T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

^{177}LU İLE NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNİN TEDAVİSİNDE RADYASYON DOZİMETRİSİ

Bilal KOVAN

Fizik Anabilim Dalı

Nükleer Fizik Programı

DANIŞMAN
Doç. Dr.Bayram DEMİR

Haziran, 2016

İSTANBUL

Bu çalışma 24.06.2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Fizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi:

Doç. Dr. Bayram DEMİR(Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Prof. Dr. Baki AKKUŞ
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Prof. Dr. Yeşim ÖKTEM
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Prof. Dr. Cüneyt TÜRKMEN
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Abdullah KAPLAN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen – Edebiyat Fakültesi

20.04.2016 tarihli resmi gazetede yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi'nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 49588 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimine başlamadan öncesinde ve yüksek lisans eğitimine başladıktan sonra, danışman hocadan daha öte bir abi yaklaşımıyla, tüm bilimsel bilgi ve becerisini kıskanmaksızın aktarma gayretine gıpta ile baktığım, ümitsizliğe düştüğüm anlarda verdiği destek ve sayamayacağım iyilikleri için Doç. Dr. Bayram DEMİR'e teşekkür ederim.

Klinik çalışmalarımda her zaman bilgisini, klinik tecrübesini ve her konuda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Cüneyt TÜRKMEN'e teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimimde değerli bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan başta Nükleer Fizik A.B.D. başkanı Prof. Dr. Baki AKKUŞ olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Fikret BÜYÜKKAYA ve Uzm. Dr. Zeynep Gözde ÖZKAN'ateşekkür ederim.

Tanıştığım günden beri her anımda yanımda olan, hayatı benimle paylaşan, eğitimim ve tez çalışmalarımda destekçim olan eşim ve meslektaşım Hatice KOVAN'ateşekkür ederim.

Klinik çalışmalarımda ve tez aşamasında esirgemediği emeği ve yardımları için Yük. Fizik Müh. Leyla POYRAZ'ateşekkür ederim.

Akademik çalışmalarımda ve tez çalışmamda desteğini esirgemeyen Duygu TUNÇMAN'ateşekkür ederim.

Klinikte tez aşamasında yapılan her işlemde büyük emekleri geçen İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerine, hemşirelerine, teknikerlerine ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Eğitimim ve bu tezi hazırlamam esnasında desteklerini esirgemeyen Hafızzade Vakfı ve vakıf kurucusu Hafız Mevlüt ILICAK'a teşekkür ederim.

Bu tezi aile büyüklerim Fatma DENİZ, Şükrü KOVAN ve Hava KOVAN'a ithaf ediyorum.

Haziran 2016 Bilal KOVAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **vi**
SİMGELER VE KISALTMA LİSTESİ ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
SUMMARY ..... **xi**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL KISIMLAR **4**
2.1. NÜKLEER TIPTA RADYONÜKLİD TEDAVİ 4
2.2.NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER 6
2.3. PEPTİT RESEPTÖR RADYONÜKLİD TEDAVİSİ 6
2.4. LUTESYUM 177 (^{177}LU) RADYOİZOTOPU 7
2.5. NÖROENDOKRİN TÜMÖR TEDAVİSİNDE ^{177}LU VE ^{90}Y İLE ETİKETLENEREK KULLANILAN PEPTİD BİLEŞİKLERİ 8
2.6. HASTALARDA ORGAN DOZU HESAPLAMA YÖNTEMİLERİ 9
2.6.1. Amprik Metot 9
2.6.2. Vücut Yüzey Alanı (BSA) Metodu 10
2.6.3. Monte Carlo Metodu 10
2.6.4. MIRD Metodu 10
2.6.5. Kemik İliği Dozimetrisi 17
3. MALZEME VE YÖNTEM **19**
3.1. ^{177}LU DOTATATE SENTEZLEME ÜNİTESİ 19
3.2. SPECT-CT 19
3.3. OLINDA/EXM 1.1 DOZİMETRİ PROGRAMI 21
3.4. KUYU TİPİ GAMA SAYICI 22
3.5.DATA TOPLAMA 23
3.6.SAYIM AKTİVİTE DÖNÜŞÜM FAKTÖRÜ ÖLÇÜMLERİ 24

3.7.GAMA KAMERA GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN ORGANLARDAKİ AKTİVİTELERİN TESPİTİ....28
3.8.İDRARDAKİ AKTİVİTENİN ÖLÇÜLMESİ....28
3.9. KANDAKİ AKTİVİTENİN ÖLÇÜLMESİ....29
3.10. ORGAN DOZLARININ OLINDA/EXM 1.1 PROGRAMI İLE HESAPLANMASI....29
4. BULGULAR....32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ....49
KAYNAKLAR....54
ÖZGEÇMİŞ....57

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: ^{177}Lu'un bozunum şeması. 8

Şekil 2.2: Peptit Reseptör şeması 8

Şekil 2.3: 177Lu DOTATATE kompleksi şeması 9

Şekil 2.4: MIRD tarafından farklı yaş gurupları için oluşturulan fantomlar. 13

Şekil 2.5: Grafiğin altında kalan alan organdaki toplam aktiviteyi(Ã) verir. 15

Şekil 3.1: Kliniğimizde hasta görüntülemesinde kullandığımız GE marka çift detektörlü Discovery NM/CT 670 model SPECT-CT cihazı. 19

Şekil 3.2: Gama kamera çalışma prensibi. Radyonüklidden yaınlanan gama ışınları kolimatörlerden geçerek NaI(Tl) kristaline çarparak sintilasyon oluşturur. Sintilasyın fotonları PMT aracılığı ile sinyallere dönüştürülür. 20

Şekil 3.3: OLINDA/EXM 1.1 programının radyonüklid seçim ekranı. 21

Şekil 3.4: Ölçümlerde kullanılan Biodex marka Atomlab 930 model kuyu tipi gama sayıcı. 22

Şekil 3.5: Gama kamera sayım-aktivite dönüşüm faktörü için hazırlanan sayım düzeneğinden tüm vücut protokolüyle alınan görüntüler. 25

Şekil 3.6: Gama kamera sayım-aktivite dönüşüm faktörü için hazırlanan sayım düzeneğinden SPECT_CT protokolüyle alınan görüntüler. 25

Şekil 3.7: OLINDA/EXM 1.1 fantom seçme ekranı. 30

Şekil 3.8: OLINDA/EXM 1.1 veri giriş ekranı. 30

Şekil 3.9: OLINDA/EXM 1.1 organlardaki sayım etkinliğini gösteren ekran. 31

Şekil 3.10: Organ aktivitelerinin hesaplanıp tablo olarak verildiği ekran. 31

Şekil 4.1: 1. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri. 33

Şekil 4.2: 1. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri. 33

Şekil 4.3: 2. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri. 34

Şekil 4.4:2. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri. 34

Şekil 4.5: 3. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri. 35

Şekil 4.6: 3. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri. 35

Şekil 4.7: 4. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri. 36

Şekil 4.8: 4. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri. 36

Şekil 4.9: 5. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri. 37

Şekil 4.10: 5. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri. 37

Şekil 4.11: 6. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri. 38

Şekil 4.12: 6. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri. 38

Şekil 4.13: 7. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri. 39

Şekil 4.14: 7. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri. 39

Şekil 4.15: 8. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri. 40

Şekil 4.16: 8. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri. 40

Şekil 4.17: 9. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri. 41

Şekil 4.18: 9. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri. 41

Şekil 4.19: 10. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri. 42

Şekil 4.20: 10. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri. 42

Şekil 5.1: Tedavilerde 100 mCi ^{177}Lu DOTATATE başına düşen böbrek dozları. 49

Şekil 5.2: Tedavilerde 100 mCi ^{177}Lu DOTATATE başına düşen kemik iliğidozları. 50

