

ESRA TAYLAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST. YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2025



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**SPECT/BT GÖRÜNTÜLEME İLE ⁹⁰Y
RADYOEMBOLİZASYON SONRASI DOZİMETRİ VE
UYGULANAN NET AKTİVİTENİN HESAPLANMASI**

ESRA TAYLAN

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. BİLAL KOVAN**

**TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK FİZİĞİ**

İSTANBUL-2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Esra TAYLAN



İTHAF

Bu tezi sevgili babama ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca deneyim ve bilgisini her zaman büyük bir içtenlikle paylaşan, yol göstericiliğiyle bana ilham veren değerli danışmanım Doç. Dr. Bilal KOVAN' a içtenlikle teşekkür ederim. Akademik rehberliğinin yanı sıra, anlayışlı ve destekleyici tutumuyla bu süreci daha verimli ve anlamlı hale getirmiştir.

Lisansüstü eğitimim sürecinde yol gösterici fikirleri ve paylaştıkları bilgi birikimiyle akademik gelişimime katkıda bulunan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Hatice Bilge BECERİR ve Doç. Dr. Murat OKUTAN' a teşekkür ederim.

Tez sürecimde, klinik tüm olanaklarını kullanmama yardımcı olan, yönlendirmeleri ve tavsiyeleri ile bu süreci kolaylaştıran İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp çalışanlarına tüm yardım ve emekleri için teşekkür ederim.

Ayrıca, sabırları, anlayışları ve her zaman yanımda olmalarıyla bana güç veren aileme ve sevdiklerime teşekkür ederim. Destekleri, motivasyonları ve varlıkları bu süreci benim için daha anlamlı kılmıştır.

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Sağlık Fiziği Programında Yüksek Lisans öğrencisi Esra TAYLAN tarafından Doç. Dr. Bilal KOVAN'nın danışmanlığında hazırlanan “SPECT/BT Görüntüleme ile ⁹⁰Y Radyoembolizasyon Sonrası Dozimetri ve Uygulanan Net Aktivitenin Hesaplanması” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 27/07/2025 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Bayram DEMİR

İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Nükleer Fizik Programı

Jüri

Doç. Dr. Bilal KOVAN

İstanbul Üniversitesi, İTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Jüri

Dr. Öğr. Üyesi Evren Ozan GÖKSEL

Acıbadem MAA Üniversitesi, SHMYO, Radyoterapi Programı

İÇİNDEKİLER

BEYAN	İİ
İTHAF	İİİ
TEŞEKKÜR	İV
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİİ
ABSTRACT	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Nükleer Tıp Tarihi	4
2.2. Nükleer Tıp Görüntüleme Cihazları	8
2.2.1. Gama Kameralar	8
2.2.1.1. Kolimatörler	9
2.2.1.2. Sintilasyon Kristali	11
2.2.1.3. Foton Çoğaltıcı Tüpler (PMT)	12
2.2.2. SPECT/BT (Tek Foton Bilgisayarlı Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi)	14
2.2.3. PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografisi)	18
2.3. Radyoniklid Tedaviler	23
Fiziksel Özellikler:	24
2.4. İnternal Dozimetri Hesaplama Modelleri	25
2.4.1. Ampirik Metot	26
2.4.2. Marinelli Metodu	27
2.4.3. Vücut Yüzey Alanı (BSA) Metodu	27
2.4.4. Monte Carlo Metodu	28
2.4.5. MIRD Metodu	28
2.5. Karaciğer Anatomisi ve Fizyolojisi	29
2.6. Karaciğer Kanseri ve Tedaviler	31
2.7. Radyoembolizasyon	33
2.8. Radyoembolizasyonda Kullanılan Mikroküreler	35

2.8.1. ⁹⁰ Y Mikroküreler.....	35
2.8.2. Holmiyum-166 Mikroküreler	39
2.9. ⁹⁰ Y Mikroküre Radyoembolizasyon Tedavisi.....	41
2.10. ⁹⁰ Y Mikroküre Tedavisinde Dozimetri	42
2.11. ⁹⁰ Y Mikroküre Tedavi Dozimetresinde Karşılaşılan Zorluklar	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. Araç ve Gereçler	48
3.1.1. ⁹⁰ Y Cam MikroKüreler	48
3.1.2. GE NM/CT 670 SPECT-BT Cihazı.....	51
3.1.3. GE Discovery IQ Q-Clear PET/BT Cihazı.....	52
3.1.4. Mirada DBx Simplicit ⁹⁰ Y Görüntü Analiz Programı	53
3.2. Yöntem	54
3.2.1. Mikroküre Uygulama Protokolü	55
3.2.2. Tedavi Sonrası SPECT/BT Görüntüleme Protokolü	55
3.2.3. Görüntü Yeniden Yapılandırması (Reconstruction)	57
3.2.4. Görüntü Analizi ve Dozimetri Hesaplamaları	60
3.2.5. Tedavi Sonrası PET/BT Görüntüleme	63
3.2.6. İstatistiksel Analiz.....	65
4. BULGULAR	66
5. TARTIŞMA.....	70
KAYNAKLAR.....	74
ETİK KURUL ONAYI	79
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	80

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Tedavilerde kullanılan radyonüklidler.....	25
Tablo 2-2: Radyoembolizasyonda kullanılan mikrokürelerin özelliklerinin karşılaştırması	40
Tablo 2-3: Radyoembolizasyon tedavisinin temel adımları	41
Tablo 3-1: ⁹⁰ Y Radyoaktif Özellikleri	48
Tablo 3-2: GE NM/CT 670 SPECT-BT cihazına ait teknik bilgiler	52
Tablo 3-3: GE Discovery IQ Q-Clear PET/BT cihazına ait teknik bilgiler	53
Tablo 4-1: Tedavi sonrası SPECT/BT görüntülerinden elde edilen değerler.....	67
Tablo 4-2: Tedavi sonrası SPECT/BT görüntülerinden elde edilen birim aktivite (GBq) başına sayım değerleri	68
Tablo 4-3: Tedavi sonrası PET/BT görüntülerinden elde edilen değerler.....	69

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Ernest O. Lawrence, Berkeley, Kaliforniya'da icat ettiği siklotronun yanında duruyor [10].....	5
Şekil 2-2: Solda: Hal Anger, 1958'de geliştirdiği ilk gama kamerası ile birlikte.	6
Şekil 2-3: Sintilasyon sayıcısının blok gösterimi	9
Şekil 2-4: Gama Kamera Yapısı [17]	10
Şekil 2-5 : Puls Yüksekliği (Gama Enerji) Spektrumu.....	12
Şekil 2-6: Sintilasyon fotonlarının Foton Çoğaltıcı Tüp (PMT) bit elektrik sinyaline dönüşmesi	13
Şekil 2-7: Foton Çoğaltıcı Tüp	14
Şekil 2-8: SPECT/BT cihazı.....	15
Şekil 2-9: SPECT cihazında görüntü oluşumu	16
Şekil 2-10 : SPECT/BT füzyon görüntüsü	16
Şekil 2-11: X-ışını tüpünden çıkan ışınların vücudu geçerek BT detektörlerine ulaşması.	17
Şekil 2-12: Anilasyon foton oluşumu.....	19
Şekil 2-13: Pet çalışma prensibi gösterimi	19
Şekil 2-14: A. Anihilasyon sonucu ortaya çıkan fotonların yayılma doğrultusunu tanımlayan LOR hattı. B. Saçılmaya uğramış fotonların oluşturduğu, gerçek konumu yansıtmayan (yanıltıcı) LOR hattı. C. Tesadüfi (random) olarak zamanla çakışan foton çiftlerinin oluşturduğu LOR hattı... ..	20
Şekil 2-15: PET/BT tarayıcı	21
Şekil 2-16: PET/BT füzyon görüntüsü	22
Şekil 2-17: Karaciğer Anatomik Yapısı [36].....	30
Şekil 2-18: ^{90}Y Bozunma şeması [4].	35
Şekil 2-19: Bremsstrahlung oluşum prensibi [50].	36
Şekil 2-20: ^{90}Y Spektrumu [4].	37
Şekil 2-21: Aynı hastanın tedavi sonrası görüntülemesi. Solda bremsstrahlung SPECT, sağda ^{90}Y PET bulunmaktadır. Bremsstrahlung görüntüsü, PET'e kıyasla daha düşük mekânsal çözünürlüğe ve daha zayıf kontrasta sahiptir.	39
Şekil 3-1: TheraSphere ^{90}Y Cam Mikroküreleri Vialı (solda) Vialin kurşun zırhı (sağda).	48
Şekil 3-2: TheraSphere Uygulama Seti Konfigürasyonu	49
Şekil 3-3: TheraSphere Uygulama Aksesuarı Kiti	50
Şekil 3-4: GE Discovery NM/CT 670 SPECT-BT cihazı	51

Şekil 3-5: GE Discovery IQ Q-Clear PET/BT Cihazı	53
Şekil 3-6: Mirada DBx Simplificity ⁹⁰ Y Görüntü Analiz Programı	54
Şekil 3-7 : Hastanın SPECT/BT ve Tüm vücut ANT POST görüntüleri	56
Şekil 3-8: Xeleris Workstation üzerinden yapılandırılmış SPECT/BT görüntüsü.	58
Şekil 3-9: Xeleris Workstation üzerinden görüntü yapılandırması	59
Şekil 3-10: Simplificity ⁹⁰ Y ile çizilen VOI, 2 Iterasyon 2 Subset sayımlar	61
Şekil 3-11: Simplificity ⁹⁰ Y ile çizilen VOI, 2 Iterasyon 5 Subset sayımlar	61
Şekil 3-12: Simplificity ⁹⁰ Y ile çizilen VOI, 2 Iterasyon 10 Subset sayımlar	62
Şekil 3-13: Simplificity ⁹⁰ Y ile çizilen VOI, 5 Iterasyon 5 Subset sayımlar	62
Şekil 3-14 : Simplificity ⁹⁰ Y ile çizilen VOI, 5 Iterasyon 10 Subset sayımlar	63
Şekil 3-15: Simplificity ⁹⁰ Y ile çizilen VOI, PET/BT sayımlar	64

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

⁹⁰Y:	Yttrium-90
^{99m}Tc:	Teknesyum-99m
¹⁷⁷Lu:	Lutesyum-177
¹⁶⁶Ho:	Holmiyum-166
¹³¹I:	İyot-131
^{99m} Tc -MAA:	Teknesyum-99m Makroagregat Albümin
¹⁸F:	Flor-18
TARE:	Transarteriyel Radyoembolizasyon
SIRT:	Selective Internal Radiation Therapy (Seçici İçsel Radyasyon Tedavisi)
SPECT:	Single Photon Emission Tomography
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
PET:	Pozitron Emisyon Tomografi
SPECT/BT:	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayar Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
PET/BT:	Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
MRI:	Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
PMT:	Photomultiplier Tube (Fotonçoğaltıcı Tüp)
LOR:	Line of Response (Eş Cevap Eğrisi)
EANM:	European Association of Nuclear Medicine
ICRP:	International Commission on Radiological Protection
MIRD:	Medical Internal Radiation Dose (Tıbbi İç Radyasyon Dozu)
BSA:	Body Surface Area (Vücut Yüzey Alanı)
HCC:	Hepatoselüler Karsinom
LSF:	Lung Shunt Fraction (Akciğer Şant Fraksiyonu)
ROI:	Region of Interest (İlgi Alanı)

VOI:	Volume of Interest (İlgi Hacmi)
IT:	Iteration (İterasyon)
SUB:	Subset (Alt Küme)
GBq:	Giga Becquerel
mCi:	Milicüri
Gy:	Grey



ÖZET

Taylan, E. SPECT/BT Görüntüleme ile ^{90}Y Radyoembolizasyon Sonrası Dozimetri ve Uygulanan Net Aktivitenin Hesaplanması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Onkoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2025.

^{90}Y radyoembolizasyon tedavisi, saf beta yayıcı bir izotop olduğundan doğrudan görüntülemeye uygun değildir. Ancak bremsstrahlung (frenleme) radyasyonu yoluyla SPECT/BT ile dolaylı olarak görüntülenebilir. Bu görüntüleme yöntemi, tedavi sonrası ^{90}Y mikrokürelerin karaciğer içindeki dağılımını değerlendirmek ve gerçek biyodağılıma dayalı doz hesaplamaları yapmak açısından önemlidir.

Bu çalışmanın temel amacı, ^{90}Y ile uygulanan radyoembolizasyon tedavisinin ardından, SPECT/BT görüntüleme yöntemi aracılığıyla hasta bazlı kantitatif dozimetri hesaplamalarını gerçekleştirmektir. Çalışmanın önemi, uygulanan net aktivitenin gerçek zamanlı ve bağımsız olarak tahmin edilmesini mümkün kılması ve bu yaklaşımın rutin klinik iş akışına otomatik şekilde entegre edilebilme potansiyeline sahip olmasıdır. Elde edilecek veriler doğrultusunda, uygulanan tedavinin etkinliğinin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve kişiye özel doz hesaplamalarının klinik pratikte uygulanabilirliğinin araştırılması hedeflenmektedir.

Çalışmaya, ^{90}Y cam mikroküre ile radyoembolizasyon tedavisi uygulanmış 25 hasta dahil edilmiştir. Tedaviden sonraki ilk 2 saat içinde hastalara SPECT/BT görüntülemesi uygulanmış, elde edilen görüntüler özel algoritmalarla analiz edilerek voxel tabanlı doz hesaplamaları yapılmıştır.

Sonuç olarak, SPECT/BT görüntüleme ile hasta bazlı birim aktivite başına sayımlarda anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Farklı iterasyon ve subset değerleri ile yapılan analizler sonucunda, SPECT/BT görüntüleri ile net aktivitenin doğru biçimde belirlenemeyeceği ve kantitatif dönüşüm yapılamayacağı görülmüştür. Bu nedenle, kantitatif dozimetri hesaplamalarında PET/BT veya hibrit sistemler gibi alternatif görüntüleme yöntemlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler : Radyoembolizasyon , ^{90}Y mikroküre, Dozimetri, SPECT/BT, ^{90}Y -Bremsstrahlung

ABSTRACT

Taylan, E. Dosimetry after ^{90}Y Radioembolization with SPECT/CT Imaging and Calculation of Net Activity Administered. Istanbul University Health Sciences Institute, Department of Basic Oncology. Master's Thesis. Istanbul. 2025.

^{90}Y radioembolization therapy is a pure beta-emitting radionuclide, which makes it unsuitable for direct imaging. However, it can be indirectly visualized via bremsstrahlung radiation using SPECT/CT. The imaging modality plays a key role in determining the hepatic localization of ^{90}Y microspheres after therapy and enables precise dosimetry based on their real-time biodistribution.

This work focuses on implementing patient-specific dosimetric calculations post- ^{90}Y radioembolization, utilizing SPECT/CT as the imaging modality. This study is significant in that it allows for the real-time and independent estimation of the net administered activity, with the potential for this approach to be automatically integrated into routine clinical workflows. Based on the data obtained, the study also aims to more accurately assess the performance of the administered treatment and to investigate the clinical applicability of personalized dose calculations.

The study included 25 patients having undergone radioembolization treatment with ^{90}Y glass microspheres. Following therapy, patients received SPECT/CT imaging within two hours. The obtained images were analyzed using specialized algorithms to conduct voxel-based dose calculations.

As a result, significant variations were observed in patient-specific counts per unit activity in SPECT/CT imaging. Analyses using different iteration and subset values revealed that SPECT/CT imaging does not allow for accurate determination of net activity or quantitative conversion. Thus, evaluating advanced imaging approaches like PET/CT or hybrid platforms is recommended for precise quantitative dosimetry.

Keywords: Radioembolization, ^{90}Y microspheres, Dosimetry, SPECT/CT, ^{90}Y -Bremsstrahlung

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Radyoembolizasyon, cerrahi olarak çıkarılamayan primer karaciğer tümörleri (örneğin hepatosellüler karsinom) ve karaciğer metastazlarının (kolorektal kanser gibi) tedavisinde kullanılan minimal invaziv, hedefe yönelik bir radyonüklid tedavi yöntemidir. Bu tedavi, sistemik kemoterapiye dirençli veya tolere edilemeyen hastalarda önemli bir alternatif oluşturur ve lokal tümör kontrolünü artırmayı hedefler. Tedavi, beta-eksi (β^-) parçacıkları yayan ^{90}Y izotopu ile yüklü mikrokürelerin, karaciğerdeki tümörlerin besleyici arterlerine selektif olarak kateter yoluyla uygulanması esasına dayanır. Bu sayede, tümör dokusu yüksek dozda radyasyon alırken, çevre sağlıklı karaciğer dokusu büyük ölçüde korunur. ^{90}Y , bu amaçla en sık kullanılan radyoizotoplardan biridir ve cam ya da reçine mikroküre formunda uygulanmaktadır. Mikrokürelerin çapı genellikle 20-60 mikrometre arasında olup, terminal arteriyollerde takılarak lokalize bir radyoteröpatik etki oluşturur [1].

Tedavi öncesi planlama aşamasında $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (makroagregat albumin) ile yapılan sintigrafik görüntüleme, mikrokürelerin dağılımını simüle ederek, akciğer şant oranı gibi önemli parametrelerin hesaplanmasına olanak tanır. Bu aşama, hastanın tedaviye uygunluğunu değerlendirmek ve optimal doz planlaması yapmak açısından kritik öneme sahiptir. Tedavi sonrası görüntüleme ise ^{90}Y mikrokürelerin gerçek biyodağılımını gösterir. Bu görüntüleme, uygulamanın başarısını değerlendirmek, doz dağılımını doğrulamak ve gerekirse gelecekteki tedaviler için planlamayı optimize etmek amacıyla yapılır [2].

^{90}Y , saf beta yayıcı bir izotop olması nedeniyle doğrudan görüntülenmesi mümkün değildir; ancak bremsstrahlung (frenleme) radyasyonu yoluyla SPECT/BT (Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography) ile dolaylı olarak izlenebilir [3]. ^{90}Y mikroküre tedavisinde dozimetri, tümör kontrolü ve normal doku toksisitesinin öngörülmesi açısından kritik bir bileşendir. Kantitatif dozimetri; tümörün aldığı gerçek radyasyon dozunu, çevre sağlıklı dokuların maruz kaldığı dozu ve potansiyel toksisiteyi değerlendirmek amacıyla yapılır. Ancak ^{90}Y 'ın görüntülemeye elverişsiz bir izotop olması, bu süreci teknik olarak zorlu hale getirir.

Günümüzde kullanılan başlıca iki kantitatif görüntüleme yöntemi:

- ^{90}Y PET/BT: ^{90}Y izotopunun nadir görülen (her bir milyon bozunmada 32 pozitron) internal çift yıkım (internal pair production) özelliği sayesinde pozitron emisyon tomografisi ile görüntülenebilir [4]. Bu yöntem, yüksek uzaysal çözünürlük ve kantitatif doğruluk sunması nedeniyle tercih edilir.
- ^{90}Y Bremsstrahlung SPECT/BT: ^{90}Y 'ın beta parçacıklarıyla etkileşen dokularda oluşan bremsstrahlung (frenleme) radyasyonunun tespiti ile çalışır. Ancak düşük enerji çözünürlüğü, saçılma etkileri ve enerji spektrumunun genişliği ve kantitatif doğruluğun sınırlı olması nedeniyle bazı dezavantajları vardır.

^{90}Y dozimetri verilerinin klinik karar süreçlerine entegrasyonu hâlâ gelişmekte olan bir alandır. Özellikle gerçek dozun dağılımını doğru ve güvenilir şekilde hesaplamak için daha hassas görüntüleme tekniklerine, gelişmiş algoritmalara ve standartlaştırılmış protokollere ihtiyaç duyulmaktadır [5].

Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) uygulamalarında tedavi başarısının maksimize edilmesi ve tedaviye bağlı toksisitelerin en aza indirilmesi için doğru, dikkatli ve kişiselleştirilmiş dozimetri hesaplamaları kritik öneme sahiptir. Ancak güncel klinik pratikte, dozimetriye ilişkin çeşitli sınırlılıklar ve belirsizlikler rapor edilmiştir. Tümörün yetersiz doz almasını engellemek için, reçete edilen ^{90}Y mikroküre aktivitesinin eksiksiz bir şekilde uygulanması büyük önem taşır. Hastaya uygulanan gerçek aktivite ile reçetelenen aktivite arasında önemli farklar oluşabilmekte; bu durum, işlem sırasında emboli riskine bağlı enjeksiyonun erken sonlandırılması ya da enjeksiyon sisteminde veya şişede kalan rezidüel aktivite gibi nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Örneğin, TheraSphere uygulamalarında vialde ortalama %5 oranında artık aktivite kaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle, net enjekte edilen aktivitenin belirlenmesinde vial, tüp ve kateterdeki kalıntı aktivitenin ölçülmesi gerekmektedir. Özellikle kateter içinde %90'a varan düzeylerde rezidüel aktivite gözlemlenmiş olması, bu kalıntıların da ölçüm sürecine dahil edilmesini zorunlu kılmaktadır. Tüm bu bulgular, doz hesaplamalarında hastaya gerçekten iletilen aktivitenin esas alınması gerektiğini ve artık aktivitenin sistematik olarak değerlendirilmesinin klinik uygulamalarda standardize edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır [6].

Bu çalışmanın temel amacı, ^{90}Y cam mikroküre ile radyoembolizasyon tedavisi uygulanmış hastalarda, SPECT/BT görüntüleme yöntemi kullanılarak hasta bazlı kantitatif dozimetri hesaplamalarının yapılmasıdır. Hesaplanmış uygulanan net aktivite verileri ile SPECT/BT görüntü sayım verileri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

Elde edilen bulgular doğrultusunda, kişiye özel doz hesaplamalarının klinik pratikte uygulanabilirliği ve SPECT/BT'nin bu bağlamdaki etkinliği tartışılacaktır. Ayrıca çalışma, ^{90}Y dozimetri hesaplamalarının standardize edilmesi ve rutin klinik uygulamaya entegrasyonu açısından da değerli bir kaynak olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nükleer Tıp Tarihi

Nükleer tıbbın temelleri, modern bilim tarihinin dönüm noktalarından biri olarak kabul edilen 19. yüzyılın sonlarına dayanmaktadır. Bu disiplinin gelişiminde rol oynayan bilimsel keşifler, yalnızca fizik alanında değil, tıp pratiğinde de köklü dönüşümlere yol açmıştır. İlk olarak, 1895 yılında Wilhelm Conrad Roentgen tarafından keşfedilen X ışınları, elektromanyetik spektrumun görünmeyen bir parçası olarak tanımlanmış ve kısa sürede biyomedikal alanda çığır açıcı bir tanı yöntemi hâline gelmiştir. Roentgen'in bu keşfi, bilim camiasında büyük yankı uyandırmış ve sadece bir yıl sonra, 1896 yılında Henri Becquerel tarafından radyoaktivite olgusunun keşfiyle nükleer fizik temelli tıp uygulamalarının önünü açmıştır. Becquerel'in keşfi, radyoaktif elementlerin kendiliğinden enerji yayabildiğini göstermiştir ki bu, daha sonra Marie ve Pierre Curie çiftinin 1898 yılında radyum ve polonyum elementlerini izole etmesiyle pekiştirilmiştir.

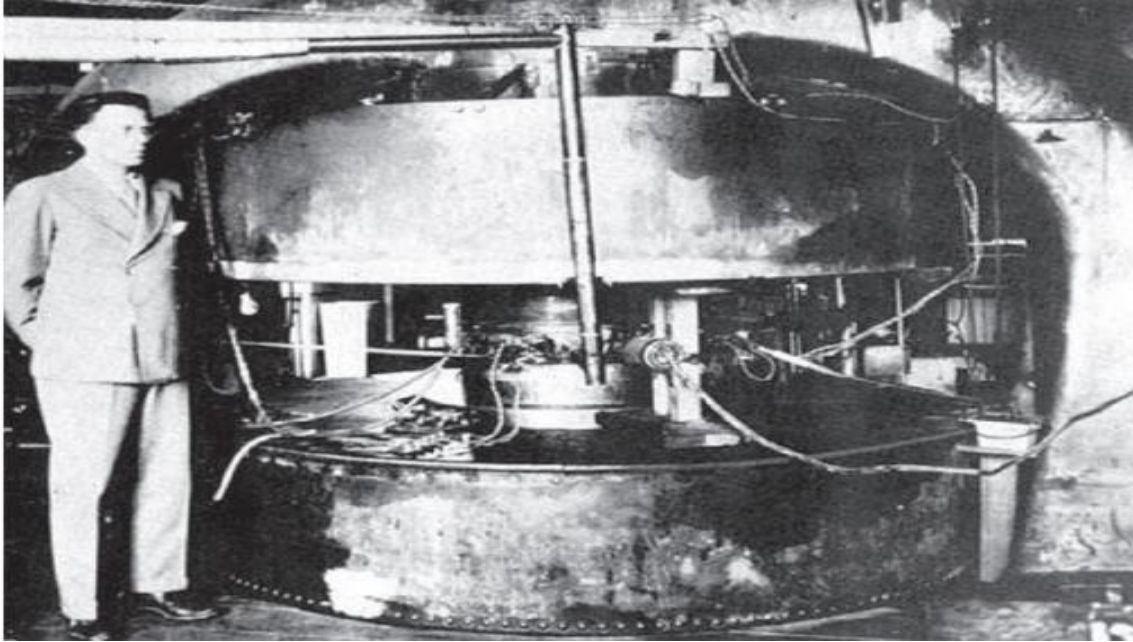
Söz konusu keşifler, yalnızca temel bilim düzeyinde kalmamış; çok kısa süre içinde, bu yeni enerji türlerinin tıbbi görüntüleme ve tedavi alanlarında kullanımı araştırılmaya başlanmıştır. Radyumun iyonlaştırıcı özelliği sayesinde, başta cilt hastalıkları ve kanser olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde uygulanabilirliği test edilmiştir. Diğer yandan, X ışınları da vücut dokularından geçerek farklı yoğunluktaki bölgelerin fotoğraf plakalarında oluşturduğu gölge görüntüler aracılığıyla, doktorlara invaziv olmayan bir şekilde vücudun iç yapısını görme olanağı sunmuştur. Bu gelişme, özellikle iskelet sistemi ve kemik dokularının görüntülenmesi açısından büyük bir teknolojik sıçrama olarak kabul edilmiştir. Bu dönemde geliştirilen ilk radyolojik görüntüleme yöntemleri, daha sonraki yıllarda nükleer tıbbın temelini oluşturacak olan radyonüklid görüntüleme tekniklerine teorik ve pratik zemin hazırlamıştır. Böylece nükleer tıp, hem tanı hem de tedavi amacıyla radyoaktif maddelerin kontrollü tıbbi kullanımına dayanan, multidisipliner bir bilim dalı olarak şekillenmeye başlamıştır [7].

Kısa sürede X ışınları, “radyograf” üretiminde en çok tercih edilen yöntem haline gelmiştir. Bunun nedeni, X ışınlarının daha hızlı ve yüksek kontrastlı görüntüler sağlayabilmesidir. O dönemde kullanılan radyum ve diğer doğal radyonüklidler, X ışınlarının sunduğu bu avantajları sunamıyordu. Tanısal X ışını görüntüleme hızla gelişirken, nükleer tıbbın ilerlemesi için daha fazla araştırma ve keşif yapılması gerekiyordu.

Nükleer tıbbın biyolojik temelleri 1910 ile 1945 yılları arasında oluşturulmuştur. 1913'te George de Hevesy, izleyici yöntemi (tracer approach) kavramını geliştirmiştir. Bu yöntemi ilk kez 1923 yılında bir biyolojik sisteme uygulayarak, radyoaktif kurşun nitratin bitkiler tarafından nasıl emildiğini ve taşındığını incelemiştir [8].

İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen ilk radyoaktif izleyici çalışması büyük olasılıkla 1927 yılında Blumgart ve Weiss tarafından yapılmıştır. Bu deneyde, intravenöz olarak radonun sulu bir çözeltisi enjekte edilmiş ve kanın bir koldan diğerine geçiş süresi, bulut odası (cloud chamber) yardımıyla belirlenmiştir [9].

1930'larda Lawrence tarafından siklotronun icadı (Şekil 2-1), yapay radyonüklidlerin üretilmesine olanak sağlamıştır. Bu yenilik, araştırılabilecek biyolojik süreçlerin çeşitliliğini artırmıştır. De Hevesy, bu yeni radyonüklidleri kullanarak bitkilerde ve kırmızı kan hücrelerinde biyolojik mekanizmaları inceleyen öncü çalışmalara imza atmıştır.

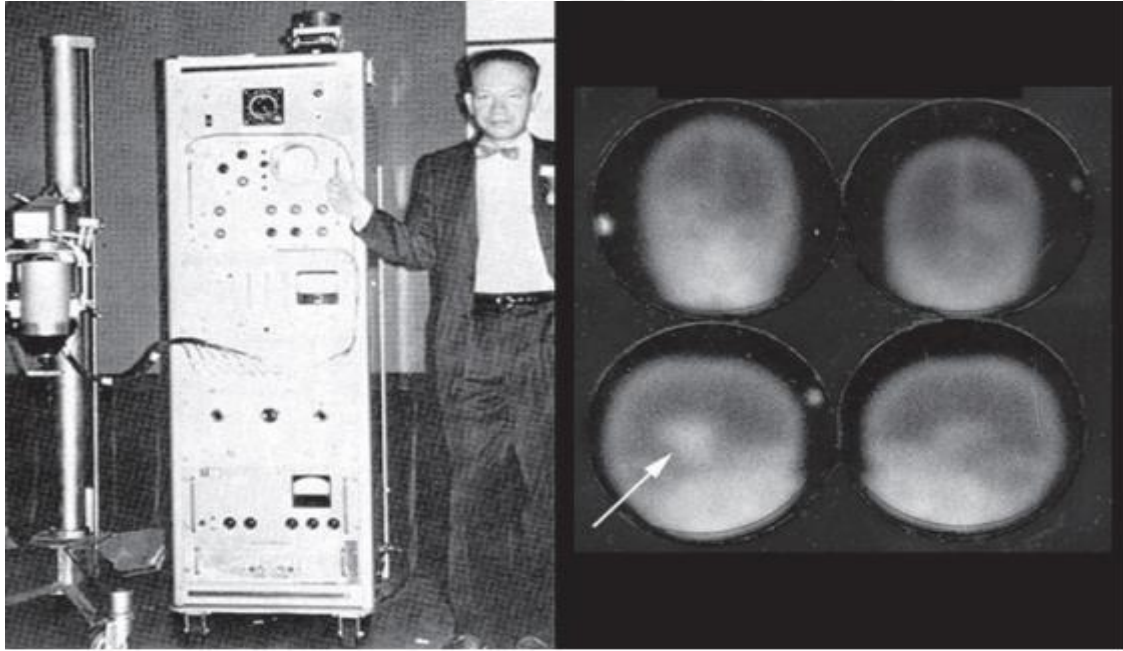


Şekil 2-1: Ernest O. Lawrence, Berkeley, Kaliforniya'da icat ettiği siklotronun yanında duruyor [10].

