini bulmak için kaynağın aktivite değeri bu doz ile çarpılır (Kawrakow et al., 2003).



Şekil 2.9 EGSnrc programının çalışma şeması (Camgöz, 2008)

EGS, kod sisteminin son versiyonudur. EGSnrc (Electron Gamma Shower National Research Council Canada) önceki versiyonlarından bambaşka yenilikler sunmaktadır. EGSnrc simülasyonu, çift oluşum, compton saçılması, Rayleigh saçılması, fotoelektrik olay, atomik reaksiyon sonucunda oluşan atomun K, L ve M katmanlarından saçılan flüoresans elektronların etkileşimlerini fotonlar için simüle edilebilmektedir. EGSnrc Monte Carlo kodunda fotonların eylemleri bir

karışım ortamı için de simüle edilebilmektedir. Fotonlar ve yüklü parçacıklar için EGSnrc Monte Carlo simülasyonunda, rastgele adımlar kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Simülasyondaki fotonların sahip oldukları enerjileri 1 keV-1 GeV aralığında olabilmektedir. Bu enerji aralığındaki fotonlar program tarafından simüle edebilmektedir. EGSnrc kodu mevcutta olan PEGS4 bilgi hazırlama programına ait verileri ve farklı etkileşim çeşitleri için geçerli olan tesir kesit ölçütlerini kullanır. PEGS4, 12 temel programı olan ve 85 farklı fonksiyonu barındıran bir bilgi işleme programıdır. EGSnrc temel bir kullanıcı ara yüzüne sahip ve aynı zamanda alt program paketleri olan bir programdır. Temel ara yüz dolayısıyla temel kullanıcılar paketin içindeki karmaşık programları bilmeden kod sistemini kolayca ve rahatça kullanabilmektedirler (Kawrakow et al., 2003).

Çoklu geometri yöntemi, modellenen geometrinin ve hepsi farklı uzaylarda yer alan birden çok grup çalıştırmak olarak tanımlanabilir. Transfer edilecek parçacığın hepsi uzayda aynı zamanda birer konumda olduğu kabul edilir. Böylelikle parçacıklar her uzayda birbirinden farklı olarak ve aynı zamanlı taşınabilirler. Çoklu geometri yönteminde ortaya çıkan ilk sorun, benzer uzay bölgesinde her biri değişik bir gruba mensup birden çok alanın denk gelmesidir. Kullanıcı her alan için değişik bir özellik (örneğin bölgenin materyali) tanımlamış olabilir. Aynı zamanda kullanıcı, bu özelliklerden yalnızca birini parçacık taşınımı hesaplamalarında kullanabilmektedir. Bu problemin üstesinden gelebilmek için, her bölge için bir ayrıcalık numarası vererek hangi alana ait değişkenlerin parçacık taşınımı hesaplamalarında kullanılabileceğini belirleyebilir. Parçacığın yer aldığı alanı kapsayan alanlar içerisinde ayrıcalıklar sıralandığında değeri en büyük olan alana ait değişkenler parçacık taşınımında kullanılır. Böylelikle parçacık yalnızca en yüksek ayrıcalıklı alan üstünden aktarılmış olur. En büyük ayrıcalıklı alanı başka alanlardan ayırt edebilmek için en büyük öncelikli alanı "gerçek" parçacığın yer aldığı kısmı kapsayan diğer alanlar ise "sanal" olarak adlandırılmaktadır. Diğer sorun, parçacığın yolu süresince adım hesaplamaları sırasında açığa çıkar. Çoklu geometri yöntemi parçacığın her bir grupta aynı zamanda transferini zorunlu kılar. Bunu sağlamak için ise parçacığın yolu üstündeki bir adımı, her bir grup içerisinde kendisine en yakın parçacığın yüzeyine olan uzaklığından daha az veya ona denk olması gerekir. Adım boyunun doğru karşılığını bulabilmek için kullanıcı bu uzaklığı ilk her bir grup için parçacığın yolu üzerinde kendisine en

yakın parçacığın yüzeyine göre mesafesini tek tek bulmalı ve bu uzaklıklardan en küçüğünü gerçek adım boyu belirlemelidir (Mainegra, 2001).

2.7.4 IDAC-Dose (Internal Dose Assessed by Computer-Dose) Yazılımı

IDAC-Dose bilgisayar aracılığıyla tespit edilen içsel doz yazılım programıdır. Nükleer tıpta görüntüleme uygulanan hastalarda doz katsayılarını listelemek maksadıyla Uluslararası Radyoloji Korunma Komisyonu 39 (ICRP 39) raporundan faydaniılmaktadır. Benzer programlar başka gruplar tarafınca da geliştirilmiştir (Stabin et al., 2005). Tanı amaçlı yapılan nükleer tıp uygulamalarında hastaların maruz kaldığı radyasyon dozu miktarları hakkında ICRP görev grubu, IDAC-Dose1.0 yazılımı ile klinikte aktif olarak kullanılan çeşitli radyofarmasötiklerin hastalarda ki soğurulan doz miktarları ile ilgili çeşitli yayınlar mevcuttur (ICRP, 2008).

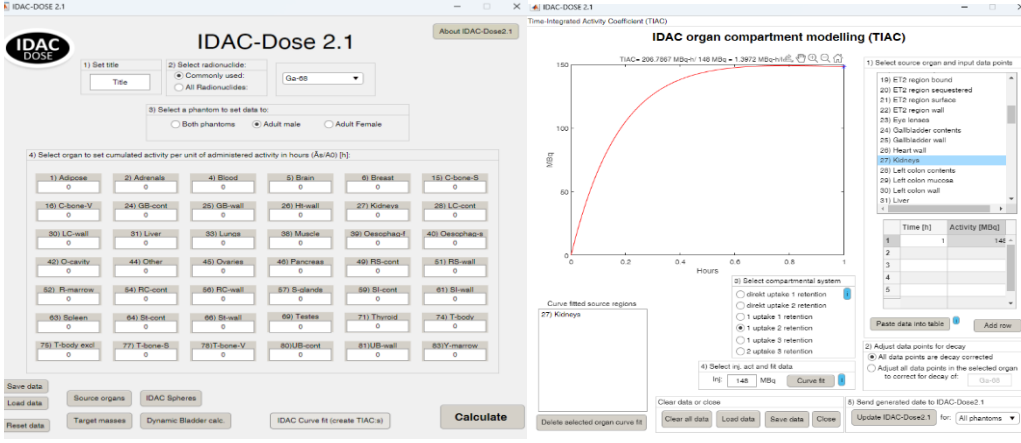
Doz ve risk hesaplamaları (DCAL), meslek sebebiyle ışımaya maruz kalan ve toplumda ki normal bireylerin maruz kaldığı dozları belirlemek için, doz çalışmaları ICRP tarafından yapılmaktadır (ICRP, 2008). Bu uygulamaların olduğu zamanlarda, DCAL ve IDAC-Dose1.0 ile hesaplanan soğurulan doz miktarları, Cristy ve Eckerman (Cristy et al., 1987) tarafından modellenen anatomik fantomlara ve “Referans Adam” için ICRP 23'te sunulan bilgilere dayanmaktadır. Modellenen fantomlar lineer ve kuadratik denklemler ile tanımlanarak 24 kritik organı kapsayan bir yazılım programıdır (Andersson et al., 2017).

Radyasyondan kaynaklanan stokastik etkileri azaltmak için üretilen kılavuzlar efektif dozu dozimetrik bir nicelik olarak tanımlamaktadır (ICRP 2009). Monoenerjetik fotonlar, elektronlar, alfa parçacıkları ve radyonüklidlerin spesifik nötronları için de SAF değerleri ICRP 133'de verilmiştir (ICRP 2016). Güncellenen bozunum bilgileri ICRP 107'de verilmiştir (ICRP 2008). Daha gerçekçi SAF değerleri temel alınarak hesaplanan absorbe edilen doz miktarları daha ayrıntılı olarak belirlenebilir. Böylece radyofarmasötik verilen hastalar için daha doğru soğurulan doz miktarı tahminlerin yapılması imkanını sunmaktadır. ICRP, absorbe edilen doz miktarlarını daha iyi hesaplamak için yetişkin voksel

fantomlarını daha önce yayınlanmış SAF değerlerini temel alarak IDAC-Dose 2.0'i güncellenmiştir. Güncellenen yeni versiyonu olan IDAC-Dose 2.1, ICRP tarafından sunulan SAF değerlerini temel alarak mesleki ve kamusal alanda maruziyete kalan kişiler için içsel doz miktarını değerlendirmek için kullanılan yeni versiyonudur. Bu güncellenmiş yeni yazılım da ICRP 107'de verilen 1252 radyonüklid için efektif doz ve absorbe doz hesaplamalarını yapmak mümkündür. Bu sayede, kullanıcılar farklı programlarda bulunan biyokinetik verileri temel alarak soğurulan doz hesaplamalarını yapabilmektedirler (ICRP 2015, 2016) (Abuqbeith, 2019).

Yazılım da absorbe doz miktarının hesaplanabilmesi için girilen veriler, uygulanan aktivite miktarına bölünerek, belli bir kaynak bölgesindeki (k) toplam parçalanma sayısını yani kümülatif aktiviteyi verir. IDAC-Dose2.1, ICRP 133'te yayımlanan ve 47 ayrı hedef bölgede olan absorbe dozları ve efektif dozları belirlemek için iki değişik doku ağırlığı faktörünü kullanmaktadır. Sonuçlar, verilen aktivite miktarı başına soğurulan doz (mGy/MBq) veya uygulanan aktivite miktarı başına efektif doz (mSv/MBq) olarak ifade edilmektedir (Goorley et al., 2012).

Dozimetrik hesaplamalar için ICRP 107, radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri, 97 elementin bozunma zincirleri ve 1252 radyonüklidin nükleer dönüşümlerinde yayımlanan radyasyonların enerjileri hakkında bilgi sunar (ICRP, 2008). IDAC-Dose2.1, tüm radyonüklidlerin nükleer bozunma bilgilerini içerir. Bu sayede, fotonlar için soğurulan doz miktarları belirlenebilmektedir. IDAC-Dose2.1, absorbe doz miktarını tüm bölgelere göre hesaplamaktadır (Siegel et al., 1994). Programın ara yüzü Şekil 2.10'da gösterilmiştir.



Şekil 2.10 IDAC Dose program ara yüzü (Andersson et.al., 2017)

2.8 Görüntüleme Radyofarmasötikleri

Radyofarmasötikler nükleer tıp laboratuvarlarında hastalıkların teşhis ve tedavi işlemlerinde kullanılan ve aynı zamanda radyoaktif izotop barındıran ilaçlara radyofarmasötik denir. Farmakolojik olarak bir etkisi olmayan radyofarmasötiklerin % 95'i tanı amaçlı kullanılmakta iken sadece % 5'i tedavi amacıyla kullanılır. Tedavi özelliği ışınma yoluyla gerçekleşir. Radyofarmasötikler genellikle intravenöz (i.v.) enjeksiyon yol ile yapıldıklarından, yapılan radyofarmasötiğin steril ve apirojen olması ve üretim sürecinde tüm kalite kontrol testlerinden geçmiş olması gerekir.

Radyofarmasötiklerin iki kısmı vardır. Bunlar radyoizotop ve farmasötik kısımlardır. Farmasötik kısmın görevi hedef organ için bir ligand görevi görür. Radyoizotop kısmı ise hedef organdan ışımlar (radyasyon) yaparak hedef organın görüntülenmesi imkanı sunar. Hedeflenen dokuya bağlanacak olan farmasötiğin radyonüklide kimyasal olarak bağlanması sonucu radyofarmasötik açığa çıkmış olur. Bu işleme radyoişaretleme denir (Wright et all, 1995).

Tanı amacıyla kullanılan radyofarmasötikler; moleküler stabilite, maliyet, üretim kolaylığı, fotonun enerji (100-250 keV arası olmalı), saf gama ışını yayma veya pozitron yayınlıyıcı olma, yarı ömrü, hedeflenen bölgede tutulum ve parenteral kullanım açısından uygun olmaları gerekir (Barinka, 2012).

2.8.1 ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT Görüntüleme

Günümüzde prostat kanseri (PK) görüntülemesinde prostat spesifik membran ajanı ⁶⁸Ga ile işaretli (⁶⁸Ga-PSMA) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntüleme tekniği her geçen gün yaygınlaşmaktadır. Türkiye’de de son yıllarda erkeklerde PK görülme sıklığı, Türkiye kanser istatistiklerine göre, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (Ministry of Health, Public Health, 2018). PK’de 5 yıl içinde hayatta kalma oranı lokalize hastalıkta yaklaşık olarak %100’ler civarında iken, metastaz gerçekleşmiş hastalar da %31’lere düşmektedir (Siegel et al., 2015). Prostat malignitelerinin önemli bir kısmı (> %95) prostat epiteline yerleşen ve gelişen PK’dır (Bostwick, 1989). PSMA normal kişilerde düşük seviyede tutulum olurken, prostat kanseri olan kişilerde daha yoğun olduğu görülmektedir (Heston, 1997).

Tümör hakkında bilinmezler daha da anlaşıldıkça yeni tanı ve tedavi modelleri de gelişmiştir. Tanı amaçlı görüntüleme imkanı sunan ve tedavi edici ajanlarla da işaretlenebilen bileşikler teranostik olarak isimlendirilir. Bir teranostik ajan olan PSMA ⁶⁸Ga ile işaretlenen yeni bir PET ajanın son yıllarda kullanıma girmesi ile PET/BT PK görüntülenmesi için yeni bir döneme girilmiştir (Carlaw et al., 2005). PSMA düşük miktarlarda prostat bezinde, dalakta, karaciğerde, böbrek hücrelerinde bulunmaktadır. PSMA’nın kanseri hücrelerinde çok yoğun birikim göstermesi PK’nin tanı ve tedavisinde önemli bir molekül olmasını sağlamıştır (Rajasekaran et al., 2005).

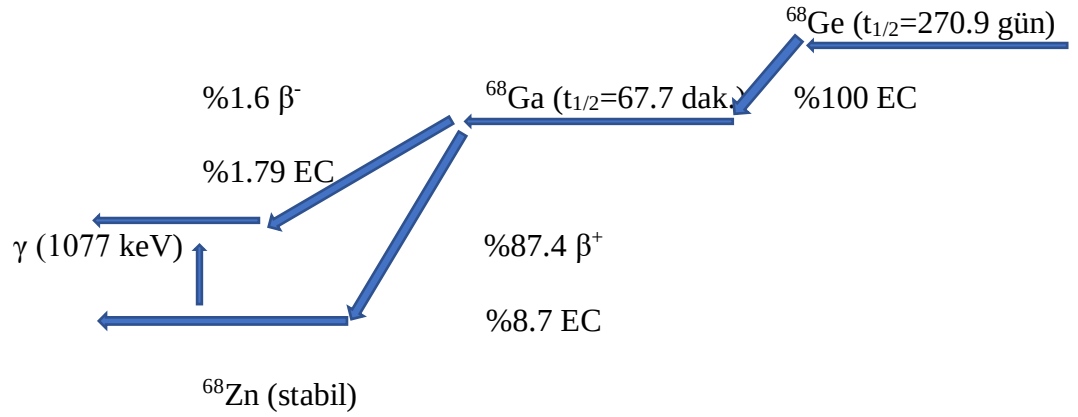
İlk insan çalışmaları ile ⁶⁸Ga-PSMA’nın özellikle böbreklerde çok yoğun miktarlarda tutulum gösterdiği ortaya konulmuştur (Afshar-Oromieh et al., 2013; Kabasakal vd., 2015). Aynı zamanda daha düşük miktarda karaciğer, jejunum ve dalakta tutulum göstermektedir. Prostat bezinde ise düşük yoğunlukta ve düzensiz tutulum olmaktadır. Primer tümörde genel sağ kalım oranı arttıkça tutulum miktarı da artmaktadır. En çok ⁶⁸Ga-PSMA tutulumu metastatik kemik metastazlarında ve lenf bezlerinde tutulumu görülmektedir. ⁶⁸Ga-PSMA’nın biyolojik dağılım avantajı PK metastazlarının görüntülenmesinde diğer görüntüleme tekniklerine göre oldukça büyük bir üstünlük sağlamaktadır

(Horoszewicz et al., 1987). Afshar-Oromieh ve ark. (Afshar-Oromieh et al., 2014) 38 kanser tekrar şüphesi olan PK'lı hastalarda bire bir ^{18}F -Kolin ile ^{68}Ga -PET/BT sintigrafilerini karşılaştırmışlar ve bunun sonucunda ^{68}Ga -PSMA'nın başarı oranının (% 86,5) ^{18}F -Kolin'e (%70,3) göre büyük olduğunu bulmuşlardır (Pyka et al., 2016).