Şekil 5.3: Böbrek ve karaciğerden gelen ışınların üst üste binmesi sonucu oluşan durum. 52

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1:Nükleer tıp görüntülemelerinde kullanılan başlıca radyonüklidler ve kullanıldığı tetkikler. 5

Tablo 2.2:tıp tedavilerinde kullanılan başlıca radyonüklidler ve kullanıldığı tedaviler. 5

Tablo 2.3:bozunum tablosu.Yarıömrü 6,73 gün. Bozunum Türü β-'dır. 14

Tablo 2.4: Hounsfield Unit (HU)'e ve radyonüklidin enerjisine bağlı olarakhesaplanan zayıflatma katsayıları (μ_e) [25]. 16

Tablo 3.1: SPECT-CT görüntüleme sayım-aktivite dönüşüm faktörü için farklı hacim ve farklı aktivitelerle yapılan ölçümler. 26

Tablo 3.2: Tüm vücut görüntüleme sayım-aktivite dönüşüm faktörü için farklı hacim ve farklı aktivitelerle yapılan ölçümler. 26

Tablo 3.3: 2 litre su içine 1 mCi aktivite için yapılan ölçümlerden hesaplanan değerler. 27

Tablo 3.4: 4 litre su içine 3 mCi aktivite için yapılan ölçümlerden hesaplanan değerler. 27

Tablo 4.1:1. Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 43

Tablo 4.2:1. Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 43

Tablo 4.3:2.Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 43

Tablo 4.4:2.Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 43

Tablo 4.5:3. Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 44

Tablo 4.6:3. Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 44

Tablo 4.7:4. Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 44

Tablo 4.8:4. Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 44

Tablo 4.9:5. Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 45

Tablo 4.10: 6. Hastanın1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 45

Tablo 4.11:6. Hastanın 2.Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 45

Tablo 4.12:6. Hastanın 3.Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 45

Tablo 4.13:7.Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 46

Tablo 4.14:7.Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 46

Tablo 4.15:8.Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 46

Tablo 4.16:8.Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 46

Tablo 4.17:9.Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 47

Tablo 4.18:10.Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 47

Tablo 4.19:10.Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 47

Tablo 4.20:10.Hastanın 3. Tedavisinde organlarda biriken aktivite. 47

Tablo 4.21: Tüm hastaların hesaplanan kritik organ dozları.....48

Tablo 5.1: Bu çalışma ve literatürdeki diğer çalışmalarda100 mCi tedavi başına hesaplanan dozlar (Gy/100 mCi). 51

SİMGELER VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
^{177}**Lu**	:Lutesyum-177
^{99m}**Tc**	:Teknesyum-99m
^{67}**Ga**	:Galyum-67
^{90}**Y**	:Yitriyum-90
^{201}**Tl**	:Talyum-201
^{18}**F**	:Flor-18
^{111}**In**	:İndiyum-111
^{131}**I**	:İyot-131
^{123}**I**	:İyot-123
Kısaltma	**Açıklama**
SPECT	**:**Single Photon Emission Tomography.
CT	**:**Computed Tomography.
PET	**:**Pozitron Emisyon Tomografi.
SPECT-CT	:Single-Photon Emission Computed Tomography-Computed Tomography.
MIRD	**:** Medical Internal Radiation Dose.
NET	**:** Nöroendokrin Tümör
PRRT	**:** Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavisi
BSA	**:** Body Surface Area (Vücut Yüzey Alanı)
GBq	**:** Giga Becquerel
mCi	**:** Milicüri
Gy	**:** Grey

ÖZET

^{177}LU İLE NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNİN TEDAVİSİNDE RADYASYO DOZİMETRİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bilal KOVAN

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Fizik Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr.Bayram DEMİR

Nöroendokrin kanserleri genellikle mide, bağırsak, pankreas ve akciğer sisteminde görülen kanserlerdir. Nöroendokrin kanser tedavisinde başlıca tedavi modellerinden biride Nükleer Tıp bölümlerinde ^{177}Lu DOTATATE ile yapılan radyasyon tedavisidir. Bu tedavide beta ve gama yayınlayıcısı bir radyoizotop olan ^{177}Lu,^{177}LuDOTATATE radyofarmasötik formunda hastaya damar yolu ile verilmektedir. Verilen bu radyofarmasötik tümörlü yapıda yoğun olarak toplanır ve yayınlanan beta ışınları vasıtasıyla tümör tedavi edilir. Bu tedavi ortalama 2'şer aylık periyotlarla 4 veya 5 defa tekrarlanmaktadır. Radyasyonun vücut içerisinde dağılımından kaynaklı olarak; böbrek, kemik iliği, karaciğer gibi radyasyona karşı duyarlı kritik organlar bir miktar doz almaktadır. Bu kritik organ dozları, tedavi sayısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Hastayı tedavi edebilecek maksimum tedavi dozunun verilebilmesi için bu kritik organların maruz kaldıkları radyasyon dozlarının hesaplanıp, tolerans dozunu geçmeden

tedavinin tamamlanması gerekmektedir.Bu çalışmada; ^{177}Lu DOTATATE ile nöroendokrin tümörlerinin tedavisinde kritik organ dozunu hesaplamak ve bu kritik organ dozları kullanılarak hastaya verilecek maksimum tedavi sayınını belirlemek amaçlanmaktadır.

.Haziran 2016, 70 sayfa.

Anahtar kelimeler:Nöroendokrin Tümör, Dozimetri, Lutesyum-177, MIRD, OLINDA/EXM.

SUMMARY

RADIATION DOSIMETRY IN TREATMENT OF NEUROENDOCRINE TUMORS WITH ^{177}Lu

M.Sc. THESIS

Bilal KOVAN

İstanbul University

Institute ofGraduate Studies inScience and Engineering

Department of Physics

Supervisor : Assoc. Prof. Dr.Bayram DEMİR

Neuroendocrine tumors are rare cancers arisen in the stomach, intestine, and pancreas and lung system. One of the mainly treatment modalities is the radiation therapy with ^{177}Lu applied Nuclear Medicine Department. In this treatment, ^{177}Lu DOTATATE, a beta emitter radioisotope with radiopharmaceutical form, is given to the patient by intravenous. Given this radiopharmaceutical is intensely accumulated in the tumor site and the tumor is treated by means of beta rays emitted from ^{177}Lu. The treatment is averagely repeated 4 or 5 times in the 2 month periods. Sensitive critical organs against to radiation such as kidney, bone narrow and liver receives some radiation because of distribution of the radiation within the body. One of the most important factors affecting the treatment numbers is the critical organ doses. This critical organ doses should be known to give the maximum curably dose to the patients.The aim of this study is to calculate the critical organs doses during the neuroendocrine tumor treatment with ^{177}Lu, and to determine the maximum treatment numbers by using critical organs doses.