İkinci Dünya Savaşı'nın bitiminde, Manhattan Projesi kapsamında inşa edilen nükleer reaktör tesisleri, tıbbi amaçlar için yeterli miktarda radyoaktif izotop üretmeye

başlamıştır. Bu ilerleme, nükleer tıbbın klinik uygulamalarda kullanılmasının önünü açmıştır.

1950'ler, insan vücudundaki radyonüklidlerin dağılımını görüntülemeyi sağlayan teknolojilerin geliştiği bir dönem olmuştur. Bu yıllarda, birkaç ölçüm noktasında sayım yapmaktan öteye geçilerek, radyonüklidlerin vücut içindeki dağılımını daha ayrıntılı şekilde gösteren görseller elde edilmiştir. Dönemin önemli gelişmeleri arasında, 1951'de Benedict Cassen tarafından geliştirilen rektilineer tarayıcı ve 1958'de Hal Anger'in tasarladığı, günümüzdeki tüm modern nükleer tıp tek foton görüntüleme sistemlerinin temelini oluşturan Anger kamerası (Şekil 2-2) yer almaktadır. Ayrıca, 1951 yılında Wrenn ve çalışma arkadaşları, pozitron yayan izotopların tıbbi görüntülemede kullanımını araştırmış ve bu radyonüklidlerin üstün görüntüleme özelliklerini ortaya koymuştur [11].



Şekil 2-2: Solda: Hal Anger, 1958'de geliştirdiği ilk gama kamerası ile birlikte.

Sağda: ^{99m}Tc -perteknetat kullanılarak gerçekleştirilen bir beyin taraması (Vanderbilt Üniversitesi Hastanesi, 1971). Görüntüler, glioma (beyin tümörü) bulunan bir hastanın başının farklı açılardan görünümünü göstermektedir. Tümör, bir görüntüde ok ile işaretlenmiştir. 1960'lı yıllarda, bu yöntem insan beynindeki patolojik durumları tespit edebilen tek invaziv olmayan test olarak kabul edilmekteydi. Bu tür çalışmalar, nükleer tıbbın hastanelerde tanıtılabilir hizmetlerin ayrılmaz bir parçası haline gelmesinde kritik bir rol oynamıştır [12].

1960'ların başlarına kadar, nükleer tıp genellikle ^{131}I kullanarak tiroid hastalıklarını incelemeye ve teşhis etmeye odaklanmıştı ve yalnızca birkaç belirli organ için uygun olan

diğer radyonüklidler ile çalışılmaktaydı. Ancak 1964'te Paul Harper ve ekip arkadaşlarının ^{99m}Tc kullanarak gerçekleştirdiği görüntüleme, bu durumu köklü bir şekilde değiştirmiş ve nükleer tıbbın gelişiminde önemli bir dönüm noktası olmuştur. ^{99m}Tc tarafından yayılan gama ışınları, görüntüleme için son derece uygun özelliklere sahipti. Ayrıca, vücuttaki hemen her organı incelemek için kullanılabilen farklı bileşenlerle etkileşime girebilmesi, onun son derece esnek olduğunu kanıtladı. Bunun yanı sıra, nispeten uzun ömürlü bir jeneratör formunda üretilmesi, hastanelerin bu radyonüklidi kolayca temin etmelerini sağladı. Günümüzde, ^{99m}Tc , nükleer tıpta en yaygın şekilde kullanılan radyonüklid olma özelliğini taşımaktadır [13].

Son önemli gelişme, hastanın etrafındaki farklı açılardan elde edilen görüntülerin matematiksel olarak tomografik görüntülere dönüştürülmesi işlemiydi. Bu yenilik, tıbbi görüntüleme alanında devrim yaratmış ve CT, PET, SPECT ve MRI gibi teknolojilerin gelişimine zemin hazırlamıştır. Çünkü bu işlem, üç boyutlu radyoaktif dağılımın iki boyutlu temsiline karşılık, gerçek üç boyutlu bir temsil sunmuştur. Bu gelişme, Phelps ve ekibinin PET'i, Kuhl ve arkadaşlarının ise SPECT'i 1970'lerde geliştirmelerine imkân tanımış ve nükleer tıbbın modern döneminin geçişini simgelemiştir [14].

20. yüzyılın 3. çeyreğinde hızla gelişen nükleer tıp, radyolojide kesit görüntüleme yöntemlerinin ortaya çıkışıyla bir duraklama dönemine girmiştir. Ancak, radyolojide BT (Bilgisayarlı Tomografi), US (Ultrasonografi) ve MR (Manyetik Rezonans) gibi kontrast ve uzaysal çözünürlük açısından giderek daha yüksek seviyelere ulaşan görüntüleme yöntemlerinin anatomiye odaklanması, nükleer tıbbın fizyoloji (fonksiyon) odaklı görüntülerinin ön plana çıkmasına ve yeniden ivme kazanmasına yol açmıştır. Anatomik ve fizyolojik görüntülerin birleştirilmesiyle insan vücudu hakkında daha derinlemesine bilgi edinmenin yolu açmıştır. Ayrıca, bilgisayar teknolojisindeki ilerlemeler, diğer görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi nükleer tıpta da yeni gelişmelere olanak sağlamıştır. Bu yeniliklerin başında, modern sayım cihazlarının çeşitli hesaplamalar yapabilmesi ve bu sayede kalitatif ve kantitatif çalışmaların yapılabilmesi yer almaktadır. Bu çalışmalar, sıklıkla renkli görüntüler ve üç boyutlu görüntüleme teknikleri ile desteklenmektedir [15].

2.2. Nükleer Tıp Görüntüleme Cihazları

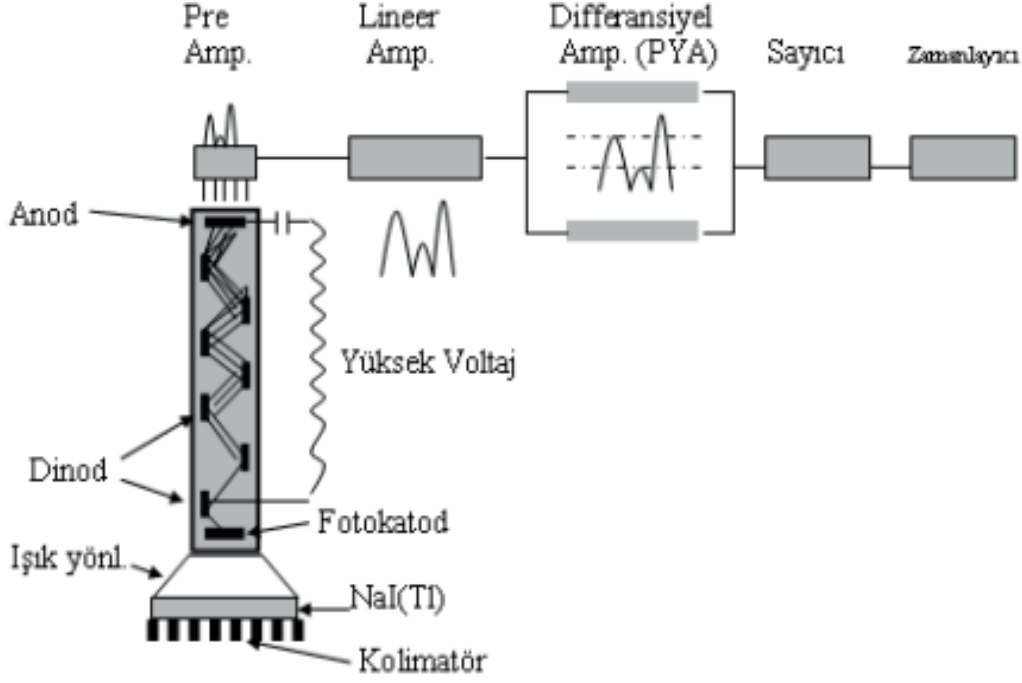
2.2.1. Gama Kameralar

1956 yılında Hal Anger, modern nükleer tıp görüntülemesinin temel taşlarından biri olarak kabul edilen, gama radyasyonunu görüntülemeye yönelik ilk gama kamera prototipini geliştirmiştir. Bu prototip cihaz, yaklaşık 10 cm çapında talyum katkılı sodyum iyodür [NaI(Tl)] sintilasyon kristali ile donatılmış olup, 7 adet foton çoğaltıcı tüp (Photomultiplier Tube – PMT) içermektedir. Bu yenilik, nükleer tıp alanında tanınan görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığını ve uzaysal çözünürlüğünü artırarak devrim niteliğinde bir teknolojik sıçramaya yol açmıştır. Geliştirilen bu sistem, daha sonra literatürde ve klinik uygulamalarda geliştiricisinin adıyla anılmaya başlanarak “Anger Kamerası” olarak yerleşmiştir.

Gama kamera ile gerçekleştirilen görüntülemede, önce uygun bir radyofarmasötik ajan, hedeflenen organ veya dokuya intravenöz olarak uygulanır. Bu radyofarmasötik, fizyolojik özelliklere bağlı olarak belirli bir organda ya da patolojik bölgede selektif olarak birikir. Bu birikim tamamlandıktan sonra, gama kamera sisteminin dedektör başlığı, görüntülenmek istenen anatomik bölgeye uygun geometrik konfigürasyonla yerleştirilir ve ölçüm süreci başlatılır. İlgili organ tarafından yayılan gama fotonları, izotropik olarak yani 360 derece her yöne dağılacak şekilde ortama yayılır. Ancak görüntülemenin doğru ve uzamsal olarak anlamlı olabilmesi için, yalnızca belli yönlerden gelen fotonların deteksiyonu gereklidir. Bu amaçla kullanılan kolimatör, gama fotonlarını belirli açısal doğrultularda geçirecek şekilde tasarlanmış kurşun veya tungsten içerikli, delikli bir yapıdır. Kolimatör, rastgele açılardan gelen fotonları bloke ederken, sadece belirlenen ekseninde gelen fotonların sintilasyon kristaline ulaşmasına izin verir. Bu fotonlar, çoğunlukla NaI(Tl) kristalinde sintilasyon adı verilen fiziksel süreç ile görünür dalga boyunda ışık fotonlarına dönüştürülür. Oluşan bu zayıf ışık, kristalin arkasında bulunan ışık yönlendirici tabaka aracılığıyla toplanarak, foton çoğaltıcı tüplere (PMT) aktarılır. PMT’ler, çok düşük yoğunluktaki bu ışık sinyallerini alır, içerdikleri fotokatot ve dinotlar vasıtasıyla çarpmalı çoğaltma mekanizması ile güçlendirir ve elektrik sinyallerine dönüştürür.

Ortaya çıkan elektriksel sinyaller, konum bilgisi, foton enerjisi ve zamanlama açısından çeşitli elektronik devreler ve analog-dijital dönüştürücüler (ADC) tarafından analiz edilir ve dijital görüntü formatına çevrilir. Bu dijital veriler, özel görüntüleme

yazılımları aracılığıyla işlenerek iki boyutlu (planar) ya da tomografik (SPECT) nitelikte nükleer tıp görüntüleri elde edilir [16]. Bir gama sayacının temel bileşenlerini içeren blok gösterimi aşağıda sunulmuştur.



Şekil 2-3: Sintilasyon sayıcısının blok gösterimi

2.2.1.1. Kolimatörler

Kolimatörler, kullanıcı açısından büyük bir öneme sahiptir. Nükleer tıpta gerçekleştirilen sintigrafik görüntülemelerde, kullanım amacına uygun kolimatörler tercih edilir. Gama ışınları elektromanyetik radyasyon olduklarından dolayı kırılmaya uğramaz ve yön değiştirmezler. Ancak, kurşun gibi yüksek atom numarasına sahip ağır elementler tarafından soğurulabilir veya durdurulabilirler.

Gama kameralarda kolimatörlerin temel görevi, organdan çıkan radyasyonu dedektöre yönlendirmek ve dış kaynaklardan gelen ışınların girişini engellemektir. Kurşun, gama ışınlarının soğurulmasında oldukça etkili olduğu için kolimatör üretiminde yaygın olarak kullanılan bir malzemedir. Bu etkinliği, sahip olduğu yüksek atom numarasından kaynaklanmaktadır ($Z=84$). Aynı zamanda, yumuşak bir yapıya sahip olduğu için kolay şekillendirilebilir. Maliyet açısından da ekonomik bir seçenek olduğundan, kullanıcıya düşük maliyet avantajı sunar.

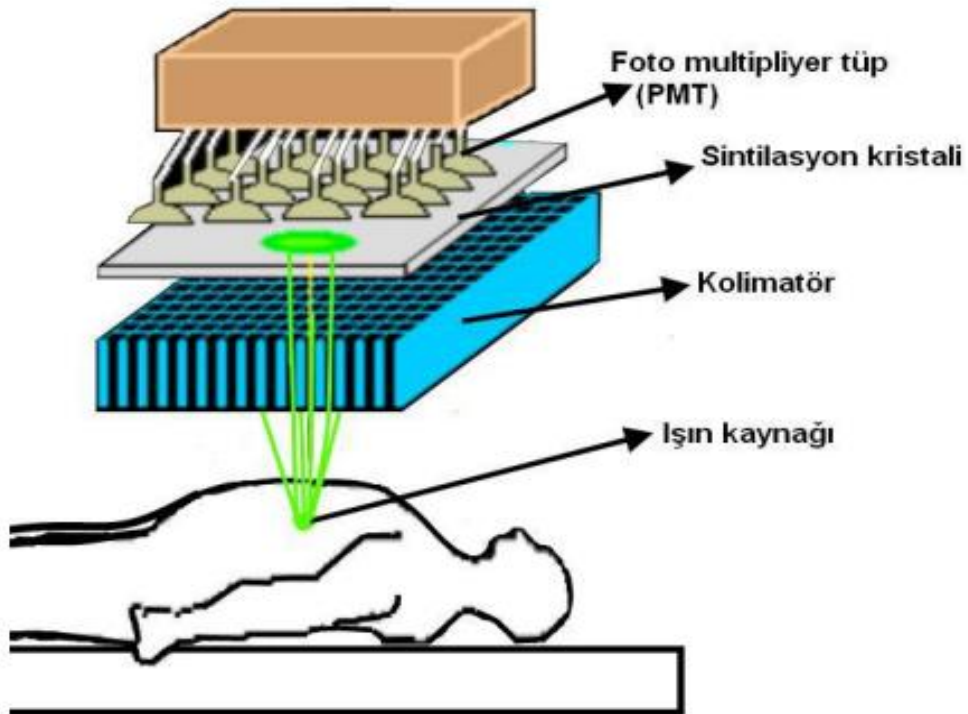
Kolimatör içerisinde, ışınların geçişini sağlamak amacıyla açılmış delikler bulunur ve bu deliklere “hol” adı verilir. Hollerin şekli yuvarlak ya da köşeli olabilir; bu tasarım, üretici firmanın tercihinine bağlıdır. Kolimatörün kullanım alanına göre hollerin uzunluğu değişkenlik gösterebilir; bazıları kısa, bazıları ise uzun olabilir. Delikleri birbirinden ayıran kurşun bölümlere “septa” denir. Septanın kalınlığı, tercih edilen radyonüklidin sahip olduğu enerji seviyesine göre ince ya da kalın olarak belirlenir. Tüm bu özellikler göz önünde bulundurulduğunda, kolimatörler yapılarına göre belirli sınıflara ayrılmaktadır [15].

Gama kameraları, farklı enerji seviyelerine sahip radyonüklidleri görüntüleyebildiğinden, çeşitli enerji aralıklarında kolimatörler kullanılır:

Düşük enerji kolimatörler: 150 keV’tan düşük enerjide foton yayan radyonüklidler için optimize edilmiştir.

Orta enerji kolimatörler: Enerjisi 150-300 keV’a kadar olan fotonların görüntülenmesi amacıyla kullanılır.

Yüksek enerji kolimatörler: 300 keV’tan yüksek enerjili fotonları dedekte etmek amacıyla geliştirilmiştir.



Şekil 2-4: Gama Kamera Yapısı [17]

2.2.1.2. Sintilasyon Kristali

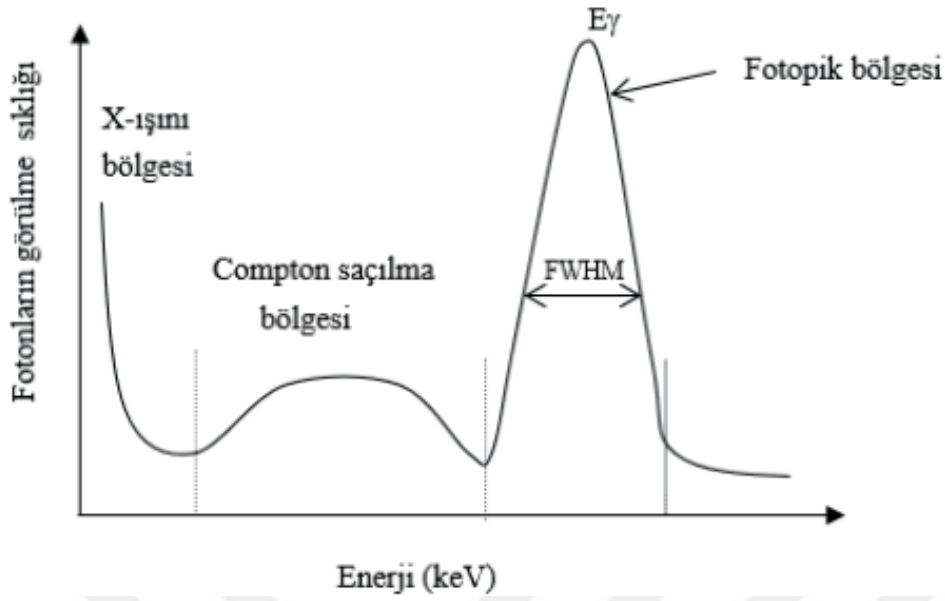
Nükleer tıpta günümüzde en yaygın şekilde kullanılan sintilasyon malzemesi, NaI kristaline talyum katkısı ile elde edilen NaI(Tl) formudur. Saf NaI kristallerinin çalışabilmesi için sıvı azot sıcaklığı gereklidir. Ancak, bu kristallerin oda sıcaklığında işlev görebilmesi için mol başına %0.1-0.4 oranında talyum ile katkılanması gerekmektedir.

Nükleer tıp uygulamalarında kullanılan NaI(Tl) kristalleri, gama kameralarda genellikle 30-50 cm uzunluğunda olup, ortalama 0.95-1.25 cm kalınlığındadır. Bu kristallerin nükleer tıpta tercih edilmesinin başlıca sebebi, yüksek enerji ayırma kabiliyetine sahip olmalarıdır. Nükleer tıp uygulamalarında karşılaşılan gama ışını enerjileri çoğunlukla 30 keV ile 1 MeV arasında değişmektedir. Bu enerji düzeylerinde, madde ile etkileşimde fotoelektrik etki ve çift oluşumu başlıca süreçlerdir.

Her iki etkileşimde de radyasyon, NaI(Tl) kristalinde sintilasyon fotonları oluşturur. Foton çoğaltıcı tüp, oluşan ışık fotonlarını elektriksel sinyallere (pulsara) dönüştürerek ölçülebilir hâle getirir. Son aşamada, elde edilen puls yüksekliği spektrumu (enerji spektrumu) analiz edilerek değerlendirilebilir.

Fotoelektrik etki sırasında, etkileşim ortamındaki atomların iç yörüngelerindeki elektronlar dışarı atılır ve boşalan yerlere üst enerji seviyelerinden elektronlar geçiş yapar. Bu geçişler sırasında karakteristik X-ışınları yayımlanır. Enerji spektrumunda, bu X-ışınlarının oluşturduğu bölge karakteristik X-ışınlarının izlerini gösterir. Saçılma bölgesi, yüksek enerjili gama ışınlarının maddeyle etkileşimi sonucu ortaya çıkan ve Compton tepesi, kenarı ile geri saçılma pikini kapsayan bölgedir. Saçılma bölgesinin oluşumunda çeşitli faktörler etkilidir. Gama fotonlarının vücut dokularında soğurulması, kolimatördeki septal geçişler ve NaI(Tl) kristalinde gerçekleşen içsel etkileşimler, bu faktörlerden bazılarıdır.

Kaynak ya da organ tarafından yayılan gama fotonları, kristal yapı içerisinde çok sayıda çarpışma geçirerek enerjilerini aşamalı biçimde kaybeder. Kristalden elde edilen sintilasyonlar arasında, orijinal gama fotonunun enerjisiyle aynı değere sahip olanlar en yüksek yoğunlukta toplanır ve bu durum enerji spektrumunda belirgin bir pik (tepe) oluşturur. Bu enerji düzeyindeki fotonların kaynaktan yayılma ihtimali diğer enerji seviyelerine kıyasla daha fazla olduğundan, enerji spektrumunda belirgin bir tepe noktası olarak gözlemlenir [18].



Şekil 2-5 : Puls Yüksekliği (Gama Enerji) Spektrumu

Gama enerji spektrumu üç ana bölgeden oluşur:

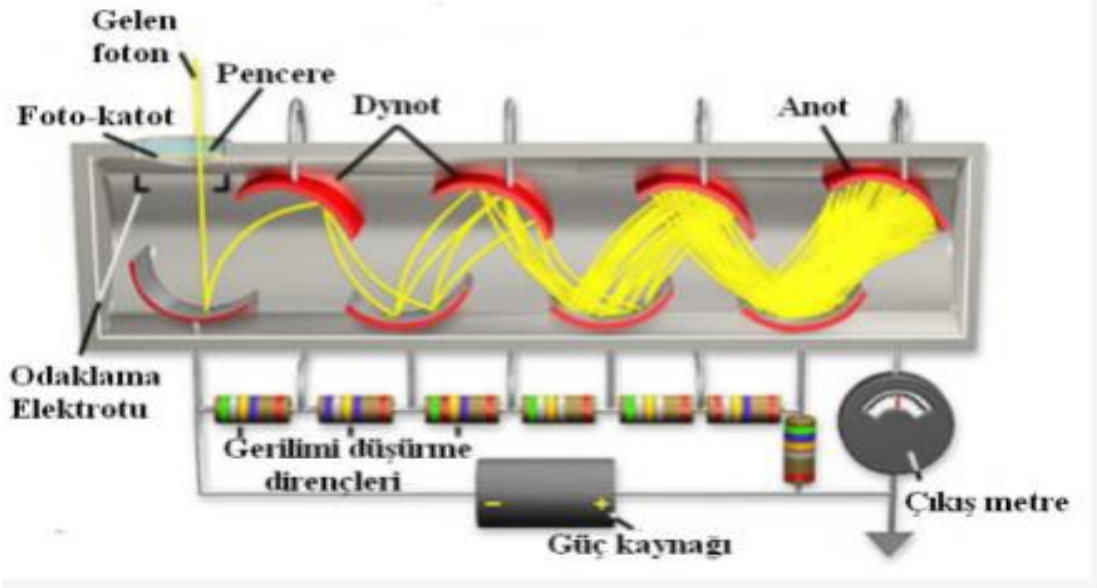
X-ışını bölgesi: Düşük enerjili ve yüksek verimli X-ışınlarının bulunduğu bölgedir. Bu bölge, fotoelektrik etkileşim sonucunda ortaya çıkan karakteristik X-ışınlarını içerir.

Compton saçılma bölgesi: Hastadan, kolimatörden ve NaI(Tl) kristalinden saçılarak enerji kaybeden gama fotonlarının oluşturduğu bölgedir. Bu bölgede Compton tepesi, Compton kenarı ve geri saçılma piki gibi yapılar gözlemlenir.

Fotopik bölgesi: Kaynaktan gelen ve doğrudan algılanmak istenen gama fotonlarının oluşturduğu ana piktir. Bu bölge, gama ışınlarının enerjilerinin tamamını sintilatör kristaline bırakmasıyla oluşur ve enerji spektrumunda en belirgin tepe noktasıdır.

2.2.1.3. Foton Çoğaltıcı Tüpler (PMT)

Sintilatörden yayılan ışığı tespit ederek elektrik akımına dönüştüren ve bu sinyali yükselterek analiz edilebilir hâle getiren cihazlara foton çoğaltıcı tüp (PMT) adı verilir. Şekil 2-6'da bir foton çoğaltıcı tüpün yapısı görülmektedir.



Şekil 2-6: Sintilasyo fotonlarının Foton Çoğaltıcı Tüpte (PMT) bit elektrik sinyaline dönüşmesi

Foton çoğaltıcı tüpün ön yüzeyinde yer alan giriş penceresi, ışık fotonlarını absorplayarak elektron salınımı yapan fotoemissif bir tabaka ile kaplanmıştır. Yaygın olarak kullanılan fotoemissif malzemeler arasında CsSb (Sezyum-antimon) ve diğer bialkali bileşikler bulunmaktadır. Bu yüzeye fotokatod adı verilir ve buradan kopan elektronlar fotoelektron olarak tanımlanır. Fotokatod, üzerine çarpan her on ışık fotonunun yaklaşık üçünü elektrona dönüştürebilecek bir etkinliğe sahiptir.

PMT'nin içerisinde uzun eksenli boyunca yerleştirilmiş dinod adı verilen metal plakalar bulunur. Fotokatoddan fırlayan elektronlar, yaklaşık 200-400 voltluk bir pozitif voltaj ile yüklenen bu dinodlar tarafından çekilir ve burada çarpışma sonucu yeni elektronlar üretilir. Sekonder emisyon özelliğine sahip olan dinodlar, gelen elektronları sonraki dinoda yansıtarak daha fazla elektron yayılmasını sağlar. Bu süreç, elektronların her dinodda çarpışarak çoğalmasıyla devam eder.

PMT'nin çıkışında bulunan anot, dinodlardan gelen elektronları toplayarak büyük bir elektron çığı oluşturur. Böylece, fotokatoda çarpan sintilasyon fotonları PMT içinde güçlendirilerek ölçülebilir bir elektrik akımına dönüştürülmüş olur.

PMT'ye uygulanan voltajın kararlı olması büyük önem taşır. Voltajdaki %1'lik bir dalgalanma, çıkış sinyalinde %10'luk bir değişime yol açabilir. Bu durum, puls yüksekliği spektrumu üzerinde gama enerjilerinin hassasiyetle belirlenmesini etkileyerek önemli değişikliklere sebep olabilir.

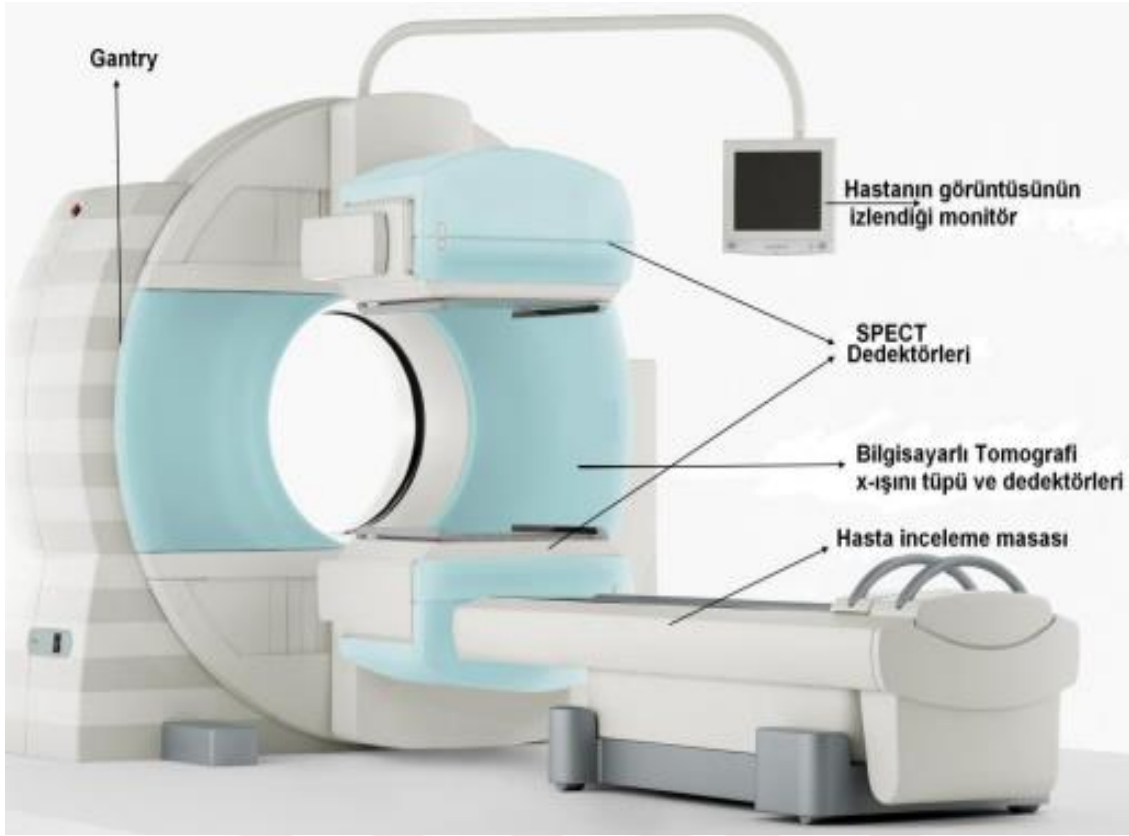
Nükleer tıpta kullanılan foton çoğaltıcı tüpler (PMT), 2.5-7.5 cm çapında olup, sintilasyon fotonlarını elektrik sinyaline dönüştürmede önemli bir rol oynar. PMT içindeki elektron geçişleri, harici manyetik alanlardan etkilenebilir. Bu durum, elektronların dinodlar arasında izlediği yolu bozarak sinyalde sapmalara yol açabilir. Bu etkiyi en aza indirmek için, cam tüpler halinde üretilen PMT'lerin dış yüzeyleri, manyetik alan girişimini azaltan mu-metal ile kaplanır. Yüksek manyetik geçirgenliğiyle bilinen mu-metal, demir ve nikelin yanı sıra küçük oranlarda bakır ve krom elementleri içeren bir alaşımdır ve PMT'nin kararlı çalışmasını sağlar [18].