Thomas ve ark., ^{68}Ga -PSMA'nın, PK'de iskelet metastazlarının saptanması noktasında kemik sintigrafisine göre çok daha başarılı olduğunu, ayrıca ^{68}Ga -PSMA'nın neredeyse iki kat daha fazla kanser lezyonu tespit ettiğini göstermişlerdir (Thomas et al., 2017). Yeni yapılan bir çalışmada da (Lengana et al., 2018), ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin kemik sintigrafisine göre oldukça yüksek oranda daha iyi hassasiyet ve doğruluk gösterdiği belirtilmiştir. Bu sebeple mevcut kılavuzlar, nüks eden kanser hücrelerin erken saptanması ve yeni tedavi seçeneklerine imkan vermesi nedeniyle ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin kullanımı tavsiye etmektedirler (Andersson et al., 2017).

Sentez için gerekli olan ^{68}Ga , jeneratörden 6 ml, 0.1 M HCl kullanılarak elüe edilir. ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemeye aç olma şartı yoktur ve kullanılan bir ilacında bırakılmasına gerek yoktur. Çalışma öncesinde ve radyofarmasötüğün tutulum göstereceği zaman boyunca hidrasyon çok önemlidir (örneğin; çekim öncesi en az 2 saatlik sürede oral yol ile 500 ml su alımı yapılmalıdır). Çekim işlemi başlamadan hemen önce hasta tuvalete gitmelidir. Aynı zamanda, çekim esnasında üriner sistemdeki yüksek aktivite sebebiyle artefaktlar (halo artefakt) oluşabilir. Bu bakımdan özellikle küçük lenf odakların değerlendirilmesi güçleşebilir (Wright et al., 1995).

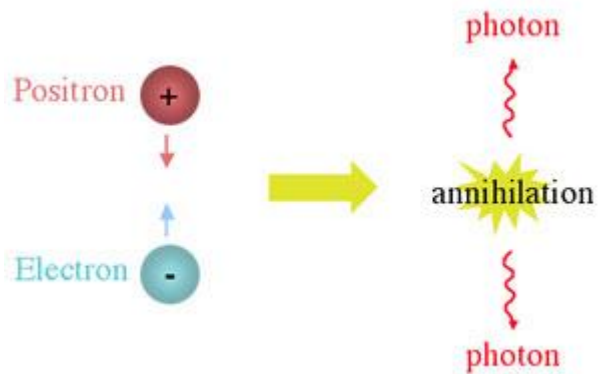
^{68}Ga (Galyum-68) (pozitron emisyon miktarı % 89, E_{max} : 1899 keV, E_{ortalama} : 890 keV). Ürünleri; ^{68}Ga -PSMA-11, ^{68}Ga -PSMA-617 ve ^{68}Ga -PSMA I&T benzer özellikler taşımaları nedeniyle ^{68}Ga -PSMA şeklinde kullanılmaktadır. Uygulama dozu; 1,8-2,2 MBq/kg (0,049-0,06 mCi/kg)'dir. Bir siklotron ürünü olan Germanyum-68'in (^{68}Ge) bozunum şeması Şekil 2.11'de görülmektedir. ^{68}Ga , $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ jeneratör ürünüdür ve yarı ömrü 67.7 dk'dır. Jeneratörün raf ömrü oldukça uzundur ($t_{1/2}$ 270.9 gün). Aynı zamanda tıbbi merkezlerde siklotron ve taşınma gerektirmemesi özellikleri sayesinde kullanımı kolaydır.



Şekil 2.11 ^{68}Ge bozunum şeması (Demir, 2015)

2.8.2 Pozitron Bozunumu

Kararsız olan çekirdekler proton bakımından zengindirler ve proton fazlalığından kurtulmak, kararlı hale geçmek isterler. Bu çekirdekler pozitron emisyonu ile bozunarak proton fazlalığından kurtulabilirler. Bu reaksiyon sonrasında bir proton bir nötrona dönüşür. Bulunduğu alana pozitif yüklü bir elektron (e^+ ; pozitron), bir adet nötrino (ν) ve enerji (Q) salar. Reaksiyon sonucu açığa çıkan nötrino neredeyse kütesizdir ve diğer parçacıklarla çok zayıf etkileşimlere giren yüksüz bir parçacıktır. Bozunum sonucunda açığa çıkan yeni çekirdeğin atom numarası ana çekirdeğe göre 1 birim azalırken kütle numarası değişmez.



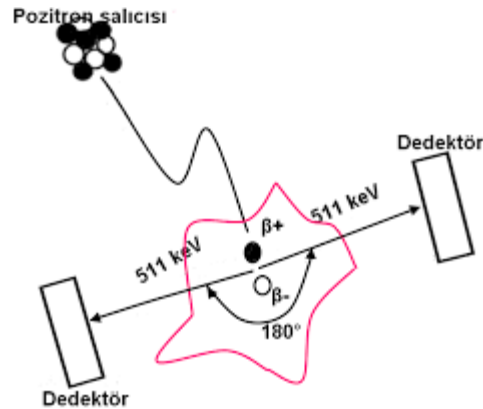
Şekil 2.12 Anihilasyon olayı (Demir, 2007)

Pozitron, elektronun anti-parçacığı olup yükü dışında başka fiziksel özellikleri bakımından birbirinin aynıdır. Emisyon sonucu açığa çıkan pozitronun ömrü çok azdır (yaklaşık 10^{-9} sn.). Pozitronlar, ortamda bulunan atomları ile coulomb etkileşimleri yapmaları sonucunda enerjisini kaybeder ve doku

içerisinde ancak 2 mm civarında ilerledikten sonra ortamda karşılaştığı bir elektronla birleşerek yok olur (Levin et al., 1999). Yok olma olayı sonrasında, elektron ve pozitron, sahip oldukları kütlelerinin enerji karşılığı olan her biri 511 keV enerjili iki fotona dönüşür. Oluşan bu fotonlar, momentumun korunumu yasası gereği birbirleriyle aynı doğrultuda fakat 180° ters yönde salınırlar (Şekil 2.12). Bu olaya “anihilasyon” (yok olma) olayı, oluşan fotonlara da “anihilasyon fotonları” denir (Demir, 2007).

2.8.3 Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografi (PET), nükleer tıpta sıkça tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Hastaya pozitron yayımı yapan radyonüklidlerle (^{68}Ga , ^{18}F vb.) işaretli radyofarmasötikler yapılır ve bu pozitronların vücut içerisindeki elektronlarla birleşmesi sonucu açığa çıkan annihilasyon fotonlarının dedekte edilmesi sonucunda kaynak durumuna gelen organın görüntüsü elde edilmiş olur. Açığa çıkan annihilasyon fotonları karşılıklı olarak dedektörlerde dedekte edilirler. Anihilasyon fotonları iki dedektör arasında bulunan “yanıt çizgisi” (Line of Response - LOR) olarak adlandırılan bir çizginin herhangi bir yerinden çıkarlar (Şekil 2.13). Pozitron-elektron yok olma olayı sonucunda ortaya çıkan iki annihilasyon fotonu eş zamanlı olarak yayınlanırlar. Bu fotonların eş zamanlı olarak dedektörler tarafından algılanması PET görüntüleme tekniğini oluşturmaktadır (Demir, 2007).



Şekil 2.13 Pozitron annihilasyon fotonlarının oluşumu (Uzuner, 2012)

2.8.4 PET/BT Çekim Protokolü

Standart uygulamada eğer hasta uygunsa elleri başının üzerinde olacak şekilde pozisyon alır. Standart PET protokolünde, BT kısmı kafa tabanından başlayarak uyluk ortasına kadar, PET kısmı ise uyluktan başlayarak kafaya kadar ulaşacak şekilde çekim yapar. PET cihazını üç boyutlu (3D) ve veri toplama süresini 3-4 dk./yatak olacak şekilde önerilir. PET ve BT cihazlarının tarama alanları birbirine eşit olmalıdır. BT çekim protokolü (mAs, kV, kesit genişliği gibi) atenüasyon giderme ve aynı zamanda anatomik korelasyon sebebiyle ile düşük dozda veya tanısal amaçlı kullanılırken standart doz BT kriterlerine göre yapılabilir (Demir, 2007).

⁶⁸Ga-PSMA'nın ortalama tutulum zamanı 60 dk. civarındadır. Bu nedenle görüntüleme için enjeksiyondan sonra en az 60 dk. beklenmesi gerekir. Bazı çalışmalar ise ⁶⁸Ga-PSMA enjeksiyonu yapıldıktan 3-4 saat sonra, lezyon saptamada oranında artış olduğu bildirilmiştir (Afshar-Oromieh et al., 2013). Rutin uygulamada da olduğu üzere, idrar aktivitesi sebebiyle ya da prostat bezindeki az miktardaki PSMA tutulumu nedeniyle kuşkulu bulgular durumunda, geç görüntüleme sırasında arka plan aktivitesi azalacağından ve tümör/arka plan aktivite oranı yükseleceğinden yaşanan sorunu aşmaya yardımcı olacaktır.

PET/BT sistemleri, bağımsız PET ve BT tarayıcılarından ve tek bir kızak (Gantry) üzerinde hareket edebilen hasta yatağından oluşan bir bileşimdir. Her iki sistemin de mutlak bir şekilde hızlanabilir olması gerekir. Çünkü BT ve PET sistemlerini tek bir tarayıcıda birleştirmenin amacı PET görüntüleri sonucunda radyoaktif madde tutulumu belirlenen alanların net anatomik konumunu belirlemektir. PET ve BT görüntüleri ayrı ayrı veri gruplarından oluşur. Elde edilen bu veriler birleştirilerek yeni bir görüntü oluşturmaktan çok bir süperpoze yaratma (üst üste bindirme) sürecidir. PET/BT görüntüleme tekniği kullanılarak birçok metabolik olayı görüntülemekte mümkündür (Demir, 2007).

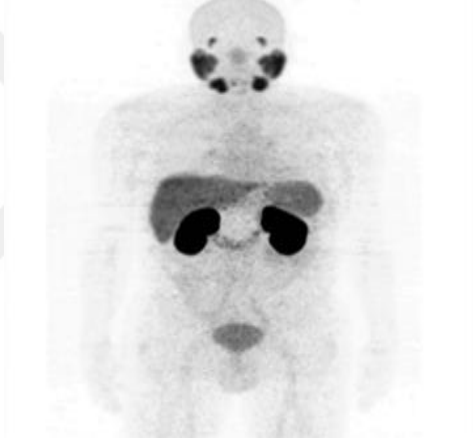
2.8.5 Standart Uptake Değeri (SUV)

Rutin değerlendirmelerde, SUV ölçümlerinde ve klinik uygulamalarda sıkça kullanılmaktadır. SUV değeri, tüm vücut kitlesi (en yaygın), akciğer gibi yağsız

vücut kitlesi veya genel vücut alanına göre normalize edilen bir sayısal değerdir. PET/Akciğer görüntüsü içindeki lezyonda bir voksel içindeki en çok tutulum olan bölge SUVmaks değeridir. SUV değeri belirlenirken hata oranını düşürmek ve güvenilirlik için PET/BT cihazlarının mutlaka kalite kontrollerinin yapılması gerekir (Fendler et al., 2017).

2.8.6 ^{68}Ga -PSMA PET/BT Görüntülemede Fizyolojik Tutulum

^{68}Ga -PSMA karaciğer, dalak ve böbreklerde normal bir dağılım gösterir. Radyofarmasötik özellikle böbrekler ile boşaltıma uğradığı için böbrekler de yoğun ^{68}Ga -PSMA tutulumu görülür. Aynı zamanda ^{68}Ga -PSMA böbreğin dış yüzeyi olan korteksinde yüksek tutulum gösterir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14 ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemede normal biyodağılım (Uçmak, 2020)

2.8.7 PSMA'nın Toksisitesi

PSMA-11 için yapılan klinik öncesi çalışmalarda PSMA'nın tüm etkileri incelenmiş ve herhangi bir olumsuz etki veya durum olmadığı gözlenmiştir (Fendler et al., 2017).

2.8.8 ^{68}Ga -PSMA PET/BT Görüntülemede Radyasyon Dozu Maruziyeti

^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntüleme işlemi esnasında hastanın aldığı radyasyon dozu miktarı, radyofarmasötik ve BT cihazından kaynaklanır. BT cihazından gelen doz seçilen çekim protokolüne ve BT cihazına göre çeşitlilik

gösterebilir. Hastanın yaşadığı sağlık sorununa göre radyasyon dozunu en alt düzeyde belirleyecek şekilde BT çekim protokolü seçilebilir. Son yıllarda ilerleyen teknoloji sayesinde radyasyon dozları önemli değerde düşmeye başlamıştır. ^{68}Ga -PSMA'nın ortalama efektif doz eşdeğeri $2,0 \times 10^{-2}$ mSv/MBq ve hastaya 150 MBq radyofarmasötik uygulanmasından sonra efektif radyasyon dozu ortalama 3 mSv değerindedir (Afshar-Oromieh et al., 2015; Herrmann et al., 2015).