June 2016, 70 pages.

Keywords: Neuroendocrine tumors, Dosimetry, Lutetium-177, MIRD, OLINDA/EXM.

1. GİRİŞ

Nükleer Tıp, radyoaktif maddelerle bağlanmış farmasötikler (radyofarmasötik) kullanılarak birçok hastalığın tanı ve tedavisini yapan bir tıp dalıdır. Rutin bir Nükleer tıp görüntülemesinde X-ışını yerine kullanılan radyofarmasötikler sayesinde tanı işlemlerinde metabolik görüntü elde edilir [1]. Kullanılan radyofarmasötik, radyonüklid ve organa özel biyoaktif bileşik (KİT) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Radyofarmasötiğin radyonüklid bölümünde gama ışını yayan bir radyoaktif madde kullanılır. Radyonüklidden yayınlanan gama ışını sayesinde kullanılan gama kamera veya Tekli Foton Emisyon Tomografi (Single Photon Emission Tomography -SPECT) cihazı ile biyoaktif bileşik sayesinde tutulum yapmış bölgedeki metabolik bozukluklar tespit edilir. Nükleer Tıp, radyolojik görüntülemenin organları metabolik ve fizyolojik olarak görüntülenmesindeki yetersizlik sonucu ortaya çıkmıştır.

İlerleyen yıllarda ihtiyaçlar doğrultusunda Nükleer Tıpta radyonüklid tedaviye başlanılmıştır. Radyonüklid tedavi, çeşitli radyoaktif maddeler yardımı ile hastalıkların tedavi yapılmasını amaçlar. Başka bir değişle hastaya enjekte edilen radyonüklid hedef organda tutulum yaparak o organdaki dokuların yıkımına sebep olan sistemik bir tedavi yöntemidir. Böylece hasta vücudunda tutulum olan tüm bölgelerde etkili olarak hedef organ maksimum doz alırken çevre dokular maksimum derecede korunmasını sağlar. Radyonüklid tedavilerin büyük bir oranı non-invaziv olması da tedavilerin önemli bir özelliğidir. Radyonüklid tedaviler görüntüleme işlemlerinde kullanılan gama ışınlarının aksine tedavi amaçlı kullanılan radyonüklidlerin genellikle yaydıkları beta ışınlarından faydalanılır. Radyonüklid tedaviler ilk olarak tiroid tedavisi ile başlamıştır. Gelişen teknoloji ile birlikte üretilen yapay radyonüklid sayısı artmış, radyonüklid tedavisinde Iyot-131 (^{131}I) hipertiroid ve diferansiye tiroid kanserlerinde [2], Yitriyum-90 (^{90}Y) Radyosinevektomi ve Karaciğer Radyoembolizasyon [3, 28],^{131}I MIBG (metaiodobenzylguanidine) Nöroblastoma kanserlerinde [4], Renyum-186 (^{186}Re) Rayosinevektomi tedavisinde [5], Samaryum-153 (^{153}Sm) ve Stronsiyum-89 (^{89}Sr) ağrılı kemik metastazlarında [6],^{90}Y DOTATOC ve Lutesyum-177(^{177}Lu) DOTATATE ise

nöroendokrin tümörlerinin (NET) tedavisinde kullanılan başlıca radyofarmasötiklerdir [7].

Bu tez çalışmasında NET tedavisinde kullanılan^{177}LuDOTATATE için dozimetri çalışması yapıldı. 177Lu DOTATATE radyonüklid tedavisi Peptit Reseptör Radyonüklid Tedavi (PRRT) olarak da adlandırılır. Tedavide kullanılan radyofarmasötiğin radyonüklid kısmı ^{177}Lu iken farmasötik kısmında ise DOTATATE adı verilen peptit reseptör kullanılır. Böylece NETtedavisinde kullanılan radyonüklid tedavi; ^{177}Lu DOTATE PRRT olarak da adlandırılır.

Radyonüklid tedavi de eksternal radyoterapide olduğu gibi fraksiyone olarak verilir. Tedavide kullanılan radyonüklidlerin yaydığı gama ışını tedavinin bir gama kamera yardımı ile görüntülenmesini sağlar ve dozimetri çalışmaları için büyük avantaj sağlamaktadır. En genel tanımı ile radyonüklid tedavilerde dozimetri, vücuda verilen radyonüklidin organlara verdiği radyasyon dozunun hesaplanmasıdır. Yapılan dozimetri çalışması neticesinde hedeflenen tümöre maksimum radyasyon dozu verilirken, kritik organların alacağı dozlar belirlenerek tedavinin kaç fraksiyonda gerçekleşeceğine karar verilir.

Nükleer Tıp kliniklerinde yürütülen radyonüklid tedavilerinde çeşitli dozimetri yöntemleri kullanılır. Ampirik metot, yüzey alanı (BSA) metodu, Monte Carlo metodu ve Medical Internal Radiation Dose (MIRD) metodu kullanılır. Her bir metod detaylı olarak tezin Genel Bilgiler bölümünde anlatılmıştır.

Bu tez çalışmasında MIRD metodu kullanıldı. MIRD metodu kaynak organdaki (tutulum yapılan organ) kümülatif aktiviteden yola çıkarak vücut içerisinde yer alan hedef organların absorbe edeceği dozu hesaplar. MIRD hesaplamalarında standart insan vücudu üzerinden hesaplamalarını yapar. Her bir radyonüklid tedavi için dikkate alınacak kritik organ farklıdır. Çünkü kritik organlar tutulum yapan kaynak organın lokalizasyonu ile de ilgilidir. PPRT tedavilerinde kritik organ olarak böbrekler ve kemik iliği dozları dikkate alınır[8.9]. Hastaya tedavi amaçlı verilecek maksimum doz kritik organların maruz kaldığı radyasyon dozu dikkate alınarak hesaplanmaktadır. Her bir kritik organın alması gereken maksimum doz daha önce yapılan radyobiyoloji çalışmaları ile belirlenmiştir. Organların alması gerekenden fazla doz alması durumunda

ilerleyen yıllarda deterministik etkiler veya toksiteler ortaya çıkabilir. Bu tez çalışmasında NET tanısı almış ve ^{177}Lu DOTATATE ile PRRT tedavisi yapılan hastalarda kritik organ doz hesaplamaları OLINDA/EXM 1.1 bilgisayar yazılımı kullanılarak yapıldı. OLINDA/EXM 1.1 programı iç ışınlamalarda MIRD hesaplama formüllerini kullanarak organ dozlarının hesaplanmasını kolaylaştıran dozimetri programıdır [10]. Çalışmada Gama kamera ile alınan taramalardaki organ aktivitelerini hesaplamak için fantom çalışmasıyla standart oluşturuldu. Bu aktivitelerin kritik organlara verdiği radyasyon dozları da OLİNDA EXM 1.1 analiz programı yardımı ile hesaplandı

Tez çalışmasında ^{177}Lu DOTATATE ileNET tedavisinde kritik organların aldıkları dozlar hesaplanarak verilebilecek maksimum tedavi dozunun hesaplanması amaçlanmıştır.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. NÜKLEER TIPTA RADYONÜKLİD TEDAVİ

Nükleer Tıp'ın tarihçesi, ilk olarak 1898 yılında Marie Curie ve Pierre Curie'nin ilk radyoaktivite olan radyumu bulmasına kadar uzanmaktadır [11]. 1932 yılında yapay radyoaktivitenin bulunması bu alanda çığır açmıştır. Fakat bu süreçte radyoaktivitenin zararları bilinmeden radyum her alanda olduğu gibi kozmetik ve sağlık alanında da yoğun bir şekilde kullanılmaya başlandı. Zaman içinde radyoaktivitenin zararları açığa çıktıkça bu tür kullanımlar yasaklanmıştır. Örnek olarak 1916-1924 yılları arasında saat fabrikasında çalışan işçi kızların dudaklarında nekroz ve aplastik anemi görülmüş. Sebebi araştırıldığında saat kadranlarını boyadıkları radyumlu fırçaları ağızlarında tutmalarından ötürü olduğu anlaşılmıştır [12]. Daha sonra elde edilen yapay radyoaktivitelerle yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda, sağlık alanında radyoaktivite ile teşhis ve tedavi yapılacağı gösterilmiştir.