Şekil 2-7: Foton Çoğaltıcı Tüp

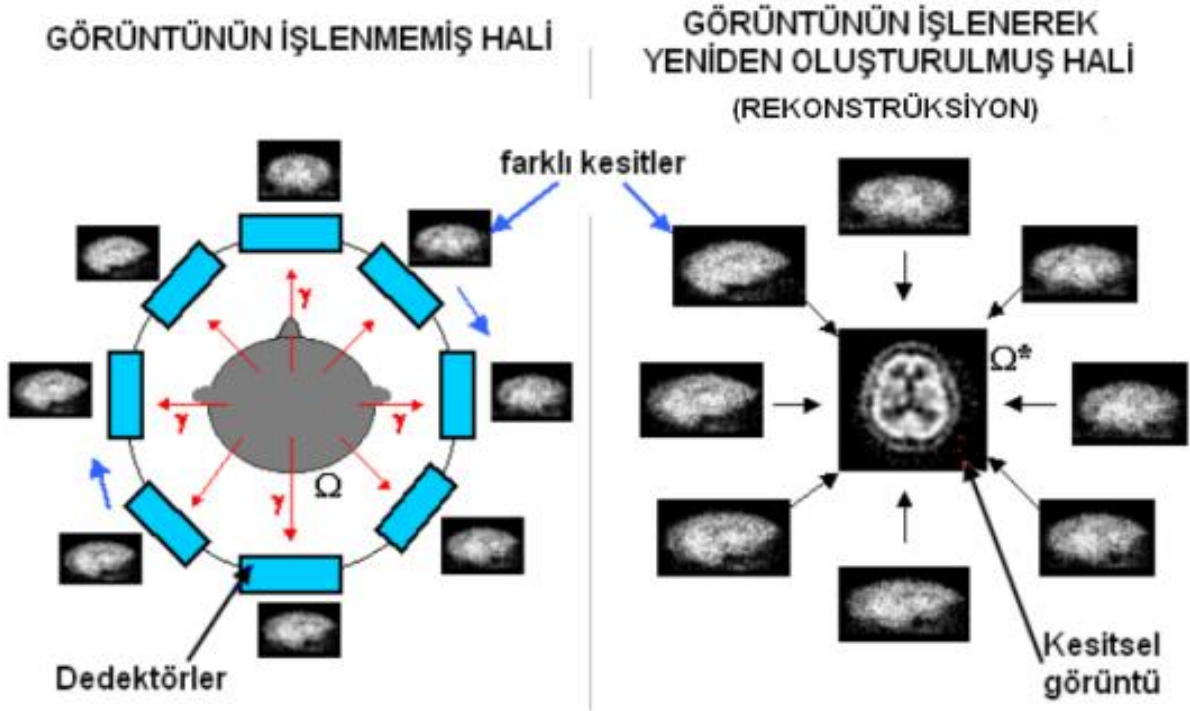
2.2.2. SPECT/BT (Tek Foton Bilgisayarlı Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi)

SPECT/BT teknolojisi, nükleer tıpta fonksiyonel ve anatomik bilgileri tek görüntüde birleştiren hibrit bir sistemdir. Bu sistemde, SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) **ve** Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleme yöntemleri bir arada kullanılır. İki ayrı gantry (yapısal ve fonksiyonel görüntüleme için) kullanılarak, her iki yöntemin verileri elde edilir ve daha sonra bu veriler birleştirilerek daha kapsamlı ve detaylı bir görüntü elde edilir. Böylece, hem organların işlevleri hem de anatomik yapıları tek bir görüntüde izlenebilir, bu da tanı ve tedavi planlamasında büyük avantaj sağlar.



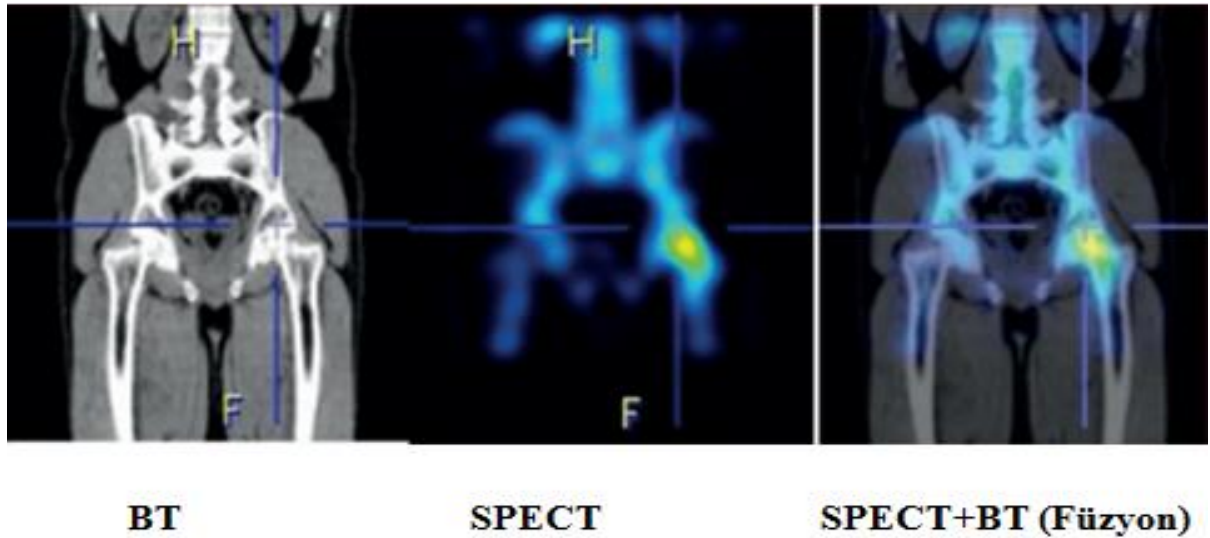
Şekil 2-8: SPECT/BT cihazı

Bilgisayarların gama kameralara entegrasyonu sayesinde, yeniden yapılandırılmış görüntüler elde etmek mümkün olmuştur. SPECT (Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi) yöntemi, farklı açılardan elde edilen iki boyutlu görüntü setlerinden üç boyutlu görüntülerin elde edilmesini mümkün kılar. Bu amaçla, sintilasyon kamerasının hastanın etrafında dairesel hareket ederek çeşitli açılardan veri toplaması gerekir. Bu süreç, tüm açılardan veri toplama tamamlanana kadar devam eder. Her bir görüş açısında toplanan veriler bilgisayar ortamında saklanır ve bu veriler, yeniden yapılandırma yazılımları ile tekrar yapılandırılır. Ardından, elde edilen görüntülerden farklı kesitlerde tomografik dilimler alınarak klinik analiz yapılır. En yaygın kullanılan yeniden yapılandırma yöntemleri, geri projeksiyon ve iteratif yeniden yapılandırma teknikleridir [19].

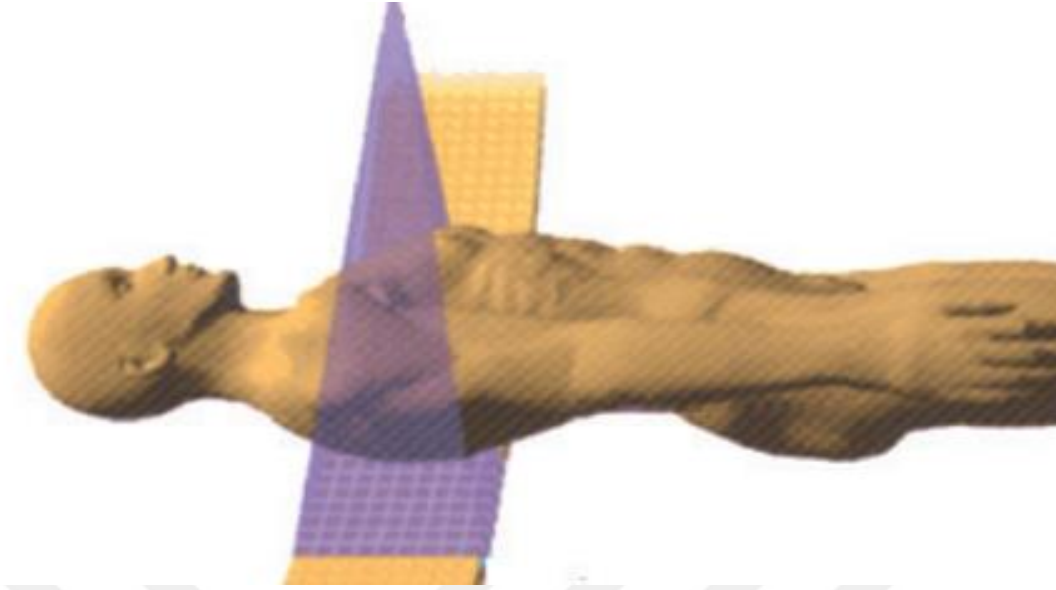


Şekil 2-9: SPECT cihazında görüntü oluşumu

Bilgisayarlı tomografinin (BT), SPECT görüntüleri üzerinde iki temel işlevi bulunmaktadır. İlk olarak, SPECT görüntülerinde sintigrafik olarak ayırt edilemeyen ve tam konumu belirlenemeyen anatomik yapıların ve tümörlerin doğru bir şekilde yerinin tespit edilmesidir. İkinci olarak ise atenüasyon düzeltilmesi yapılmasıdır.



Şekil 2-10 : SPECT/BT füzyon görüntüsü



Şekil 2-11: X-ışını tüpünden çıkan ışınların vücudu geçerek BT dedektörlerine ulaşması.

Şekil 2-11'de görüldüğü üzere, X-ışını tüpü çalıştırıldığında, tüpten konik (fan beam) formunda X-ışınları yayılır. Tüpte üretilip hızlandırılan elektronların büyük kısmı (%99'u) katoda çarptığında ısıya dönüşürken, yalnızca yaklaşık %1'i X-ışını üretimine katkı sağlar. Oluşan bu X-ışınları, vücut dokularını geçebilecek enerjiye sahiptir ve karşılarında yer alan seramik dedektörler tarafından algılanabilir. X-ışını tüpü hasta etrafında dönerken, hasta masası sabit bir hızla ileri doğru hareket eder. Bu tarama yöntemi spiral BT olarak adlandırılır.

X-ışını temelli görüntüleme sistemlerinde, özellikle bilgisayarlı tomografi gibi ileri düzey görüntüleme tekniklerinde, ışının doku içinden geçişi sırasında meydana gelen zayıflama (atenüasyon), görüntü kalitesini ve tanısal doğruluğu doğrudan etkileyen temel bir fiziki olgudur. X-ışını fotonları, insan vücuduna yönlendirildiğinde, karşılaştıkları farklı yoğunluk ve bileşimdeki dokular tarafından çeşitli oranlarda soğurulur (absorbe edilir) veya saçılır (scatter). Bu etkileşim sonucunda, giriş noktasındaki foton akısı (ışın şiddeti) ile çıkış noktasındaki foton akısı arasında bir fark oluşur. Bu fark, doğrudan dokuların X-ışını tutma kapasitesine, yani atenüasyon katsayısına (μ) bağlıdır.

Bilgisayarlı tomografi sistemleri, hem X-ışınının vücuda girişindeki orijinal (primer) foton şiddetini, hem de doku içinden geçtikten sonra dedektöre ulaşan çıkış foton şiddetini yüksek duyarlılıkla ölçebilecek şekilde tasarlanmıştır. Bu iki ölçüm arasındaki fark, her bir piksel ya da voksel için dokuların lineer atenüasyon katsayısını hesaplamakta kullanılır. Elde edilen bu sayısal veri, BT görüntüsünün her bir noktası için Hounsfield birimi (HU)

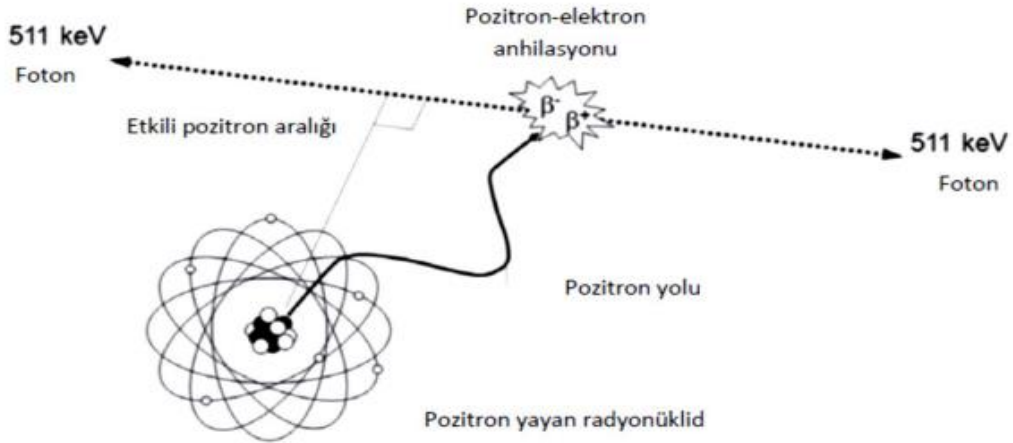
cinsinden sayısallaştırılmış bir atenüasyon haritası oluşturulmasına olanak tanır. Bu atenüasyon haritası, sadece BT görüntüsünün kendi tanısal değerini artırmakla kalmaz, aynı zamanda SPECT gibi nükleer tıp tabanlı görüntüleme sistemleri için de hayati öneme sahiptir. SPECT sistemlerinde elde edilen görüntülerde, gama fotonlarının vücut içinde izlediği yol boyunca uğradığı zayıflamanın düzeltilmesi gereklidir. Aksi takdirde, özellikle derin dokularda ya da farklı yoğunluklu anatomik bölgelerde yanıltıcı dağılımlar, fals pozitif/negatif bulgular ya da gölgeleme artefaktları meydana gelebilir.

İşte bu noktada BT sisteminin sağladığı yüksek çözünürlüklü atenüasyon haritası, SPECT verileri ile füzyonlanarak (SPECT/BT sistemlerinde) her bir vokselin gerçek gama foton kaynağına karşılık gelen soğurulma oranı ile düzeltilmesini (atenüasyon düzeltmesi) sağlar. Bu düzeltme, hem kuantifikasyonun doğruluğunu artırır hem de görüntülerin anatomik lokalizasyon hassasiyetini yükseltir. Özellikle kardiyak görüntüleme, onkolojik değerlendirme ve beyin perfüzyon analizlerinde bu düzeltmenin yapılması, klinik karar verme süreçlerini doğrudan etkileyen kritik bir aşamadır [20].

2.2.3. PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografisi)

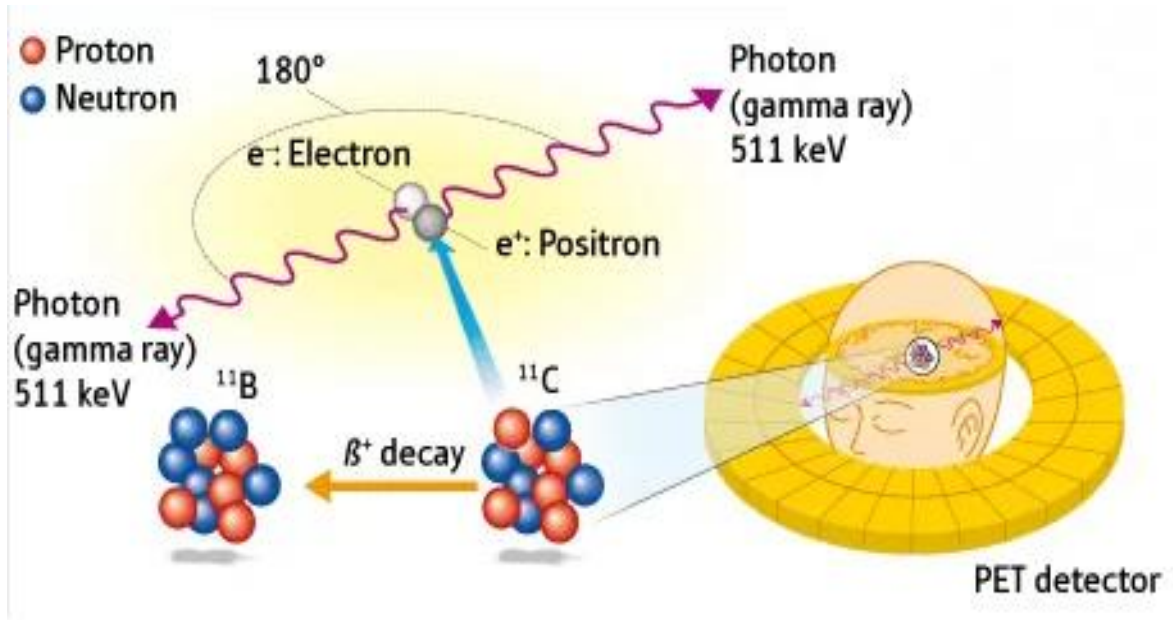
Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), günümüzde nükleer tıbbın en duyarlı ve en ileri düzey görüntüleme tekniklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, fizikte pozitron-elektron etkileşimi sonucu ortaya çıkan anihilasyon (yok olma) olayına ve bu süreçte yayılan 511 keV enerjili gama fotonlarının eşzamanlı olarak algılanmasına dayalıdır. PET, özellikle metabolik ve moleküler düzeyde bilgi sağlaması sayesinde, anatomik görüntülemeyle elde edilemeyen birçok fizyolojik sürecin doğrudan değerlendirilmesine olanak tanır.

PET görüntüleme süreci, öncelikle pozitron yayıcı bir radyonüklid ile işaretlenmiş bir radyofarmasötik vücuda enjekte edilmesiyle başlar. Bu radyonüklid, genellikle kısa yarı ömürlü olup (örneğin ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N gibi), pozitron (β^+) yayarak kararlı hâline dönüşür. Yayılan pozitron, çevredeki dokular içinde birkaç milimetrelik bir yol alır ve sonunda karşılaştığı negatif yüklü bir elektron ile çarpışır. Bu çarpışma sonucunda iki parçacığın kütlesi tamamen enerjiye dönüşür; bu fiziksel olaya anihilasyon (yok olma) denir.



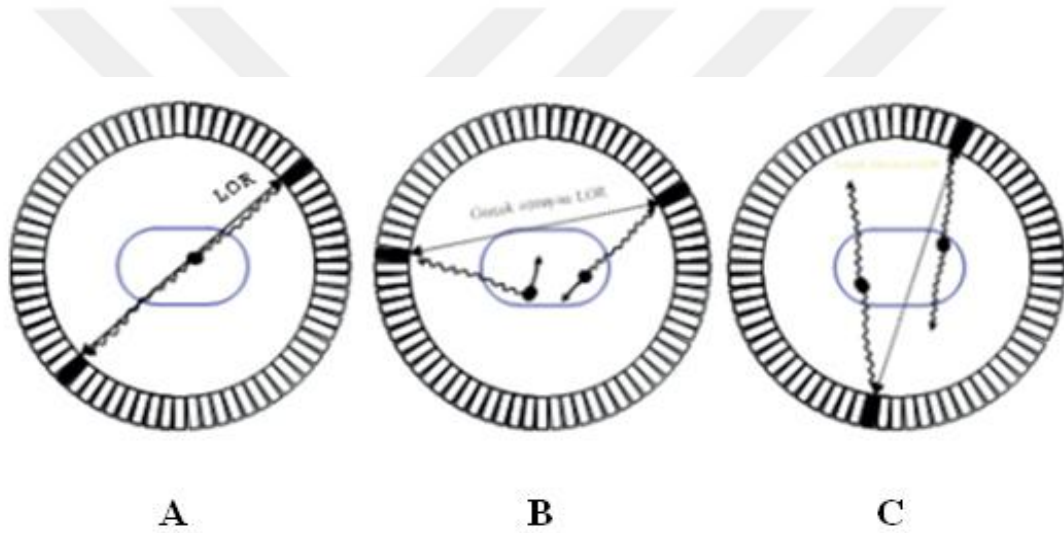
Şekil 2-12: Anilasyon foton oluşumu

Anhilasyon süreci, Einstein'ın kütle-enerji eşdeğerliliği ($E=mc^2$) ilkesine uygun olarak, parçacıkların toplam kütlesi kadar enerji ortaya çıkarır. Bu durumda oluşan enerji, her biri 511 kiloelektronvolt (keV) olan iki gama fotonuna dönüşür. Bu fotonlar, momentum korunumu nedeniyle birbirine 180 derece zıt yönlerde hareket ederler. İşte bu fotonlara "anihilasyon fotonları" adı verilir ve bu fotonların eşzamanlı (koensidans) olarak algılanması, PET teknolojisinin temel prensibini oluşturur. .



Şekil 2-13: Pet çalışma prensibi gösterimi

Anhilasyon sonucunda ortaya çıkan ve her biri 511 keV enerjiye sahip olan iki foton, birbirine tam 180° zıt yönlerde yayılır. Bu fotonların izlediği sanal doğru, eş cevap hattı ya da Line of Response (LOR) olarak adlandırılır. PET sistemlerinde, bu fotonları algılayabilmek için dedektörler karşılıklı yerleştirilir. Bu dedektör çiftleri, zıt yönlerde eşzamanlı olarak yayılan fotonları aynı anda algılayarak olayın gerçekleştiği çizgiyi belirler. Bu yapı, literatürde "anhilasyon koinsidans dedeksiyon sistemi" olarak tanımlanır. Her ne kadar nükleer tıp görüntüleme uygulamalarında saçılmış fotonların etkisinden tamamen kaçınmak mümkün olmasa da, PET görüntüleme sistemlerinde kullanılan koinsidans prensibi, bu tür girişimleri önemli ölçüde azaltmaktadır. Sistem, yalnızca aynı anda ve LOR hattı üzerinde gelen foton çiftlerini algılayarak görüntü oluşumunu sağlar.



Şekil 2-14: A. Anhilasyon sonucu ortaya çıkan fotonların yayılma doğrultusunu tanımlayan LOR hattı. B. Saçılmaya uğramış fotonların oluşturduğu, gerçek konumu yansıtmayan (yanıltıcı) LOR hattı. C. Tesadüfi (random) olarak zamanla çakışan foton çiftlerinin oluşturduğu LOR hattı.

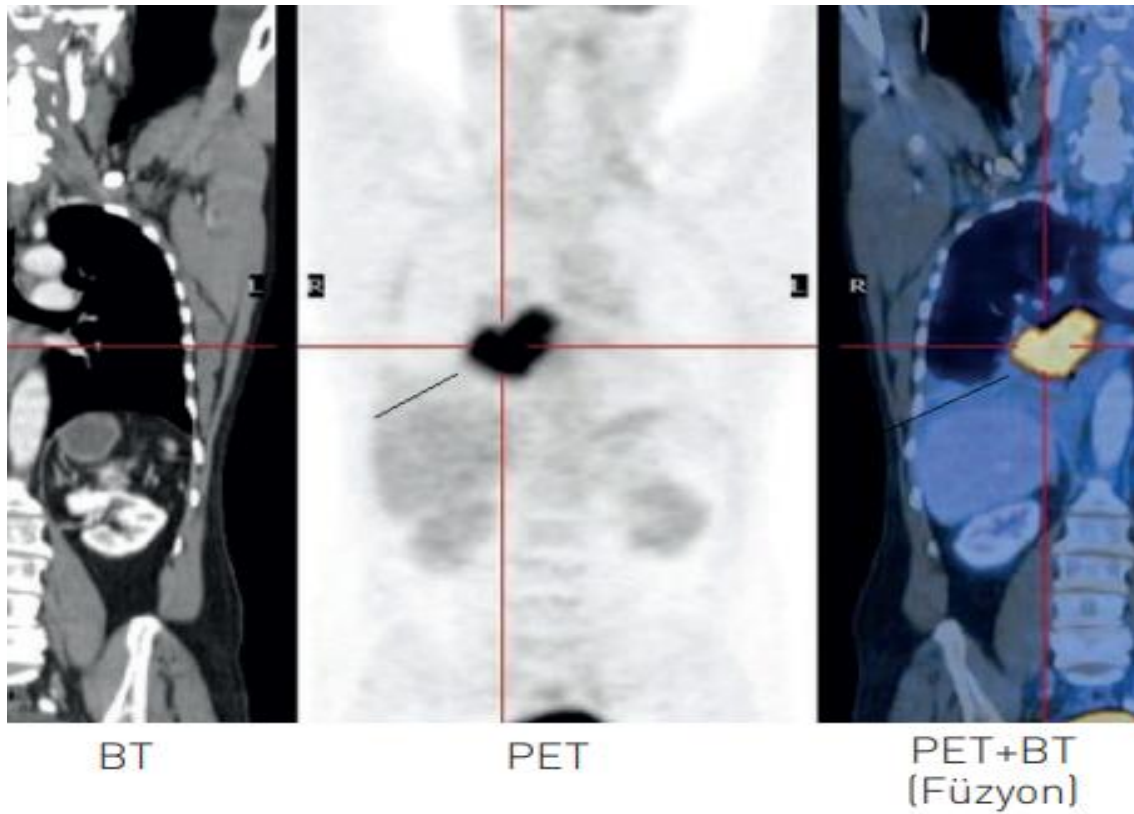
Koinsidans devresi, belirlenen zaman aralığı içerisinde (örneğin 8–12 nanosaneye denk gelen süre zarfında) tespit edilen foton çiftlerini gerçek bir olay olarak değerlendirir. Bu zaman diliminin dışında kalan fotonlar ise rastgele (random) sinyal olarak değerlendirilir. LOR hatları boyunca ilerleyerek koincidans devrelerine ulaşan fotonlar, gerçek veri olarak kaydedilir. Anhilasyon sonrası dedektörlere eşzamanlı ulaşmayan fotonlar, sistem tarafından rastgele (random) olaylar olarak değerlendirilir. Bilgisayar sistemleri, random sayımların oluşturduğu görüntüyü analiz ederek, gerçek sayımlardan elde edilen görüntüden ayırt edebilir [21].

Günümüzde, tam halka şeklinde tasarlanmış PET tarayıcılar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tarayıcılar, ortasında yaklaşık 70 cm çapında bir tünel bulunan ve çevresine halka şeklinde yerleştirilmiş dedektörler ile elektronik bileşenlerden oluşan bir sistemdir. Hasta, yatak üzerine alınarak tünelin merkezine yerleştirilir ve görüntüleme işlemi baş veya ayak ucundan başlatılabilir. Dedektör halkalarının genişliği "yatak pozisyonu" olarak adlandırılır ve hastanın kaç yatak pozisyonunda taranacağı bilgisayar tarafından belirlenir. Modern PET cihazlarının dedeksiyon bölgesi genellikle 15 ila 20 cm uzunluğundaki bir görüş alanını kapsar. Bu alan, beyin veya kalp gibi organların tek bir pozisyonda görüntülenmesine olanak tanırken, vücudun daha uzun bölümleri için çoklu yatak pozisyonlarında tarama yapılması gereklidir. Özellikle onkolojik görüntülemelerde, genellikle kafa tabanından uyluk ortasına kadar olan anatomik bölge hedeflenir. Bu kapsamlı tarama, hastanın boyuna bağlı olarak genellikle 5 ile 7 yatak pozisyonunda gerçekleştirilir. [18].



Şekil 2-15: PET/BT tarayıcı

PET sistemleri; hasta yatış masası, ortasında yaklaşık 60–70 cm çapında tünel bulunan tam halka biçiminde yerleştirilmiş dedektörleri içeren gantri (gantry) yapısı, dedeksiyon ünitesi, fotomultiplier tüpler (PMT), sinyalleri güçlendiren amplifikatörler, çeşitli elektronik devre bileşenleri, sinyal genlik analizörleri, bilgi işlem (bilgisayar) ünitesi ve görüntüleme ekranından oluşmaktadır. Eş zamanlı sayım tekniği sayesinde, SPECT sistemlerinde kullanılan kolimatörler yerini PET sistemlerinde “elektronik kolimasyonlara” bırakmıştır.



Şekil 2-16: PET/BT füzyon görüntüsü

PET ile BT görüntülerinin farklı kontrast renklerle üst üste getirilmesi sonucu, her iki yöntemin verilerini içeren füzyon görüntüler elde edilir. Bu füzyon görüntüleri, PET'teki lezyonların çok daha hassas bir şekilde lokalize edilmesine olanak tanır. Ayrıca, PET/BT tarayıcıları, diğer sistemlere kıyasla hastanın görüntüleme süresini yaklaşık %50 oranında azaltır.

BT'nin PET görüntülerine sağladığı iki temel katkı vardır: anatomik lokalizasyon ve atenüasyon düzeltmesi. PET görüntülerinde lezyonların tam olarak hangi organın neresinde olduğu belirlenemeyebilir, ancak BT görüntüleri anatomik detayları net bir şekilde gösterir.

PET ve BT görüntülerinin karşılaştırılması, lezyonların kesin konumunun belirlenmesine yardımcı olur. Ayrıca, BT ile yapılan atenüasyon düzeltmesi, Haunsfield Kalite kontrol amaçlı kullanılan fantomlardan elde edilen ve -1000 ile +1000 arasında değişen yoğunluk değerlerinin, insan vücudundaki doku yoğunluklarıyla eşleştirilmesiyle işlem gerçekleştirilir [22].