BT kısmında ise seçilen çalışma protokolüne göre (düşük doz ve/veya tanısal yüksek doz BT) radyasyon dozu maruziyeti 1 ile 20 mSv arasında değişmektedir. Görüntüleme protokolünde her hasta için mevcut klinik durumuna göre özelleştirmek mümkün olduğunca düşük dozları ile çalışılmalıdır (Fendler et al., 2017).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

^{68}Ga -PSMA (Moltek A.Ş.) (Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp bölümünden sağlanmıştır.)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT) Siemens

Polilaktik asit filament malzeme (PLA)

Termolüminesans Dozimetre (TLD-100)

AutoCAD programı

IDAC Dose yazılım programı

Monte Carlo EGSnrc simülasyon programı

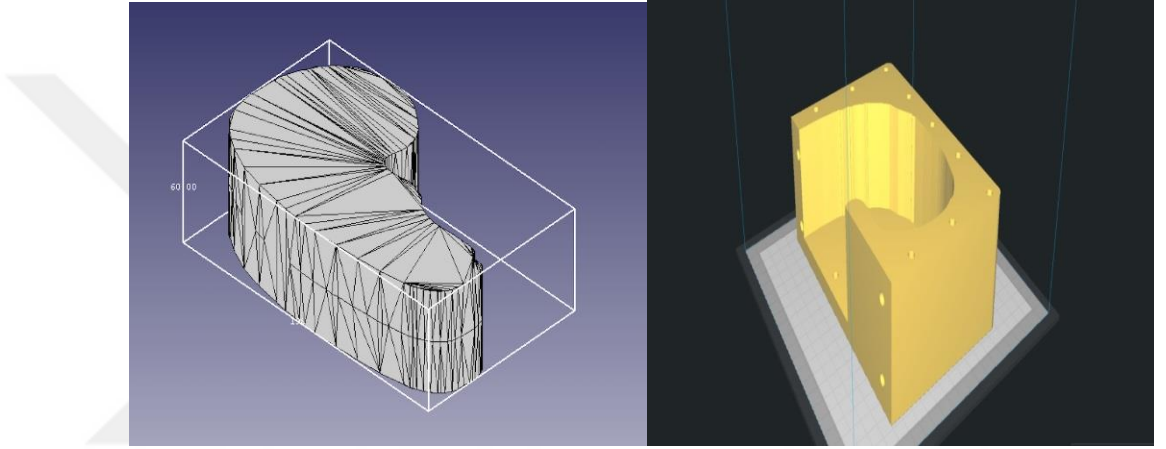
Ultimaker marka 3D yazıcısı

3.2 Karaciğer, Böbrek Fantomu Dizayını ve Doz Ölçümü

Bu tez çalışmasında Galyum-68 (^{68}Ga) PSMA PET/BT prostat görüntülenmesi için hastaya verilen ve karaciğer ve böbreklerde tutulum gösteren absorbe radyasyon doz miktarının doğru şekilde hesaplanması için karaciğer ve böbrek hacim geometrisini taklit eden bir fantom tasarlanmıştır. Tasarlanan fantomlar üzerinde belirli konumlara termolüminesans dozimetreleri (TLD) yerleştirilmiştir. TLD dozimetreler ile karaciğer ve böbreğin kümülatif doz değerleri belirlenmiştir. Oluşturulan karaciğer fantom (KF) ve böbrek fantom (BF) geometrisi hem simülasyon çalışmasında hem de ölçüm sisteminde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Bu sebeple KF ve BF geometrisi bilgisayar destekli tasarım programı olan AutoCAD ile çizilmiştir. FreeCAD (Lisanslı) programı ile KF ve BF'nin hem simülasyonda hem de ölçüm sisteminde kullanılan 3 boyutlu şekli görülmektedir (Şekil 3.1). AutoCAD, kapalı kaynak, vektör tabanlı, çözünürlükten bağımsız, 2 boyutlu (2B) ve 3 boyutlu (3B) katı

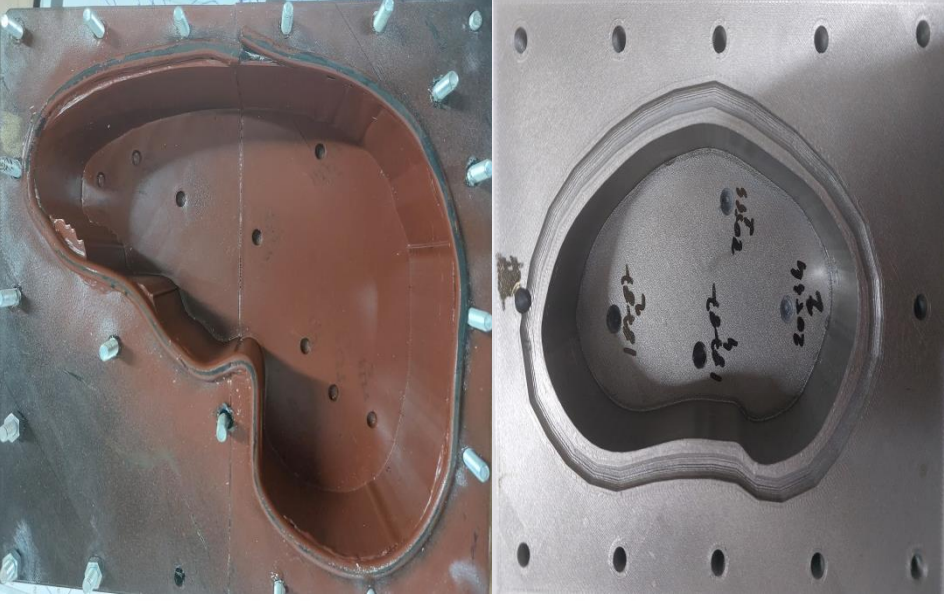
geometrik nesnelerin oluşturulduğu, Amerika Birleşik Devletleri merkezli Autodesk şirketi tarafından 1980’lerde geliştirilen bir tasarım programıdır (CAD: Computer Aided Design) (Autodesk, 2019).

KF ve BF geometrisi oluşturulurken karaciğerin ve böbreğin x, y kesit görüntüsü alınarak, bu görüntüye derinlik eklenmiştir. KF ve BF’yi tasarlanırken karaciğerin ve böbreğin gerçek geometrik boyutları dikkate alınmıştır. KF ve BF geometrisi modellenirken Polilaktik asit (PLA) filament malzeme kullanılmış ve 3D yazıcıda basılmıştır.



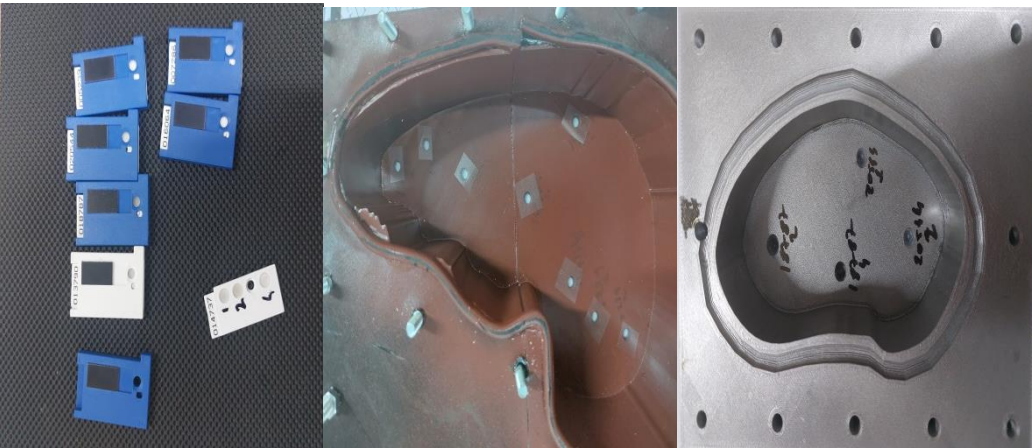
Şekil 3.1 Karaciğer ve böbrek fantomunun STL formatlı görseli

Şekil 3.2’de KF ve BF fantomu görülmektedir. KF fantomunda dış boyutları $220 \times 140 \times 80 \text{ mm}^3$ olan dikdörtgen prizma içerisine X uzunluğu maximum 220 mm, Y uzunluğu maximum 140 mm ve derinliği 60 mm olacak şekilde $220 \times 140 \times 60 \text{ mm}^3$ oyulmuş karaciğer hacim boşluğundan oluşmaktadır. BF fantomunda X uzunluğu 110 mm, Y uzunluğu 60 mm, derinliği 30 mm olacak şekilde $110 \times 60 \times 30 \text{ mm}^3$ hacminde fantom oluşturulmuştur. Fantomu oluşturacak tüm parçalar AutoCAD programında çizilmiş ve 3D yazıcıda elde edilmiştir.



Şekil 3.2 Tasarlanan karaciğer ve böbrek fantomların görseli

Karaciğer fantomunun tabanında 5 mm derinliğinde 7 mm çapında 8 adet, yanıl yüzeylerinde 5 adet, böbrek fantomunun tabanına 4 adet, yanıl yüzeylerinde 4 adet TLD'lerin yerleştirileceğı oyuklar açılmıştır. TLD sistemleri, belirli mesafelere birbirlerini perdelemeyecek şekilde yerleştirilmiştir. KF içerisinde tabanında 8 adet yanıl yüzeylerinde ise 5 adet toplamda 13 adet TLD, BF içerisinde tabanına 4, yanıl yüzeyine 4, toplam da 8 adet TLD yerleştirilmiştir. Şekil 3.3'te TLD'lerin oyuklara nasıl yerleştirildiğı görölmektedir.



Şekil 3.3 a) TLD taşıyıcı sistem parçaları, b) KF TLD oyukları, c) BF TLD oyukları

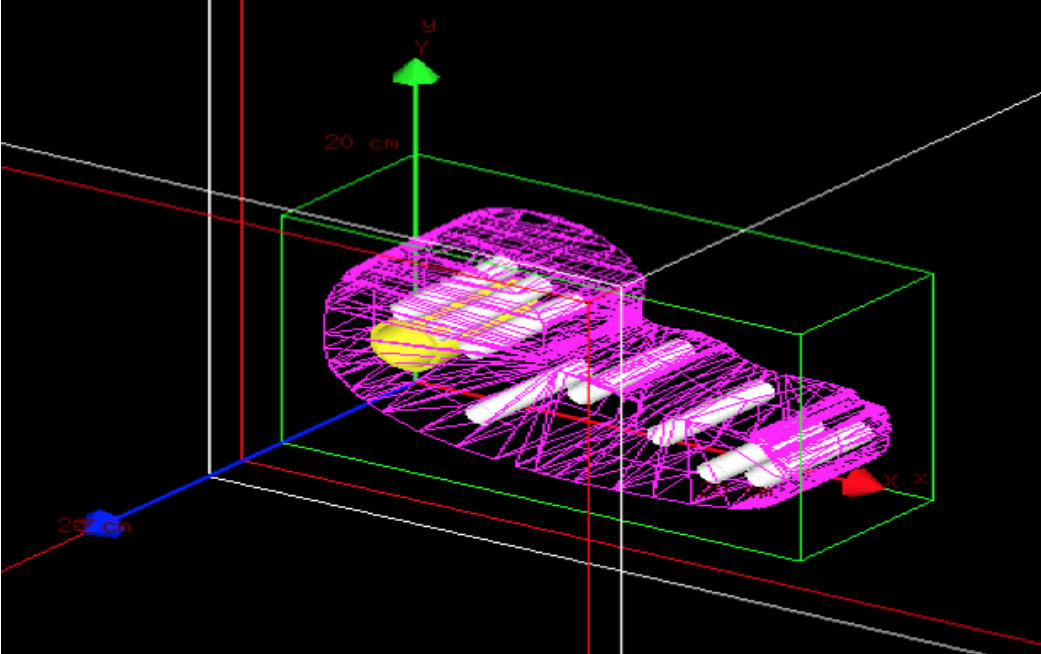
Fantomlara karaciğer ve böbrek hacmini temsil eden boşluk içerisine doku eşdeğeri olarak su konulmuştur. TLD-100 dozimetreleri; ışıldama merkezlerinin sayısının artırılması amacıyla Titanyum (Ti) ve Magnezyum (Mg) elementleri ile katkılanmış Lityum Florür (LiF) kristallerinden oluşmaktadır (Sadeghi et al., 2015). LiF çevresel doz ve tıbbi doz ölçümlerinde yaygın olarak kullanılan bir alkali halojen türüdür. TLD-100 (LiF:Ti;Mg) çip, kare prizma geometrisine sahip boyutları $3.2 \times 3.2 \times 0.89 \text{ mm}^3$ ve yoğunluğu 2.64 g/cm^3 'tür. TLD-100 dozimetresi; foton, nötron gibi yüksüz radyasyon kaynakları ve çevresel radyoaktivite ölçümlerinde, 1 mGy ve 10 Gy arası doz değerlerinin ölçümünde kullanılmaktadır (Thermo Fisher Scientific, 2019).

Bu ölçüm düzeneğinde, karaciğer fantomu içerisine 22,2 MBq, böbrek fantomu içerisine 11,1MBq ^{68}Ga -PSMA radyofarmasötiği eklenmiştir. Bu ölçüm sistemleri 1 yarı ömür (68 dk.) süresince çevresi kurşun tuğlalar ile çevrilerek kozmik ışımalardan etkilenmeyecek şekilde bekletilmiştir. Aynı zamanda arka plan radyasyon ışımasını tespit etmek amacı ile 1 tane TLD dozimetresi ölçüm sistemin bulunduğu odaya yerleştirilmiştir. Ölçüm sistemi ^{68}Ga 'ın 1 yarılanma süresi (68 dk.) sonunda içerisindeki su boşaltılarak, yerleştirilen TLD dozimetreleri yıkama yapıldıktan sonra kodları karıştırılmayacak şekilde paketlenmiştir. TLD dozimetrelerin değerlendirmesi RADAT Dozimetri Laboratuvarı tarafından hizmet alımı alınarak gerçekleştirilmiştir. Burada yapılan işlemler şu şekildedir: TLD okuyucu ısıtma işlemi sıcak azot gazı ile gerçekleştirilmiştir. TLD okuyucusu için okuyucu kalibrasyon faktörü (Reader Calibration Factor, RCF) ve TLD dozimetreleri element düzeltme faktörleri (Element Correction Coefficients, ECCs) WinREMS yazılım el kitabındaki yönlendirmeler doğrultusunda, SSDL de bulunan standart gama kaynağı ^{137}Cs kullanılarak belirlenmiştir. TLD-100 dozimetreleri kullanılmadan önce, ısı ayarı değiştirilebilen ve yüksek ısıya sahip fırında tavlama yapılmıştır. Tavlama, 1 saat boyunca 400°C 'de gerçekleştirilmiş, bu işlemden sonra alüminyum blokta yarım saat soğutulmuş ve ardından 24 saat boyunca 80°C 'de fırında tavlama yapılarak sonrasında hızlı soğutma yapılmıştır.

3.3 Monte Carlo Simülasyon Çalışmaları

EGSnrc simülasyon programı ile karaciğer ve böbrekle aynı geometriye sahip sanal fantomlar tasarlanmış ve simülasyon programı ile her iki organ için kümülatif doz değerleri belirlenmiştir. Karaciğer ve böbrek fantomunda dozimetri ölçüm simülasyonunda EGSnrc-Monte Carlo yöntemi kullanılmıştır. EGSnrc-MC kodunda silindirik modeller tasarlanabilmektedir. EGSnrc-MC kodun da silindirik bir fantom sistemi içine silindirik bir kaynak koyarak bir simülasyon oluşturmak mümkündür. Ayrıca bu silindirik yapı içerisine yine silindik yapılar veya düzlemler eklenerek tercih edilen noktalarda yeni hacimler oluşturma imkânı bulunmaktadır.

Simülasyon çalışması içerisi su olan soğurucu silindirik bir ortam olarak tasarlanmıştır. Tüm simülasyon geometrisini içine alacak boyutu 600 mm^3 olan içine hava dolu bir dünya tanımlanmıştır. Dünyanın geometrik merkezine boyutu 500 mm^3 olan içi su dolu bir kare prizma eklenmiştir. Bu prizma içine, karaciğer için boyutları $200*140*60 \text{ mm}^3$ olan, böbrek için $110*60*30 \text{ mm}^3$ dikdörtgenler prizması yerleştirilmiştir. Şekil 3.4’de karaciğer geometrisinin görseli görülmektedir.



Şekil 3.4 Simülasyon geometrisinin $\theta = 45^\circ$ ve $\phi = 45^\circ$ için perspektif görseli

Simülasyon geometrisi tanımlandıktan sonra fiziksel parametreler, kullanılan radyoaktif kaynağın türüne göre belirlenmiştir. Fiziksel süreçlerin belirlenmesi simülasyon sonuçlarını doğrudan etkilemektedir ve bu sistemde elektromanyetik süreçlere yer verilmiştir. Ölçüm sisteminde radyoaktif kaynak olarak ^{68}Ga kullanılmıştır. Fiziksel süreçlere pozitron ışının madde ile etkileşme parametreleri, çift oluşum, fotoelektrik olay, Compton açılması ve radyoaktif bozunma süreçleri eklenmiştir. Karaciğer ve böbrek simülasyon programında doz değerleri alınmıştır.