İlk olarak 1946 yılında toksik guatr tedavisiyle başlayan nükleer tıp uygulamaları 1956 yılında Hal O. Anger'ın Talyum(Tl) aktive edilmiş Sodyum İyodür (NaI) kristali kullanarak ilk Gama Kamerayı icat etmesiyle farklı bir boyut kazanmıştır [13]. Hastalıkların teşhisi için yapılan görüntülemeler hızlı bir şekilde yaygınlaşırken iki boyutlu görüntülerde derinlik sorunu bulunmaktaydı. Görüntü derinlik sorununu gidermeye yarayan teknolojinin geliştirilmesi için yapılan çalışmaların sonucunda, 1960'ın sonlarına doğru Kuhl Pennsylvania Üniversitesinde geri yansıtma yöntemiyle çalışan Mark II isimli emisyon tomografi cihazını geliştirmiştir [14,15]. 1980'li yıllarda ise anatomik olarak ilişkilendirmek ve zayıflama düzeltmesi yapabilme yetisine sahip SPECT-BT cihazları üretilmeye başlanmıştır.

Pozitron Emisyon Tomografi'nin (PET) ilk modern versiyonu ise 1970 yılında St. Louis tarafından geliştirildi. Sonraki yıllarda gelişmeyle beraber ilk PET-BT prototipi 1998 yılında kullanılmaya başlandı ve 2001 yılında ticari olarak üretimine başlandı [16]. Günümüzde artık hibrit sistemlerin yaygın olarak kullanıldığı nükleer tıp alanında PET-MR cihazları kullanılmaya başlamıştır

Zamanla üretilen yapay radyonüklidlerin artmasıyla nükleer tıpta teşhis ve tedavi yöntemleri ile teşhis ve tedavi edilen hastalıklar artmıştır. Nükleer tıbbın çalışma alanının büyük bir bölümünü görüntüleme oluşturmaktadır. Görüntülemelerde kullanılan başlıca radyonüklidler, özellikleri ve yapılan tetkikler Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1:Nükleer tıp görüntülemelerinde kullanılan başlıca radyonüklidler ve kullanıldığı tetkikler.

Radyonüklid Adı	Simgesi	Foton Enerjisi	Yarıömür	Yapılan Tetkikler
Teknesyum-99-m	^{m99}Tc	140	6,02 Saat	Kemik, Böbrek Kalp
Talyum-201	^{201}Tl	71 / 135 / 167	73 Saat	Kalp
Flor-18	^{18}F	511	108 Dakika	PET_CT
Galyum-68	^{68}Ga	511	67,8 Dakika	PET_CT
İndiyum-111	^{111}In	173 / 247	67 Saat	Nöroendokrin Tümör
İyot-131	^{131}I	364	8,05 Gün	Tiroit
İyot-123	^{123}I	159	13,2 Saat	Feokromasitoma

İlk zamanlarda radyonüklidlerle sadece tiroit tedavisi yapılırken günümüzde birçok hastalığın tedavisi yapılabilmekte ve her geçen gün bu tedavilere yenileri eklenmektedir. Tedavilerde kullanılan başlıca radyonüklidler, özellikleri ve yapılan tedavilerTablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2:tıp tedavilerinde kullanılan başlıca radyonüklidler ve kullanıldığı tedaviler.

Radyonüklid Adı	Simgesi	Bozunum Türü	Yarıömür	Yapılan Tedaviler
İyot-131	^{131}I	β	8,01 Gün	Tiroit CA, Hipertiroit
Lutesyum-177	^{177}Lu	β	6,64 Gün	Nöroendokrin, Prostat CA
Yitriyum-90	^{90}Y	β	2,67 Gün	Karaciğer CA, Radyosino.
Samaryum-153	^{153}Sm	β	1,92 Gün	Kemik Ağrı Palyasyonu
Radyum-223	^{223}Ra	α	11,43 Gün	Kemik Ağrı Palyasyonu
Renyum-186	^{186}Re	β	3,71 Gün	Radyosinevektomi

2.2.NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Bu tezin çalışma konusu olan NET'leri detaylı şekilde açıklayalım. NET vücudun her lokalizasyonunda rastlanabilen, mide, bağırsak, pankreas ve akciğer sisteminde daha sık görülen nöroendokrin sistemden köken alan tümörlerdir. NET'ler genellikle bening seyreden tümörler olmasına rağmen, zaman zaman agresif seyirli olabilmektedirler. Tüm neoplazilerin sadece % 1-2'sini oluşturmaktadırlar. Farkındalığın artması, gelişen teknolojiyle beraber endoskopik sistemlerin gelişmesi ve özellikle Galyum (Ga)-68 PET-BT uygulamalarının yaygınlaşmasıyla, görülme oranı her geçen gün hızla artmaktadır. NET'lerin ABD'de görülme sıklığı 1990'lı yıllarda 1/100,000 iken, Yao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5,2/100,000 olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde Tsai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise Tayvan'da 1996 yılında NET'lerin görülme sıklığı 0,3/100,000 iken 2008 yılında 5 kat artarak 1,5/100,000'lere çıkmıştır. Türkiye'de ise Erciyes NET gurubu tarafından yapılan bir çalışma göstermektedir ki 2000-2014 yılları arasındaki 283 NET vakasının %49,4'ü tanısını, 2011-2014 yılları arasında almıştır. Tüm NET'lerin %65'i sindirim sistemi kaynaklı, %25'i solunum sistemi kaynaklı ve %10' ise diğer sistem kaynaklıdırlar [17].

Yaşla birlikte görülme sıklığı artan NET'lerin yapılan çalışmalarda erkeklerde görülme oranı kadınlara oranla daha fazladır. En sık görülme yaşı ise 50-60 yaş aralığındadır. Türkiye merkezli yapılan çalışmalarda NET'lerin en çok akciğer, daha sonra mide ve pankreas kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Tanı alan hastaların %40-80'inde uzak metastaz olduğu ve metastazların en çok karaciğerde olduğu tespit edilmiştir [17].

NET tedavi yaklaşımında birçok seçenek bulunmaktadır. Hasta uygunluğuna göre cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hepatik arteryel embolizasyon (Radyoembolizasyon veya kemoembolizasyon) gibi tedavi seçenekleri uygulanabiliyorken, son yıllarda Nükleer Tıp alanındaki gelişmelere paralel olarak tedavi seçenekleri içerisine Peptit Reseptör Radyonüklid Tedavisiide (PRRT) katılmış ve her geçen gün artarak devam etmektedir.