2.3. Radyonüklid Tedaviler

Radyonüklid tedavisinin tarihi, Henri Becquerel ve Marie Curie tarafından radyoaktivitenin keşfedilmesinden sonra 1900'lerin başına kadar uzanmaktadır. 1901'de Becquerel, yelek cebinde birkaç saat boyunca bir tüp radyum bulundurduktan sonra cildinde ciddi bir iltihaplanma yaşadı. Bu keşif, Henri Alexandre Danlos ve Eugene Bloch'un radyumu tüberkülozlu bir cilt lezyonuyla temas ettirdiklerinde radyumun terapide ilk kez kullanılmasına yol açtı. 1903'te Alexander Graham Bell, radyum içeren kaynakların tümörlerin içine veya yakınına yerleştirilmesini önerdi ve 1913'te Frederick Proescher, çeşitli hastalık türlerinin tedavisi için intravenöz radyum enjeksiyonu üzerine ilk çalışmayı yayınladı [23].

Son yirmi yılda, radyonüklid tedavisi, hem çeşitli malignitelerin hem de ağrı yönetimi gerektiren durumların tedavisinde giderek artan bir sıklıkla kullanılan, hedefe yönelik ve sistemik etki potansiyeline sahip bir tedavi modalitesi hâline gelmiştir. Bu tedavi yaklaşımı, radyoaktif izotopların biyolojik olarak hedeflenen moleküller (örneğin ligandlar, antikorlar veya peptitler) aracılığıyla tümör hücrelerine seçici olarak ulaştırılması prensibine dayanır. Böylece, hedeflenen tümör dokularında yüksek oranda emilen bir radyasyon dozu sağlanırken, çevredeki sağlıklı dokuların maruz kaldığı radyasyon miktarı minimal düzeyde tutulur.

Ayrıca, radyonüklid tedavileri genellikle minimal invaziv yöntemlerle uygulanmakta (çoğunlukla intravenöz enjeksiyon yoluyla), bu da hem hasta konforunu artırmakta hem de klinik riskleri azaltmaktadır. Tedavi süreci, klasik kemoterapötik ajanlara kıyasla daha kısa sürmekte ve daha iyi tolere edilebilmektedir. Bu özellikleriyle radyonüklid tedavisi, özellikle ileri evre kanser hastalarında yaşam kalitesini koruma ve tedavi yan etkilerini azaltma açısından da tercih edilmektedir. Bu bağlamda, ^{177}Lu -PSMA, ^{177}Lu -DOTATATE, ^{225}Ac -konjugatları gibi yeni nesil radyofarmasötiklerin geliştirilmesi ve klinik kullanıma sunulması, teranostik yaklaşımlarla birlikte kişiselleştirilmiş onkolojik tedavilerin önünü açmış ve bu alanı nükleer tıbbın en hızlı gelişen disiplinlerinden biri hâline getirmiştir [24].

Terapötik nükleer tıp uygulamalarında, özellikle α (alfa) ve β (beta) parçacıkları gibi yüksek doğrusal enerji transferine (LET – Linear Energy Transfer) sahip radyasyon türleri tercih edilmektedir. Bu parçacık radyasyonları, birim yol boyunca yüksek düzeyde iyonizasyon oluşturma kapasitesine sahiptir. Bu özellikleri sayesinde, enerji yayımları çok kısa bir mesafede (genellikle milimetre mertebesinde) tamamen dokuya aktarılır ve çevre dokulara olan yayılım sınırlı kalır. Böylece, hedef dokuya yüksek dozda sitotoksik etki sağlanırken, çevredeki sağlıklı dokular büyük ölçüde korunmuş olur. Ayrıca, bu parçacıkların doku içerisindeki sınırlı penetrasyon derinliği, vücudun dışına anlamlı düzeyde radyasyon yayılmamasını sağlar. Bu durum, hem hasta hem de sağlık personeli açısından radyolojik güvenliği artırmakta hem de ilave koruyucu ekipman ihtiyacını azaltmaktadır.

Küçük tümör odaklarının veya mikrometastatik kanser hücre kümelerinin ortadan kaldırılması amacıyla, Auger elektronları yayan radyonüklidler de önemli bir terapötik potansiyel taşımaktadır. Bu parçacıklar, çok kısa menzilli ancak yüksek lokal sitotoksositeye sahip olmaları nedeniyle, hücre içi hedefleme stratejileriyle birleştirildiklerinde, özellikle nükleer DNA'ya yakın yerleşimlerde etkili olabilmektedir [25].

Bir terapötik radyonüklidin seçimi yapılırken, sahip olması gereken özellikler iki ana başlık altında değerlendirilmektedir: fiziksel özellikler ve biyokimyasal özellikler.

Fiziksel Özellikler:

Fiziksel yarı ömür: Tedavi süresine uyumlu olacak şekilde, biyolojik dağılım süresiyle eşleşmeli.

Yayılan radyasyon türü: α , β^- , Auger elektronu gibi yüksek LET özelliği istenir.

Radyasyon enerjisi: Yeterli doku penetrasyonu ve hasar oluşturma potansiyeli.

Yavru ürünler: Radyoaktif bozunma sonucu oluşan ürünlerin biyolojik davranışı göz önünde bulundurulmalı.

Üretim yöntemi: Siklotron, reaktör veya jeneratör kaynaklı üretime uygunluk.

Radyonüklid saflığı: Radyoaktif ve kimyasal safsızlıkların minimize edilmesi klinik güvenlik açısından kritiktir.

Biyokimyasal Özellikler:

Hedef dokuya özgüllük: Radyonüklidin bağlandığı taşıyıcı molekül aracılığıyla, hedeflenen hücre/tümör dokusuna yüksek afinite göstermesi gerekir.

Tümörde tutulum süresi: Radyoaktivitenin hedef doku içerisinde mümkün olduğunca uzun süre kalması tedavi etkinliğini artırır.

Vücut içindeki stabilite: Kompleksin in vivo kararlılığı, istenmeyen doku birikimlerinin önlenmesi açısından önemlidir.

Toksisite profili: Hem kısa hem uzun vadede sistemik toksik etkilerin sınırlı olması beklenir [24].

Terapötik radyonüklidlerin kullanımı başlangıçta tiroit bezine yönelik iyot-131 uygulamalarıyla sınırlıydı. Ancak, moleküler hedefleme tekniklerinin gelişmesi ve radyofarmasötik taşıyıcı sistemlerinin çeşitlenmesiyle birlikte, radyonüklid tedavisinin uygulama alanları giderek genişlemiştir. Tedavilerde kullanılan temel radyonüklidler, özellikleri ve uygulama alanları Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

Radyonüklid Adı	Simgesi	Bozunum Türü	Yarıömür	Yapılan Tedaviler
Iyot-131	^{131}I	β	8,01 gün	Tiroit kanseri, Hipertiroit
Lutesyum-177	^{177}Lu	β	6,64 gün	Nöroendokrin tümörler Prostat kanseri
Yttrium-90	^{90}Y	β	2,67 gün	Karaciğer tümörleri
Aktinyum-225	^{225}Ac	α	9,9 gün	Metastatik Prostat Kanser
Radyum-223	^{223}Ra	α	11,43 gün	Kemik metastazları

Tablo 2-1: Tedavilerde kullanılan radyonüklidler

2.4. İnternal Dozimetri Hesaplama Modelleri

Nükleer Tıp uygulamalarında radyoaktif maddelerin güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için hastanın aldığı radyasyon dozunun hesaplanması gereklidir. Vücut içerisine verilen radyoaktif maddelerden yayılan radyasyon, internal doz olarak tanımlanır. İnternal dozimetri, tanı ve tedavi amacıyla uygulanan radyonüklidlerin; hedef organ, kaynak

organ ve çevre dokular üzerindeki radyasyon etkisini nicel olarak belirlemek amacıyla kullanılır.

Gama ışınlarının yaydığı dozlar, X ışını cihazlarında olduğu gibi doğrudan ölçülemez. İnternal doz hesaplamaları, insan vücudu ve organlarının modellerine dayalı standart fantomlar kullanılarak oluşturulan matematiksel formüller ve hesaplamalarla gerçekleştirilir. Söz konusu hesaplamalar, uluslararası kabul gören standartlar çerçevesinde Medikal İnternal Radyasyon Dozimetri (MIRD) komitesi tarafından belirlenmiştir.[26].

Radyasyon tedavilerinde, terapötik etkinliği artırırken sağlıklı dokulara zarar verme riskini en aza indirerek güvenli ve etkili bir tedavi sağlamak için dozimetri büyük önem taşır. Her hasta için uygun radyasyon dozunun belirlenmesi, tedavinin başarısını ve güvenliğini destekler. Aşırı doz, sağlıklı dokulara zarar verebilirken, yetersiz doz tedavinin etkisiz kalmasına neden olabilir. Alınan radyasyon dozu, Uluslararası Birimler Sistemi'nde (SI) gray (Gy) birimi ile ölçülmektedir [27].

Dozimetrik yöntemlerin gelişiminde iki önemli yapı öne çıkmaktadır. Bunlar, Uluslararası Radyolojik Korunma Komisyonu (ICRP) ve Tıbbi Radyasyon Dozu ('Medical Internal Radiation Dose' MIRD) sistemleridir. Her ikisi de benzer konularda yoğunlaşsalar da, bazı farklılıklar da barındırmaktadır. ICRP, radyasyonla çalışan bireylerin güvenliği ve maruz kalınan dozların sınırlandırılması üzerine yoğunlaşırken; MIRD komitesinin temel amacı, nükleer tıp uygulamalarında hastalara verilen dozların hesaplanmasıdır. [28].

Radyonüklid tedavilerde, doz hesaplamaları için Ampirik, Marinelli, Vücut Yüzey Alanı (BSA), Monte Carlo ve MIRD gibi çeşitli dozimetrik modeller kullanılmaktadır.

2.4.1. Ampirik Metot

Ampirik yöntem, klinisyenin tecrübesine dayanarak uygulanacak tedavi dozunun yaklaşık olarak belirlendiği bir tahmin yöntemidir. Bu yöntemde, hastanın yaşı, kilosu, patolojisi, hastalığın evresi ve genel sağlık durumu gibi klinik veriler dikkate alınarak uygulanacak aktivite miktarı belirlenir. Klinik uygulamalardan edinilen tecrübe ve verilere dayanarak hesaplanan bu yöntem, günümüzde yaygın olarak tercih edilmese de, belirli durumlarda hala kullanılmaktadır. Özellikle tiroid kanseri ve hipertiroidi tedavilerinde ampirik yöntem sıkça uygulanır [29].

2.4.2. Marinelli Metodu

Marinelli yöntemi beta ve gama radyasyonuna dayalı doz hesaplama yöntemidir; aşağıda verilen formüller ile hesaplaması yapılır.

$$D_{\beta} = 73,8 \times C \times E_{\beta-} \times T_e$$

$$D_{\gamma} = 0,0346 \times C \times \Gamma \times g \times T_e$$

D_{β} = Beta radyasyonunun rad cinsinden dozu,

D_{γ} = Gama radyasyonunun rad cinsinden dozu,

C = Radyonüklidin ilk konsantrasyonu ($\mu\text{Ci/g.m}$),

$E_{\beta-}$ = Beta radyasyonunun MeV cinsinden ortalama enerjisi,

Γ = 1 cm mesafede R/mCi /sa cinsinden doz sabiti,

g = Geometrik faktör

T_e = Gün cinsinden efektif yarılanma süresi.

Marinelli metodu, yarı ampirik bir yöntem olarak değerlendirilmekte olup, genel çerçevede dozimetrik hesaplamalara yaklaşım sağlasa da oldukça kaba sonuçlar vermektedir. Günümüzde internal dozimetri yöntemi olarak kullanılmamaktadır [30].

2.4.3. Vücut Yüzey Alanı (BSA) Metodu

BSA yöntemi olarak bilinen yarı ampirik doz hesaplama modeli, hastanın vücut ağırlığı ve boy uzunluğunu kullanarak verilmesi gereken radyasyon miktarını hesaplamaya yönelik geliştirilmiştir. ^{90}Y radyoembolizasyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan bu yöntem, doz belirlemede pratik ve kolay uygulanabilir bir yaklaşım sunar.

Uygulanacak aktivite, hastanın karaciğer hacmine göre belirlenir. Aktivite hesaplamasında, tümör hacmi ve normal karaciğer hacmi dikkate alınarak, sırasıyla tümör ve sağlıklı parankimin hacimleri temel alınır. Bu sayede, tedavinin etkinliği artırılırken sağlıklı dokuların maruz kaldığı radyasyon dozu minimize edilir. Aşağıdaki formüller ile hesaplanır [31].

$$BSA(m^2) = 0,2 \times Boy(m)^{0,725} \times Ağırlık(kg)^{0,425}$$

$$A(GBq) = BSA - 0,2 + (V_{tümör} \div V_{karaciğer})$$

2.4.4. Monte Carlo Metodu

Monte Carlo yöntemi, rastgele değişkenlere dayalı olayların modellenmesi ve analiz edilmesi için kullanılan bir simülasyon tekniğidir. Gerçek dünyada deney yapmanın zor veya mümkün olmadığı durumlarda, olasılık hesaplamaları aracılığıyla en doğru tahminleri elde etmeye yardımcı olan bir algoritma yapısına sahiptir. İlk olarak 1940'lı yıllarda nükleer fizik araştırmaları için geliştirilmiş ve zamanla birçok bilimsel alanda kullanılmaya başlanmıştır. Monte Carlo yöntemi, olasılıklara dayalı yapısı nedeniyle ismini şans oyunları ile tanınan Monte Carlo bölgesinden almıştır. Tıbbi uygulamalarda sıklıkla tercih edilen bu simülasyon tekniği, belirli bir sistemin davranışlarını modelleyerek olası sonuçları hesaplamak amacıyla sanal ortamlarda veri analizine olanak tanır. Bu hesaplamaları desteklemek için farklı yazılım ve programlama araçları geliştirilmiş olup, özellikle sağlık sektörüne yönelik özel yazılımlar da mevcuttur [32].

2.4.5. MIRD Metodu

Medical Internal Radionuclide Dosimetry (MIRD) yöntemi, standart insan vücudunun bir fantom olarak modellenerek organların başlangıçta geometrik şekillerle ifade edildiği ve iç dozimetrisinin hastaya özgü olarak kullanıldığı bir yaklaşımdır. Bu yöntemde, hedef organın maruz kaldığı radyasyon dozu, hem kaynak organ hem de hedef organdan alınan toplam dozun bir sonucudur. Hesaplamalar, hedef ve kaynak organların kütlesi, kullanılan radyonüklidin enerjisi, verimliliği, akısı ve uygulanan radyoaktivitenin organda kalma süresi gibi parametreler dikkate alınarak gerçekleştirilir.

Bu yöntem, genellikle nükleer tıpta radyonüklid tedavilerinde kullanılsa da, tanısal amaçla uygulanan radyonüklidlerin organ dozlarının belirlenmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde, hedef organın kütlesi MIRD fantomunda standart olarak tanımlanmış olsa da, hastadan hastaya farklılık gösterebileceğinden, BT veya MR görüntüleme ile belirlenen organ hacmine göre uyarlanarak hesaplamalar yapılmaktadır [33].

MIRD hesaplarında kullanılan formül;

$$D_{\text{hedef} \leftarrow \text{kaynak}} = \tilde{A}_{\text{kaynak}} \times S_{\text{hedef} \leftarrow \text{kaynak}}$$

$$S_{\text{hedef} \leftarrow \text{kaynak}} = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i}{m_{\text{hedef}}}$$

D: Hedef organdaki absorbe doz hızı (rad veya Gy)

$\tilde{A}$: Kaynak organdaki toplam aktivite ($\mu\text{Ci-h}$ veya MBq-s)

n: Nükleer bozunma başına E enerjisinde salınan radyasyon

E: Radyonüklitten yayınlanan radyasyon başına enerji (MeV)

ϕ : Kaynak organdan salınan radyasyon enerjisinin hedefte soğurulma oranı

m: Hedef organın kütlesi (kg)

k :Orantı sabiti (Gy-kg/MBq-s-MeV veya $\text{rad-g/}\mu\text{Ci-h-MeV}$)

S-faktörleri genellikle <https://www.doseinfo-radar.com> web sitesinden ulaşılabilir. Bu açık kaynakta tüm radyoizotopların farklı yaş ve cinsiyet grubuna göre S-faktörleri bulunmaktadır. Bu faktör, bir organdaki belirli bir radyoizotopun, başka bir organa ne kadar enerji transfer ettiğini temsil eder. Şunları dikkate alır:

- İzotopun enerjisi (MeV)
- Radyasyon türü (β , γ vs.)
- Kaynak ve hedef organın geometrisi
- Absorpsiyon fraksiyonları

2.5. Karaciğer Anatomisi ve Fizyolojisi

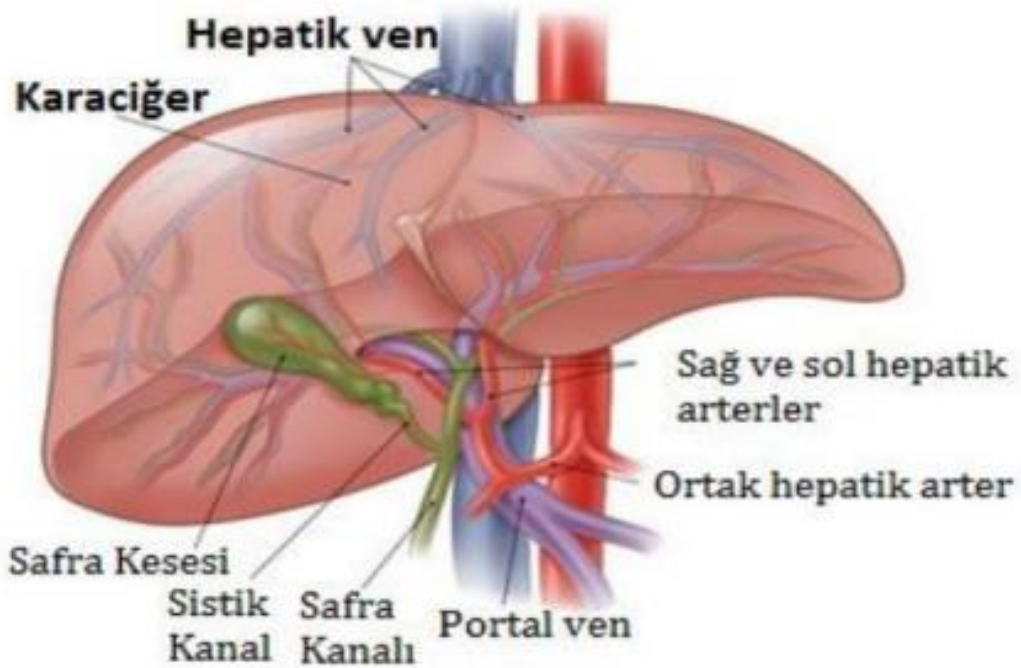
Karaciğer, insan anatomisinde hem hacim hem de işlevsel kapasite açısından en büyük iç organ olup, aynı zamanda en büyük ekzokrin bez olarak da görev yapar. Ortalama ağırlığı kadın bireylerde 1200–1400 gram, erkek bireylerde ise 1400–1600 gram arasında değişmektedir. Anatomik olarak karın boşluğunun sağ üst kadranında, diyaframın hemen altında yer alır ve karın içi organların düzenlenmesinde merkezi bir konumda bulunur.

Histolojik ve fizyolojik yapısı itibarıyla karaciğer, organizmanın homeostatik dengesinin korunmasında çok çeşitli metabolik, biyokimyasal ve immünolojik süreçleri yöneten bir merkez görevi görür. Katı bir organ olmasının ötesinde, karaciğer aynı zamanda en büyük salgı bezi olarak kabul edilir. Bu yönüyle hem ekzokrin hem de endokrin fonksiyonları eş zamanlı olarak yürütebilen nadir organlardan biridir.

Ekzokrin işlevi kapsamında, hepatositler tarafından üretilen safra, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları aracılığıyla bağırsak sistemine iletilir. Safra, özellikle yağların emülsifikasyonu ve lipid sindirimi süreçlerinde kritik rol oynarken, aynı zamanda vücuttaki metabolik atıkların (örneğin bilirubin, fazla kolesterol) dışkı yoluyla atılmasını sağlar. Öte yandan endokrin fonksiyonu kapsamında karaciğer, kan plazması proteinlerinin (örneğin

albümin, pıhtılaşma faktörleri), hormonların, glikozun ve çeşitli biyokimyasal ara maddelerin sentez ve salınımını gerçekleştirerek dolaşım sistemi üzerinden sistemik etkiler oluşturur. Sonuç olarak karaciğer, sadece sindirim sistemiyle sınırlı olmayan, aynı zamanda bağışıklık, detoksifikasyon, enerji depolama ve sentezleme gibi hayati işlevlerin bütüncül bir şekilde sürdürüldüğü multifonksiyonel bir organdır. Bu nedenle, karaciğerin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları, sistemik düzeyde çoklu organ sistemlerini etkileyebilecek ciddi patolojik sonuçlar doğurabilir [34].

Karaciğerin en önemli özelliklerinden biri, iki farklı kan kaynağına sahip olmasıdır. Sağlıklı bir karaciğerde, kan akışının yaklaşık dörtte üçü portal ven yoluyla sağlanır. Bu kan, sindirim sisteminden gelir ve sindirim sürecinde oluşan bileşenleri içerir. Karaciğerin temel görevlerinden biri, bu besin açısından zengin kanı işleyerek vücuda uygun hale getirmektir. Geriye kalan dörtte birlik kan akışı ise hepatik arterden gelir. Bu damar aracılığıyla taşınan kan, portal vendeki kandan daha yüksek oksijen seviyesine sahiptir. Karaciğer içinde iki farklı kan akımı birleşir ve kan, hepatik venler aracılığıyla karaciğerden dışarı taşınır [35].



Şekil 2-17: Karaciğer Anatomik Yapısı [36]

Karaciğerin fizyolojik açıdan en dikkat çekici ve ayırt edici özelliklerinden biri, çift kan kaynağına sahip olmasıdır. Bu durum, organın hem metabolik hem de detoksifikasyon

işlevlerini aynı anda yerine getirebilmesini sağlayan önemli bir adaptasyondur. Sağlıklı bir bireyde karaciğerin toplam kan akımının yaklaşık %75'i portal ven aracılığıyla sağlanırken, kalan %25'lik kısmı ise hepatik arter üzerinden ulaşır.

Portal ven sindirim sistemi (özellikle mide, ince ve kalın bağırsaklar, pankreas ve dalak) kaynaklı venöz kanı karaciğere taşır. Bu kan, sindirim sırasında emilen besin maddeleri, toksinler, mikroorganizmalar ve ilaç metabolitleri gibi çok çeşitli bileşenleri içerir. Karaciğerin en temel görevlerinden biri, bu besin açısından zengin fakat arıtılmamış olan portal kanı metabolize etmek, zararlı bileşenleri detoksifiye etmek ve vücut için kullanılabilir forma dönüştürmektir. Bu süreçte hepatositler; glikoz, amino asitler, yağ asitleri gibi makro besin öğelerini depolar, dönüştürür veya gerektiğinde kana geri salgılar.

Hepatik arter ise doğrudan sistemik dolaşımdan gelen, yüksek oksijen içeriğine sahip arteriyel kanı karaciğere ulaştırır. Bu arteriyel kan, karaciğer dokusunun, özellikle safra kanalları ve destekleyici stromanın, oksijen ihtiyacını karşılamak açısından hayati öneme sahiptir. Portal ven kanı da oksijen içeriyor olmasına rağmen, karaciğerin yoğun metabolik faaliyetleri için bu yeterli değildir; dolayısıyla hepatik arterin sağladığı oksijen desteği tamamlayıcı ve kritik bir rol oynar.

Karaciğerin lobülleri içerisinde bu iki ayrı kan kaynağı; portal ven ve hepatik arter, sinüzoid adı verilen özel kapiller ağlarda birleşir. Bu sinüzoidler, hepatositlerle doğrudan temas hâlinde olup, kanın işlenmesi ve metabolik faaliyetlerin yürütülmesi için mikro dolaşım düzeyinde mükemmel bir ortam sağlar. İşlenen kan, nihayetinde santral venler aracılığıyla toplanır ve daha sonra vena hepatica yoluyla inferior vena cava'ya (alt ana toplardamar) aktarılır; böylece sistemik dolaşıma geri kazandırılır.

Bu çift dolaşım sistemi, karaciğere yalnızca besinleri işleyip temizleme değil, aynı zamanda doku canlılığını sürdürebilme ve yeniden yapılanma (rejenerasyon) kapasitesini destekleyici olağanüstü bir fizyolojik avantaj sunar. Bu nedenle, karaciğerin vasküler yapısındaki herhangi bir bozulma ya da kan akışındaki dengesizlik, organ fonksiyonlarında ciddi aksaklıklara ve sistemik komplikasyonlara yol açabilir [37].

2.6. Karaciğer Kanseri ve Tedaviler

Kanserli tümörler, birincil ve ikincil olarak ikiye ayrılabilir. Karaciğerin birincil kanseri, karaciğerde normalde bulunan hücrelerden gelişen bir kanser türüdür. Metastaz, birincil tümörün hücrelerini serbest bırakmasıyla başlayan ve bu hücrelerin vücudun farklı

bir bölgesine gitmesi sürecidir. Yeni bölgede tümör büyümeye başlar ve buna ikincil tümör ya da metastaz denir. İkincil tümörlerin özellikleri, orijinal tümörün doku türüne bağlıdır. Karaciğerin en yaygın birincil kanser türü hepatoselüler karsinomadır (HCC) [38].

Kolorektal kanser (CRC), karaciğere metastazın en yaygın nedenlerinden biridir. CRC hastalarının %35 ila %60'ında karaciğer metastazı gelişme riski bulunmaktadır [39].

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) raporlarına göre, karaciğer kanseri küresel ölçekte en yaygın altıncı kanser olarak bildirilmiş olup, kanser kaynaklı ölümler açısından üçüncü sırada bulunmaktadır. Ayrıca, tüm kanser türleri arasında karaciğer kanseri dördüncü en yaygın kanserdir. Hepatoselüler karsinom (HCC), tüm karaciğer kanseri vakalarının %75-85'ini oluşturmaktadır.

HCC'nin teşhis ve tedavisi, beş evreden oluşan Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemi ile belirlenir:

- (0) Çok erken evre: Tek bir tümör 2 cm'den küçüktür ve karaciğer fonksiyonu korunmuştur.
- (A) Erken evre: Bir veya birden fazla tümör 3 cm'den küçüktür ve karaciğer fonksiyonu korunmuştur.
- (B) Orta evre: Çok sayıda tümör vardır, ancak karaciğer fonksiyonu korunmuştur.
- (C) İleri evre: Portal invazyon veya ekstrahepatik yayılım görülür, ancak karaciğer fonksiyonu korunmuştur.
- (D) Son evre: Şiddetli karaciğer hasarı mevcuttur.

Ablasyon, rezeksiyon ve transplantasyon gibi küratif tedaviler genellikle evre 0 ve evre A'daki hastalara uygulanmaktadır. Ancak, HCC hastalarının yaklaşık %80'i farklı tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duymaktadır [40].

Kanser hücreleri genellikle hızlı bölünür ve bu nedenle normal doku hücrelerine kıyasla mitozda daha fazla zaman geçirir. Kemoterapi, hücre bölünmesini baskılayan ilaçların kullanıldığı bir kanser tedavi yöntemidir. Bu ilaçlar genellikle kan dolaşımına enjekte edilir ve tüm vücutta etkili olur. Kemoterapi ilaçları mitoz sürecindeki hücreleri hedef alırken, saç folikülleri ve gastrointestinal sistemdeki hücreler gibi hızlı bölünen sağlıklı hücreleri de etkileyebilir. Tedavi etkinliğini artırmak amacıyla kemoterapi ajanları doğrudan hepatik artere verilerek tümör içindeki ilaç konsantrasyonu yükseltilebilir.

Rezeksiyon, tümörün cerrahi olarak çıkarılması işlemidir. Karaciğerin belirli segmentleri cerrahi olarak izole edilip çıkarılabilirken, geri kalan segmentler korunabilir. Karaciğerde tümörün yayılım derecesi, rezeksiyonun uygulanabilir olup olmadığını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Diğer tedavi seçenekleri arasında eksternal ışın radyoterapisi, kemoembolizasyon, radyoembolizasyon ve radyofrekans (RF) ablasyonu yer almaktadır [39].

2.7. Radyoembolizasyon

Radyoembolizasyon, seçici internal radyasyon tedavisi (SIRT), intra-arteriyel radyasyon tedavisi veya trans-arteriyel radyoembolizasyon (TARE) gibi farklı adlarla bilinen bir tedavi yöntemidir. Cerrahi olarak çıkarılamayan ve kemoterapiye dirençli karaciğer kanserlerinde yaygın olarak kullanılır, esas olarak palyatif bir tedavi amacı taşır [41].

Radyoembolizasyon prosedürü, iki aşamadan oluşur: embolizasyon ve brakiterapi. Embolizasyonun ve bazen stazın anjiyografik son noktaları ile floroskopi altında yapılan anjiyografik bulgulara göre iletimin ayarlanması gereksinimi, bu tedaviyi bir embolizasyon prosedürü olarak tanımlar. Tümör ve hedef hacimlere dayalı dozimetri ile radyasyon uygulanması ise, bu tedaviyi bir brakiterapi prosedürü olarak tanımlar [42]. Radyoembolizasyon, doku etkilerinin temel olarak radyasyon hasarıyla aracılık edilmesine rağmen, radyasyon ve embolizasyonun bir kombinasyonudur. Yukarıda belirtildiği gibi farklı adlarla bilinsede, Girişimsel Radyoloji Derneği (Fairfax, VA) "radyoembolizasyon" terimini tercih etmektedir [43].

Radyoembolizasyon, karaciğer tümörleri ile normal karaciğer dokusu arasındaki kan dolaşımı farkından yararlanarak etki gösterir. Çoğu durumda, tümörlerin kan dolaşımı normal karaciğer dokusundan farklıdır. Anjiyogenez süreci sayesinde, hepatik tümörler yeni kan damarlarının oluşumunu tetikler. Bu damarlar, tümörün büyümesi için gerekli olan oksijen ve besinleri sağlar. Hepatik arter, portal vende bulunan kana kıyasla daha fazla oksijen içerir. Karaciğerdeki birçok tümör, gelen kanın %80 ila %100'ünü hepatik arterden alırken, normal karaciğer dokusunun yalnızca %25'i hepatik arterden beslenir. Sağlıklı karaciğer dokusu, kanın büyük çoğunluğunu portal ven aracılığıyla alır [44].