Rastgele sayı üretici olarak Mersenne Twister algoritması seçilmiştir. Simülasyon süresi, anlık doz dağılım değerini bulmak için 1 saniye olarak belirlenmiştir. Simülasyon, KF için 22,2 MBq, BF için 11,1 MBq ^{68}Ga radyoaktif kaynağının fantomlar içinde bıraktığı anlık doz değerlerini hesaplamak için çalıştırılmıştır.

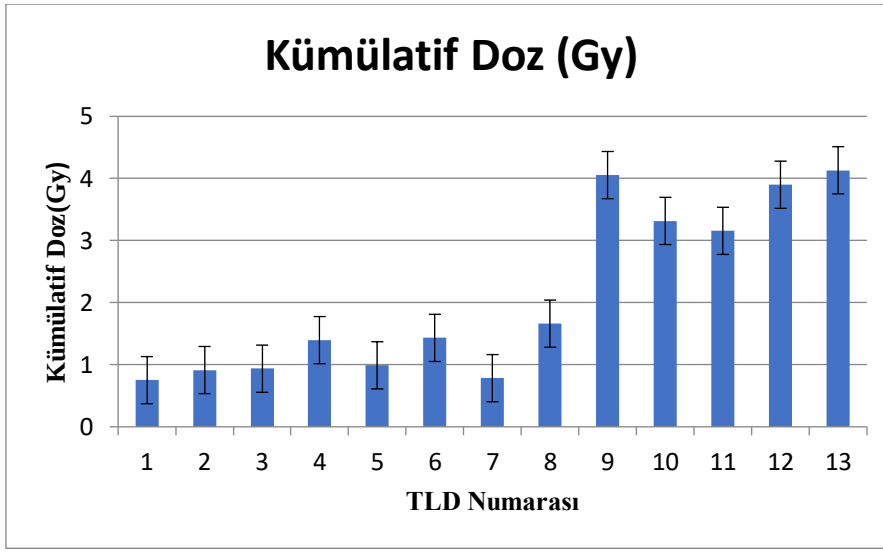
3.4 IDAC Dose Yazılım Programı

IDAC Dose yazılım verileri Ege Üniversitesi Etik Kurulundan 06.12.2022 tarih ve E-99166796-050.06.04-1017789 sayı ile alınmış olan etik izin belgesi doğrultusunda, prostat kanseri öyküsü olan, T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan 50-70 yaş aralığında 10 adet erkek hastanın görüntülerindeki doz ve hacim bilgilerinden yararlanılmıştır. IDAC-Dose yazılım programında, radyonüklid olarak ^{68}Ga , yetişkin erkek, aktivite bilgisi olarak 148 MBq ve süre olarak 68 dk. seçilerek çalıştırılmıştır.

4. BULGULAR

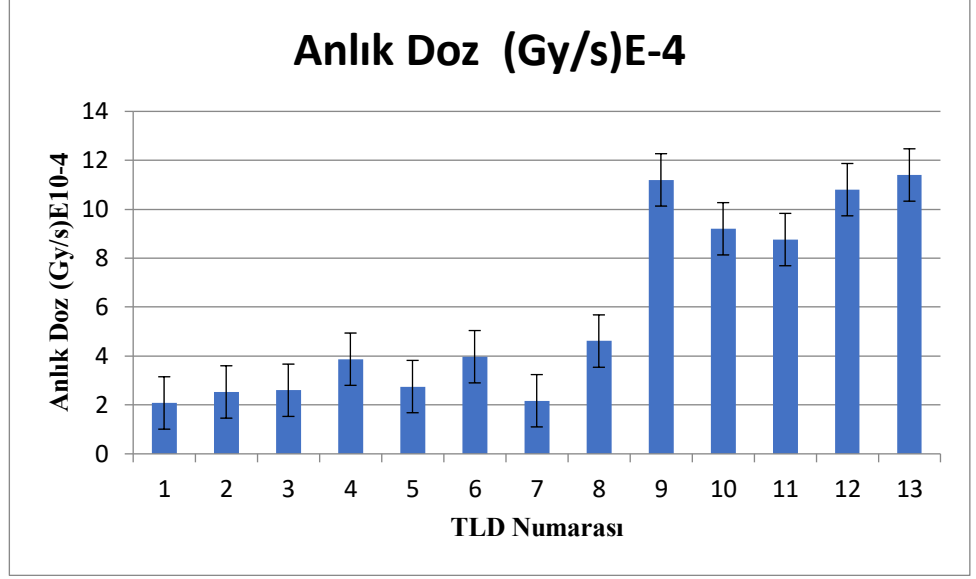
4.1 Karaciğer Fantomunda Elde Edilen Sonuçlar

Karaciğer fantom ölçüm sisteminden 22,2 MBq aktivitede ^{68}Ga -PSMA radyofarmasötiği 1 yarılanma (68 dk.) süresince bekletilerek termolüminesans dozimetrede absorbe doz değerleri ölçülmüştür. Ortalama kümülatif doz değerinin $2,10 \pm 0,38$ Gy olduğu görülmektedir. TLD dozimetrelerin kümülatif doz dağılım grafiği Şekil 4.1’de görülmektedir.



Şekil 4.1 Karaciğer için TLD kümülatif doz dağılımı

Kümülatif absorbe doz değerleri, simülasyon verileri ile karşılaştırabilmek için anlık absorbe doz değerlerine çevrilmiştir (Şekil 4.2). Ortalama anlık doz değerinin 0,3 mGy olduğu görülmektedir.



Şekil 4.2 Karaciğer için TLD anlık doz dağılımı

Karaciğerin absorbe doz değerinin belirlenmesi için ortalama anlık doz değeri, fantom içine eklenen ^{68}Ga 'ın aktivitesine bölünmüş ve absorbe edilen doz 0,01 mGy/MBq bulunmuştur.

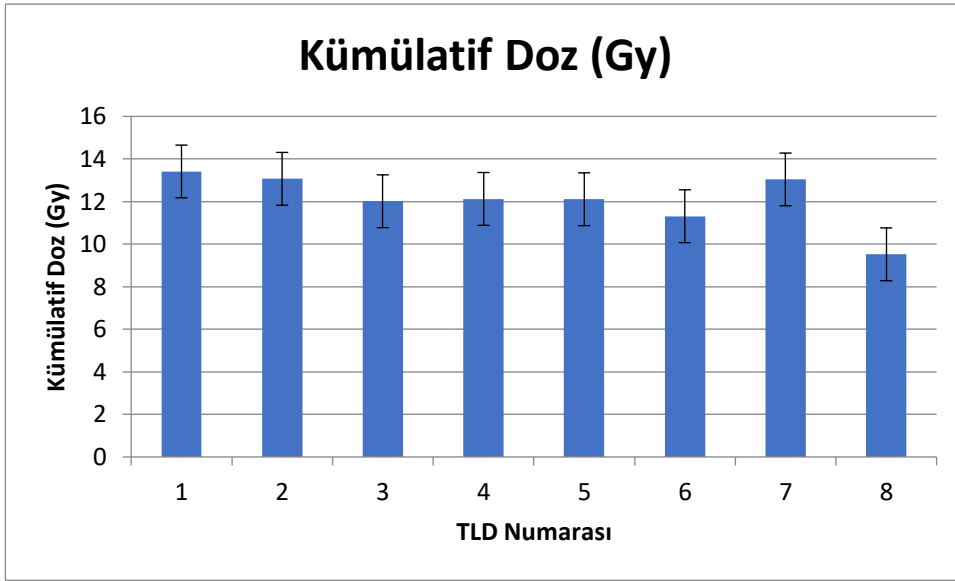
$$\text{Absorbe Doz} = \text{Ortalama anlık doz (mGy)} / ^{68}\text{Ga aktivitesi (MBq)}$$

$$\text{Absorbe Doz} = 0,3 \text{ (mGy)} / 22,2 \text{ (MBq)}$$

$$\text{Absorbe Doz} = 0,01 \text{ mGy/MBq}$$

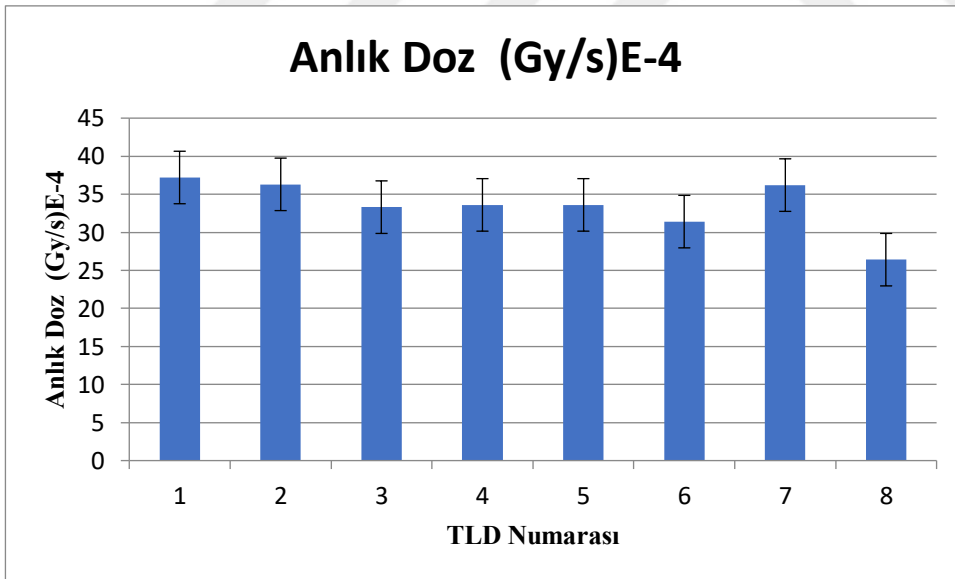
4.2 Böbrek Fantomunda Elde Edilen Sonuçlar

Böbrek fantom ölçüm sisteminden 11.1 MBq aktivitede ^{68}Ga radyonüklidi 1 yarılanma (68 dk.) süresince bekletilerek termoluminesans dozimetre de absorbe doz değerleri ölçülmüştür. Ortalama kümülatif doz değerinin $12,0 \pm 1,24$ Gy olduğu görülmektedir. TLD dozimetrelerin kümülatif doz dağılım grafiği Şekil 4.3'e görülmektedir.



Şekil 4.3 Böbrek için TLD kümülatif doz dağılımı

Kümülatif absorbe doz değerleri, simülasyon verileri ile karşılaştırabilmek için anlık absorbe doz değerlerine çevrilerek Şekil 4.4’de verilmiştir. Ortalama anlık doz değerinin 3,35 mGy olduğu görülmektedir.



Şekil 4.4 Böbrek için TLD anlık doz dağılımı

Böbreğin absorbe doz değerinin belirlenmesi için anlık doz değeri, fantom içerisine eklenen ^{68}Ga ’ın aktivitesine bölünmüş ve absorbe edilen doz 0,3 mGy/MBq olarak tespit edilmiştir.

$$\text{Absorbe Doz} = \text{Ortalama anlık doz (mGy)} / {}^{68}\text{Ga aktivitesi (MBq)}$$

$$\text{Absorbe Doz} = 3,35 \text{ (mGy)} / 11,1 \text{ (MBq)}$$

$$\text{Absorbe Doz} = 0,3 \text{ mGy/MBq}$$

4.3 ${}^{68}\text{Ga}$ -PSMA Monte Carlo Simülasyon Bulguları

Karaciğer ve böbrek fantomunda dozimetri ölçüm simülasyonunda EGSnrc.dosrznrc yöntemi kullanılmıştır. EGSnrc.dosrznrc kodunda geometriler silindirik yapılar kullanılarak tasarlanmaktadır. EGSnrc.dosrznrc kodu çalışma prensibi gereği tüm simülasyon geometrisini içine alacak şekilde boyutu 600 mm^3 olan içi hava dolu bir dünya olarak tanımlanmıştır. Dünyanın geometrik merkezine boyutu 500 mm^3 olan içi su dolu bir kare prizma eklenmiştir. Bu prizma içerisine, karaciğer için boyutları $200 \times 140 \times 60 \text{ mm}^3$ olan, böbrek için $110 \times 60 \times 30 \text{ mm}^3$ dikdörtgenler prizması yerleştirilmiştir. EGSnrc simülasyon programında, tüm geometri oluşturulmuş ve içine karaciğer için 22,2 MBq ve böbrek için 11,1 MBq aktiviteye sahip ${}^{68}\text{Ga}$ -PSMA radyofarmasötiği yerleştirilerek simülasyon süresi 1 saniye olacak şekilde veri alınmıştır. Karaciğer için anlık doz $3,82\text{E}-10 \text{ mGy}$, böbrek için $3,97\text{E}-10 \text{ mGy}$ bulunmuştur (Şekil 4.5 ve 4.6).

D/K: Dose to kerma

	0.0000	4.5000	4.5400	15.0000
0.0000	IRL 2 IZ 1 IX 1 T : 1.245E-14+- 0.1% T-S: 1.089E-14+- 0.1% K : 1.092E-14+- 0.1% D/K: 1.139E+00+- 0.1%	IRL 7 IZ 1 IX 2 T : 9.257E-15+- 0.6% T-S: 8.034E-15+- 0.6% K : 8.475E-15+- 0.7% D/K: 1.092E+00+- 0.6%	IRL 12 IZ 1 IX 3 T : 2.754E-15+- 0.1% T-S: 2.336E-15+- 0.1% K : 2.752E-15+- 0.1% D/K: 1.001E+00+- 0.0%	
6.0000	IRL 3 IZ 2 IX 1 T : 1.694E-13+- 0.3% T-S: 1.570E-13+- 0.3% K : 3.123E-14+- 0.6% D/K: 5.425E+00+- 0.7%	IRL 8 IZ 2 IX 2 T : 8.155E-14+- 2.4% T-S: 7.501E-14+- 2.4% K : 2.169E-14+- 5.5% D/K: 3.759E+00+- 5.9%	IRL 13 IZ 2 IX 3 T : 4.461E-15+- 0.4% T-S: 3.821E-15+- 0.5% K : 4.280E-15+- 0.5% D/K: 1.042E+00+- 0.4%	
6.0400	IRL 4 IZ 3 IX 1 T : 3.826E-13+- 0.0% T-S: 3.566E-13+- 0.0% K : 4.623E-14+- 0.0% D/K: 8.277E+00+- 0.1%	IRL 9 IZ 3 IX 2 T : 1.672E-13+- 0.2% T-S: 1.550E-13+- 0.2% K : 2.973E-14+- 0.4% D/K: 5.623E+00+- 0.4%	IRL 14 IZ 3 IX 3 T : 5.286E-15+- 0.0% T-S: 4.556E-15+- 0.0% K : 4.881E-15+- 0.0% D/K: 1.083E+00+- 0.0%	
12.0000	IRL 5 IZ 4 IX 1 T : 1.691E-13+- 0.3% T-S: 1.567E-13+- 0.3% K : 3.136E-14+- 0.6% D/K: 5.392E+00+- 0.7%	IRL 10 IZ 4 IX 2 T : 7.853E-14+- 2.5% T-S: 7.222E-14+- 2.5% K : 2.353E-14+- 5.3% D/K: 3.337E+00+- 5.7%	IRL 15 IZ 4 IX 3 T : 4.415E-15+- 0.4% T-S: 3.779E-15+- 0.5% K : 4.234E-15+- 0.5% D/K: 1.043E+00+- 0.4%	
12.0400	IRL 6 IZ 5 IX 1 T : 1.249E-14+- 0.1% T-S: 1.093E-14+- 0.1% K : 1.096E-14+- 0.1% D/K: 1.140E+00+- 0.1%	IRL 11 IZ 5 IX 2 T : 9.251E-15+- 0.6% T-S: 8.040E-15+- 0.6% K : 8.544E-15+- 0.7% D/K: 1.083E+00+- 0.6%	IRL 16 IZ 5 IX 3 T : 2.761E-15+- 0.1% T-S: 2.342E-15+- 0.1% K : 2.759E-15+- 0.1% D/K: 1.001E+00+- 0.0%	
18.0000				