2.3. PEPTİT RESEPTÖR RADYONÜKLİD TEDAVİSİ

NET teşhisi konulmuş ve PRRT için Nükleer Tıp kliniğine yönlendirilmiş hasta kliniğe geldiğinde Ga-68 ile bağlı farmasötik yardımıyla PET-BT çekilir. PET-BT sonucunda

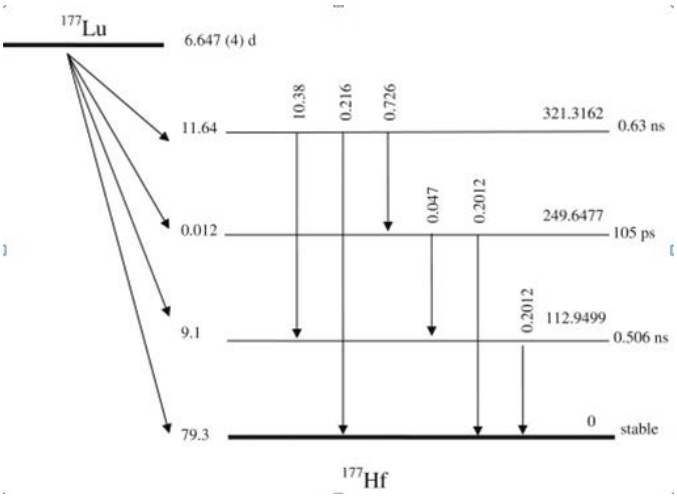
tümörlü bölgede tutulum mevcutsa hastaya tedavi kararı verilmektedir. Tedavide farmasötikle sentezlenerek bağlanan radyonüklid hastaya damar yoluyla verilir. Radyonüklidin farmasötik yardımıyla tümörlü bölgeye taşınarak tümör hücrelerine tutunması suretiyle birikmesi sağlanır. Radyofarmasötik, biyolojik ve fiziksel yarılanma mekanizmaları yoluyla vücuttan tamamen atılana kadar tümörlü hücreler yayınlanan ışınlar yoluyla tedavi edilir. PRRT'de tümörlü hücrelerin öldürülmesi için beta bozunumu yapan radyonüklidler tercih edilir. Bunların tedavide kullanılma sebebi; beta parçacıklarının enerjisinin düşük olması dolayısıyla doku içerisinde erişim mesafeleri birkaç santimetreyle sınırlı olmasıdır. Böylece tümörlü hücreler öldürülürken sağlam dokuların korunması sağlanır.

NET tedavilerinde kullanılan farklı farmasötikler ve radyonüklidler bulunmaktadır. PRRT'lerde kullanılan farmasötiklere DOTA-TATE, DOTA-NOC, DOTA-TOC örnek olarak verilirken, radyonüklid olarak ta ^{177}Lu ve ^{90}Y örnek verilebilir. Bu tedavide en sık kullanılan radyonüklid olan ^{177}Lu ve en çok kullanılan farmasötik olan DOTA-TATE hakkında bilgiler aşağıda verilmiştir.

2.4. LUTESYUM 177 (^{177}LU) RADYOİZOTOPU

^{177}Lu 6,64 gün yarı ömre sahip bir radyonüklid olup %78 bolluğa sahip 149 keV, %12 bolluğa sahip 140 keV, %9 bolluğa sahip 11 keV enerjili beta parçacıkları yayınlarken, bolluğu en fazla olan % 11 bolluğa sahip 208,4 keV ve % 6,4 bolluğa sahip 112,9 keV gama ışınlarıyla beraber 6 farklı enerjide foton yayınlayarak Halfiyum 177'ye (^{177}Hf) bozunur.

^{177}Lu bozunumundan çıkan betalar tümörlü hücrelerin öldürülmesi için kullanılırken, çıkan gamalar ise hasta görüntülemede ve dozimetri çalışmalarında kullanılır.



Şekil 2.1:^{177}Lu'un bozunum şeması.

2.5. NÖROENDOKRİN TÜMÖR TEDAVİSİNDE ^{177}LU VE ^{90}Y İLE ETİKETLENEREK KULLANILAN PEPTİD BİLEŞİKLERİ

Nöroendokrin tümör tedavisinde kullanılan peptid bileşikleri 8 aminoasitten oluşan bir zincir şeklindedir ve tüm bileşiklerin ortak özelliği zincir içerisinde bulunan iki sistein arasında oluşturulmuş disülfit köprüsü içermesidir. Bu tarz peptid bileşiklerinin teşhis ve tedavi uygulamalarında tercih edilmesinin sebebi, tümör hücreleri yüzeyindeki somatostatin reseptörlerine afinitelerinin yüksek olmasıdır.

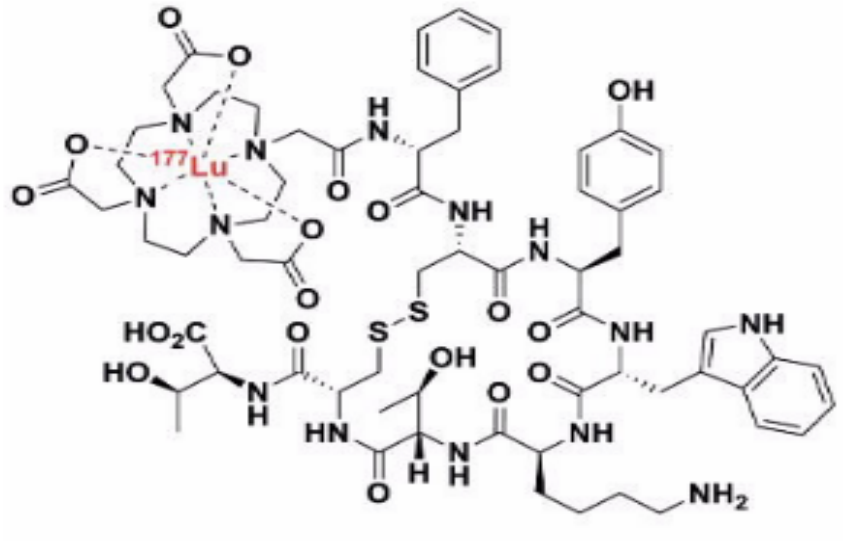
"Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi" olarak adlandırılmakta olan bu yöntem, "anahtar-kilit" mantalitesi üzerine kurulmuştur (Şekil2.2). Burada kilit, üzerinde somatostatin reseptörü bulunan nöroendokrin tümör hücreleridir. Söz konusu reseptörlere afinitesi yüksek olan peptid molekülleri ise anahtardır. Bir başka deyişle ise kilide uygun anahtar üretilmektedir



Şekil 2.2: Peptit Reseptör şeması.