Karaciğerde intra-arteriyel tedavi yaklaşımını mümkün kılan bir diğer faktör, intrahepatik tümör dokusunun çevresindeki arter sayısının, normal karaciğer dokusundaki

ven sayısına göre üç ile dört kat daha fazla olmasıdır. Bu nedenle, terapötik radyasyon taşıyan mikrokürelerin arteriyel erişimi, hem malign hücrelerin tercihli arteriyel vasküler temini hem de intrahepatik tümör dokusunda, normal karaciğer dokusu ile karşılaştırıldığında tümör çevresindeki arterlerin daha fazla sayıda olması gibi temel prensiplerden dolayı karaciğerde yüksek tümör-arka plan oranına yol açar. Bu amaçla kullanılan radyoaktif işaretli mikroküreler, uç kılcal damar çapından (genellikle 8-10 μ m) daha büyük olduğundan, venöz dolaşıma geçemez ve tümörün kılcal damarlarında sıkışarak, normal karaciğer dokusunu büyük ölçüde koruyarak seçici bir şekilde tümör dokusuna terapötik radyasyon iletir. Böylece, tümör içinde yüksek hedef-arka plan oranı ve normal karaciğer dokusunda radyoaktif mikrokürelerin çok düşük erişimi, karaciğere özgü intraarteriyel tedavi yaklaşımıyla sağlanabilir [45].

Günümüzde TARE tedavisinde en sık tercih edilen radyoizotop ^{90}Y olmakla birlikte, Holmiyum-166 (Ho-166) gibi farklı radyonüklitlerle işaretlenmiş mikroküre seçenekleri de bulunmaktadır. Tedavi sürecinde, ^{90}Y içeren mikrokürelerin sağ, sol veya belirli bir hepatik artere yönlendirilip enjekte edilmesi için bir kateter kullanılır. Hepatik kan akışının özgün yapısı sayesinde, mikroküreler genellikle tümör arterlerine yönlendirilir ve burada kalıcı olarak birikir. Ardından, tümör, ^{90}Y 'nin yaydığı parçacıklarla ışınlanır [46]. Mikrokürelerin çoğunluğunun tümör dokusunda birikmesi sağlanarak, tümöre yüksek bir radyasyon dozu uygulanabilir. Normal karaciğer dokusuna verilen doz ise daha düşük tutulur. Bazı durumlarda ^{90}Y radyoembolizasyonu, hastalığın remisyona girmesine yol açmıştır. Diğer bazı vakalarda ise, cerrahi müdahale yapılabilmesi için tümörün boyutunu küçültmek amacıyla kullanılır. Her halükarda, tümöre yeterli dozda radyasyon uygulanırken karaciğerin korunması önemlidir [44].

Karaciğerin dış radyasyona karşı toleransı oldukça sınırlıdır. Dış radyasyon, 30-35 Gy gibi düşük emilen dozlarda istenmeyen etkiler göstermeye başlar. Bu kadar düşük emilen radyasyon seviyesi, lenfoma gibi bazı sınırlı tümör türleri dışında terapötik bir etki yaratmaktan uzaktır. Bu nedenle, primer veya metastatik karaciğer tümörlerinde dış radyasyon tedavisi genellikle tercih edilmez. İntra-arteriyel radyonüklid tedaviler, normal karaciğer dokusunu büyük ölçüde koruyarak yüksek intratumoral radyasyon dozları sağlar. Karaciğerin farklı biyodağılım özellikleri ve yüksek tümör-arka plan oranı sayesinde, toplam radyasyona rağmen, intra-arteriyel radyonüklid tedavilerde emilen dozlar genellikle 100-3000 Gy arasında değişir ve normal karaciğer dokusu, tümör dokusunun aksine radyasyonun

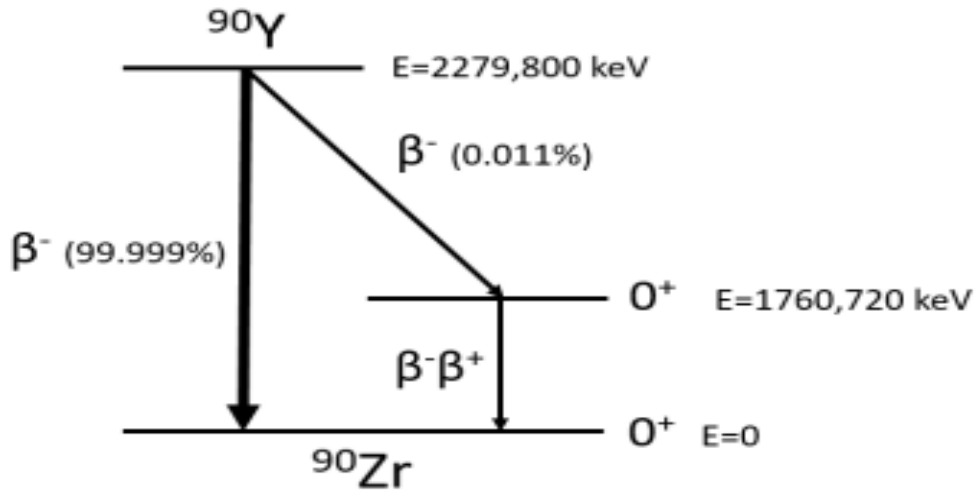
küçük etkilerini gösterir. Kötü huylu hücreler ile normal hepatositler arasındaki farklı kan dolaşımının doğal mekanizmaları ve tümör çevresindeki arterlerin, toplardamarlara kıyasla daha fazla olması, radyasyonun büyük bir kısmının tümör içinde kalmasını sağlar ve normal karaciğer parankimini radyasyonun zararlı etkilerinden koruyan doğal bir bariyer işlevi görür [47].

2.8. Radyoembolizasyonda Kullanılan Mikroküreler

Günümüzde ticari olarak kullanılan üç farklı radyonüklit mikroküre türü bulunmaktadır: ^{90}Y ile işaretlenmiş reçine mikroküreler (SIR-Spheres), ^{90}Y cam mikroküreler (TheraSphere) ve Ho-166 içeren poli-L-laktik asit (PLLA) mikroküreler (QuiremSpheres) [48].

2.8.1. ^{90}Y Mikroküreler

^{90}Y , Grup 3 geçiş metalidir. Periyodik tabloda alkali metal stronsiyum (Sr) ile geçiş metali zirkonyum (Zr) arasında yer alır. ^{90}Y , beta eksi bozunması yoluyla kararlı Zr-90 izotopuna dönüşür [49].

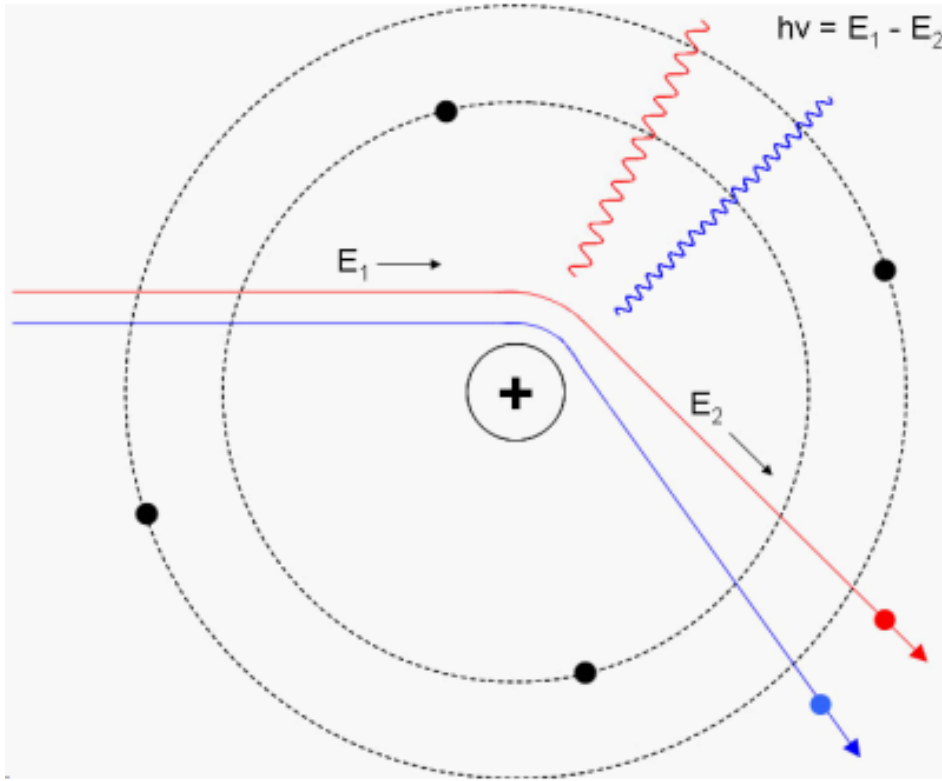


Şekil 2-18: ^{90}Y Bozunma şeması [4].

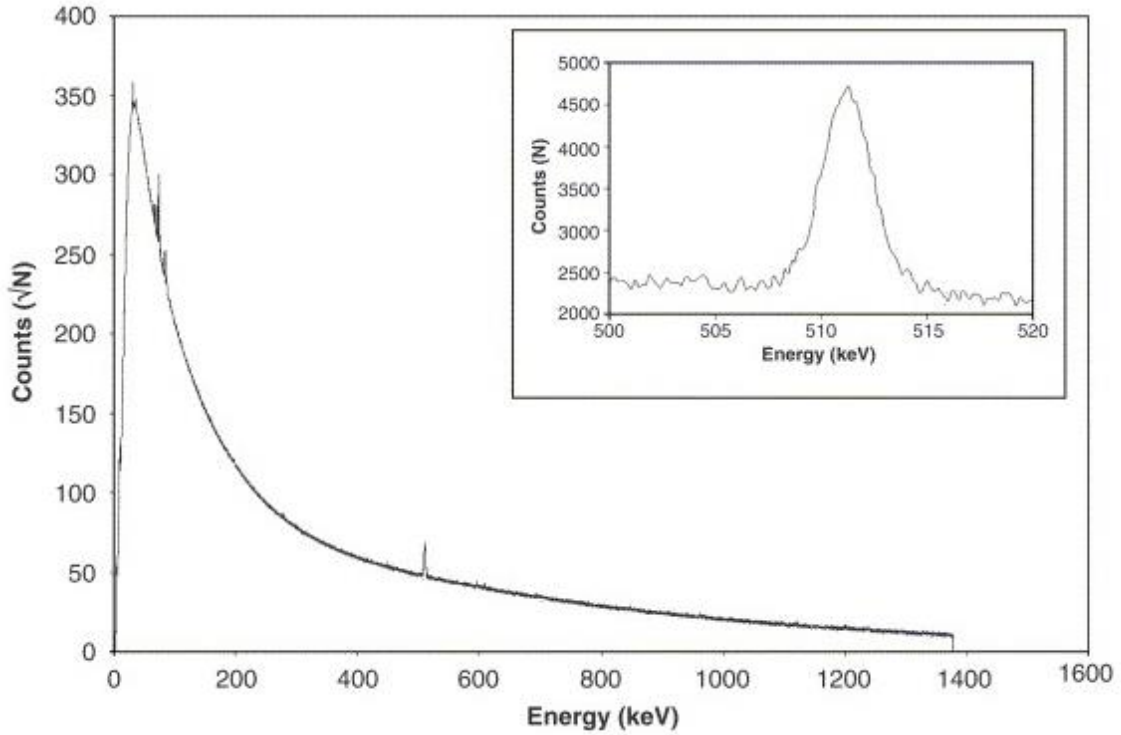
^{90}Y , saf bir β^- (beta eksi) yayıcı olarak kabul edilmiştir. Ancak bu radyonüklidin bozunması, çok küçük bir oranla, 1.76 MeV enerjili kararlı zirkonyum-90 (^{90}Zr) izotopunun 0^+ birinci uyarılmış hâline bir dallanma içerir. Bu durum, ardından gerçekleşen çok küçük oranlı bir β^+ / β^- emisyonu ile devam eder. Bu dallanmanın oranı son derece düşüktür: (31.86

$\pm 0.47) \times 10^{-6}$. Her ne kadar dallanma oranı çok düşük olsa da, bu durum radyoembolizasyon sonrasında ^{90}Y -mikrokürelerle pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme yapılmasına olanak tanır [4].

Bremsstrahlung (frenleme radyasyonu), hızlı hareket eden elektronlar (mavi ve kırmızı çizgiler) atom çekirdeklerine yaklaştığında ve elektrostatik kuvvetler nedeniyle orijinal hareket doğrultularından saptırıldığında oluşur. Bu sapma sırasında kaybedilen enerji, foton radyasyonu şeklinde yayılır [50].



Şekil 2-19: Bremsstrahlung oluşum prensibi [50].



Şekil 2-20: ^{90}Y Spektrumu [4].

Şekilde ^{90}Y spektrumunu göstermektedir. Bu spektrum hem sürekli bremsstrahlung bileşenini hem de pozitron emisyonundan kaynaklanan 511 keV'lik zirveyi içerir. Gömülü grafikte, pozitron emisyonu sonucu oluşan 511 keV zirvesinin büyütülmüş hali gösterilmiştir. Bu tepe, PET görüntüleme yapılmasını sağlar.

^{90}Y , ortalama ve maksimum beta enerjisi 0.93 MeV, 2.26 MeV olan saf bir beta yayıcı radyonükliddir. Beta parçacıklarının dokuda ulaştığı ortalama ve maksimum penetrasyon mesafeleri sırasıyla 2.5 mm ve 11 mm'dir. 1 gigabekerel (GBq) ^{90}Y , 1 kg yumuşak dokuya eşit olarak dağıldığında, ortalama soğurulmuş doz yaklaşık 50 Gray (Gy) olur [42]. ^{90}Y 'ın fiziksel yarı ömrü 2.67 gün (64.2 saat) olup, uygulamadan sonraki 11 gün içinde radyasyon dozunun yaklaşık %95'i verilir. Nispeten kısa yarı ömrü, sınırlı doku penetrasyonu ve yüksek beta enerjisi nedeniyle ^{90}Y , ideal bir radyoembolizasyon ajanıdır [1].

2,5 mm'lik ortalama doku penetrasyonu, normal karaciğer parankimasını koruyarak, seçici olarak iletilen ^{90}Y 'ın tümör dokusunda baskın radyasyon oluşturmaya neden olur. Bu nedenle, SIRT, ciddi karaciğer disfonksiyonunu önlemek amacıyla radyasyon dozlarının 30 Gy ile sınırlandırıldığı geleneksel tüm karaciğer dış ışın radyasyonunun aksine, 50-150 Gy'den >1000 Gy'ye kadar değişen son derece yüksek lokal tümör dozları sağlayabilir [51].

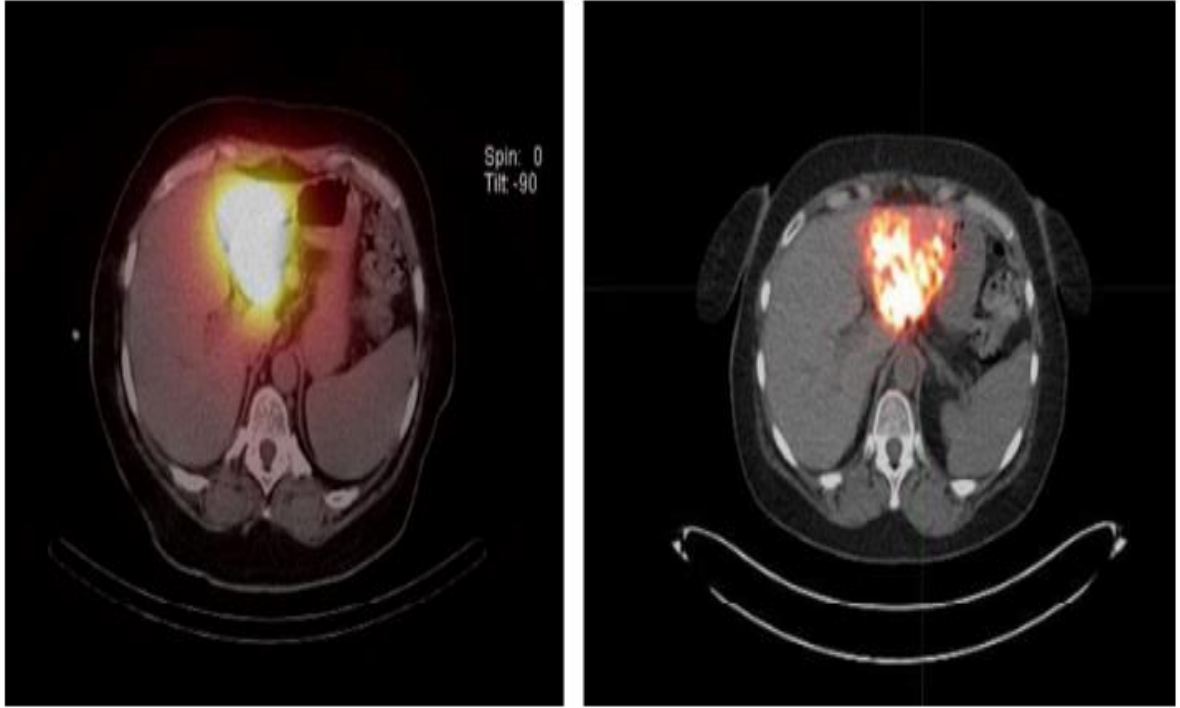
Ticari olarak mevcut iki ^{90}Y mikroküre ürünü bulunmaktadır: TheraSphere (cam mikroküreler; BTG, Londra, İngiltere), 1999 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından hastalardaki çıkarılamayan hepatosellüler karsinom (HCC) tedavisi için onaylanmıştır. SIR-Spheres (reçine mikroküreler; Sirtex Medical Limited, NSW, Avustralya) ise 2002 yılında Gıda ve İlaç Dairesi tarafından intrahepatik floksuridin ile birlikte kolorektal metastazların tedavisi için onaylanmıştır [42].

Reçine mikrokürelerin ortalama boyutu, cam mikrokürelere kıyasla %30'a kadar daha büyüktür. Ancak cam mikroküreler daha yüksek özgül aktiviteye sahiptir. Bu durum, TheraSphere'in ^{90}Y aktivitesinin GBq başına SIR-Spheres'e göre daha az parçacık infüze edilmesi anlamına gelir. Cam mikroküreler, mikroküre başına 2500 Bq içerir ve tipik bir hastaya yaklaşık 1-2 milyon mikroküre infüze edilirken, reçine mikroküreler mikroküre başına yaklaşık 50 Bq içerir ve tipik bir tedavide 40-60 milyon mikroküre bulunur. Bu da antegrad hepatik arteriyel akışın yavaşlamasına neden olabilecek bir emboli etkisi yaratabilir [52].

Reçine mikroküreler, her hasta için belirlenen aktiviteye göre ayarlanabilen 3 GBq'luk vialler halinde temin edilir. Cam mikroküreler ise genellikle tedaviden birkaç gün önce teslim edilmek üzere planlanır ve bozunma oranı dikkate alınarak tüm vial tümöre iletilir. Her iki tip ^{90}Y mikroküre de önceden paketlenmiş vialler içerisinde verilerek, tedavi öncesinde aktiviteleri ölçülmektedir [53].

Mikrokürelerin üst boyut sınırı, hepatik arter yoluyla tümörlere ulaşmalarını sağlarken, alt boyut sınırı ise mikrokürelerin arteriyel dolaşımdan venöz dolaşıma geçmesini engeller. Mikroküreler, tümör dokusuna seçici bir radyasyon dozu ilettikleri için tümörün damar sistemi içinde sıkışmış kalır. Mikroküreler, bozulmadan kalacak ve kalıcı olarak implante edilmiş olarak yerinde kalacaktır [54].

^{90}Y mikroküreleri, klinikte kullanılan röntgen modaliteleri, MRI veya sonografi ile tespit edilemez. ^{90}Y , anlamlı düzeyde gama radyasyonu yaymaz (saf beta yayıcıdır) ve tipik nükleer tıp teknikleriyle görüntülenemez. Bu nedenle, ^{90}Y mikrokürelerini vücutta görüntüleme seçenekleri sınırlıdır. Klinik görüntüleme için mevcut yöntemler arasında gama kamera ile bremsstrahlung x-ışınlarının görüntülenmesi bulunur. Ancak, bremsstrahlung görüntüleri genellikle düşük kalitededir. Bir diğer klinik görüntüleme yöntemi ise Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) kullanmaktır. Ancak, ^{90}Y tarafından yayılan pozitron sayısı düşüktür (milyon bozunmada 32 pozitron) [55].



Şekil 2-21: Aynı hastanın tedavi sonrası görüntülemesi. Solda bremsstrahlung SPECT, sağda ^{90}Y PET bulunmaktadır. Bremsstrahlung görüntüsü, PET'e kıyasla daha düşük mekânsal çözünürlüğe ve daha zayıf kontrasta sahiptir.

2.8.2. Holmiyum-166 Mikroküreler

Ho-166, 1.1 günlük (yaklaşık 26.8 saat) yarı ömre sahip bir beta yayıcıdır. Başlıca beta parçacığı enerjileri 1.85 MeV (%50) ve 1.77 MeV (%48,7) olup, yumuşak dokuda maksimum penetrasyonu 8,7 mm, ortalama ise 2,2 mm'dir. Aynı zamanda %6,7 oranında 81 keV ve %0,9 oranında 1,4 MeV gama fotonları yaydığı için, ^{90}Y mikrokürelere kıyasla sintigrafik görüntüleme açısından daha elverişli bir seçenek sunar [56]. Ho-166 mikroküreleri (QuiremSpheres), Ho-165 izotopunun nötronla ışınlanması sonucu Ho-166'ya dönüştürülmesiyle elde edilir. Ortalama çapları 30(15-60) μm olan bu mikroküreler poli-L-laktik asitten (PLLA) üretilmektedir. Sahip oldukları yüksek paramanyetik özellikler sayesinde manyetik rezonans görüntülemelerinde de izlenebilirler [57]. Yaklaşık 3 GBq aktivite içeren bir dozda, 30 milyon mikroküre bulunmakta ve her bir mikroküre yaklaşık 450 Bq'lık bir aktivite taşımaktadır. Orta derecede embolizan etki gösterirler.

Özellikler	⁹⁰ Y Cam	⁹⁰ Y Reçine	Ho-166 PLLA
Ticari İsim	TheraSphere®	SIR-Spheres®	QuiremSpheres®
Malzeme	Cam	Reçine	Poli-laktik asit
Yarı Ömrü (saat)	64,1	64,11	26,8
İzotop	⁹⁰ Y	⁹⁰ Y	¹⁶⁶ Ho
Mikrokürenin çapı (µm)	25 (20-30)	30 (20-60)	30 (15-60)
Özgül ağırlık (gr/mL)	3,2	1,6	1,4
Maximum Beta Enerjisi (MeV)	2,28	2,28	1,77 ve 1.85
Gama Enerjisi (keV)	Pozitron (%1)	Pozitron (%1)	81 keV (%6,8)
Özgül aktivite(küre başına Bq)	2500	50	450
3GBq şişe başına mikroküre sayısı	4x10 ⁶	50x10 ⁶	30x10 ⁶
Göreceli emboli potansiyeli	Düşük	Orta	Orta
Doku penetrasyonu (mm)	2,5-11	2,5-11	2,5-9
Görüntüleme Metodu	SPECT (Bremsstrahlung), PET	SPECT (Bremsstrahlung), PET	SPECT (gamma emisyonu) MRG

Tablo 2-2: Radyoembolizasyonda kullanılan mikrokürelerin özelliklerinin karşılaştırması

2.9. ⁹⁰Y Mikroküre Radyoembolizasyon Tedavisi

Radyoembolizasyon, hasta değerlendirmesi, tedavi öncesi görüntüleme, tedavinin uygulanması ve kısa bir süre sonra yapılan tedavi sonrası doğrulama aşamalarını içeren detaylı bir planlama gerektirir. Tablo 2-3'te belirtilen çeşitli klinik adımlar bu süreci kapsamaktadır.

Radyoembolizasyon Tedavisinin Temel Adımları	
ADIM	GEREKÇE
1. Klinik Değerlendirme	Hastanın uygunluğunu belirler
2. BT/MR Taramaları	Tümör özelliklerini değerlendirir
3. Anjiyografi	Hepatik arterleri haritalandırır
4. Tc-MAA Görüntüleme	Mikroküre dağılımını tahmin eder ve dozimetri planlamasına yardımcı olur
5. ⁹⁰ Y Tedavisi	⁹⁰ Y mikrokürelerin enjekte edildiği anjiyografi benzeri bir prosedür
6. Tedavi Sonrası Görüntüleme	Dağılımın ve emilen dozun doğrulanması

Tablo 2-3: Radyoembolizasyon tedavisinin temel adımları

İlk olarak, hastalar klinik olarak değerlendirilerek yetersiz karaciğer fonksiyonu veya yaygın ve tedavi edilmemiş portal hipertansiyon gibi mutlak ve göreceli kontrendikasyonlar açısından incelenir [53]. Klinik değerlendirmeyi takiben, hastalar karaciğer açıklığını, karaciğer dışı hastalığı ve tümörlü ile tümörsüz hacimleri değerlendirmek amacıyla üçlü fazlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi ileri görüntüleme aşamalarından geçirilir [58].

Radyoembolizasyon arter bazlı bir tedavi yöntemi olduğundan, tedavi öncesi değerlendirme anjiyografi ile birlikte düzlemsel sintigrafi (planar görüntüleme) ve 99m Teknesyum-makroaggrege albümin (Tc-MAA) enjeksiyonunu içeren tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile kaydedilen görüntüleme (SPECT/BT) aşamalarını kapsar. Tc-MAA görüntüleri, damar haritalamasını doğrulamak ve ekstrahepatik mikrosfer dağılımına neden olabilecek ek arterleri tespit etmek amacıyla kullanılır.

Bunun yanı sıra, Tc-MAA dağılımı akciğer şant yüzdesi veya akciğer şant fraksiyonu (LSF) olarak adlandırılan değerin hesaplanmasını sağlar. LSF, akciğerlerde birikecek toplam ^{90}Y mikrosfer miktarını tahmin ederek, ciddi bir yan etki olan radyasyon pnömonisi gelişme riskini değerlendirmeye yardımcı olur. Bu nedenle, radyoembolizasyon için belirlenmiş akciğer güvenlik eşikleri mevcuttur; LSF değeri çok yüksek olduğunda, hasta tedaviye uygun kabul edilmez [59].

Tedavi sırasında, girişimsel radyolog hastanın femoral arterine perkütan olarak bir kateter yerleştirir ve x-ışını floroskopisi eşliğinde kateteri doğru hepatik artere yönlendirir. Kateter aracılığıyla, ^{90}Y mikroküreler içeren bir şişe vücuda infüze edilir. Farklı mikroküre türlerinin uygulanışında bazı farklılıklar mevcuttur. Daha yüksek emboli eğilimleri nedeniyle, ^{90}Y reçine mikroküreler ardışık olarak tuzlu su ve %5 dekstroz ile infüze edilirken, cam mikrokürelerin infüzyonu yalnızca tuzlu su ile gerçekleştirilir

Tedavi tamamlandıktan hemen sonra, mikrokürelerin dağılımını kontrol etmek ve uygulanan dozu doğrulamak amacıyla hasta SPECT/BT veya PET/BT taramalarıyla görüntülenir [49].

2.10. ^{90}Y Mikroküre Tedavisinde Dozimetri

Radyoembolizasyonun mevcut klinik dozimetrisine baktığımızda, ^{90}Y mikroküreler kalibre edilir, ölçülür ve aktivite (GBq) bazında uygulanır. Ancak, radyasyon tedavisi dozları genellikle dokunun bir radyasyon kaynağından emdiği dozu ölçmek için Gy (J/kg) cinsinden planlanır. Benzer şekilde, radyoembolizasyonda da hastaya reçete edilen dozlar Gy cinsinden belirlenir, ancak tedavi öncesinde reçete edilen aktiviteye çevrilir. Reçetelenen aktivite her zaman uygulanan aktiviteyle birebir örtüşmeyebilir. Reçeteli ve uygulanan aktivite arasındaki farklılıklar, eksik tedaviye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Uygulanan aktivite, basitçe reçeteli aktiviteden tedavi sonrası şişede kalan aktivitenin çıkarılmasıyla hesaplanır. Artık aktivitenin teorik aralığı sıfır ile reçeteli aktivite arasında değişebilir. Daha

da önemlisi, emilen dozun, hastaya fiilen uygulanan aktiviteye göre düzeltilmesi gerekmektedir [53].

Emilen doz hesaplamalarında, radyoembolizasyon MIRD formülünü kullanır ve aktiviteyi Bq cinsinden doğrudan Gy cinsinden emilen doza çevirir. Örneğin, aşağıda verilen MIRD formülü, tüm aktivitenin perfüze edilen karaciğer hacmi içinde lokalize olduğu en basit durumu temsil eder. Bu denklem, uygulanan aktiviteyi emilen doza dönüştürürken, 1 kg doku (karaciğer) başına uygulanan 1 GBq aktivitenin 49.38 ± 0.5 Gy emilen doza karşılık geldiğini varsayar. Bu genellikle 50 Gy olarak yuvarlanır. Bu hesaplama, ^{90}Y 'nin tümörlü doku ile sağlıklı karaciğer parankimi içinde homojen şekilde dağıldığı ve böylece eşit şekilde dağılmış bir emilen doz sağladığı varsayımına dayanır [49].

$$D = \frac{50 \times A}{M}$$

D (Gy): Belirtilen Karaciğer Hacmine Göre Doz

A (GBq): perfüze karaciğere uygulanan ^{90}Y 'in aktivitesi

M(kg): perfüze karaciğerin kütlesi

Bir BT (bilgisayarlı tomografi) taraması ile karaciğer hacmi ölçülür ve bu hacim kullanılarak karaciğerin kütlesi hesaplanır. Bu hesaplama, karaciğerin g/cm^3 cinsinden yoğunluğu ile cm^3 cinsinden hacminin çarpılmasıyla elde edilir [60].