Şekil 4.5 EGSnrc karaciğer simülasyonu dozu

(T: Total doz (Gy/parçacık), T-S: Anlık doz, K: Kerma, D/K: Doz/Kerma)

T : Total dose (Gray/incident particle)

T-S: Total dose minus stoppers

K : Kerma

D/K: Dose to kerma

	0.0000	3.5000	3.5400	15.0000
0.0000	IRL 2 IZ 1 IX 1 T : 1.336E-14+- 0.1% T-S: 1.171E-14+- 0.1% K : 1.182E-14+- 0.1% D/K: 1.131E+00+- 0.1%	IRL 7 IZ 1 IX 2 T : 1.200E-14+- 0.6% T-S: 1.050E-14+- 0.6% K : 1.055E-14+- 0.7% D/K: 1.137E+00+- 0.7%	IRL 12 IZ 1 IX 3 T : 3.061E-15+- 0.0% T-S: 2.607E-15+- 0.1% K : 3.004E-15+- 0.0% D/K: 1.019E+00+- 0.0%	
6.0000	IRL 3 IZ 2 IX 1 T : 1.741E-13+- 0.4% T-S: 1.612E-13+- 0.4% K : 3.435E-14+- 0.8% D/K: 5.068E+00+- 0.8%	IRL 8 IZ 2 IX 2 T : 1.674E-13+- 2.0% T-S: 1.552E-13+- 2.0% K : 2.818E-14+- 5.6% D/K: 5.939E+00+- 5.9%	IRL 13 IZ 2 IX 3 T : 1.019E-14+- 0.3% T-S: 9.148E-15+- 0.4% K : 5.081E-15+- 0.5% D/K: 2.005E+00+- 0.5%	
6.0400	IRL 4 IZ 3 IX 1 T : 3.974E-13+- 0.0% T-S: 3.702E-13+- 0.0% K : 5.258E-14+- 0.1% D/K: 7.558E+00+- 0.1%	IRL 9 IZ 3 IX 2 T : 3.913E-13+- 0.2% T-S: 3.648E-13+- 0.2% K : 4.601E-14+- 0.4% D/K: 8.506E+00+- 0.4%	IRL 14 IZ 3 IX 3 T : 1.879E-14+- 0.0% T-S: 1.716E-14+- 0.0% K : 6.249E-15+- 0.0% D/K: 3.007E+00+- 0.1%	
11.0000	IRL 5 IZ 4 IX 1 T : 3.975E-13+- 0.3% T-S: 3.703E-13+- 0.3% K : 4.956E-14+- 0.6% D/K: 8.020E+00+- 0.7%	IRL 10 IZ 4 IX 2 T : 3.924E-13+- 1.3% T-S: 3.656E-13+- 1.3% K : 4.819E-14+- 4.4% D/K: 8.143E+00+- 4.5%	IRL 15 IZ 4 IX 3 T : 1.870E-14+- 0.3% T-S: 1.709E-14+- 0.3% K : 6.024E-15+- 0.4% D/K: 3.104E+00+- 0.5%	
11.0400	IRL 6 IZ 5 IX 1 T : 6.435E-14+- 0.1% T-S: 5.933E-14+- 0.1% K : 1.640E-14+- 0.1% D/K: 3.923E+00+- 0.1%	IRL 11 IZ 5 IX 2 T : 6.237E-14+- 0.3% T-S: 5.757E-14+- 0.3% K : 1.448E-14+- 0.6% D/K: 4.306E+00+- 0.6%	IRL 16 IZ 5 IX 3 T : 5.126E-15+- 0.1% T-S: 4.520E-15+- 0.1% K : 3.385E-15+- 0.0% D/K: 1.514E+00+- 0.0%	
18.0000				

IRL 4 IZ 3 IX 1

T : 3.826E-13+- 0.0%

T-S: 3.566E-13+- 0.0%

K : 4.623E-14+- 0.0%

D/K: 8.277E+00+- 0.1%

Şekil 4.6 EGSnrc böbrek simülasyonu dozu (T: Total doz (Gy/parçacık), T-S: Anlık doz, K: Kerma, D/K: Doz/Kerma)

Karaciğerin absorbe doz değerinin belirlenmesi için anlık doz değeri, karaciğerin hacmi (12,1E5) ve fantom içerisine eklenen ⁶⁸Ga'nin aktivitesi ile çarpılmıştır.

Karaciğer için absorbe doz= Anlık doz*karaciğer hacmi*⁶⁸Ga aktivitesi

Karaciğer için absorbe doz= 3,82E-10 (mGy)*12,1E5 mm³*22,2 MBq

Karaciğer için absorbe doz= 0,08 mGy/MBq

Böbreğin absorbe doz değerinin belirlenmesi için anlık doz değeri, böbreğin hacmi (2,14E5) ve fantom içerisine eklenen ⁶⁸Ga'nin aktivitesi ile çarpılmıştır.

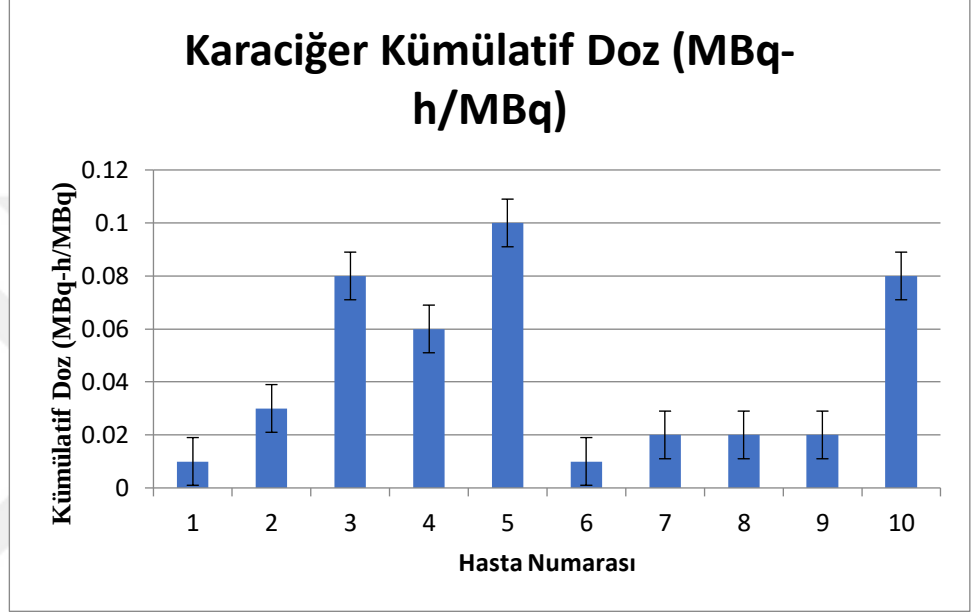
Böbrek için absorbe doz= Anlık doz*böbrek hacmi*⁶⁸Ga aktivitesi

Böbrek için absorbe dozu= 3,97E-10 (mGy)*2,14E5 mm³*11,1 MBq

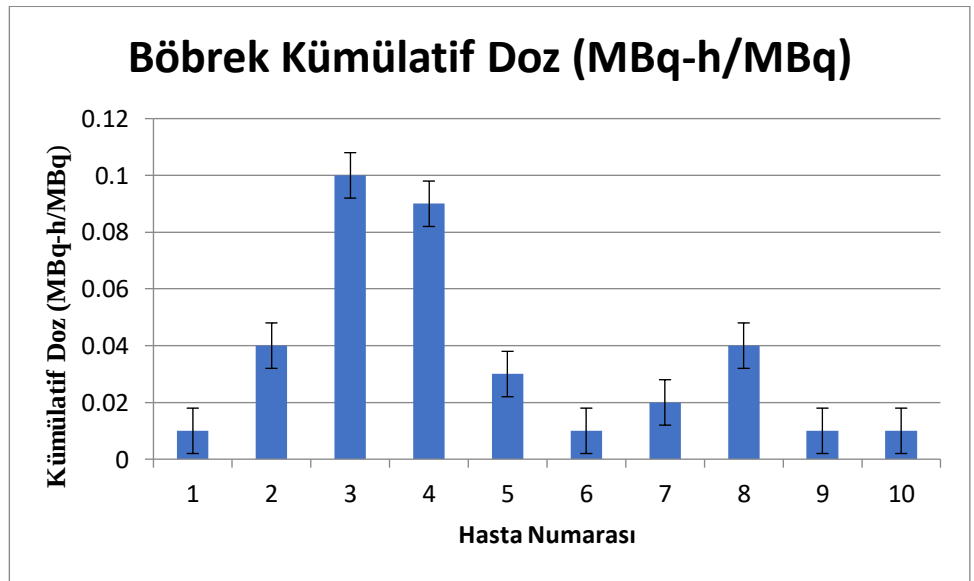
Böbrek için absorbe dozu= 0,09 mGy/MBq

4.4 IDAC DOSE Yazılım Sonuçları

IDAC Dose yazılım programı sonucunda elde edilen ortalama kümülatif dozları karaciğer için $0,04 \pm 0,009$ MBq, böbrek için $0,03 \pm 0,008$ MBq belirlenmiş ve Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de verilmiştir.

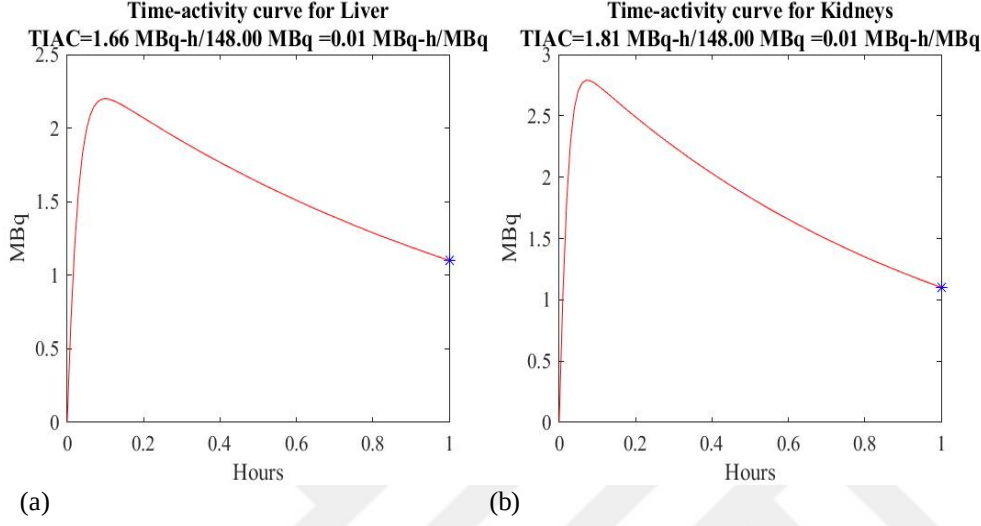


Şekil 4.7 Karaciğer için IDAC Dose kümülatif doz



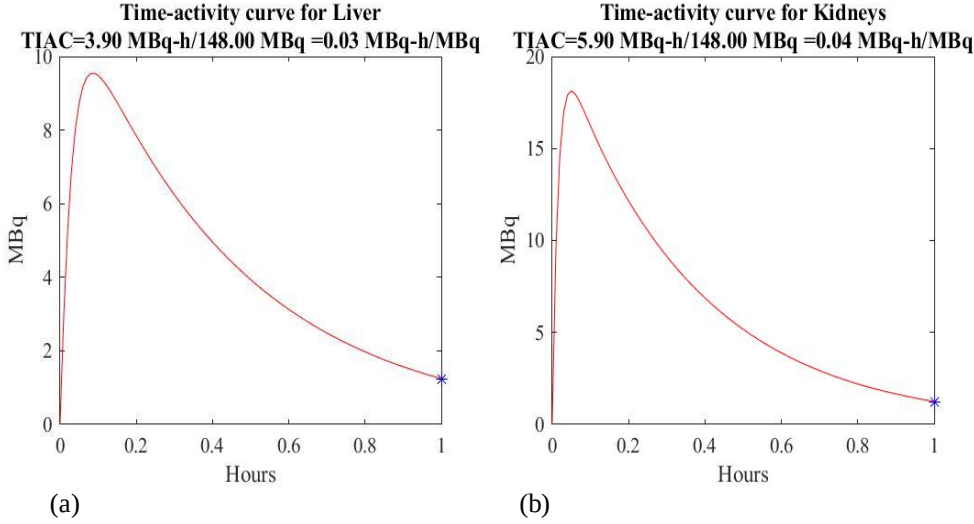
Şekil 4.8 Böbrek için IDAC Dose kümülatif doz

IDAC Dose içsel radyasyon yazılım programına, ^{68}Ga -PSMA'nın PET/BT protokolüne göre görüntülemesi yapılan 10 erkek hastanın verileri girilerek çalıştırılan programdan elde edilen kümülatif doz değerleri Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12, Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17, Şekil 4.18'de verilmiştir.