Peptid molekülleri olarak en çok kullanılanlar kimyasal yapılar TATE, TOC ve NOC'tur. Bu moleküllerin kimyasal olarak bir metal ile kompleks oluşturmaları zor

olduğundan ve kompleks oluşturulduğu taktirde 3 boyutlu yapılarındaki gerilme ve bükülmelerden dolayı kilide uygun anahtar yapısında değişimler gerçekleştiğinden dolayı "linker" denilen bir başka molekül ile birleştirilirler. Günümüzde en çok kullanılmakta olan linker, yüksek kompleksleşme kapasitesinden dolayı DOTA molekülüdür. Bu şekilde DOTATATE, DOTATOC veya DOTANOC bileşikleri oluşturulmuş olur. Teşhis amaçlı olarak ^{68}Ga ve tedavi amaçlı olarak ta ^{177}Lu yada ^{90}Y radyoizotopları, bu bileşiklerle reaksiyona sokularak kompleks oluşturulur ve sonuç olarak radyofarmasötik elde edilmiş olur.



Şekil 2.3:177Lu DOTATATE kompleksi şeması.

2.6. HASTALARDA ORGAN DOZU HESAPLAMA YÖNTEMİLERİ

İzotop tedavilerinde organ dozlarının hesaplanmasında kullanılan birçok metot vardır. Bu metotlar; Yüzey Alan Metodu, Monte Carlo metodu, Amprik yöntem ve MIRD yöntemidir. Aşağıda bu metotlar anlatılmıştır.

2.6.1. Amprik Metot

Klinik uygulamalardan edinilen tecrübe ve verilere dayanarak tedavi dozunun yaklaşık olarak hesaplandığı yöntemdir. Günümüzde çok tercih edilmemekle beraber kısıtlıda olsa bazı tedavilerde kullanılmaktadır. Örneğin tiroid kanserinin tedavisinde verilecek doz hesaplanırken empirik yöntem kullanılır. Hastaya verilecek doz hesaplanırken kanserli bölgenin patoloji sonucuna, hastalığın evresine, hastanın yaşına ve genel durumuna göre karar verilmektedir [18].

2.6.2. Vücut Yüzey Alanı (BSA) Metodu

Yarı ampirik metot olarak ta bilinen vücut yüzey alanı metodu, hastanın boy (cm) ve kilo (kg) değerleri kullanılarak hastaya verilecek radyasyon dozunun hesaplanması ile oluşan bir metot. ^{90}Y radyoembolizasyon tedavisinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Hastanın vücut yüzey alanı, tümör hacmi, sağlıklı doku hacmi, hastaya verilmek istenen doz ve diğer organlara giden radyoaktivite oranları formüllerde kullanılarak yapılan doz hesaplama yöntemidir. Hesaplamada kullanılan formül;

$$A(GBq) = BSA - 0{,}2 + \left(\frac{V_{Tümör}}{V_{Karaciğer}}\right) \quad (2.1)$$

BSA, $V_{Tümör}$(Tümör volümü) ve $V_{Karaciğer}$ (Karaciğer volümü) formülde yerine konularak hastaya verilecek A (Aktivite) Gigabecquerel olarak hesaplanmaktadır [19]. Bu hesaplamada kullanılan BSA'yı bulmak için kullanılan formül;

$$BSA(m^2) = 0{,}20247 \times \text{Hastanın Boyu}^{0{,}725}\ (m) \times \text{Hastanın kilosu}^{0{,}425}\ (kg) \quad (2.2)$$

2.6.3. Monte Carlo Metodu

Monte Carlo olasılıksal (stokastik) olayların modellenmesinde kullanılansimülasyon metodudur. Uygulayarak hesaplamanın olanaksız veya zor olduğu durumlarda olasılık hesabı yaparak,hesaplanmak istenen problemin sonucunu kesine yakın olarak veren bir algoritma hesaplama programıdır. İlk olarak fizikçiler tarafından 40'li yıllarda nükleer fizik testlerinde kullanılmak üzere keşfedilmiş olup, daha sonra birçok alana yayılmıştır. Bir nevi çok gelişmiş bir yazı-tura yöntemi olduğundan, ilhamını Fransa'nın güneyindeki kumar merkezi olan Monte Carlo kentinden alır. Sağlık alanında da yaygın olarak kullanılan Monte Carlo simülasyon yönteminde, bilgisayar sisteminde sanal olarak oluşturulan ortamda hesaplanmak istenen olayın verileri girilerek muhtemel sonuçların hesaplanması sağlanır. Hesaplamalarda kullanılmak üzere hazır kodlama programları oluşturulan bu metotta sağlık uygulamaları içinde hazır kodlar bulunmaktadır [20].

2.6.4. MIRD Metodu

1895 te Alman fizikçi Wilhelm Conrad Röntgen'in X-Işını keşfinden sonra her alanda olduğu gibi tıp alanında hastalıkların teşhisi ve tedavisi için hızlı bir şekilde kullanılmaya başlamıştır. Nükleer tıbbın tarihçesi ise 1934 yılında Marie Curie'nin

yapay radyasyonu keşfine dayanmaktadır [11]. İlk zamanlarda radyasyonun zararları bilinmediği için hiçbir önlem almadan rahat bir şekilde kullanılmaktaydı. İlerleyen zamanlarda radyasyonun zararları görülmeye başladı. İlk olarak

International Congress of Radiology (ICR)'ın 1928 tarihinde 2.si yapılan kongresinde International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU)'nun kurulması önerilmiş ve aynı yıl kurulmuştur. 2. Dünya savaşı yıllarında aktif olarak çalışamayan komiteyi aktifleştirmek için 1950 yılında komite toplananmış ve toplantıda alınan kararla International Commission on Radiological Protection (ICRP)'nin kurulmasına karar verilmiştir [21]. Belirli aralıklarla radyasyon korunması ile ilgili tavsiye niteliğinde yayınlar yapmıştır. Daha sonraki yıllarda iç ışınlamalarda organların maruz kaldığı radyasyon dozlarını hesaplamak için Committee on Medical Internal Radiation Dose (MIRD) oluşturuldu. Bu komite iç ışınlamalarda organların maruz kaldığı dozların hesaplanması için birçok çalışmalar yaparak hesaplama formülleri yayınlamışlardır.

Organ dozlarının hesaplanmasında iki farklı model kullanılmaktadır. Bu modeller Marinelli yöntemi ve MIRD yöntemidir.

Marinelli yöntemi ile doz hesaplamada oldukça kaba sonuçlar elde edilir. Marinelli yöntemi ile doz hesaplamalarında β radyasyonu için ayrı, γ radyasyonu için ayrı formül kullanılmaktadır. β radyasyonundan kaynaklanan dozun hesaplaması için kullanılan formül [22];

$$D_{\beta} = 73{,}8CE_{\beta}T \qquad (2.3)$$

D_{β} : Rad cinsinden doz

C : Aktivite konsantrasyonu gram başına mikrocüri (μCi/g)

E_{β} : β radyasyonunun bozunma başına ortalama enerjisi,

T : Radyonüklidin dokuda yarılanma süresi.

γ radyasyonundan kaynaklanan dozun hesaplaması için kullanılan formül;

$$D_{\gamma} = 10^{-3}\Gamma C \int \frac{e^{-\mu r}}{r^2} dV \qquad (\text{rad h}^{-1}) \qquad (2.4)$$

Γ : Birim uzaklıkta R/ mCi / s cinsinden doz sabiti.