Tedavi planlaması ve olası şant durumunun değerlendirilmesi amacıyla hastaya $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (Makroagregat Albümin) ile planar sintigrafi uygulanır. Elde edilen sintigrafik görüntülerde karaciğer, tümör ve akciğer bölgeleri için ROI (Region of Interest - İlgi Alanı) belirlenir ve bu alanlardaki sayımlar ölçülür. Eğer akciğer bölgesinde anlamlı bir tutulum gözlemlenirse, bu durum şant varlığına işaret eder. Şantın varlığı, ekstrahepatik tutulum anlamına gelir ve bu da karaciğerdeki emilen doz dağılımını etkileyerek tedavi etkinliğini azaltabilir. Akciğer Şant Fraksiyonu (LSF) hesaplaması için aşağıdaki formül kullanılır:

$$LSF = \frac{\text{Akciğer sayımı}}{\text{Akciğer sayımı} + \text{Karaciğer sayımı}}$$

Bu oran, aktivitenin ne kadarının akciğerlere yönlendiğini gösterir ve tedavi planlamasında kritik öneme sahiptir. LSF'nin hesaba katılması, uygulanan toplam aktivitenin perfüze karaciğer tarafından alınabilecek kısmının daha temsil edici bir şekilde belirlenmesini sağlar.

LSF'nin (akciğer şant fraksiyonu) varlığı ve derecesine göre istenmeyen akciğer radyasyonunu azaltmak amacıyla aktivite düşürebilir.

SIR-Spheres® için öneriler şunlardır:

- %10'dan az LSF: azaltma yok
- %10–15 LSF: %20 azaltma
- %15–20 LSF: %40 azaltma
- %20'den fazla LSF: tedavi uygulanmaz.

TheraSphere® için, genellikle ampirik olarak 25–30 Gy'lik bir absorbsiyon doz limiti kabul edilmektedir.

Eğer akciğere şantlanma varsa, uygulanan toplam aktivitenin karaciğer ve akciğer hacimleri arasında bölünmesiyle hem akciğer hem de karaciğer için emilen doz hesaplanabilir.

$$A_{Toplam} = A_{Karaciğer} + A_{Akciğer}$$

$$A_{Karaciğer} = A_{Toplam} \times (1 - LSF)$$

$$A_{Akciğer} = A_{Toplam} \times LSF$$

$A_{Karaciğer}$, perfüze edilen karaciğer içindeki bölünmüş (paylaştırılmış) aktiviteyi, $A_{Akciğer}$ ise akciğerler içindeki aktiviteyi temsil eder.

^{90}Y ile gerçekleştirilen tedavilerde, akciğer şant fraksiyonu (LSF), perfüze edilen hepatik bölge ve toplam karaciğer kütlesi belirlendikten sonra, dozimetri hesaplamaları aşağıdaki denklem aracılığıyla gerçekleştirilmektedir.

Akciğer absorbe dozu aşağıdaki denklem kullanılarak hesap edilir.

$$D_{Akciğer} = 50 \times \frac{\tilde{A} \times LSF}{1}$$

Absorbe edilen doz değerleri, 1.0 kg'lık bir akciğer kitlesi için maksimum 30 Gy dozuna dayanır. Bu değerler, tek seferlik tahmini akciğer dozu 30 Gy'yi aşan ve/veya tekrar eden tedavilerde kümülatif doz 50 Gy'yi geçen hastalarda radyasyon pnömonisi geliştiği gözlemlendiği için belirlenmiştir. Bu nedenle, hastanın tedaviye uygunluğunda üst sınır 30 Gy olarak belirlenmiştir. Perfüze alan ve tüm karaciğer absorbe dozları hesaplamasında aşağıdaki denklem kullanılır [61].

$$D = \frac{50 \times \tilde{A} \times (1 - \text{LSF})}{M}$$

2.11. ⁹⁰Y Mikroküre Tedavi Dozimetresinde Karşılaşılan Zorluklar

⁹⁰Y mikrokürelerle gerçekleştirilen radyoembolizasyon tedavisi, özellikle hepatosellüler karsinom ve karaciğer metastazlarının yönetiminde etkili ve hedefe yönelik bir bölgesel tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, tedavi başarısının maksimize edilmesi ve sağlıklı dokuya verilen radyasyon dozunun minimize edilerek yan etkilerin azaltılması açısından doğru ve kişiselleştirilmiş hasta dozimetri hesaplamaları kritik bir rol oynamaktadır. Güncel klinik uygulamalarda, dozimetrik kısıtlılıklar ve belirsizlikler rapor edilmiştir.

- **Akciğer Şant Oranı Hesaplamasındaki Belirsizlikler**

Akciğer şant oranının hesaplanmasında karşılaşılan başlıca belirsizliklerden biri, ^{99m}Tc-MAA partiküllerinin ⁹⁰Y mikrokürelerle boyut ve yapı açısından farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bu durum, MAA'nın ⁹⁰Y mikrokürelerin gerçek dağılımı ve biyofarmakokinetik davranışlarını ne ölçüde temsil edebileceğine ilişkin tartışmaları gündeme getirmektedir. Ancak mevcut literatür ve klinik uygulamalar göz önünde bulundurulduğunda, bu amaçla MAA'dan daha üstün özelliklere sahip ve rutinde kullanılabilecek alternatif bir radyofarmasötik henüz geliştirilememiştir.

Radyoembolizasyon öncesinde akciğer şant oranının doğru hesaplanması, pulmoner toksisite riskini azaltmak için kritiktir. Geleneksel olarak ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT kullanılarak yapılan ölçümlerde partikül dağılım farklılıkları nedeniyle akciğer şantının gerçekte olduğundan düşük veya yüksek tahmin edilebileceği bildirilmiştir [62]. Bu farklılık, planlanan tümör dozunun sapmasına ve toksisite riskinin artmasına yol açabilir. Akciğer şantı, özellikle tedavi öncesi planlamada önemli bir parametre olup, yanlış hesaplanması tedavi etkinliğini ve güvenliğini ciddi şekilde etkileyebilir.

- **Görüntüleme Yöntemlerine Bağlı Sınırlamalar**

⁹⁰Y'nin düşük pozitron emisyon oranı (yaklaşık 1 milyon bozunumda 32 pozitron) nedeniyle PET görüntülemeleri düşük sinyal yoğunluğu ile sınırlıdır [63]. Her yatak pozisyonu için uzun çekim süreleri (15 dakika) gerekmekte, bu da cihaz kullanımını sınırlamakta ve hasta konforunu azaltmaktadır. Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) kılavuzlarına göre, yeterli sinyal elde edebilmek için minimum üç yatak pozisyonunda

görüntüleme yapılması önerilmekte olup, toplam çekim süresi 45-60 dakikayı bulabilmektedir [61].

Düşük foton verimi ve Bremsstrahlung X-ışını spektrumunun sürekli bir yapıya sahip olması, ^{90}Y Bremsstrahlung SPECT görüntülemesinin kantitatif doğruluğunu sınırlandırmaktadır. Beta parçacıklarının doku ile etkileşimi sonucu, her MBq aktivite başına 50 keV üzeri enerjide yaklaşık 23.000 Bremsstrahlung fotonu oluşur [3]. Bu nedenle, sistem duyarlılığını artırmak için geniş bir enerji penceresinde görüntüleme yapılması gereklidir. Ancak, belirgin bir fotopik bulunmaması, pencere tabanlı saçılma reddi, saçılma düzeltmesi ve zayıflama düzeltmesi gibi geleneksel yöntemlerin etkin şekilde kullanılmasını zorlaştırır. Ayrıca, yüksek enerjili fotonların kolimatör septalarını geçerek dedektöre ulaşması, görüntü kontrastının daha da düşmesine neden olur [64]. Bununla birlikte, önceden hesaplanmış ^{90}Y nokta yayılım fonksiyonları (PSF) kullanılarak saçılma ve kolimatör bulanıklığını hesaba katan yeniden yapılandırma algoritmaları geliştirilmiş ve bu sayede ^{90}Y Bremsstrahlung SPECT'in kantitatif doğruluğu iyileştirilmiştir [65]. Ancak, bu gelişmelere rağmen yöntem henüz klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmamaktadır. SPECT/BT görüntüleme, PET'e alternatif olarak kullanılabilse de, ^{90}Y 'ın bremsstrahlung radyasyonuna bağlı olarak düşük uzaysal çözünürlük ve sınırlı kantitatif doğruluk gibi dezavantajlara sahiptir.

- **Planlanan ve Uygulanan Aktivite Arasındaki Farklar**

Radyoembolizasyon tedavisinde, ^{90}Y mikroküreler genellikle GBq cinsinden bir aktivite değeriyle kalibre edilerek uygulanır. Ancak radyasyon tedavilerinde doz, genellikle dokunun emdiği enerji miktarını ifadeeden Gy (J/kg) birimiyle planlanır. Radyoembolizasyonda da hedeflenen doz Gy cinsinden belirlenir, fakat bu değer tedavi öncesinde uygulanacak aktiviteye (GBq) dönüştürülür.

Uygulanması planlanan (reçetelenen) aktivite ile gerçekten hastaya verilen aktivite arasında fark olabilir. Bu fark, örneğin tedavi sırasında emboli riski nedeniyle işlemin tamamlanamaması gibi nedenlerle oluşabilir. Ayrıca, tedavi eksiksiz tamamlanmış olsa bile, enjeksiyon sistemi veya mikroküre vialinde bir miktar artık aktivite kalabilir. Therasphere'lerde yapılan çalışmalarda, vialde ortalama %5 oranında artık aktivite kaldığı bildirilmiştir. Bu durum, enjekte edilen aktivite arttıkça ^{90}Y -Res değerinin de yükseldiğini ve bu ölçümün klinik uygulamalarda standart bir şekilde yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Gerçekte uygulanan aktivite, reçetelenen aktiviteden artık aktivite miktarının çıkarılmasıyla hesaplanır. Teorik olarak bu artık aktivite sıfır ile reçetelenen değer arasında

herhangi bir değerde olabilir. Bu nedenle, emilen dozun hesaplanmasında, mutlaka hastaya fiilen verilen aktivite dikkate alınmalıdır. [66].

Tümörün yeterli dozda ışınlanmasını sağlamak için, reçetelenen ^{90}Y mikroküre aktivitesinin eksiksiz olarak uygulanması büyük önem taşır. Ancak, çeşitli teknik sorunlar nedeniyle bu aktivitenin tamamı hastaya ulaşmayabilir. Örneğin, doz vialinin tam olarak boşaltılamaması, cam mikrokürelerin kateter bağlantılarında akış sorunları yaşaması ya da mikrokürelerin kateter duvarına yapışması gibi etkenler, uygulanan aktivitenin azalmasına yol açabilir. Bu durumlar, enjeksiyon sisteminin dikkatlice ve yeterince yıkanmasının ne denli önemli olduğunu göstermektedir [67]. Bu nedenle, TARE işleminin yapıldığı gün ^{90}Y aktivitesinin ulusal standartlara uygun bir doz kalibratörü ile doğru bir şekilde ölçülmesinin yanı sıra, işlem sonrasında sistemde kalan radyoaktif artık (^{90}Y -Res) miktarının da belirlenmesi, hastaya verilen gerçek dozun hesaplanmasında kritik bir rol oynamaktadır [66]. Kateterde kalan bu aktivite, planlanan tümör dozunu azaltarak tedavi etkinliğini olumsuz etkileyebilir.

- **Dozimetri Yaklaşımlarındaki Değişkenlik**

Hastaya özgü dozimetri yerine standart yaklaşımların kullanılması, tedavi etkinliğinin heterojen olmasına neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, tümör kontrolünü maksimize ederken sağlıklı dokuların korunmasını amaçlayan kişiselleştirilmiş dozimetri yaklaşımlarının, transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) uygulamalarında standart hale gelmesini gerekli kılmıştır ve bu alanda önemli bir ilerlemeye zemin hazırlamıştır. Kişiselleştirilmiş dozimetriye dayalı tedavi alan hastalarda, anlamlı düzeyde artmış toksisite gözlenmeksizin, daha yüksek tedavi yanıt oranları ve uzamış genel sağkalım süreleri elde edilmiştir. Son yıllarda kişiye özgü dozimetri yaklaşımlarının geliştirilmesi önerilmiş olup, bu amaçla post-terapi PET veya SPECT görüntülerinden elde edilen verilerle voxel-bazlı dozimetri hesaplamaları yapılmaktadır [68]. Ancak bu yöntemler henüz klinik rutine tam olarak entegre edilememiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

Bu tez çalışması, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı bünyesinde yer alan cihazlar ve ekipmanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan cihazlar ve ekipmanlar aşağıda listelenmiştir:

- ^{90}Y Cam MikroKüreler
- GE NM/CT 670 SPECT-BT Cihazı
- GE Discovery IQ Q-Clear PET/BT Cihazı
- Mirada DBx Build 1.2.0 Simplicit ^{90}Y Dosimetry Software

3.1.1. ^{90}Y Cam MikroKüreler

^{90}Y cam mikro küreler, boyut olarak 15-35 μm ; akrilik kalkan içinde eklenerek V dipli vialde tedarik edilen 0,6mL'lik projensiz su içinde dağıtılan her bir miligram doz için 22000 ila 73000 mikro küre; steril, tek kullanımlık Uygulama Seti; yeniden kullanılabilir Uygulama Aksesuar Kiti şeklinde TheraSphere, Biocompatibles UK Ltd tarafından üretilerek, Boston Scientific Tıp Gereçleri Ltd. Şti. firması aracılığıyla tedarik edilir.

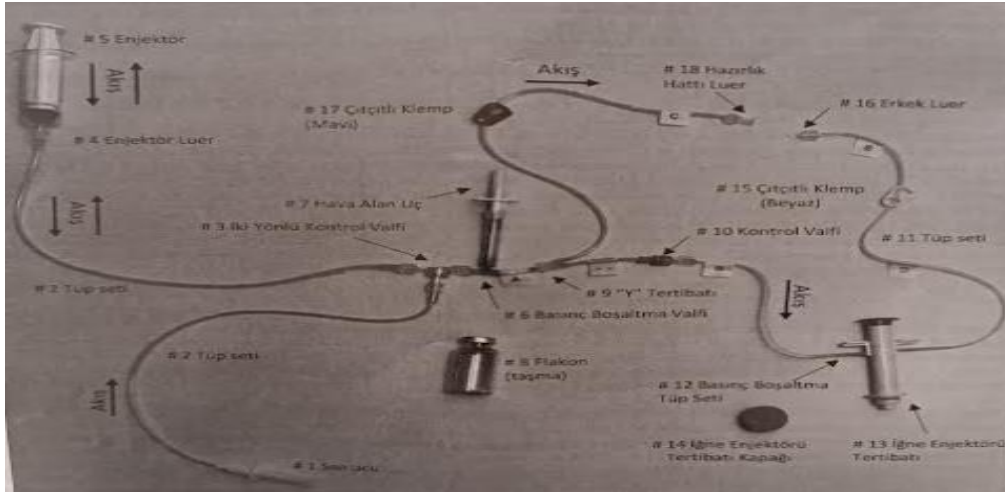


Şekil 3-1: TheraSphere ^{90}Y Cam MikroKüreleri Viali (solda) Vialin kurşun zırhı (sağda).

^{90}Y 'a ait radyoaktif özellikler Tablo 3-1'de gösterilmiştir.

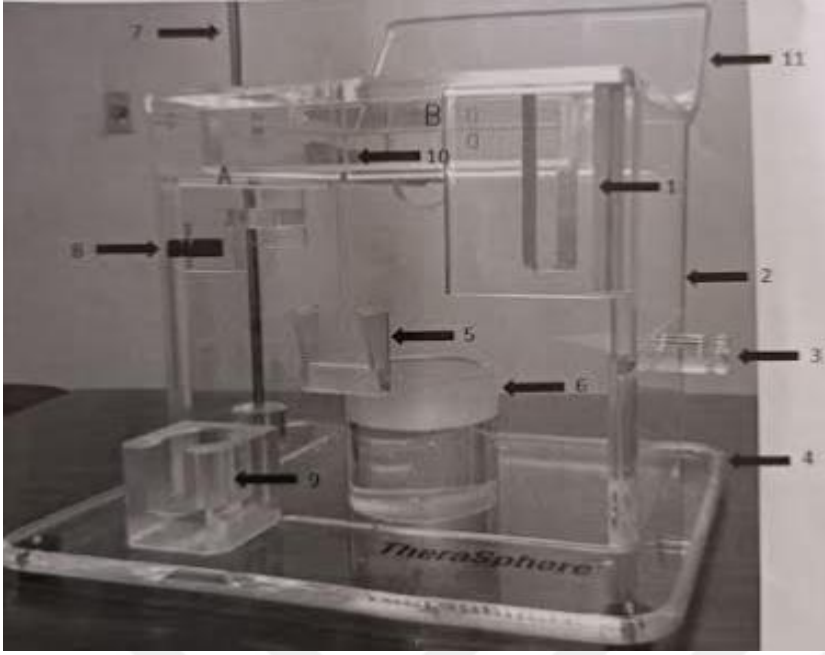
Emisyon	Bozunma Ürünü	Ortalama Enerji (MeV)	$T^{1/2}$
Saf beta	Zirkonyum-90	0,9367	64,1 saat

Tablo 3-1: ^{90}Y Radyoaktif Özellikleri



Şekil 3-2: TheraSphere Uygulama Seti Konfigürasyonu

Sayı	İşlev ve Rol	
1	Sıvı ucu	Serum solüsyonu konnektörü
2	Tüp seti	Serum solüsyonu ve doz şişesi arasındaki yol
3	İki yönlü kontrol valfi	Tüp setindeki serum akışının yönünü kontrol eder
4	Enjektör ueri	Enjektör konnektörü
5	Enjektör	Hastaya mikro küreleri vermek için kullanıcı arayüzü
6	Basınç boşaltma valfi	Tüp setinin (2) içindeki basıncı düzenleyen valf
7	Hava alan uç	Serumun 6'dan 8'e serbestçe hareket etmesini sağlar
8	Şişe	Basınç boşaltma vafnden (6) gelen serumu toplar
9	'Y' Tertibatı	Hızlılığı kolaylaştıran sıvı yolu kesişimi
10	Kontrol valfi	Doz şişesine giden sıvı yolunda ters akışı engeller
11	Tüp seti	Doz şişesi ve katater arasındaki yol
12	Basınç boşaltma tüp seti	Tüp setinin bükülmesini önler
13	İğne enjektör düzeneği	TheraSphere doz şişesi konnektörü
14	İğne enjektör kapağı	İğne enjektör düzeneğinin steriite kapağı
15	Çıttıtlı klomp	Tüp setini açar veya kapatır
16	Erkek luer	Katater konnektörü
17	Çıttıtlı klomp	İnfizyonda hazırlık hattını tıkar
18	Hızlılık hattı luer	Tüp seti ile erkek lueri birbirine bağlar



Şekil 3-3: TheraSpere Uygulama Aksesuarı Kiti

Sayı	İşlev ve Rol	
1	Köşe zırhı	Akrilik kutudaki slotu karşılamak için zırh sağlar
2	Yan panel	Kurşun kaba kolay erişmek için çıkarılabilir
3	Luer tutucu	Cihaz uygulamaya hazır olduğunda İğnesiz luer bu kısma takılır
4	Altlık	Akrilik kutunun sabit durmasını sağlar
5	Dozimetre tutucu	Ölçüm için dozimetrenin yerleştirileceği konumu sağlar
6	Kurşun kap tutucu	Kurşun kap ve şişenin yerleştirileceği konum
7	Torba kancası	Serum torbasını yerleştirmek için tasarlanmıştır
8	Çıtçıt klipi	Ucu taşıma şişesine bağlı tüpü tutar
9	Taşıma şişesi tutucu	Taşıma şişesi bir tutucuya yerleştirilir
10	Uzatma kolu	Kateter tutucu
11	Kapak	Akrilik kutunun üst koruma zırhı

3.1.2. GE NM/CT 670 SPECT-BT Cihazı

Bu tez kapsamında gerçekleştirilen görüntülemeler, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı bünyesinde bulunan General Electric (GE) marka NM/CT 670 model hibrit görüntüleme SPECT-BT cihazı kullanılarak yapılmıştır. Cihaza ait teknik bilgiler Tablo 3-2’de özetlenmiştir.



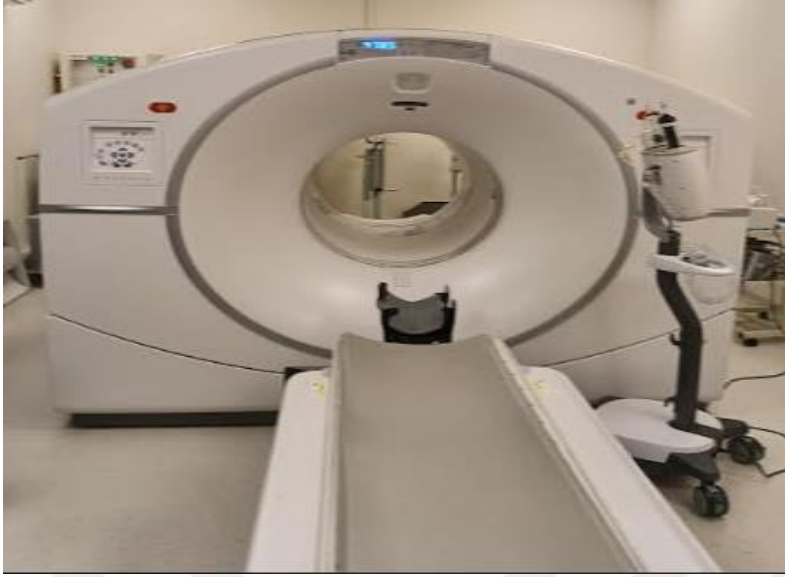
Şekil 3-4: GE Discovery NM/CT 670 SPECT-BT cihazı

Özellik	Değer
Dedektör Tipi	Elite NXT dijital dedektörler
Dedektör Sayısı	2
Kristal Yapım Materyali	Talyum ile aktive edilmiş Sodyum İyodür [NaI(Tl)]
Kristal Kalınlığı	3/8 inç (9.5 mm)
Kristal Boyutu	54 × 40 cm ²
PMT Sayısı	59 adet
Enerji Aralığı	40 - 620 keV
CT Kesit Sayısı	16 kesit
CT Tüp Voltajı	80, 100, 120, 140 kV
Gantry Açıklığı	70cm
Hasta Masası Kapasitesi	227 kg
Maksimum Tarama Uzunluğu	200 cm, masa uzatıcı ile 225 cm
Yazılım Platformu	Xeleris İş İstasyonu

Tablo 3-2: GE NM/CT 670 SPECT-BT cihazına ait teknik bilgiler

3.1.3. GE Discovery IQ Q-Clear PET/BT Cihazı

Çalışmada elde edilen PET/CT görüntülemeler, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yer alan General Electric (GE) Discovery IQ Q-Clear model hibrit PET/BT cihazı ile oluşturulmuştur. GE Healthcare'ın Discovery IQ PET/BT sistemi, onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji gibi alanlarda hassas görüntüleme ve güvenilir kantitatif analizler sağlamak amacıyla tasarlanmıştır. Q.Clear yeniden yapılandırma algoritması ile donatılmış olan bu sistem, hem görüntü kalitesini yükseltmekte hem de hastaya verilen radyasyon dozunu azaltmaya olanak tanımaktadır. Cihaza ait teknik bilgiler Tablo 3-3'de özetlenmiştir.



Şekil 3-5: GE Discovery IQ Q-Clear PET/CT Cihazı

Özellik	Değer
Dedektör Tipi	BGO kristalli LightBurst dedektörler
Dedektör Halka Sayısı	3 ila 5 halka (maksimum 25 cm aksiyel görüş alanı)
NEMA Duyarlılığı	22 cps/kBq (5 halka konfigürasyonu)
Uzaysal Çözünürlük	Yaklaşık 4.2 mm (1 cm'de) ila 8.5 mm (20 cm'de)
CT Kesit Sayısı	16 kesit (Optima CT540)
Yeniden yapılandırma Algoritması	Q.Clear (Bayesyen penalize edilmiş olasılık)
Solunum Hareket Yönetimi	Q.Freeze ve MotionFree teknolojileri

Tablo 3-3: GE Discovery IQ Q-Clear PET/CT cihazına ait teknik bilgiler

3.1.4. Mirada DBx Simplicit⁹⁰Y Görüntü Analiz Programı

Bu çalışmada, SPECT/CT ve PET/CT görüntülerinin analizi, Simplicit⁹⁰Y adlı dozimetri yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Söz konusu yazılım, nükleer tıp görüntülerinin elde edilmesi, işlenmesi, analiz edilmesi ve arşivlenmesini sağlayan entegre bir bilgi yönetim sistemidir. Program, hem tedavi öncesi dozimetri planlamalarının yapılmasına hem de tedavi sonrası doz dağılımının kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak sunmaktadır. Simplicit⁹⁰Y platformu; CT, MRI, SPECT ve PET gibi çok modlu görüntüleme verilerinin ayrı ayrı ya da birlikte (füzyone edilmiş şekilde) analiz edilmesine

imkân tanır. Yazılım içerisinde bulunan ileri düzey analiz araçları sayesinde, hacim ilgi alanları (VOI) tanımlanarak, belirli anatomik veya fonksiyonel bölgelerin hacimsel özellikleri ve ilgili sayım (count) değerleri nicel olarak hesaplanabilmektedir.



Şekil 3-6: Mirada DBx Simplicity⁹⁰Y Görüntü Analiz Programı

3.2. Yöntem

Bu çalışma, Ocak 2024 ile Ocak 2025 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda, primer malignite veya metastatik karaciğer lezyon(lar)ının tedavisi amacıyla ⁹⁰Y cam mikroküreler (TheraSphere, Boston Scientific) kullanılarak TARE tedavisi uygulanmış 25 hasta üzerinde retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmanın yapılması ve yayını için etik kurul onayı alındı (Belge no: 2025/874 İÜ Tıp Fakültesi).

Hastaların seçiminde, tedavi öncesi ve sonrası gereken tüm görüntüleme verilerine eksiksiz olarak erişilebilmesi kriteri gözetilmiştir. Çalışmaya dahil edilme koşulları arasında, tedavi sonrası 2 saat içinde SPECT/BT görüntülemesinin yapılmış olması ve PET/BT ile ölçülmüş net aktivite verilerinin mevcut olması yer almaktadır.

Uygulanan net aktivite değerleri, bu çalışmada değerlendirilen hasta grubuna ait olup, daha önce aynı hastalar üzerinde gerçekleştirilen farklı bir çalışmadan elde edilmiştir. Bu nedenle, mevcut çalışmada kullanılan net aktivite verileri, doğrudan önceki çalışmadaki ölçümlere dayalı olarak alınmış, herhangi bir yeniden ölçüm veya hesaplama yapılmamıştır. Bu yaklaşım, hem veri bütünlüğünü korumak hem de tedavi sonrası dozimetri analizlerinin tutarlılığını sağlamak amacıyla tercih edilmiştir. Ayrıca, önceki çalışmadan elde edilen bu

aktivite verileri, mevcut çalışmada yapılan SPECT/BT tabanlı dozimetri hesaplamaları ile karşılaştırmalı analizlere olanak tanımıştır.

3.2.1. Mikroküre Uygulama Protokolü

Tüm hastalara radyoembolizasyon tedavisi öncesinde, mikroküre dağılımını ve pulmoner şant oranını değerlendirmek amacıyla ^{99m}Tc -MAA (teknesyum-99m işaretli makroagregat albümin) ile sintigrafik planlama görüntülemesi uygulandı. Bu işlemle mikrokürelerin karaciğer dışı dağılım potansiyeli, özellikle akciğer şant oranı değerlendirilerek, tedaviye uygunluk kriterleri gözden geçirildi. Akciğer şant oranı %20'nin altında olan ve ekstrahepatik yayılım riski saptanmayan hastalar radyoembolizasyon tedavisi için uygun bulunmuştur.

Tedaviye uygunluğu belirlenen hastalarda, ^{90}Y izotopu ile yüklenen cam mikroküreler (TheraSphere, Boston Scientific) kullanılarak transarteriyel radyoembolizasyon uygulandı. Mikroküre tedavisi, girişimsel radyoloji uzmanı eşliğinde ve steril anjiyografi koşullarında gerçekleştirildi. İşlem sırasında, hepatik arter sistemine selektif kateterizasyon yöntemiyle erişilerek mikroküreler, hedeflenen tümör bölgesini besleyen arterler aracılığıyla doğrudan uygulandı. Bu sayede, tümör dokusunun yüksek dozda radyasyona maruz kalması sağlanırken, sağlıklı karaciğer parankimi büyük ölçüde korundu. Doz uygulaması süresince olası embolik komplikasyon riskine karşı enjeksiyon hızı, uygulama süresi ve hasta hemodinamik durumu dikkatle izlendi. Mikroküre enjeksiyonu sırasında oluşabilecek direnç artışı, geri akım veya non-hepatik arteriyel dağılım gibi durumlara karşı işlem sırasında sürekli anjiyografik takip sağlandı ve gerektiğinde enjeksiyon sonlandırıldı.

Mikrokürelerin uygulanmasında kullanılan tüm protokol adımları, kurum içi standart operasyon prosedürlerine ve güncel literatürde yeralan klinik rehberlere uygun olarak gerçekleştirildi. İşlem süresince hasta toleransı, vital parametreleri ve işlem güvenliği dikkatle izlendi; herhangi bir advers olay veya komplikasyon yaşanmadı.

3.2.2. Tedavi Sonrası SPECT/BT Görüntüleme Protokolü

^{90}Y ile gerçekleştirilen transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) tedavisinin ardından, tedavi etkinliğini değerlendirmek ve hastaya uygulanan gerçek doz dağılımını analiz etmek amacıyla tüm hastalara Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi (SPECT/BT) görüntüleme yapıldı.

SPECT/BT görüntülemesi, tedaviyi takiben ilk 2 saat içinde yapıldı ve hasta görüntüleme masasına sırtüstü pozisyonunda yerleştirildi. Karaciğer ve akciğer bölgelerinin tamamının görüntü alanına (Field of View – FOV) girmesi sağlanarak, sadece lokalize tümör dağılımının değil, aynı zamanda akciğer şantının da izlenebilmesi hedeflendi.