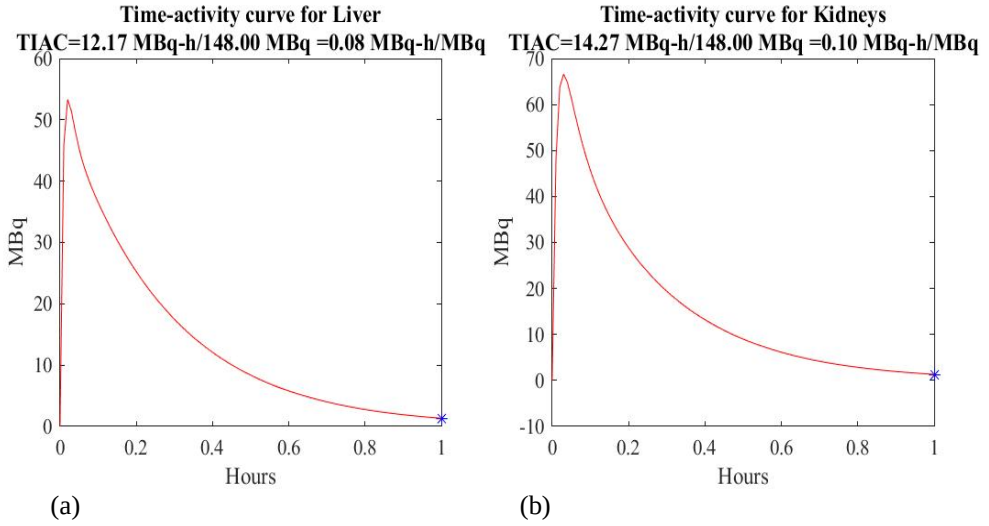
Şekil 4.9 (a) 1.Hasta IDAC Dose karaciğer doz

(b) 1.Hasta IDAC Dose böbrek doz

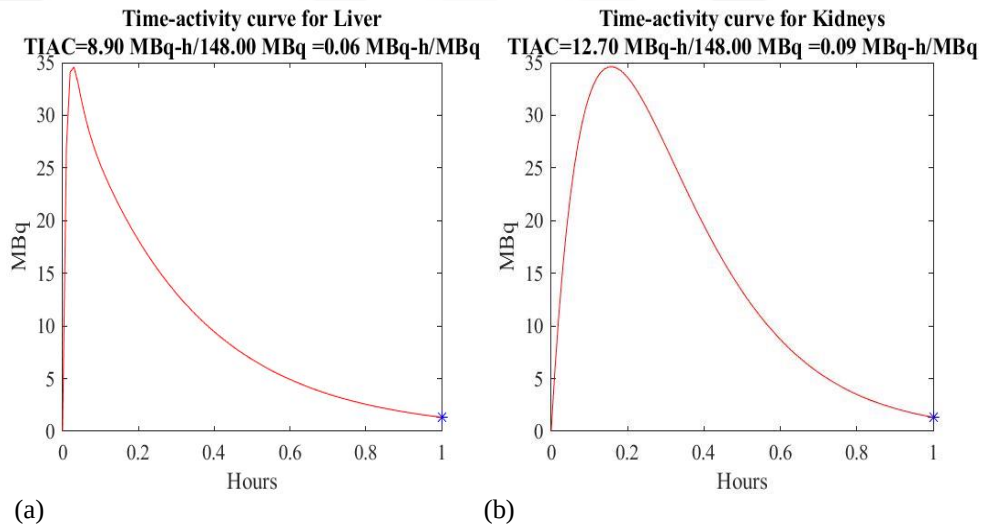


Şekil 4.10 (a) 2.Hasta IDAC Dose karaciğer doz

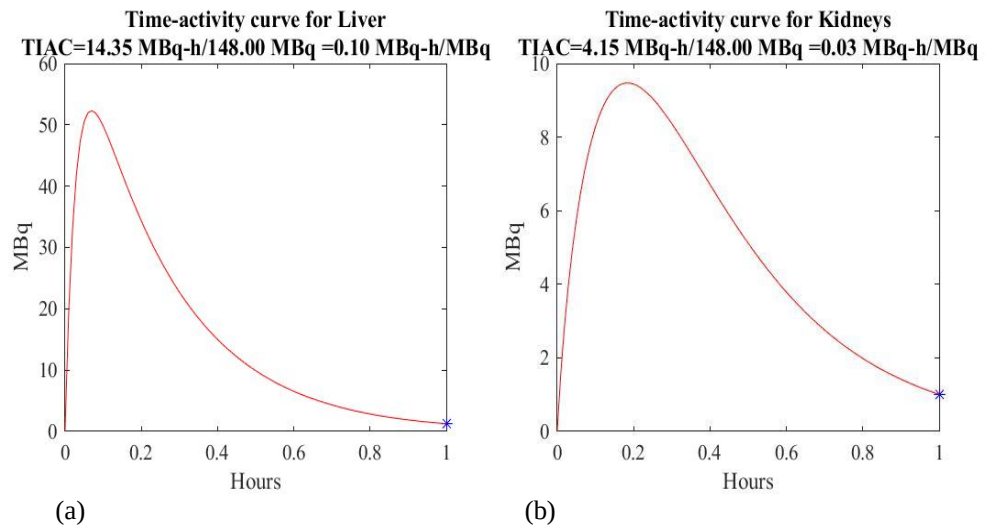
(b) 2.Hasta IDAC Dose böbrek doz



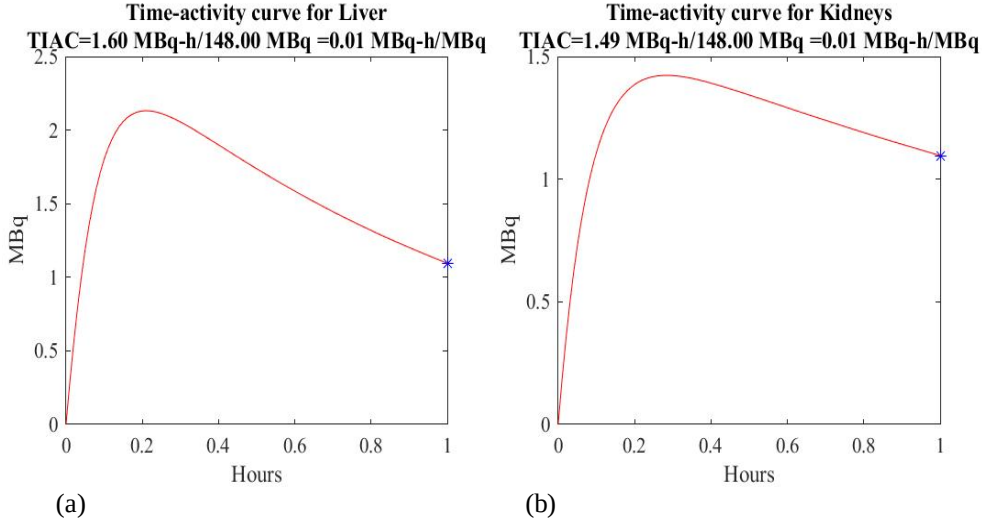
Şekil 4.11 (a) 3.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 3.Hasta IDAC Dose böbrek doz



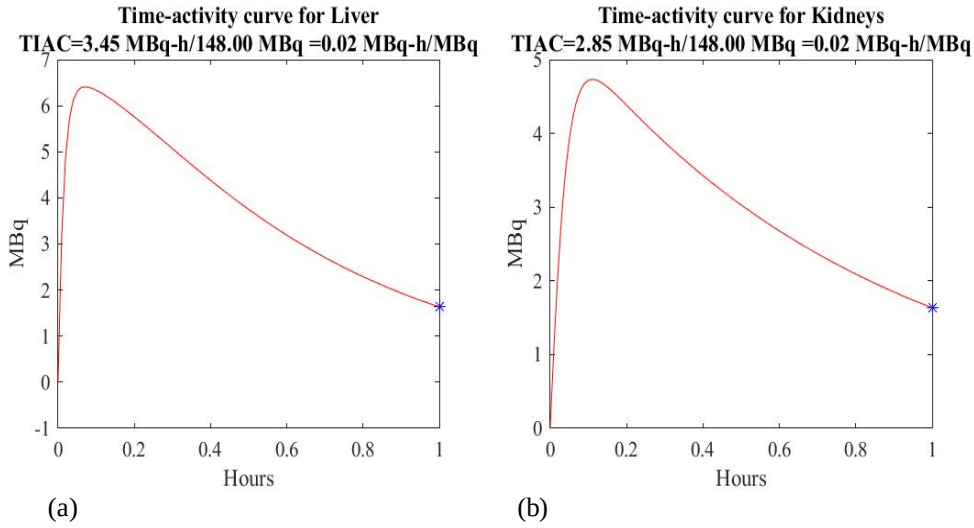
Şekil 4.12 (a) 4.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 4.Hasta IDAC Dose böbrek doz



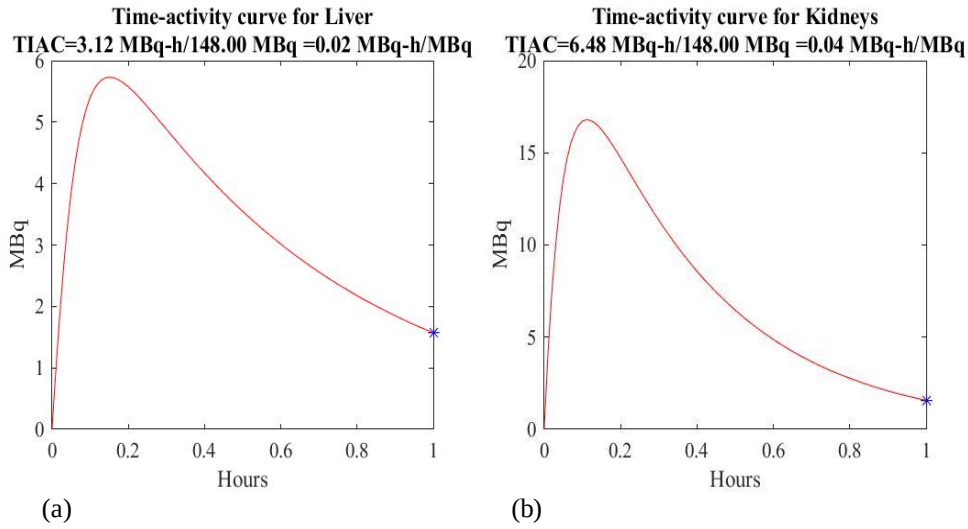
Şekil 4.13 (a) 5.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 5.Hasta IDAC Dose böbrek doz



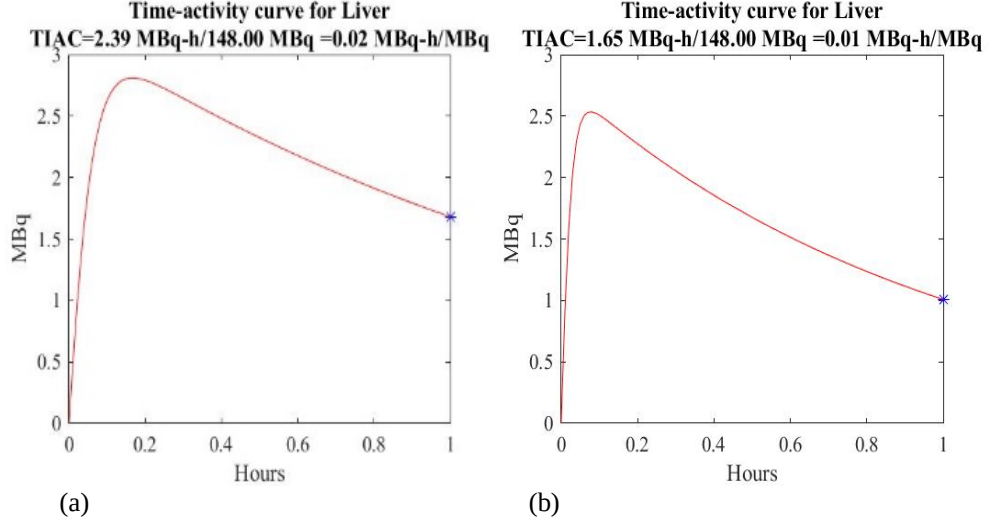
Şekil 4.14 (a) 6.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 6.Hasta IDAC Dose böbrek doz



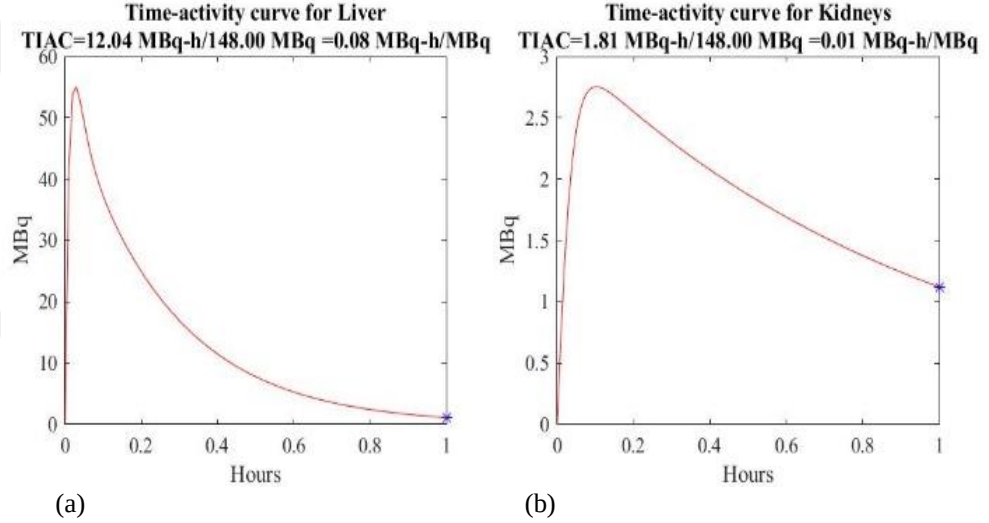
Şekil 4.15 (a) 7.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 7.Hasta IDAC Dose böbrek doz



Şekil 4.16 (a) 8.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) Hasta IDAC Dose böbrek doz

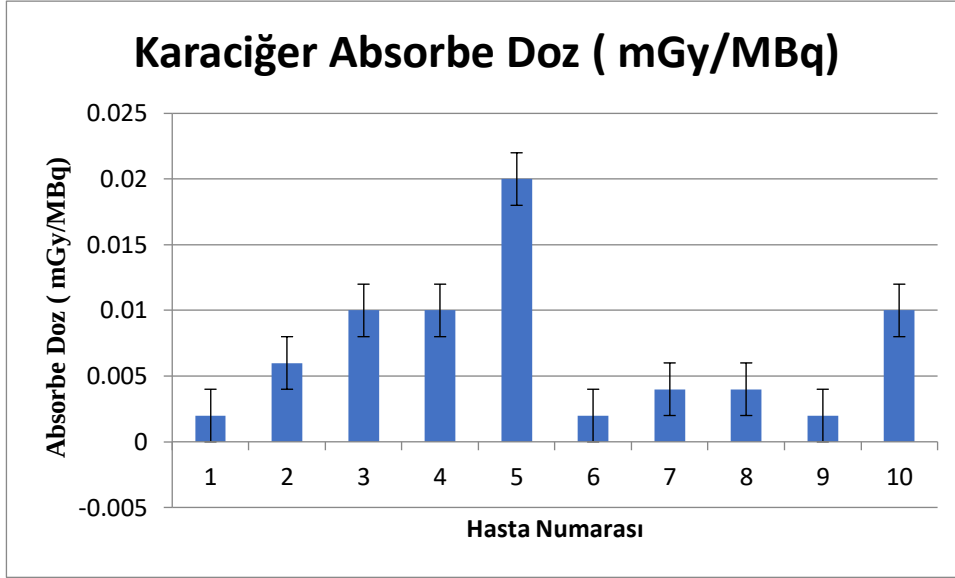


Şekil 4.17 (a) 9.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 9.Hasta IDAC Dose böbrek doz

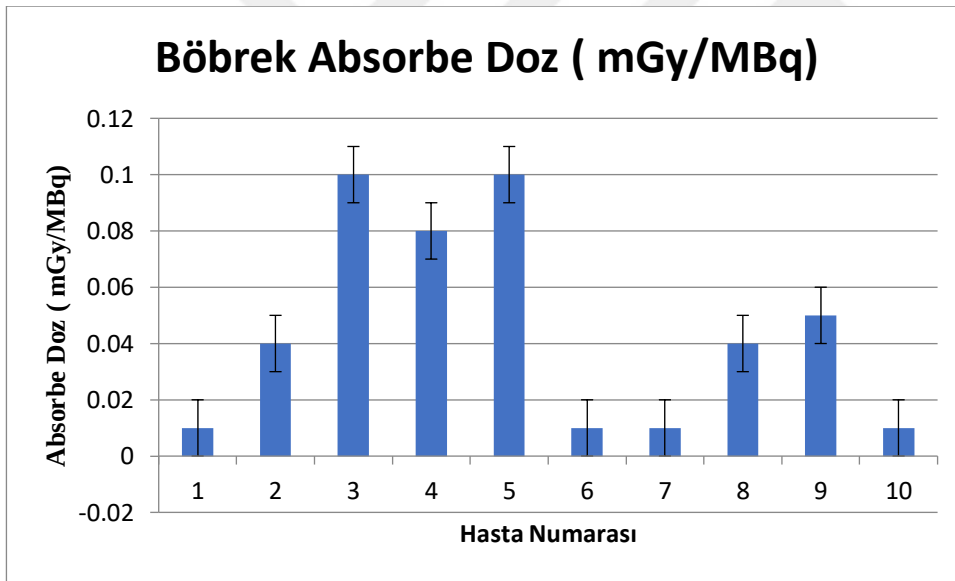


Şekil 4.18 (a) 10.Hasta IDAC Dose karaciğer doz (b) 10.Hasta IDAC Dose böbrek doz

IDAC-Dose yazılım programında, radyonüklid olarak ^{68}Ga , yetişkin erkek, aktivite bilgisi olarak 148 MBq ve süre olarak 68 dk. seçilerek çalıştırılan yazılım programı sonucunda elde edilen ortalama absorbe dozları karaciğer için $0,007 \pm 0,002$ mGy/MBq, böbrek için $0,045 \pm 0,01$ mGy/MBq belirlenmiş Şekil 4.19 ve Şekil 4.20’de verilmiştir.