Diğer hesaplama yöntemlerine oranla daha yaygın olarak kullanılan MIRD yönteminde kullanılan formül [22];

$$D = \frac{k\,\tilde{A}\,\sum_i n_i E_i \phi_i}{m} \tag{2.5}$$

Burada S faktörünü tanımlayacak olursak

$$S_{H\leftarrow K} = \frac{k\,\sum_i n_i E_i \phi_i}{m} \tag{2.6}$$

Kümülatif aktivitenin S faktörünün (Kaynaktan hedefe) çarpımıyla hedef organın dozu hesaplanır.

$$D = \tilde{A}.S_{H\leftarrow K} = A_0.\tau.S \tag{2.7}$$

Şeklinde basitçe ifade edilir. Formüldeki semboller aşağıda açıklaması yapılmıştır.

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

Ã : Kaynak organdaki toplam aktivite (µCi-h veya MBq-s)

$S_{H\leftarrow K}$: Radyonüklide bağlı kaynak organdaki aktivitenin hedef organa etki faktörü.

n : Nükleer bozunma başına *E* enerjisinde salınan radyasyon

E : Radyonüklidten yayınlanan radyasyon başına enerji (MeV)

ϕ : Kaynak organdan salınan radyasyon enerjisinin hedefte soğurulma oranı

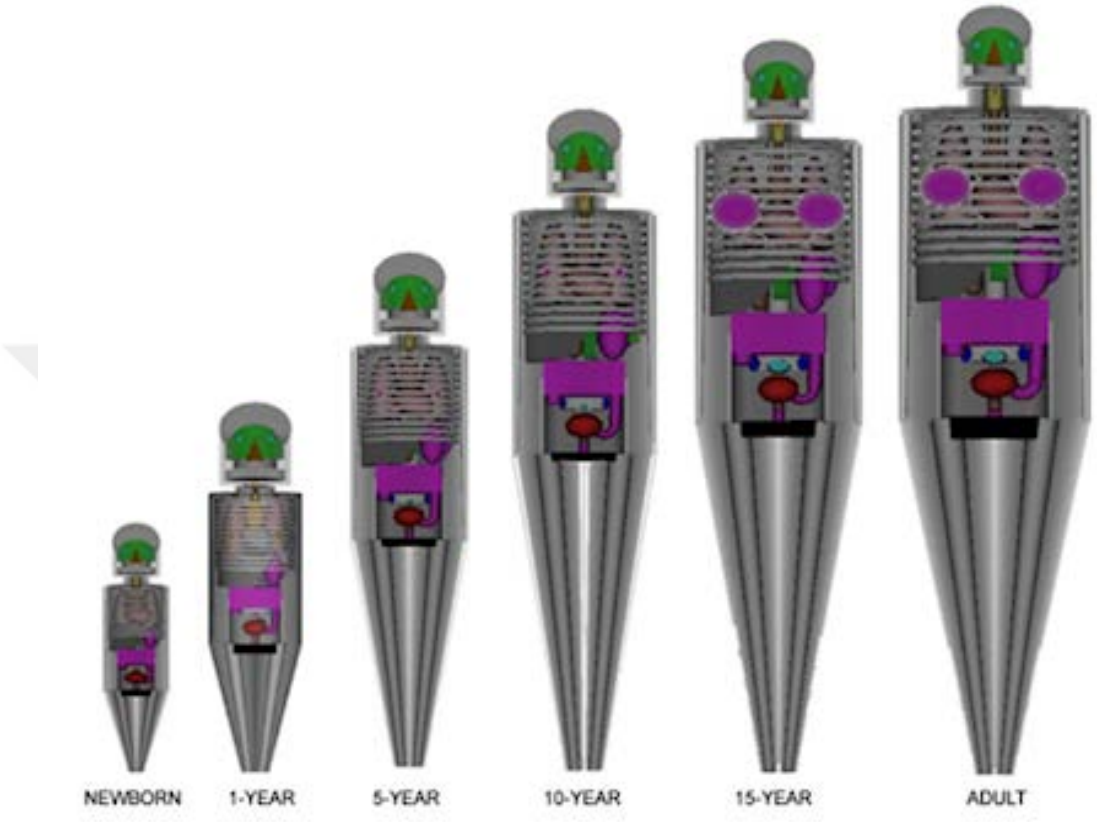
m :Hedef organın kütlesi (kg)

k : Orantı sabiti (Gy-kg/MBq-s-MeV veya rad-g/µCi-h-MeV)

τ : Kalış sürasi (Residence time)

A_0 : Hastaya uygulanan aktivite

S faktörü hesaplanırken kullanılmak üzere insan vücudunu taklit etmesi için standart fantomlar oluşturulmuştur. Yeni doğan, 1 yaş, 5 yaş, 10 yaş, 15 yaş,yetişkin erkek, yetişkin kadın, 3 aylık hamile, 6 aylık hamile ve 9 aylık hamile fantomları vardır.



Şekil 2.4:MIRD tarafından farklı yaş gurupları için oluşturulan fantomlar.

Bu fantomlarda her organın hacmi ve kütlesi Cristy ve Eckerman tarafından standardize edilmiştir ve ICRP 23 (ICRP 1975) yayınlanmıştır [23].

Dozimetri hesaplamalarında kullanılabilen radyonüklidler, bu radyonüklidlerin bozunum şemaları, yayınladıkları enerji, bozunum tipleri ve her enerji için bolluk değerleri yayınlanmıştır.

Tablo 2.3:bozunum tablosu.Yarıömrü 6,73 gün. Bozunum Türü β-'dır.

Radyasyon Tipi	Ortalama Enerji (MeV)	Bolluk	Radyasyon Tipi	Ortalama Enerji (MeV)	Bolluk
β-	0,0475	0,1220	ce-K e-	0,1430	0,0059
β-	0,0784	0,0005	ce-K e-	0,1843	0,0002
β-	0,1115	0,0910	ce-L e-	0,1971	0,0010
β-	0,1492	0,7860	ce-M e-	0,2058	0,0002
Auger-L e-	0,0062	0,0890	L X-ray	0,0079	0,0330
ce-K e-	0,0063	0,0011	Kα2 X-ray	0,0546	0,0164
Auger-K e-	0,0448	0,0028	Kα1 X-ray	0,0558	0,0288
ce-K e-	0,0476	0,0520	Kβ X-ray	0,0632	0,0121
ce-L e-	0,0604	0,0002	γ	0,0717	0,0015
ce-K e-	0,0714	0,0003	γ	0,1129	0,0640
ce-L e-	0,1017	0,0700	γ	0,1367	0,0005
ce-M e-	0,1103	0,0174	γ	0,2084	0,1100
ce-N+ e-	0,1124	0,0050	γ	0,2479	0,0021
ce-L e-	0,1255	0,0002	γ	0,3213	0,0022

Bu bilgiler kullanılarak kaynak organdan hedef organa radyasyon etki faktörleri Monte Carlo yazılımları kullanılarak her radyonüklid için tek tek hesaplanmış ve yayınlanmıştır. Bu bilgiler www .doseinfo-radar.com internet sitesinden temin edebilir.