Şekil 3-7 : Hastanın SPECT/BT ve Tüm vücut ANT POST görüntüleri

⁹⁰Y izotopu, saf bir beta yayıcı olduğundan (gama fotonu yaymadığı için) doğrudan görüntülenemez; ancak beta partiküllerinin dokulardaki yavaşlama hareketi sonucunda oluşan bremsstrahlung (frenleme) radyasyonu, SPECT cihazı tarafından tespit edilebilmektedir. Bu fiziksel özellik nedeniyle, görüntüleme süreci sırasında elde edilen verilerde düşük sinyal/gürültü oranı, enerji spektrumunun genişliği ve saçılma etkisi gibi teknik zorluklar göz önünde bulundurularak ve bu doğrultuda özel bir görüntüleme protokolü uygulandı. Görüntüleme protokolü aşağıdaki teknik parametrelerle gerçekleştirildi:

Kolimatör: Medium Energy General Purpose (MEGP)

Enerji Penceresi: 75 keV merkezli, $\pm\%10$ enerji genişliği

Matriks Boyutu: 128×128 piksel

Toplam Açısal Taramalar: 360° (her dedektör için 180° ; çift dedektör sistemi kullanılmıştır)

Pozisyon Başına Tarama Süresi: Her 6 derecelik açıda 20 saniye poz süresi (toplam 60 pozisyon)

Görüntü Sayısı: 60 frame (bir tam dönüş için)

SPECT verilerinin anatomik lokalizasyonla eşleştirilebilmesi ve atenuasyon düzeltilmesi (attenuation correction) yapılabilmesi amacıyla düşük doz BT görüntülemesi de uygulandı. BT tarama parametreleri:

X-ışını Gerilimi; 120 kVp,

Tüp Akımı; 50 mA,

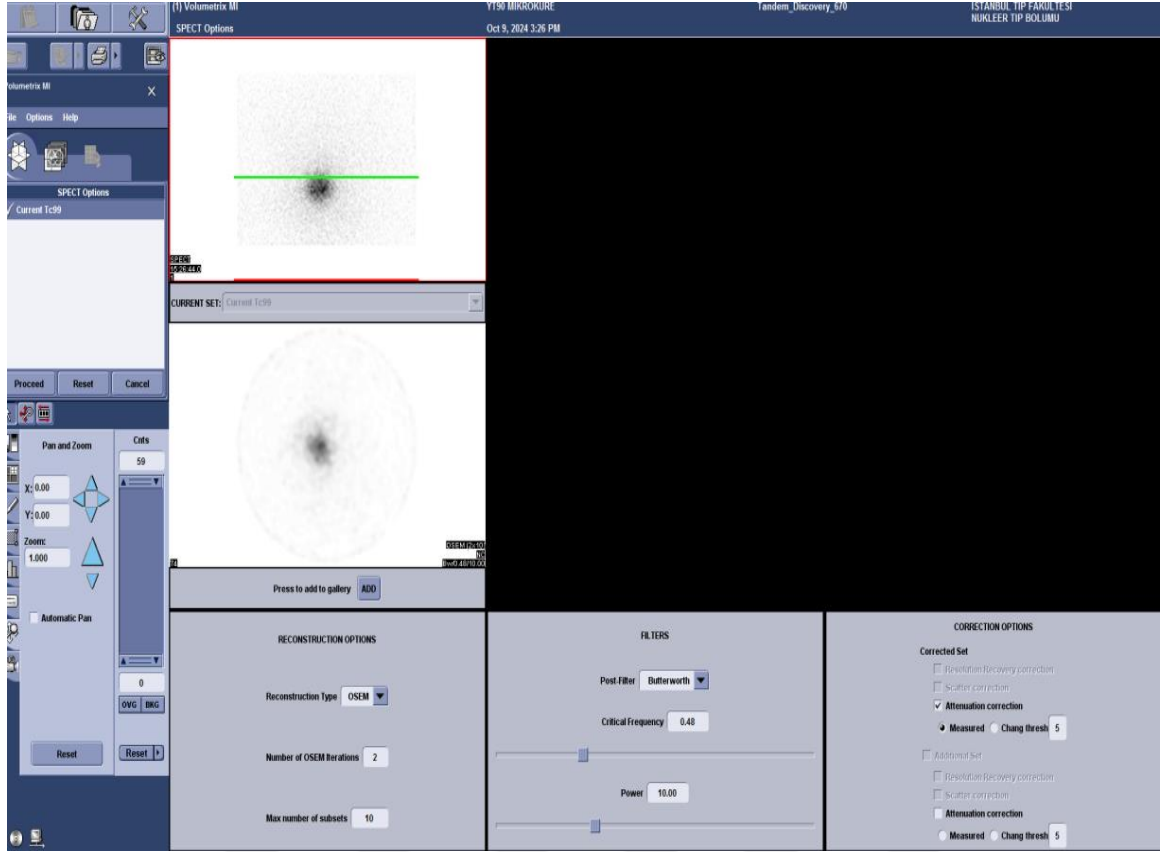
Dilim Kalınlığı; 2.5–5 mm

Elde edilen sayım verileri, PET/BT ile hesaplanan net aktivite ile karşılaştırıldı ve birim aktivite başına SPECT sayımı (counts/GBq) hesaplanarak korelasyon analizi yapıldı. Böylece, SPECT/BT görüntülemenin dozimetri analizlerinde kullanılabilirliği değerlendirildi ve klinik akışa entegrasyonu açısından potansiyeli araştırıldı.

3.2.3. Görüntü Yeniden Yapılandırması (Reconstruction)

⁹⁰Y radyoembolizasyon tedavisi sonrasında gerçekleştirilen SPECT/BT görüntüleme işlemiyle elde edilen ham görüntü verilerinin, dozimetri hesaplamalarında kullanılabilir hale gelebilmesi için ileri düzeyde görüntü işleme ve yeniden yapılandırma süreçlerine tabi tutulması gerekmektedir. Bu amaçla, görüntüleme cihazı tarafından kaydedilen projeksiyon verileri, belirli algoritmalar ve parametreler kullanılarak üç boyutlu hacimsel görüntü veri setlerine dönüştürüldü.

⁹⁰Y izotopunun saf beta yayıcı olması nedeniyle görüntüleme sırasında kaydedilen sinyal bremsstrahlung (frenleme) radyasyonundan kaynaklıdır. Bremsstrahlung sinyalinin enerjisel olarak geniş bir spektrumda dağılması, düşük foton verimliliği ve yüksek saçılma oranlarına neden olmaktadır. Görüntülerin alınmasını takiben, SPECT verileri iteratif yeniden yapılandırma algoritmaları ile yeniden yapılandırıldı. Bu süreçte; iterasyon ve subset parametreleri, kantitatif çözünürlüğü artırmak amacıyla optimize edildi. Atenuasyon düzeltilmesi ile gama fotonlarının dokularda soğurulmasından kaynaklanan görüntü bozulmaları minimize edildi. Saçılma düzeltilmesi ise, özellikle bremsstrahlung görüntülerinde yaygın olarak görülen enerji dışı sinyallerin etkisini azaltarak, sayım doğruluğunu artırmayı hedeflendi.



Şekil 3-9: Xeleris Workstation üzerinden görüntü yapılandırması

Çalışmada, toplam 20 hastanın tedavi sonrası SPECT/BT görüntüleri, aşağıdaki beş farklı iterasyon–subset kombinasyonu ile yeniden yapılandırıldı:

2 iterasyon / 2 subset

2 iterasyon / 5 subset

2 iterasyon / 10 subset

5 iterasyon / 5 subset

5 iterasyon / 10 subset

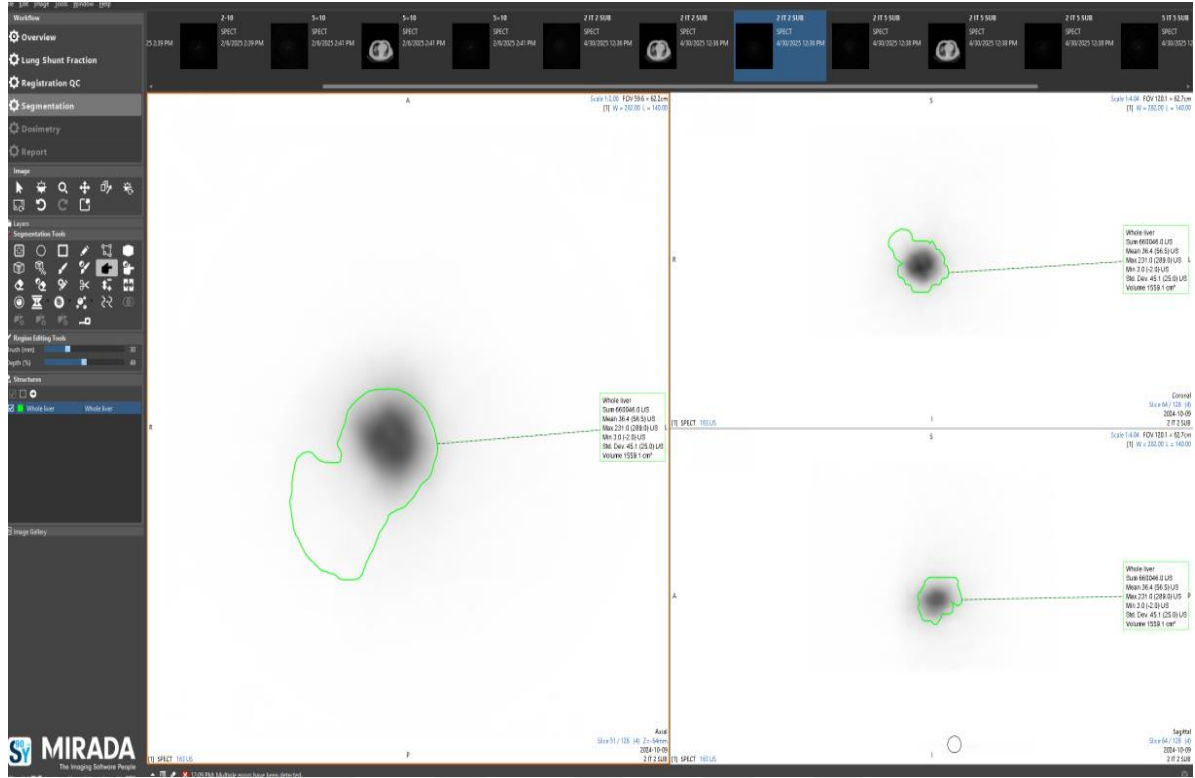
Görüntülerin işlenmesi sonucunda elde edilen 3 boyutlu hacimsel veriler, daha sonra voxel bazlı doz hesaplamalarında kullanıldı. Yeniden yapılandırılmış görüntüler, ayrıca PET/BT verileriyle karşılaştırmalı olarak analiz edildi. Sayım doğruluğu, uzaysal çözünürlük ve kantitatif güvenilirlik açısından SPECT/BT'nin etkinliği değerlendirildi; kullanılan iterasyon ve subset parametrelerinin bu faktörler üzerindeki etkileri istatistiksel analizlerle ortaya konuldu.

3.2.4. Görüntü Analizi ve Dozimetri Hesaplamaları

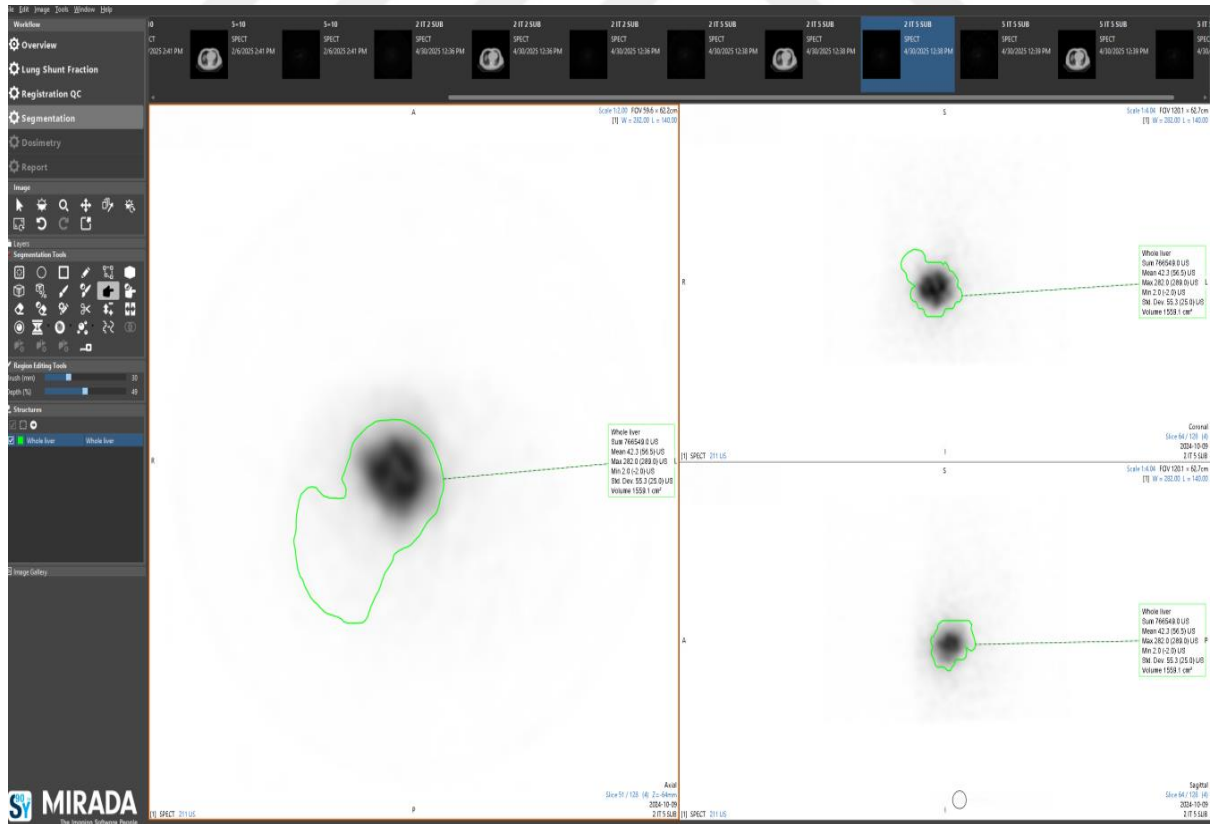
Analizlerde temel hedef, SPECT görüntülerinden elde edilen sayım verileri ile PET/BT ile ölçülen net uygulanan aktivite arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymak ve SPECT verilerinin doz hesaplamaları için kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

SPECT/BT görüntüleri, ileri düzey görüntü analiz yazılımlarından biri olan Mirada DBx Simplicit^{90Y} platformu üzerinden değerlendirildi. Bu yazılım, ^{90Y} mikroküre tedavilerine özgü olarak geliştirilmiş bir araç olup, hem otomatik segmentasyon hem de voxel düzeyinde kantitatif hesaplamalara olanak sağlamaktadır. Analiz sürecinde öncelikle her hastanın karaciğer hacmi, otomatik segmentasyon algoritması ile tanımlanarak Volume of Interest (VOI) olarak belirlendi. Bazı hastalarda gerektiğinde manuel düzeltmeler uygulandı. Elde edilen toplam sayım değerleri, hasta bazlı olarak kaydedildi ve daha önce PET/BT görüntülemesi üzerinden hesaplanmış net uygulanan aktivite ile karşılaştırıldı. Karşılaştırma amacıyla, SPECT sayımları / net aktivite (counts/GBq) oranları hesaplandı, bu sayım yoğunluğunun kantitatif doğruluk taşıyıp taşımadığı sorgulandı.

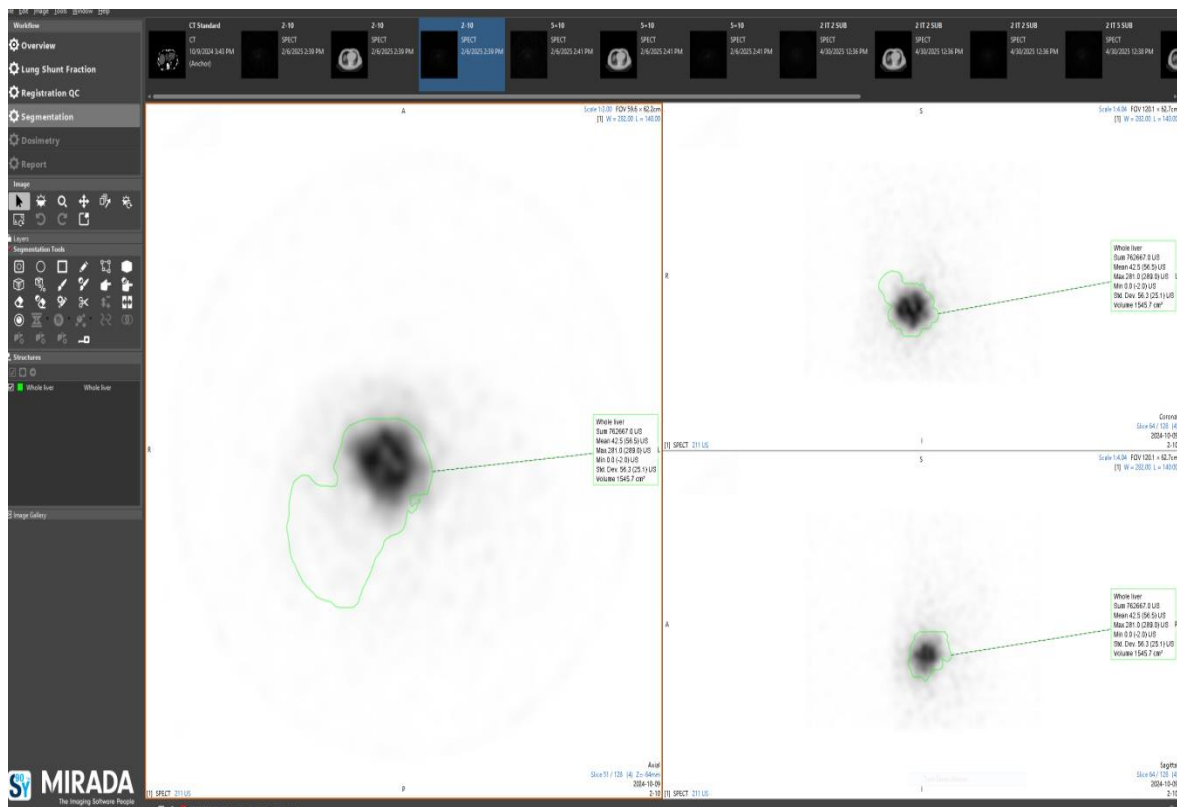
Kantitatif değerlendirmeyi derinleştirmek ve görüntüleme parametrelerinin kantitasyon üzerindeki etkilerini gözlemlemek amacıyla, her bir SPECT görüntüsü farklı yeniden yapılandırma parametreleri (iterasyon ve subset sayıları) ile yeniden yapılandırıldı. Her hasta için beş farklı sayım veri seti elde edildi. Bu kombinasyonlara göre oluşturulan görüntülerde VOI'lere karşılık gelen sayım değerleri yeniden hesaplandı ve her birinin uygulanan aktivite ile korelasyonu analiz edildi.



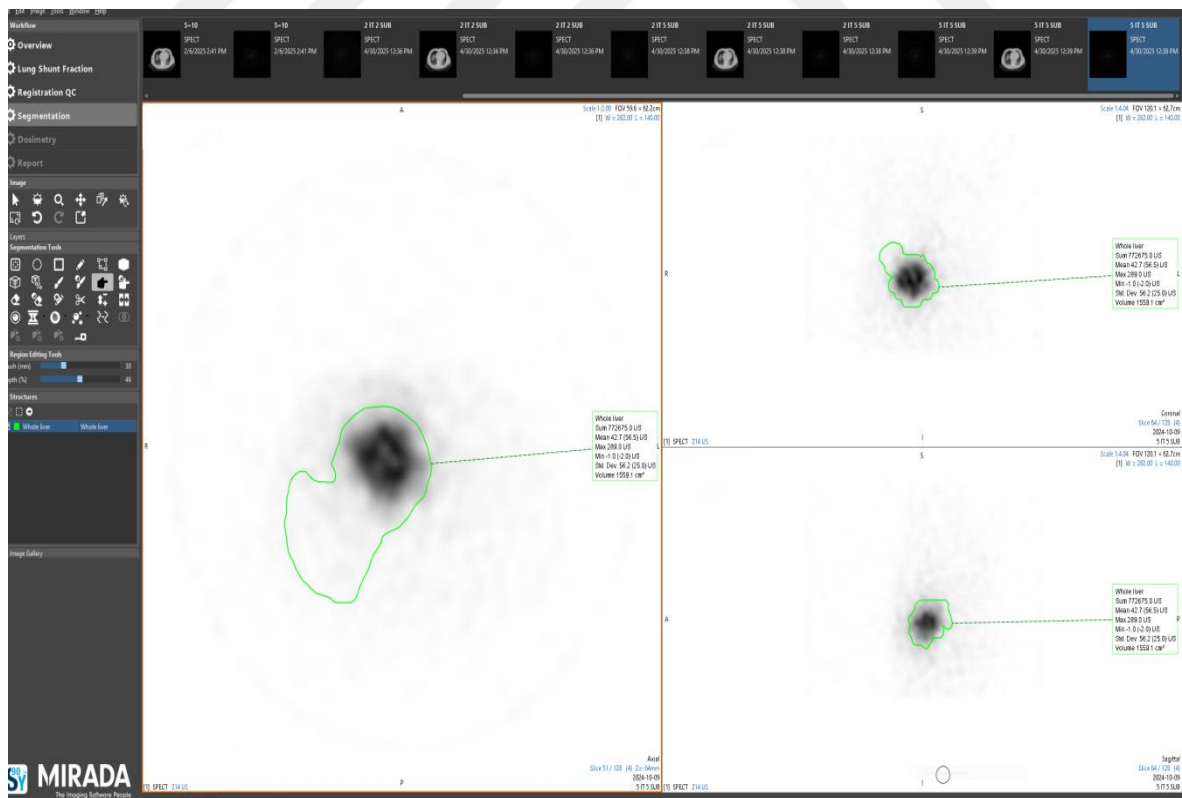
Şekil 3-10: Simplikit⁹⁰Y ile çizilen VOI, 2 Iterasyon 2 Subset sayımlar

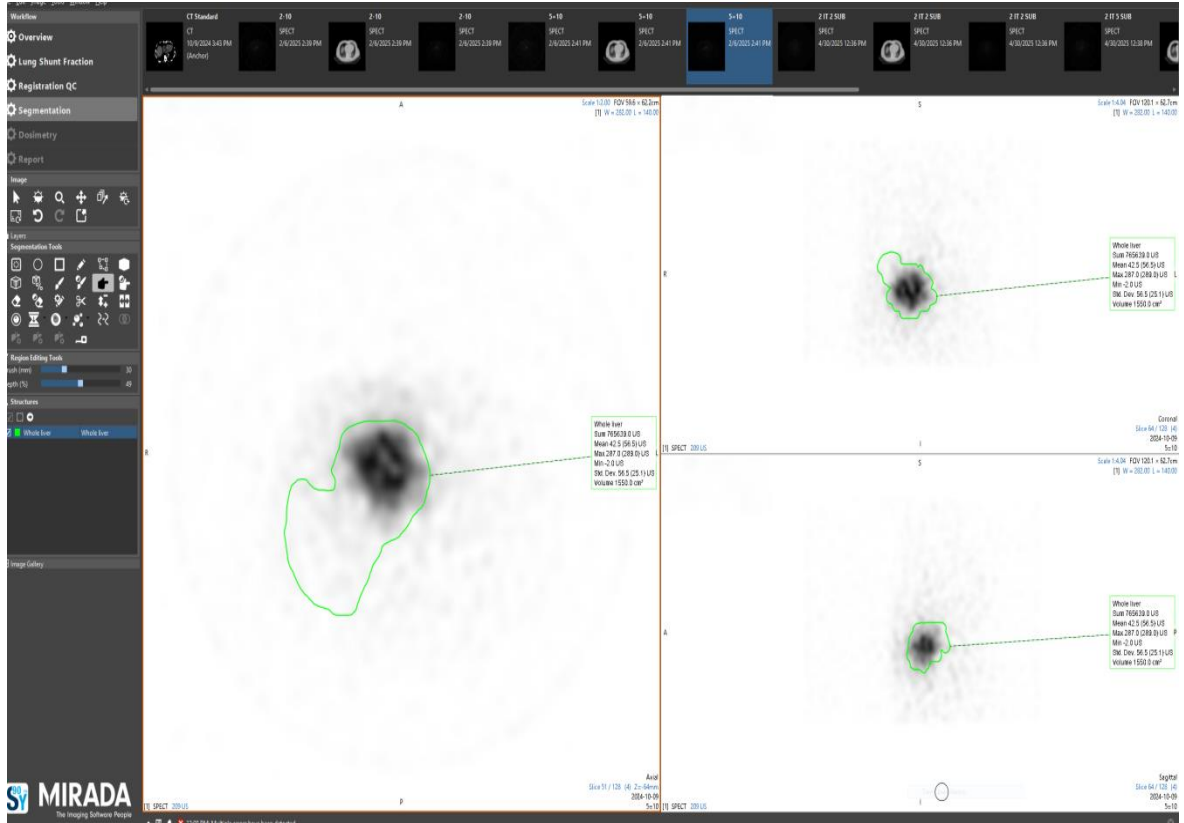


Şekil 3-11: Simplikit⁹⁰Y ile çizilen VOI, 2 Iterasyon 5 Subset sayımlar



Şekil 3-12: Simplicity⁹⁰Y ile çizilen VOI, 2 Iterasyon 10 Subset sayımlar





Şekil 3-14 : Simplicity⁹⁰Y ile çizilen VOI, 5 Iterasyon 10 Subset sayımlar

3.2.5. Tedavi Sonrası PET/BT Görüntüleme

⁹⁰Y mikroküre ile yapılan tedavi sonrasında SPECT/BT cihazının uygun olmadığı durumlarda, hasta değerlendirmesi ve net aktivitenin belirlenmesi amacıyla PET/BT görüntüleme tercih edildi. Çalışmaya dahiledilen toplam beş hastada, tedavi sonrası ilk 2 saat içerisinde PET/BT görüntülemesi gerçekleştirildi.

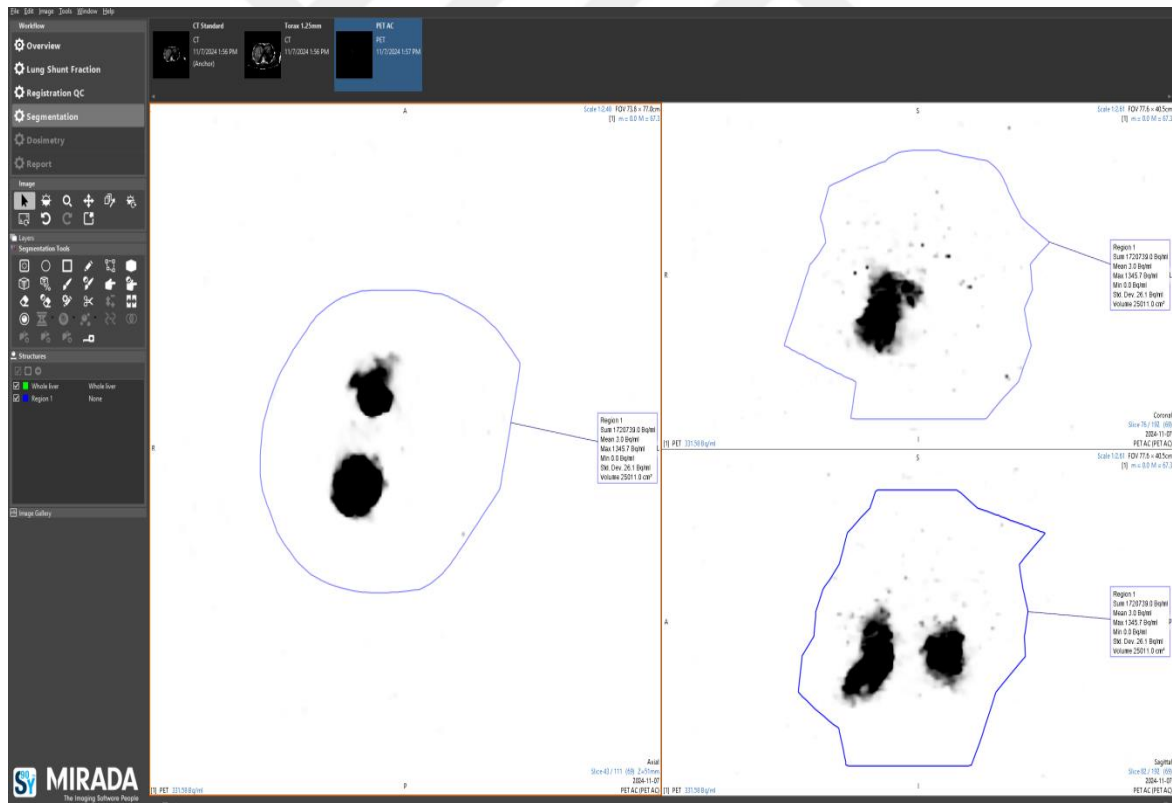
PET/BT çekimleri, Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) kılavuzuna uygun olarak yapıldı. Görüntüleme sırasında hastalar sırtüstü pozisyonda yatırılmış ve karaciğer ile akciğerlerin (olası şant için) görüntü alanına girecek şekilde en fazla iki ya da üç yatak pozisyonunda görüntü alındı. Her bir yatak pozisyonu için ortalama 15 dakikalık bir görüntüleme süresi uygulandı. Bu süre, ⁹⁰Y'nin düşük pozitron emisyon oranı nedeniyle yeterli sinyal elde edebilmek amacıyla belirlendi.

PET verilerinin anatomik lokalizasyonla eşleştirilebilmesi ve attenüasyon düzeltmesi (attenuation correction) yapılabilmesi amacıyla düşük doz BT görüntülemesi de uygulandı.