Şekil 4.19 Karaciğer için IDAC Dose absorbe doz



Şekil 4.20 Böbrek için IDAC Dose absorbe doz

5. TARTIŞMA

^{68}Ga -PSMA PET/BT, prostat tümörlü hastalarda tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme esnasında hedef organ dışında böbrekler ve karaciğerde tutulum gerçekleşir. ALARA prensibi sebebiyle tutulum oranları önemli bir kriterdir. Görüntüleme esnasında radyonüklid dozimetrisi için halen altın standart olarak kabul edilmiş bir metot mevcut değildir. Bu nedenle dozimetri amaçlı radyonüklid çalışmalarında fantomlar kullanılmaktadır (Cristy et al., 1987). Bu çalışmada karaciğer ve böbrek fantomunda kullanılan malzeme yoğunluğu doku yoğunluğuna çok yakın seçilmiştir.

Radyonüklid görüntülemelerde temel amaç görüntülenmek istenen organda yüksek tutulum, görüntülenmek istenen organ dışındaki karaciğer ve böbrekler gibi diğer sağlam organlarda minimum tutulum ve en az hasara maruz kalması olmalıdır. ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülenme işleminde prostat bezi dışında en çok böbrekler ve karaciğer parankim dokusunda tutulum gerçekleşmektedir. Bu nedenle ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntüleme işleminde kritik organlar olan böbrekler ve karaciğerin maruz kaldığı dozların miktarı önem kazanmaktadır. Bu sebeple güvenli bir görüntüleme yapabilmek için internal dozimetri son derece önemlidir. Internal dozimetri hastalarda iç ışınlama seviyesini tespit etmeye yönelik matematiksel bir hesaplama işlemidir. ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntüleme için internal dozimetri uygulamaları klasik yöntem, MIRD formülü ve Monte Carlo hesaplamaları şeklinde tarihsel olarak sıralanmaktadır. Klasik yöntem nükleer tıp kliniklerinde pratik olarak dozimetri uygulaması yapılmasına imkan sağlasa da sadece hastanın ağırlığı, boyu gibi verileri kullanarak görüntüleme için gereken aktivitenin yaklaşık olarak belirlenmesine imkan vermektedir. Bu yaklaşımla belirlenen aktivite miktarı uygulandığı hastalarda kritik organlarda çok yüksek doz dağılımına sebep olmaktadır. Bu sebeple kritik organlar için toksisite riski oluşturmaktadır (Lawrence et al., 1995).

MIRD formülü ile hesaplanan internal doz değerleri standardize edilmiş insan anatomisini taklit eden biyokinetik matematiksel modeller kullanılarak elde edilmektedir. Monte Carlo kodu ile doz hesaplaması çeşitli simülasyon programları kullanılarak yapılmaktadır. İlk olarak parçacık ve nükleer fizik için

geliştirilen daha sonra nükleer tıp'ın düşük enerji (eV-MeV) mertebelerinde ilaç dozimetrisi için kullanılan MC kodları MCNP/MCNPX, EGSnrc, GEANT4, PENELOPE olarak sıralanmaktadır (Briesmeister, 2000; Kawrakow et al., 2003). Absorbe edilen doz fiziksel bir miktardır ve ışınlamanın biyolojik etkilerini yansıtmamaktadır. Fakat absorbe edilen dozun belirlenmesi, radyasyonun kanser ve genetik etkileri gibi stokastik hem de katarak, kısırlık, cilt yanıkları gibi deterministik etkilerinin doğru değerlendirilebilmesi için ilk adımdır. MC yöntemi ile yapılan internal dozimetride sağlıklı doku ve tümöre giden absorbe dozlar hesaplanabilmektedir. Bu sayede sağlıklı dokuda oluşabilecek biyolojik etkiler hakkında değerlendirme yapılabilmektedir. EGSnrc programı ile internal ve external dozimetri çalışmaları simüle edilmektedir. EGSnrc'de, absorbe edilen doz (D), birim kütle başına depolanan enerji değeri Gray olarak ifade edilmektedir. Birim hacimde depolanan enerji (Edep) değeri MeV olarak tanımlanmıştır. EGSnrc de, absorbe edilen doz hesaplaması, belirli bir hacimde depolanan dozun üç boyutlu matrisler kullanılarak elde edilmektedir. Ayrıca temel geometrik şekiller, hasta geometri bilgisi, farklı uzantılı 3B'lu fantom geometrileri EGSnrc programında kullanılabilmektedir (Salvat et al., 2001; Villoing et al., 2017; Van der Laan et al., 2010).

Bu çalışmada ilk olarak, tasarlanan 3B'lu karaciğer ve böbrek fantomu ile içerisine yerleştirilen TLD-100 dozimetreleri kullanılarak internal dozimetri hesaplamaları yapılmıştır. Doğruluk araştırması için EGSnrc simülasyon verileri ve KF, BF ölçüm sistemi TLD-100 dozimetre verileri ve IDAC Dose verileri ile karşılaştırılmıştır. TLD-100 dozimetrelerin doku eşdeğeri, X ve gama ışınlarına maruz kalan dokuda soğurulan dozun ölçümü için malzeme yapısının doku ile aynı atomik bileşime sahip olması sebebi ile ölçüm sisteminde kullanılmıştır (Furetta et al., 2001). ^{68}Ga , 68 dakika yarı ömür pozitron yayılımı yapan ve nükleer tıpta prostat görüntüleme de en yaygın kullanılan radyonüklid özelliğine sahiptir (Gündoğdu vd., 2017). Bu sebeple ölçüm sisteminde ve EGSnrc simülasyonunda radyonüklid olarak ^{68}Ga kullanımı tercih edilmiştir. Karaciğer için 22,2 MBq, böbrek için 11,1 MBq aktiviteli ^{68}Ga radyonüklidi için fantom ölçüm sonuçlarının, EGSnrc simülasyon ve IDAC Dose sonuçlarının karşılaştırılması yapılmıştır. Literatürde yer alan çalışmalarda Ash ve arkadaşları, insan kafatası BT görüntülerinden insan kafası fantomunun voksel modelini

oluşturmuş ve 3B internal dozimetri için MC simülasyon programını kullanmıştır (Asl et al., 2015). Bu tez çalışmasında olduğu gibi TLD-100 dozimetre ölçüm sonuçları EGSnrc simülasyon verilerinden ve IDAC Dose sonuçlarından yüksek çıkmıştır.

EGSnrc simülasyon sisteminde ^{68}Ga radyonüklidi EGSnrc simülasyon programında organ geometrilerinin içerisine yerleştirilmiş böylece tüm karaciğer ve böbrek içerisindeki absorbe doz değerleri elde edilmiştir. Çalışmada ^{68}Ga internal dozimetri simülasyonu için birim aktivitenin ve birim zamanın seçilmesi uzun simülasyon sürelerinden kaçınmak için tercih edilmiştir (Taschereau et al., 2007). EGSnrc simülasyonu anlık doz değerlerini hesaplamak için 1s süresince çalıştırılmıştır. ^{68}Ga radyonüklidinin karaciğer ve böbrek içerisinde tutulum gösteren anlık doz değerlerini literatürde yer alan verilerle karşılaştırmak için bu radyonüklidin bir yarılanma sonunda bıraktığı toplam (kümülatif) soğurulan doz değerleri hesaplanmıştır.

Asl ve arkadaşları, Rando fantomunun baş kısmını kullanarak 3 boyutlu internal dozimetri için GATE (versiyon 6.1) MC paketini kullanarak ölçüm sonuçlarını değerlendirmiştir. Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinden insan kafa fantomunun voksel modeli oluşturmak için GATE paketi kullanılmıştır. Matris boyutları $319*216*30$ vokselden $0.7871*0.7871*5 \text{ mm}^3$ oluşmuştur. Rando fantom ölçümleri, Termoluminesans dozimetreler (TLD-100) kullanılarak yapılmıştır. Çubuk şeklindeki 94 MBq aktiviteye sahip $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kaynağı, insan kafası fantomunun arka bölgesindeki beyin dokusuna konumlandırılmıştır. Simülasyonun sonuçları, kümülatif aktivite başına ölçülen ortalama absorbe edilmiş doz ile karşılaştırılmıştır. GATE ve TLD yöntemleriyle hesaplanan absorbe edilmiş doz değerleri birbirleriyle anlamlı bir korelasyon göstermiştir. GATE Monte Carlo araç setinden elde edilen sonuçlara dayanarak, görüntülemeyen absorbe edilen doz haritası hesaplamasına kadar tam bir dozimetri simülasyon çalışmasının tek bir çerçevede gerçekleştirilebileceği sonucu elde edilmiştir (Asl et al., 2015).

Parach ve arkadaşları, Snyder fantomu kullanılarak GATE'den elde edilen sonuçları yayınlanan MIRD verileriyle karşılaştırmıştır. Bunun için matematiksel

Snyder fantomu ayrıştırılmış ve 100*200*360 vokseli bir dijital fantoma dönüştürülmüştür. Aktivite böbrekler, karaciğer, akciğerler, pankreas, dalak ve adrenaller arasında eşit bir şekilde dağılım gösterdiği kabul edilmiştir. GATE (versiyon 4.0) Monte Carlo kodu dijital fantom üzerinde organlarda, 10, 15, 20, 30, 50, 100, 200, 500 ve 1000 keV'lik monoenerjetik fotonların bıraktığı dozu hesaplamak için kullanılmıştır. Doz spesifik absorbe edilen fraksiyon (SAF) değerine dönüştürülmüş ve bu enerjilere karşılık gelen yayınlanmış MIRD verileriyle karşılaştırılmıştır. Ortalama olarak, iki veri serisi arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur. Bununla birlikte, GATE verileri, self absorbe doz için ilgili MIRD verilerinden ortalama olarak %22 daha düşüktür. Akciğerlerde self absorpsiyon, MIRD'de, GATE verilerine göre, 10-20 keV'lik foton enerjileri için oldukça yüksektir. Diğer organlara çapraz ışınlama gelince, GATE verileri, 50-1000 keV foton enerjileri için, MIRD verilerinden ortalama olarak %8.1 daha yüksektir. 0-30 keV foton enerjileri için bağıl fark %67'dir. GATE ve MIRD verileri arasındaki korelasyon spesifik absorbe edilen fraksiyon (SAF) değerlerine ve foton enerjisine bağlı olduğu ortaya çıkmıştır. SAF değerlerinin küçük olduğu 10-30 keV fotonlar için belirsizlik yüksek ve kesitin etkisi belirgindir ve GATE sonuçları ile MIRD verileri arasında bir uyum yoktur. Bununla birlikte, 50-1000 keV fotonlar ile iyi bir uyum gözlenmiştir (Parach et al., 2011).

Ken Herrmann ve arkadaşları bir çalışmalarında karaciğer ve böbrekte soğurulan doz değerleri hesaplanmıştır. Hastalara uygulanan 148 MBq ⁶⁸Ga aktivite miktarının %10,6'sının karaciğerde %3,2'sinin böbreklerde tutulumunun olduğu; karaciğer de 15,68 MBq tutulum sonucu karaciğerde soğurulan doz değerinin 0,04 mGy/MBq, böbrek de 4,73 MBq tutulum sonucu böbreklerdeki toplam soğurulan dozun 0,20 mGy/MBq olarak verilmiştir. Literatürle çalışmanın sonuçlarını karşılaştırmak için verilen aktivite üzerinden doğru orantı kurulduğunda bu çalışmada verilen karaciğer için 22,20 MBq, böbrek için 11,10 MBq aktivite miktarı ile karaciğer ve böbrek doz değerlerinin sırasıyla Fantom TLD'de 0,01 mGy/MBq ve 0,30 mGy/MBq, IDAC Dose'da 0,007 mGy/MBq ve 0,045 mGy/MBq, EGSnrc simülasyon da 0,08 mGy/MBq ve 0,09 mGy/MBq doz absorbe edildiği hesaplanmıştır. Fantom modelleri ile elde edilen TLD sonuçlarının, Ken Herrmann ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumlu olduğu anlaşılmıştır (Herrmann et al., 2015).

Sonuç olarak, bu deneysel çalışmada karaciğer ve böbrek parankim dokusunun dozimetrisi için fantom TLD'ler, EGSnrc MC simülasyonu ve IDAC Dose yazılımı kullanılarak absorbe dozlar hesaplanmıştır. Fantom TLD sonuçlarının literatür sonuçları ile anlamlı derecede birbirine yakın olduğu bulunmuştur. Bu doktora tez çalışması için üretilen fantomların ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülenmesi protokolünde karaciğer ve böbrek dozimetrisi için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntüleme esnasında ^{68}Ga , hedef organ olan prostat bezi dışında böbrekler ve karaciğer gibi kritik organlarda tutulum gösterir. Radyonüklid görüntülemelerde temel amaç görüntülenmek istenen organda yüksek tutulum, görüntülenmek istenen organ dışındaki organlarda minimum tutulum ve en az hasara maruz kalması olmalıdır. Bu nedenle ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemesi işleminde kritik organlar olan böbrekler ve karaciğerin maruz kaldığı radyasyon dozu miktarı önem kazanmaktadır. Bu çalışmada kritik organlar olan böbrekler ve karaciğerde ^{68}Ga tutulumu olduğu böbreklerdeki tutulum miktarlarının, karaciğere göre daha fazla gerçekleştiği sonucuna ulaşılmıştır. Her iki organdaki tutulum miktarlarının temel referans değerleri ile uyumlu olduğu anlaşılmıştır.

Fantom TLD sonuçlarının literatür sonuçları ile anlamlı derecede birbirine yakın olduğu bulunmuştur. Bu doktora tez çalışması için üretilen fantomların ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülenmesi protokolünde karaciğer ve böbrek dozimetrisi için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Tasarlanan fantomlar sayesinde, hastaya özgü kişisel dozimetri çalışmaları yapılarak, ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntüleme işlemi yapılacak olan hastanın görüntüleme işlemi öncesinde karaciğer ve böbreğin absorbe doz değerleri önceden hesaplanabilecektir. Bu sayede karaciğer ya da böbreğinde kronik bir sağlık sorunu olan hastalarda ne kadar doku hasarına neden olacağı konusunda literatüre katkı verecektir.