BT tarama parametreleri: X-ışını Gerilimi:120 kVp, Tüp Akımı :50 mA, Dilim Kalınlığı: 2.5–5 mm

PET görüntülerinin yeniden yapılandırılması, filtered back projection (FBP) yöntemi ile gerçekleştirildi. Yeniden yapılandırma sırasında, düşük sayım oranları ve zayıf sinyal nedeniyle noise-suppressing filtreleme uygulanarak görüntü kalitesi artırıldı. Ayrıca, sistem kalibrasyonu sırasında elde edilen düzeltme faktörleri ve düzeltme haritaları da Yeniden yapılandırma sürecine entegre edildi.

Görüntü analizi aşamasında, aktivitenin büyük çoğunluğunun karaciğer ve akciğer alanlarında lokalize olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, her bir hasta için karaciğer ve akciğer bölgeleri anatomik olarak tanımlandı ve uygun VOI (Volume of Interest) sınırları çizilerek ilgili bölgelerdeki toplam sayım (count) değerleri hesaplandı. Her hasta için net sayım değeri elde edildi ve bu veriler, uygulanan aktivite miktarıyla ilişkilendirilerek analizlere dahil edildi.



Şekil 3-15: Simplikit⁹⁰Y ile çizilen VOI, PET/BT sayımlar

3.2.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS İstatistik 30 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışma kapsamında, her hasta için farklı yeniden yapılandırma parametreleriyle (iterasyon ve subset kombinasyonları) elde edilen SPECT sayım verileri ile PET/BT ile belirlenmiş uygulanan net aktivite değerleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalar, SPECT görüntülerinden elde edilen sayım değerlerinin gerçek aktiviteyi ne derecede temsil ettiğini değerlendirmek amacıyla yapıldı. Veriler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmaya, ^{90}Y cam mikroküre tedavisi uygulanmış toplam 25 hasta dâhil edilmiştir. Bu hastaların 4'ü kadın (%16), 21'i erkek (%84) olup, yaş ortalamaları 68 olarak belirlenmiştir.

Tedavi sonrası SPECT/BT görüntülemesi yapılan 20 hastada, hesaplanan net aktivite için fiziksel bozunma düzeltmesi (decay correction) uygulanarak, her biri için beş farklı iterasyon ve subset kombinasyonu kullanılarak yeniden yapılandırma yapılmıştır. Her hasta için SPECT/BT görüntüleri, Simplicit ^{90}Y sistemine aktarılmış ve ilgili bölgeler için VOI (Volume of Interest) çizimleri yapılarak sayımlar kayıt edilmiştir. Her kombinasyona ait toplam sayım değerleri, hastaya uygulanan ve düzeltilmiş net aktivite (GBq) ile oranlanarak; sayım/aktivite (count/GBq) oranları hesaplanmıştır. Elde edilen veriler Tablo 4-2 ve 4-3'de hasta bazında detaylı olarak sunulmuştur.

Hasta No	SPECT/BT görüntüleme anındaki net aktivite(GBq)	2 IT 2 SUB (sayım)	2 IT 5 SUB (sayım)	2 IT 10 SUB (sayım)	5 IT 5 SUB (sayım)	5 IT 10 SUB (sayım)
1	0,47	1277614	1425007	1426216	1425391	1423859
2	1,26	660046	766549	770989	772675	771189
3	1,07	517731	585538	585161	586231	584648
4	0,37	174420	193865	204951	193705	204233
5	2,24	1820572	2141823	2074150	2052824	2072423
6	1,07	605908	676065	680518	674461	679379
7	0,23	227224	246563	248083	245284	247230
8	1,13	584329	673513	682445	679901	681737
9	1,36	725756	834136	836767	836767	839767
10	3,64	2480159	2825448	2838234	2835335	2835335
11	1,50	803066	937558	941251	943532	940803
12	0,83	353089	426192	441336	433415	441382
13	0,94	582854	663812	662759	666688	662768
14	1,76	1108420	1237186	1264965	1245251	1265359
15	0,38	223907	250450	251321	250388	250791
16	1,99	1337182	1513014	1520984	1517216	1519447
17	0,48	343562	381136	377608	382055	376979
18	1,41	891058	1014749	1009759	1016154	1008714
19	0,55	540873	584562	585576	584369	584712
20	0,68	966877	1113203	1120073	1117625	1118563
Ort.	1,17	811232	775772	924518	876626	926157
Std. Sapma	0,81	574574	517980	660207	575965	655429

Tablo 4-1: Tedavi sonrası SPECT/BT görüntülerinden elde edilen değerler

Hasta No	SPECT/BT görüntüleme anındaki net aktivite(GBq)	2 IT 2 SUB (sayım/GBq)	2 IT 5 SUB (sayım/GBq)	2 IT 10 SUB (sayım/GBq)	5 IT 5 SUB (sayım/GBq)	5 IT 10 SUB (sayım/GBq)
1	0,47	2742566	3058965	3061560	3059789	3056500
2	1,26	522904	607279	610796	612132	610955
3	1,07	483189	546472	546120	547118	545641
4	0,37	466051	518008	547630	517580	545711
5	2,24	812777	956197	925985	916464	925214
6	1,07	564679	630063	634213	628568	633151
7	0,23	968173	1050574	1057050	1045124	1053416
8	1,13	516446	595269	603163	600915	602537
9	1,36	533268	612903	614836	614836	617040
10	3,64	680509	775250	778758	777963	777963
11	1,50	534922	624507	626967	628486	626668
12	0,83	426532	514841	533135	523566	533191
13	0,94	622234	708662	707538	711732	707547
14	1,76	630507	703753	719555	708341	719779
15	0,38	586656	656201	658484	656039	657095
16	1,99	671136	759387	763387	761496	762615
17	0,48	713111	791101	783779	793009	782473
18	1,41	632905	720761	717216	721758	716474
19	0,55	974941	1053692	1055520	1053344	1053963
20	0,68	1431934	1648642	1658816	1655191	1656580
Ort.	1,17	775772	876626	880225	876673	879226
Std.Sapma	0,81	517980	660207	575965	655429	574928

Tablo 4-2: Tedavi sonrası SPECT/BT görüntülerinden elde edilen birim aktivite (GBq) başına sayım değerleri

Tedavi sonrası görüntülemelerde SPECT/BT uygulanamayan 5 hastada, değerlendirme PET/BT ile görüntüleme yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bu hastalar için hesaplanmış net aktivite değerleri, PET/BT çekim zamanı esas alınarak fiziksel yarılanma süresi dikkate alınmış ve bozunma düzeltmesi (decay correction) uygulanarak Tablo 4-4’de verilmiştir. PET/BT görüntüleri, Simplicit⁹⁰Y sistemine aktarılmış ve ilgili bölgeler için VOI (Volume of Interest) çizimleri yapılarak sayımlar kayıt edilmiş, her bir hasta için GBq başına düşen sayım oranları belirlenmiştir. İlgili değerler Tablo 4-4’de hasta bazında detaylı olarak sunulmuştur.

Hasta No	PET/BT görüntüleme anındaki net aktivite (GBq)	PET/BT (Sayım)	PET/BT (Sayım /GBq)
1	1,22	740883	607265
2	2,91	1747884	599845
3	1,06	628070	595055
4	0,99	601210	609270
5	5,39	3265494	605969
Ort.	2,31	1396708	603481
Std. Sapma	1,89	1147760	5878

Tablo 4-3: Tedavi sonrası PET/BT görüntülerinden elde edilen değerler

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ^{90}Y cam mikrokürelerle uygulanan radyoembolizasyon tedavisinin ardından, uygulanan net aktiviteye dayalı olarak SPECT/BT görüntüleri üzerinden kantitatif dozimetri yapılabilirliği araştırılmıştır. Amaç, tedavi sonrası görüntüleme verilerinin kullanılmasıyla, tümör ve normal karaciğer dokusu düzeyinde absorbe edilen dozun nicel olarak hesaplanmasının mümkün olup olmadığını değerlendirmektir.

Dozimetri hesaplamalarının doğruluğu ve güvenilirliği açısından en kritik aşamalardan biri, hastaya gerçekten ulaşan net radyoaktivitenin hassas biçimde belirlenmesidir. Bu nedenle, bu çalışmada kullanılan net aktivite değerleri, aynı hasta grubuna yönelik olarak daha önce gerçekleştirilen bağımsız bir çalışmadan elde edilen, klinik verilerden alınmıştır.

Bu sayede, dozimetri analizlerinde kullanılan aktivite verisinin güvenilirliği artırılmış, ayrıca tedavi sonrası görüntülemekten elde edilen SPECT/BT verileri ile gerçek uygulama parametreleri arasındaki uyumun incelenmesine olanak tanınmıştır. Böylelikle, SPECT/BT temelli dozimetri yöntemlerinin klinik kullanıma entegrasyonu açısından önemli bir adım atılmıştır.

Tedavi sonrası hastalardan elde edilen SPECT/BT görüntüleri, farklı iterasyon ve subset parametreleri ile yeniden yapılandırılarak, görüntüleme algoritmalarının sayım sonuçları üzerindeki etkisi detaylı biçimde analiz edilmiştir. Bu işlem kapsamında, her hasta için farklı yeniden yapılandırma parametreleri ile elde edilen sayım verileri kullanılarak birim aktivite başına sayım (sayım/GBq) oranları hesaplanmıştır. Elde edilen net sayım değerleri, uygulanan net aktivitenin çekim zamanına göre fiziksel bozunma düzeltmesi (decay correction) uygulanmıştır. SPECT görüntüleme parametrelerinin değerlendirilmesi neticesinde, farklı iterasyon ve subset değerlerinin sayım sonuçları üzerindeki etkisi analiz edilmiştir. Çalışmada kullanılan 4 farklı iterasyon/subset kombinasyonu (2IT 5SUB, 2IT 10SUB, 5IT 5SUB, 5IT 10SUB) arasında yapılan Spearman korelasyon analizi sonucunda, bu kombinasyonların birbirleriyle neredeyse tam korelasyon gösterdiği ($\rho \approx 1.00$) saptanmıştır. Bu durum, görüntüleme algoritmasında kullanılan parametreler değişse dahi, çıkan sonuçların sıralama bazında oldukça benzer ve tutarlı olduğunu göstermektedir. Ancak 2IT 2 SUB değerlerinden diğer 4 farklı sayım parametrelerine göre ortalamada %13 daha az

sayım elde edilmiştir. Bu durum düşük iterasyon ve subset değerlerinde sayım eksiklikleri olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, birim aktivite başına düşen sayım miktarını ifade eden sayım/GBq oranları incelendiğinde, hastalar arasında yaklaşık 5.91 kata varan farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir. 5 iterasyon 5 subset değerinde GBq başına en düşük sayım 517580 iken en yüksek 3059789 olduğu saptandı. Bunun temel nedeni, ^{90}Y saf beta yayıcı bir izotop olmasıdır. ^{90}Y , gama fotonu yaymadığından SPECT görüntülemelerde doğrudan dedekte edilemez. Bunun yerine, dokularda elektronların madde ile etkileşimi sonucu oluşan ikincil ışın olan bremsstrahlung radyasyonu tespit edilir. Bremsstrahlung radyasyonu ise, tesadüfi olaylarla geniş enerji aralığında ve düşük özgülükte yayıldığı için SPECT görüntülerde: enerji seçiciliği sağlanamaz, uzaysal çözünürlük düşer, yüksek düzeyde scatter (saçılma) oluşur, sayımların kantitatif doğruluğu azalır. Bu sonuçlar ile kantitatif analizlerin yapılamayacağı ve yapılmak istenirse önemli hatalara neden olacağı gözlemlendi.

Bu teknik zorluklar, literatürde de vurgulanmıştır. Örneğin, Elschot ve arkadaşları (2013), bremsstrahlung SPECT görüntülemelerinde elde edilen sayım değerlerinin gerçek aktivite ile birebir örtüşmediğini ve kantitatif dozimetri için bu yöntemin dikkatle sınırlandırılması gerektiğini belirtmişlerdir [55]. Benzer şekilde, Minarik ve arkadaşları (2008) , ^{90}Y ile yapılan SPECT görüntülemelerinde doğrusal olmayan sayım yanıtı, dedeksiyon verimliliğinin düşüklüğü ve scatter düzeltilmesinin yetersizliği gibi faktörlerin önemli sapmalara yol açtığını ortaya koymuşlardır [3]. Bailey ve arkadaşları (2013) da, bremsstrahlung radyasyonunun geniş enerji spektrumu nedeniyle oluşan artefaktların, özellikle düşük doz bölgelerinde sayım değerlerinin güvenilirliğini azalttığını ve bu nedenle SPECT ile yapılan dozimetri çalışmalarının, özellikle düşük aktivite seviyelerinde doğruluktan uzaklaşabileceğini belirtmiştir [69].

Çalışmamızda da benzer şekilde, SPECT/BT görüntülerinden elde edilen count/GBq oranlarında hastalar arası varyasyonun yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum, SPECT verileri üzerinden yapılan mutlak kantitatif dozimetri hesaplamalarının güvenilirliğini sınırlandırmakta ve bu hesaplamaların yalnızca niteliksel ya da karşılaştırmalı analizlerle desteklenmesi gerektiğini göstermektedir. Özellikle klinik uygulamalarda, SPECT verilerine dayalı net aktivite veya doz hesaplamalarının, bireysel kalibrasyon faktörleri ile desteklenmeden kullanılması halinde, sonuçların yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda, tedavi sonrası 5 hasta için PET/BT görüntülemesi gerçekleştirilmiş ve bu hastalara uygulanan aktivite değerleri, görüntüleme zamanına göre fiziksel bozunma düzeltilmesi (decay correction) uygulanarak analiz edilmiştir. PET görüntüleme sistemi ile elde edilen sayım verileri istatistiki değerlendirme açısından yetersiz olsa da, azalım düzeltilmiş sayım ve net aktivite değerleri arasında yapılan Spearman korelasyon analizi sonucunda, iki değişken arasında pozitif korelasyon ($\rho = 1.00$) olduğu gözlemlenmiştir. PET görüntüleme sistemi ile elde edilen birim aktivite başına düşen sayım miktarını ifade eden sayım/GBq oranları incelendiğinde, en yüksek farkın 5 hastanın ortalamasından %1.3 oranında fazla olduğu görüldü. Bu sonuç, PET/BT sistemlerinin ^{90}Y gibi düşük pozitron emisyon oranına sahip izotoplarda dahi yüksek doğrulukta kantitatif ölçümler yapabildiğini göstermektedir. Sayım verilerinin aktiviteye duyarlı ve doğrusal bir şekilde artması, PET/BT'nin dozimetri açısından güvenilir bir görüntüleme yöntemi olduğunu desteklemektedir. Pozitron bozunumunun düşük olduğu göz önünde bulundurulduğunda, yatak başına uzun tarama süreleri ile bu sorunun bertaraf edildiği gözlemlenmiştir.

Literatürde yapılan çeşitli çalışmalar da, ^{90}Y gibi saf beta yayıcı izotoplar için PET/BT görüntülemenin yüksek doğrulukla kantitatif ölçüm imkânı sunduğunu göstermektedir. Özellikle ^{90}Y 'ın pozitron emisyonu yoluyla çok küçük oranlarda (milyon bozunmada 32 pozitron) 511 keV gama fotonu ürettiği bilinmektedir. Bu düşük oranlı pozitron yayılımı, PET sistemlerinin yüksek duyarlılığı sayesinde klinik ölçekte tespit edilebilmekte ve güvenilir kantitatif görüntüleme sağlamaktadır [70,71,72].

Van Elmbt ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, ^{90}Y PET görüntülemesinin klinik ortamlarda sayım-doz doğruluğunun %5'in altında sapma ile yapılabildiği gösterilmiştir [70]. Gnesin ve arkadaşları (2016) ise, PET görüntülemenin, ^{90}Y ile yapılan tedavilerde hem tümör hem de normal doku dozimetrisi açısından yüksek doğruluk sağladığını ve SPECT/BT'ye kıyasla çok daha az değişkenlik içerdiğini bildirmiştir [71]. Benzer şekilde, Willowson ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan başka bir çalışmada da, PET/BT sistemlerinin ^{90}Y mikrokürelerin biyodağılımının değerlendirilmesinde doğrusal ve güvenilir sonuçlar verdiği, ayrıca kantitatif analiz için en uygun modalite olduğu vurgulanmıştır [72].

Çalışmamızda elde edilen pozitif korelasyon ($\rho = 1.00$) değeri de bu literatürle tutarlıdır ve tedavi sonrası PET/BT görüntülemesinin doğrudan aktivite ölçümüne dayalı doğru dozimetri hesaplamaları için kullanılabileceğini göstermektedir. PET sisteminin bu

kantitatif doğruluğu, özellikle SPECT/BT’de karşılaşılan scatter, enerji çözünürlüğü düşüklüğü ve bremsstrahlung kaynaklı belirsizliklerin önüne geçilmesinde büyük avantaj sağlamaktadır.

Bu çalışmanın sonucunda, tedavi sonrası elde edilen SPECT/BT görüntüleri ile hastaya uygulanan net aktivitenin güvenilir şekilde belirlenemeyeceği ve bu verilere dayalı kantitatif dozimetri hesaplamalarının yapılamayacağı ortaya konmuştur. Farklı iterasyon ve subset değerleriyle yapılan analizler sonucunda, hasta bazlı birim aktivite başına sayımlarda anlamlı farklılıklar tespit edilmiş, SPECT/BT görüntüleri ile kantitatif dönüşümün klinik doğruluk açısından yetersiz kaldığı görülmüştür. SPECT/BT, mutlak ölçüm yerine niteliksel değerlendirmeler ve karşılaştırmalı analizler için sınırlı olarak kullanılmalıdır.

PET/BT ise, gerek doğrusal yanıtı gerekse ölçüm güvenilirliği açısından daha avantajlı bir modalite olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle, ⁹⁰Y tedavisi sonrası doğru ve güvenilir dozimetri için PET/BT görüntüye yapılmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ahmadzadehfar, H., H.-J. Biersack, and S. Ezziddin. *Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres*. in *Seminars in nuclear medicine*. 2010. Elsevier.
2. Haste, P., et al., *Correlation of technetium-99m macroaggregated albumin and yttrium-90 glass microsphere biodistribution in hepatocellular carcinoma: a retrospective review of pretreatment single photon emission CT and posttreatment positron emission tomography/CT*. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2017. **28**(5): p. 722–730. e1.
3. Minarik, D., K.S. Gleisner, and M. Ljungberg, *Evaluation of quantitative 90Y SPECT based on experimental phantom studies*. *Physics in Medicine & Biology*, 2008. **53**(20): p. 5689.
4. Selwyn, R., et al., *A new internal pair production branching ratio of 90Y: the development of a non-destructive assay for 90Y and 90Sr*. *Applied radiation and isotopes*, 2007. **65**(3): p. 318–327.
5. Pasciak, A.S., et al., *Radioembolization and the dynamic role of 90Y PET/CT*. *Frontiers in oncology*, 2014. **4**: p. 38.
6. Chiesa, C., et al., *EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99m Tc-MAA pre-and 90 Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90 Y microspheres*. *EJNMMI physics*, 2021. **8**: p. 1–44.
7. Mould, R.F., *The early history of x-ray diagnosis with emphasis on the contributions of physics 1895-1915*. *Physics in Medicine & Biology*, 1995. **40**(11): p. 1741.
8. De Hevesy, G., *Radioelements as tracers in physics and chemistry*. *Chem News*, 1913. **108**: p. 166.
9. Stelson, A.T., E.E. Watson, and R.J. Cloutier, *A history of medical internal dosimetry*. *Health physics*, 1995. **69**(5): p. 766–782.
10. Myers, W.G. and H.N. Wagner Jr, *Nuclear medicine: How it began*. *Hospital Practice*, 1974. **9**(3): p. 103–113.
11. Wrenn Jr, F.R., M.L. Good, and P. Handler, *The use of positron-emitting radioisotopes for the localization of brain tumors*. *Science*, 1951. **113**(2940): p. 525–527.
12. Myers, W.G., *The anger scintillation camera becomes of age*. *Journal of Nuclear Medicine*, 1979. **20**(6): p. 565–567.
13. Harper, P., et al., *OPTIMIZATION OF A SCANNING METHOD USING Tc ^{99m}* . *Nucleonics (US) Ceased publication*, 1964. **22**(1).
14. Kuhl, D.E., et al., *The Mark IV system for radionuclide computed tomography of the brain*. *Radiology*, 1976. **121**(2): p. 405–413.
15. Demir, M., *Nükleer tıp fiziği*. İT Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2000.
16. Birks, J.B., *The theory and practice of scintillation counting: International series of monographs in electronics and instrumentation*. Vol. 27. 2013: Elsevier.
17. Bor, D., *Anger kamera teknolojisindeki gelişmeler*. *Turkish Journal of Nuclear Medicine*, (1), 1992: p. 13–18.
18. Demir, M., *Nükleer tıp fiziği ve klinik uygulamaları*. 2014: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi.
19. Ritt, P., J. Sanders, and T. Kuwert, *SPECT/CT technology*. *Clinical and Translational Imaging*, 2014. **2**: p. 445–457.

20. Jones, D.W., P. Hogg, and E. Seeram, *Practical SPECT/CT in nuclear medicine*. 2013: Springer.
21. Teräs, M., *Performance and methodological aspects in positron emission tomography*. 2008.
22. van der Meulen, N.P., K. Strobel, and T.V.M. Lima, *New radionuclides and technological advances in SPECT and PET scanners*. *Cancers*, 2021. **13**(24): p. 6183.
23. MacKee, G.M., *X-rays and Radium in the Treatment of Diseases of the Skin*. 1921: Lea & Febiger.
24. Yeong, C.-H., M.-h. Cheng, and K.-H. Ng, *Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects*. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 2014. **15**(10): p. 845.
25. Ersahin, D., I. Doddamane, and D. Cheng, *Targeted radionuclide therapy*. *Cancers*, 2011. **3**(4): p. 3838–3855.
26. Stabin, M.G. and J.A. Siegel, *Physical models and dose factors for use in internal dose assessment*. *Health physics*, 2003. **85**(3): p. 294–310.
27. Pasciak, A.S., Y. Bradley, and J.M. McKinney, *Handbook of radioembolization: physics, biology, nuclear medicine, and imaging*. 2016: CRC Press.
28. Lindell, B., H. Dunster, and J. Valentin, *International Commission on Radiological Protection. History, policies, procedures; Comision Internacional de Proteccion Radiologica. Historia, politica, procedimientos*. *Seguridad Radiologica*, 2000.
29. Maxon 3rd, H., et al., *Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients*. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 1992. **33**(6): p. 1132–1136.
30. Parlak, Y. and M. Demir, *Evaluation of Internal Dosimetry Methods in Nuclear Medicine Applications*. *Meandros Medical And Dental Journal*, 2013. **14**(3): p. 47–54.
31. Villalobos, A., et al. *Yttrium-90 radioembolization dosimetry: what trainees need to know*. in *Seminars in Interventional Radiology*. 2020. Thieme Medical Publishers, Inc.
32. Andreo, P., *Monte Carlo techniques in medical radiation physics*. *Physics in Medicine & Biology*, 1991. **36**(7): p. 861.
33. Siegel, J.A., et al., *MIRD pamphlet no. 16: techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates*. *Journal of Nuclear Medicine*, 1999. **40**(2): p. 37S–61S.
34. Kumar, V., et al., *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*. 2014: Elsevier health sciences.
35. Sezai, S., et al., *Hepatic arterial and portal venous oxygen content and extraction in liver cirrhosis*. *Liver*, 1993. **13**(1): p. 31–35.
36. Youssef, E., R.L. Baron, and K.M. Elsayes, *Diagnostic approach of focal and diffuse hepatic diseases*. *Cross-Sectional Imaging of the Abdomen and Pelvis: A Practical Algorithmic Approach*, 2015: p. 11–76.
37. Jiang, M., et al., *Segmental perfusion differences on paired Tc-99m macroaggregated albumin (MAA) hepatic perfusion imaging and yttrium-90 (Y-90) bremsstrahlung imaging studies in SIR-sphere radioembolization: associations with angiography*. *J Nucl Med Radiat Ther*, 2012. **3**(1): p. 122.
38. Torre, L.A., et al., *Global cancer statistics, 2012*. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2015. **65**(2): p. 87–108.

39. Raval, M., et al., *Yttrium-90 radioembolization of hepatic metastases from colorectal cancer*. *Frontiers in oncology*, 2014. **4**: p. 120.
40. Abdel-Rahman, O. and Z. Elsayed, *Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(1).
41. Kim, S.P., et al., *A guide to 90Y radioembolization and its dosimetry*. *Physica Medica*, 2019. **68**: p. 132–145.
42. Kennedy, A., et al., *Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2007. **68**(1): p. 13–23.
43. Salem, R., et al., *Research reporting standards for radioembolization of hepatic malignancies*. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*, 2011. **22**(3): p. 265.
44. Lau, W.-Y., et al., *Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2012. **82**(1): p. 401–407.
45. Kennedy, A.S., et al., *Pathologic response and microdosimetry of 90Y microspheres in man: review of four explanted whole livers*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2004. **60**(5): p. 1552–1563.
46. Roeske, J.C., et al. *Small-scale dosimetry: challenges and future directions*. in *Seminars in nuclear medicine*. 2008. Elsevier.
47. Kennedy, A.S., et al., *Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2009. **74**(5): p. 1494–1500.
48. Garin, E., et al., *188Re-SSS Lipiodol Radioembolization in HCC Patients: Results of a Phase 1 Trial (Lip-Re-01 Study)*. *Cancers*, 2023. **15**(8): p. 2245.
49. Dezarn, W.A., et al., *Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for 90Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies*. *Medical physics*, 2011. **38**(8): p. 4824–4845.
50. Vouche, M., et al., *New imaging techniques for 90Y microsphere radioembolization*. *J Nucl Med Radiat Ther*, 2011. **2**(113): p. 2.
51. Sarfaraz, M., et al., *Physical aspects of yttrium-90 microsphere therapy for nonresectable hepatic tumors*. *Medical physics*, 2003. **30**(2): p. 199–203.
52. Tong, A.K., et al., *Yttrium-90 hepatic radioembolization: clinical review and current techniques in interventional radiology and personalized dosimetry*. *The British Journal of Radiology*, 2016. **89**(1062): p. 20150943.
53. Giammarile, F., et al., *EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2011. **38**: p. 1393–1406.
54. Cappelli, A., C. Pettinato, and R. Golfieri, *Transarterial radioembolization using yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatocellular carcinoma: a review on clinical utility and developments*. *Journal of hepatocellular carcinoma*, 2014: p. 163–182.
55. Elschot, M., et al., *Quantitative comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for imaging the in vivo yttrium-90 microsphere distribution after liver radioembolization*. *PloS one*, 2013. **8**(2): p. e55742.

56. Smits, M.L., et al., *Holmium-166 radioembolization for the treatment of patients with liver metastases: design of the phase I HEPAR trial*. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2010. **29**: p. 1–11.
57. van de Maat, G.H., et al., *MRI-based biodistribution assessment of holmium-166 poly (L-lactic acid) microspheres after radioembolisation*. European radiology, 2013. **23**: p. 827–835.
58. Cremonesi, M., et al., *Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective*. Frontiers in oncology, 2014. **4**: p. 210.
59. Coldwell, D., et al., *General selection criteria of patients for radioembolization of liver tumors: an international working group report*. American journal of clinical oncology, 2011. **34**(3): p. 337–341.
60. Gulec, S.A., G. Mesoloras, and M. Stabin, *Dosimetric techniques in 90Y-microsphere therapy of liver cancer: the MIRD equations for dose calculations*. Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(7): p. 1209–1211.
61. Weber, M., et al., *EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2022. **49**(5): p. 1682–1699.
62. Guerriero, C.D.C., et al., *Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective*.
63. Guiot, T., et al., *Phantom program analysis to assess the variability in PET image quantification between different PET-CT centres*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2011. **38**(S2).
64. Elschot, M., et al., *Quantitative evaluation of scintillation camera imaging characteristics of isotopes used in liver radioembolization*. PloS one, 2011. **6**(11): p. e26174.
65. Rong, X., et al., *Development and evaluation of an improved quantitative 90Y bremsstrahlung SPECT method*. Medical physics, 2012. **39**(5): p. 2346–2358.
66. Boughdad, S., et al., *Measure of 90Y-glass microspheres residue post-TARE using PET/CT and potential impact on tumor absorbed dose in comparison 99mTc-MAA SPECT/CT dosimetry*. EJNMMI reports, 2024. **8**(1): p. 26.
67. Caine, M., et al., *Impact of yttrium-90 microsphere density, flow dynamics, and administration technique on spatial distribution: analysis using an in vitro model*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2017. **28**(2): p. 260–268. e2.
68. Garin, E., X. Palard, and Y. Rolland, *Personalised dosimetry in radioembolisation for HCC: impact on clinical outcome and on trial design*. Cancers, 2020. **12**(6): p. 1557.
69. Bailey, D.L. and K.P. Willowson, *An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications*. Journal of nuclear medicine, 2013. **54**(1): p. 83–89.
70. Van Elmbt, L., et al., *Comparison of yttrium-90 quantitative imaging by TOF and non-TOF PET in a phantom of liver selective internal radiotherapy*. Physics in Medicine & Biology, 2011. **56**(21): p. 6759.
71. Gnesin, S., et al., *Partition model-based 99mTc-MAA SPECT/CT predictive dosimetry compared with 90Y TOF PET/CT posttreatment dosimetry in radioembolization of hepatocellular carcinoma: a quantitative agreement comparison*. Journal of Nuclear Medicine, 2016. **57**(11): p. 1672–1678.
72. Willowson, K., et al., *Quantitative 90Y image reconstruction in PET*. Medical physics, 2012. **39**(11): p. 7153–7159.



ETİK KURUL ONAYI

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

SPECT/BT GÖRÜNTÜLEME İLE 90Y RADYOEMBOLİZASYON
SONRASI DOZİMETRİ VE UYGULANAN NET AKTİVİTENİN
HESAPLANMASI

ORJİNALLIK RAPORU

% 9	% 7	% 2	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	static1.squarespace.com İnternet Kaynağı	% 3
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% 1
5	Submitted to Koc University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	cdn.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Istanbul Aydın University Öğrenci Ödevi	<% 1
8	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1