Bu çalışmada fantom TLD-100 dozimetre ölçüm sonuçları, EGSnrc simülasyon verilerinden ve IDAC Dose sonuçlarından yüksek çıkmıştır. Bunun nedeni TLD ölçümlerinin gerçekçi deneysel koşullar altında yapılmış olması ve çevresel saçılmaların TLD'lerin okuma işlemlerinde etkili olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 2012. 62(1): p. 10-29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237781/>
2. Jadvar, H., Imaging evaluation of prostate cancer with 18Ffluorodeoxyglucose PET/CT: utility and limitations. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. 40 Suppl 1: p. S5-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429934/>
3. Watanabe, H., et al., Preoperative detection of prostate cancer: a comparison with 11C-choline PET, 18F-fluorodeoxyglucose PET and MR imaging. J Magn Reson Imaging, 2010. 31(5): p. 1151-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20432351/>
4. Fox, J.J., H. Schoder, and S.M. Larson, Molecular imaging of prostate cancer. Curr Opin Urol, 2012. 22(4): p. 320-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22617062/>
5. Mohler, J.L., et al., Prostate cancer, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw, 2014. 12(5): p. 686-718. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24812137/>
6. Eder, M., et al., PSMA as a target for radiolabelled small molecules. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. 40(6): p. 819-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3644196/>
7. Rosenthal, S.A., M.K. Haseman, and T.J. Polascik, Utility of capromab pendetide (ProstaScint) imaging in the management of prostate cancer. Tech Urol, 2001. 7(1): p. 27-37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11272670/>
8. Sempau, J., Fernandez Varea, J.M., Acosta, E., Salvat, F., 2003, Experimental benchmarks of the Monte Carlo code penelope, Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B, 207(2), 107-23. https://www.researchgate.net/publication/222412598_Experimental_benchmarks_of_the_Monte_Carlo_code_PENELOPE

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

9. Chao, T.C. and Xu, X.G., 2004, S-values calculated from a tomographic head/brain model for brain imaging, *Phys Med Biol.*, 49(21), 4971–4984. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15584531/>

10. Nelson, W.R., Hirayama, H., Rogers. D.W.O., 1985, The EGS4 code system Report SLAC- 265, Stanford, CA: Stanford Linear Accelerator Center, Stanford. <https://www.slac.stanford.edu/pubs/slacpubs/5000/slac-pub-5193.pdf>

11. Stabin, M.G., 2003, Developments in the internal dosimetry of radiopharmaceuticals, *Radiat Prot Dosim.*, 105(1–4), 575–580. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14527030/>

12. Leo, W.R., 1987, *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments: A How to Approach*, Springer-Verlag, Berlin, ISBN: 3-540-17386-2. http://tesla.phys.columbia.edu:8080/eka/William_R_Leo_Techniques_for_nuclear_and_partic.pdf

13. Knoll, F.G., 2010, *Radiation Detection and Measurement*, John Wiley & Sons, Amerika, ISBN: 978-0-470-13148-0. <https://phyusdb.files.wordpress.com/2013/03/radiationdetectionandmeasurementbyknoll.pdf>

14. Das, A., Ferbel, T., 2003, *Introduction to Nuclear and Particle Physics*, World Scientific, Singapore, ISBN: 978-981-4483-33-9. http://www.kaf07.mephi.ru/eduroom/Books/A_Das_T._Ferbel_Introduction_to_Nuclear.pdf

15. Beiser, A., 2007, *Concepts of Modern Physics*, McGraw-Hill Higher Education, ISBN: 978-0072448481. https://www.nitsri.ac.in/Department/PHYSICS/Beiser_Modern_Physics.pdf

16. L'Annunziata, M.F., 1998, *Handbook of Radioactivity Analysis*, Academic Press, ISBN: 9780123848734. <https://elsevier.com/books/handbook-of-radioactivity-analysis/flannunziata/978-0-12-436255-0>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

17. Evans, R.D., 1955, The Atomic Nucleus , McGraw-Hill Book, New York, ISBN: 978-0898744149.
https://www.academia.edu/28858622/Evans_The_atomic_nucleus
18. Arya, P. A., 1999, Çekirdek Fiziğinin Esasları, Balkan Matbacılık, Erzurum.
<http://nek.istanbul.edu.tr:4444/ekos/TEZ/61248.pdf>
19. National Council on Radiation Protection and Measurements(NCRP),1985, A handbook of radioactivity measurements procedures, Report No. 58. 2nd ed. Bethesda. https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:18009167
20. Bell, D.J., Jones, J., et al., 2019, Absorbed dose.
<https://radiopaedia.org/articles/absorbed-dose>.
21. Harrison, L.R., 2011, Introduction To Monte Carlo Simulation, AIP Conf Proc., 1204, 17–21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20733932/>
22. Stigler, S.M., 2002, Statistics on the table: the history of statistical concepts and methods, Harvard University Press, London, ISBN: 9780674009790.
<https://www.hup.harvard.edu/books/9780674009790>
23. Perez, P. 2010. Dosimetry for Beta-Emitter Radionuclides by Means of Monte Carlo Simulations. 12 Chapter on Nuclear Medicine. Intech. DOI: 10.5772/25287. <https://www.intechopen.com/chapters/25575>
24. Mendes, B. M., Antunes, P. C. G., Branco, I. S. L., do Nascimento, E., Seniwal, B., Fonseca, T. C. F., Yoriyaz, H. 2021. Calculation of dose point kernel values for monoenergetic electrons and beta emitting radionuclides: Intercomparison of Monte Carlo codes. Radiation Physics and Chemistry, Cilt. 181, 109327. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2020.109327.
<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2021RaPC..18109327M/abstract>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

25. Simpkin, D. J., Mackie, T. R. 1990. EGS4 Monte Carlo determination of the beta dose kernel in water. Medical physics, Cilt. 17(2), s. 179-186. DOI: 10.1118/1.596565. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2333044/>
26. Botta, F., Mairani, A., Battistoni, G., Cremonesi, M., Di Dia, A., Fasso, A., Valente, M. 2011. Calculation of electron and isotopes dose point kernels with FLUKA Monte Carlo code for dosimetry in nuclear medicine therapy. Medical physics, Cilt. 38(7), s. 3944-3954. DOI: 10.1118/1.3586038. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858991/>
27. Cross, W. G., Freedman, N. O., Wong, P. Y. 1992. Beta-ray dose distributions from point sources in an infinite water medium. Health physics, Cilt. 63(2), s. 160-171. DOI: 10.1097/00004032-199208000-00002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1399614/>
28. Mainegra-Hing, E., Rogers, D. W. O., Kawrakow, I. 2005. Calculation of photon energy deposition kernels and electron dose point kernels in water. Medical physics, ilt. 32(3), s. 685-699. DOI: 10.1118/1.1861412. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15839340/>
29. Kawrakow, I. and Rogers, D.W.O. (2003) EGSnrc Code System. NRCC Report PIRS-701, 194-239. <https://scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1913476>
30. Ministry of Health, Public Health, General Directorate of Turkey Cancer Statistics 2015; Ankara, 2018. <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/>
31. Siegel RL, Sahar L, Portier KM, et al. Cancer death rates in US congressional districts. CA Cancer J Clin 2015;65:339-344. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208318/>
32. Bostwick DG. The pathology of early prostate cancer. CA Cancer J Clin 1989;39:376-393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2482118/>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

33. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. Anticancer Res 1987;7:927-935.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2449118/>

34. Heston WD. Characterization and glutamyl preferring carboxypeptidase function of prostate specific membrane antigen: a novel folate hydrolase. Urology 1997;49 (Suppl 3A):104-112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9123729/>

35. Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, et al. 68Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. Bioconjug Chem 2012;23:688-697.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7116766/>

36. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, et al. The Theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions. J Nucl Med 2015;56:1697-1705.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26294298/>

37. Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostatespecific membrane antigen for imaging and therapy. J Nucl Med 2015;56:855-861.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25883128/>

38. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2020.
2020.https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

39. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43:2114-21121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27290607/>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

40. Wright Jr GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995;1:18-28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21224086/>
41. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:486-495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23179945/>
42. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1014-1024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28283702/>
43. Bařinka C, Rojas C, Slusher B, Pomper M. Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer. *Curr Med Chem* 2012;19:856-870. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22214450/>
44. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:486-495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23179945/>
45. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a 68Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl Med Commun* 2015;36:582-587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25738559/>
46. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-cholinebased PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072344/>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

47. Rajasekaran AK, Anilkumar G, Christiansen JJ. Is prostatespecific membrane antigen a multifunctional protein? *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288:975-981. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15840561/>
48. Carlaw KR, Woo HH. Evaluation of the changing landscape of prostate cancer diagnosis and management from 2005 to 2016. *Prostate Int* 2017;5:130-134. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29188198/>
49. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2114-2121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27290607/>
50. Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfah H, Essler M, Strunk H, Bundschuh RA. Assessment of bone metastases in patients with prostate cancer-a comparison between (99m)Tc-bonescintigraphy and [(68)Ga]Ga-PSMA PET/CT. *Pharmaceuticals (Basel)* 2017;31:10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28758969/>
51. Lengana T, Lawal IO, Boshomane TG, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT replacing bone scan in the initial staging of skeletal metastasis in prostate cancer: a fait accompli? *Clin Genitourin Cancer* 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30120038/>
52. Sigmund, P., 2006, *Particle Penetration and Radiation Effects*, Springer-Verlag, Berlin, ISBN: 3-540-31713-9. https://www.researchgate.net/publication/253528470_Particle_Penetration_and_Radiation_Effects_General_Aspects_and_Stopping_of_Swift_Point_Charges
53. Sarrut, D., Bordies, M., Bousson, N., et al., 2014, A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications, *Med. Phys.*, 41(6), 064301. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24877844/>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

54. Mendes, B. M., Antunes, P. C. G., Branco, I. S. L., do Nascimento, E., Seniwal, B., Fonseca, T. C. F., Yoriyaz, H. 2021. Calculation of dose point kernel values for monoenergetic electrons and beta emitting radionuclides: Intercomparison of Monte Carlo codes. Radiation Physics and Chemistry, Cilt. 181, 109327. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2020.109327. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969806X20314201>

55. Asl, R.G., Nasser, S., Chiavassa, S., et al., 2015, Monte Carlo and experimental internal radionuclide dosimetry in RANDO head phantom, Australas Phys Eng Sci Med., 38(3), 465-72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26232251/>

56. Parach, A.A, Rajabi, H., Askari, M.A., 2011, Assessment of MIRD data for internal dosimetry using the GATE Monte Carlo code, Radiat Environ Biophys, 50(3), 441-450. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21573984/>

57. Stabin M., Sparks B., Crowe E. (2005). OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 46(6): 1023– 7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937315>

58. ICRP. (2008). Nuclear decay data for dosimetric calculations. ICRP publication 107. Ann ICRP. 38(3):1-96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19285593>

59. ICRP. (2008). Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP publication 53. Publication 106. Ann ICRP.38(1–2). <http://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20106>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

60. Cristy M., Eckerman K. (1987). Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photons sources. ORNL/TM-8381 V1-V7. Oak Ridge National Laboratory. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.453.354&rep=rep1&type=>
61. Andersson M., Lennart J., Keith E., and Sören M. (2017). IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms. EJNMMI Research 7(1):88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29098485>
62. Siegel A., Stabin M. (1994). Absorbed fractions for electrons ve beta particles in spheres of various sizes. Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 35(1: 152–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8271037>
63. Goorley T., James M., Booth T., Brown F., Bull J., Cox L., Zukaitis T. (2012). Initial MCNP6 release overview. Nuclear Technology, 180(3): 298–315. <https://doi.org/10.13182/NT11-135>.
64. Autodesk, 2019, Autodesk. <https://www.autodesk.com.tr/products/autocad/overview>,
65. Thermo Fisher SCIENTIFIC, 2019, Thermo Fisher SCIENTIFIC. <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/SNO10106>
66. Sadeghi, M., Sina, S., Faghihi, R., 2015, Investigation of LiF, Mg and Ti (TLD-100) Reproducibility J Biomed Phys Eng., 5(4), 217-222. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681467/75>. Passon, O., Zügge T., Grebe-Ellis J., 2019, Pitfalls in the teaching of elementary particle physics, Phys. Educ. 54 (2019) 015014 (17pp). <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6552/aadbc7/pdf>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

67. Maxon, H. R., Englaro, E. E., Thomas, S. R., Hertzberg, V. S., Hinnefeld, J. D., Chen, L. S., Smith, H., Cummings, D., & Aden, M. D., 1992, Radioiodine-131 therapy for welldifferentiated thyroid cancer - A quantitative radiation dosimetric approach: Outcome and validation in 85 patients, J. Nucl. Med., vol. 33, no. 6, 1992.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1597728/>
68. Abuqbeith, M., 2019, Adyoiyot Sintigrafilerinde Foton Saçılması, Ölü Zaman Ve Parsiyel Hacim Etkisi Düzeltmelerinin Lezyon Ve Tükürük Bezi Dozlarına Etkisinin İncelenmesi İstanbul Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim Enstitüsü Doktora tezi. https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=XrGyK_oCI2-3A1nc1Xhb_g&no=_fUDIcNvG-b6NO-9quYN5A
69. Mainegra E., Capote R., Lopez E., 2001, Anizotropy Functions for Low Energy Interstitial Brachytherapy Sources: An EGS4 Monte Carlo Study, Phys, Med, Biol 46. 135–150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11197668/>
70. Camgöz B., 2008, Düşük Doz Hızlı (I-125, Pd-103) Brakiterapi Kaynaklarının Geometrisindeki Değişikliklerin Doz Dağılımına Etkisinin Egsnrc Monte Carlo Kodu Kullanılarak İncelenmesi Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü Doktora tezi. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=dIIRKa0X6U8do6GgGamVSw&no=6uTJyQ8Wv09JIYtbV30Ibg>
71. Levin, S.C., Hoffman, E., 1999, Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution, Physics in Medicine and Biology, 44, 781-799. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10211810/>
72. Demir, B., 2007, Pozitron Emisyon Tomografi (Pet) Detektörlerinin İnsan Vücut Fantomunda Duyarlılık Analizi. İstanvul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora tezi. <http://nek.istanbul.edu.tr:4444/ekos/TEZ/42102.pdf>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

73. Kaiser D., 2005, Physics and Feynman's Diagrams Sigma xi.
<https://web.mit.edu/dikaiser/www/FdsAmSci.pdf>
74. Arslan N., 2017, Radyasyonun Biyolojik Sistemler Üzerindeki Etkileri, DOI:10.4274/nts.2017.019, Nucl Med Semin 2017;3:178-183.
https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_16399/NTS-3-3.pdf
75. Uçmak, G., Sivrikoz, A. İ., Selçuk, A., N., Demirci, E., Elboğa, U., Türkmen, C., Kabasakal, L., 2020, Prostat Kanserinde Ga-68 PSMA/PET/BT Uygulama Kılavuzu, Nuc. Med. Semin., 2020;6(3):370-384. <https://nukleertipseminerleri.org/tr/makaleler/prostat-kanserinde-ga-68-psma-petbt-uygulama-kilavuzu/doi/nts.galenos.2020.0030#references>

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmalarım süresinde bilgisini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Fatma YURT'a, çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ikinci tez danışmanım Doç. Dr. Berkay CAMGÖZ'e teşekkür ederim.

Çalışmalarımı yürüttüğüm Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp biriminde bana her konuda yardımcı olan birim sorumlusu Prof. Dr. Bülent TURGUT'a teşekkür ederim.

Ağustos 2024

Erkan SEZGİN

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı:

Doğum Yeri:

Doğum Yılı:

Öğrenim Durumu:

Lisans: 1998-2002 Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü

Yüksek Lisans: 2010-2012 Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Bilimler Anabilim Dalı

Mesleki Deneyim:

04/2002 - 09/2011: Sağlık Bakanlığı Sağlık Fizikçisi

09/2011 – 09/2013: Milli Eğitim Bakanlığı Fizik Öğretmeni

09/2013 - : Milli Eğitim Bakanlığı Eğitim Yöneticisi