Enjeksiyon yapılması ile aktivitenin vücuttan tamamen atılması için gecen zamanda kaynak organdaki toplam aktivitenin hesaplanması için radyonüklidin vücuda verilmesinden sonra belirli zaman aralıklarıyla gama kamera ile hasta görüntülemesi yapılır. Burada önemli bir nokta tedavide kullanılan radyonüklidin beta bozunumu yanında görüntülemede kullanılmak üzere gama yada bir x-ışını yayınlaması gereklidir. Görüntülerden elde edilen sayım değerleri sayım-aktivite kalibrasyon faktörü yardımıyla aktiviteye dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu dönüşümü yapmak için her ölçüm cihazına ve her farklı radyonüklide özel sayım-aktivite kalibrasyon faktörü

oluşturulması gerekmektedir. Sayım-aktivite kalibrasyon faktörünü oluşturmak için, aktivitesi bilinen bir kaynağın su içerisinde gama kamera görüntüleri alınır. Görüntülemede elde edilen sayım, ölçüm yapılan aktivite miktarına bölünerek birim aktivite başına düşen sayım hesaplanır ve sayım-aktivite kalibrasyon faktörü oluşturulur.

Hastadan farklı zamanlarda alınan görüntülerden elde edilen aktivitelerle zaman-Aktivite grafiği çizilir. Bu grafik beklenildiği üzere exponansiyel olarak azalalım gösterir. Grafiğin altında kalan alan kaynak organdaki toplam aktivitedir (Ã)[22].



Şekil 2.5: Grafiğin altında kalan alan organdaki toplam aktiviteyi(Ã) verir.

Kaynak organ ile detektör arasında kalan dokular radyasyonu soğurduğu için çıkan ışınlar detektöre ulaştığında bir miktar azalıma uğradığından toplam aktivite (Ã) olması gereken değerinden az olacaktır. Görüntülerden elde edilen sayımlarla aktivitenin bulunma işinin doğru sonuç vermesi için bu azalımın elde edilen sayımlara eklenmesi gerekmektedir. Zayıflatma düzeltmesi, bilgisayarlı Tomografi yardımıyla yapılmaktadır. Bilgisayarlı Tomografi görüntülerinden elde edilen doku yoğunlukları, azalım yapan doku kalınlığı ve radyasyonun enerjisi, MIRD kitapçık 16'da verilen aşağıdaki formülde yerine konularak toplam aktivite bulunur [24].

$$A_k = \sqrt{\frac{I_A I_P}{e^{-\mu_e t}} \frac{f_k}{C}} F_k \qquad (2.8)$$

A_k : Organa ait aktivite

I_A : Anterior (Ön) sayım

I_P : Posterior (Arka) sayım

f_k : Kaynak bölge için kendi azalım faktörü

C : Kamera kalibrasyon faktörü

F_k : Background (Geometrik zemin aktivitesi)

μ_e : Lineer azalım katsayısı

$$f_k = \frac{(\mu_k t_k/2)}{Sinh\,(\mu_k t_k/2)} \tag{2.9}$$

$$\mu_e = (1/t)\sum_{i=1}^{n}\mu_i t_i - \mu_k + \left(\frac{1}{t}\right)\sum_{i=1}^{n}(\mu_i - \mu_k)t_i \tag{2.10}$$

$$F_k = \{[1-\left(I_{becq}/I_A\right)(1-t_k/t)]\left[1-\left(I_{becq}/I_P\right)\right](1-t_k/t)]\} \tag{2.11}$$

t : Doku kalınlığı

Burger ve arkadaşlarının çalışmasında [25] Hounsfield Unit (HU)'e ve radyonüklidin enerjisine bağlı olarakhesaplanan bazı zayıflatma katsayıları (μ_e) Tablo2.4'te verilmiştir

Tablo 2.4: Hounsfield Unit (HU)'e ve radyonüklidin enerjisine bağlı olarakhesaplanan zayıflatma katsayıları (μ_e) [25].

Energy (keV)	Bilinear relationship for $H<0$	Bilinear relationship for $H\geqslant 0$
75–80	$\mu=0.16+(1.66\pm0.03)\times10^{-4}\cdot H$	$\mu=0.16+(1.48\pm0.14)\times10^{-4}\cdot H$
140	$\mu=0.15+(1.52\pm0.03)\times10^{-4}\cdot H$	$\mu=0.15+(1.14\pm0.11)\times10^{-4}\cdot H$
159	$\mu=0.14+(1.38\pm0.02)\times10^{-4}\cdot H$	$\mu=0.14+(1.26\pm0.11)\times10^{-4}\cdot H$
167	$\mu=0.13+(1.36\pm0.02)\times10^{-4}\cdot H$	$\mu=0.13+(1.25\pm0.12)\times10^{-4}\cdot H$
171	$\mu=0.14+(1.39\pm0.02)\times10^{-4}\cdot H$	$\mu=0.14+(1.05\pm0.10)\times10^{-4}\cdot H$
245	$\mu=0.12+(1.25\pm0.02)\times10^{-4}\cdot H$	$\mu=0.12+(8.61\pm0.18)\times10^{-5}\cdot H$
364	$\mu=0.09+(9.41\pm0.10)\times10^{-5}\cdot H$	$\mu=0.09+(5.59\pm0.58)\times10^{-5}\cdot H$
511[a]	$\mu=0.09+9.60\times10^{-5}\cdot H$	$\mu=0.09+5.73\times10^{-5}\cdot H$

Görüntüler üzerinden alınan sayımlar azaltma faktörleri ile düzeltildikten sonra elde edilen bu sayımlar, kalibrasyon faktörü yardımıyla organlardaki ve tüm vücuttaki aktivitelere dönüştürülür. Bu işlem SPECT-CT(Single Photon Emission Computer Tomography) cihazları tarafından otomatik olarak yapmaktadır.

Bulunan aktivite yardımıyla her kaynak organdan hedef organa radyasyon dozu hesaplamak üzere aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanır [22].

$$D = \tilde{A} \times S_{H \leftarrow K} \tag{2.12}$$

Tez çalışmasında ^{177}Lu DOTATATE ileNET tedavisinde kritik organların aldıkları dozlar hesaplanarak verilebilecek maksimum tedavi dozunun hesaplanması amaçlanmıştır. Bu amaçla MIRD metodu ve bu metodu baz alan OLINDA/EXM 1.1 doz hesaplama bilgisayar programı kullanılmıştır.

2.6.5. Kemik İliği Dozimetrisi

PRRT'de tedaviyi kısıtlayıcı organlardan birisi de kemik iliği olduğu için kemik iliği dozimetrisi önem kazanmaktadır. Kemik iliği dozimetrisinde kemik iliğinin kendisine verdiği doz, kaynak organların kemik iliğine verdiği doz ve vücudun geri kalanından aldığı dozlar hesaplanmalıdır. Kemik iliğindeki aktivite kandaki aktivite yardımıyla hesaplanmaktadır.Kandaki aktiviteler yardımıyla kemik iliğindeki aktiviteler Wessels ve arkadaşlarının yaptığı çalışma referans alınarak hesaplandı [29]. Kemik iliği aktiviteleri hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılır

$$A_{Kİ} = \left(\frac{RMECFF}{1-HCT}\right) \times A_{Kan} \times \frac{M_{Kİ-Hasta}}{M_{Kan\ -Hasta}} \tag{2.13}$$

$A_{Kİ}$: Kemik iliğindeki aktivite.

RMECFF: Kemik iliği hücre dışı sıvı oranı (red marrow extracellular fluid fraction)

HCT: Hematokrit

$M_{Kİ\text{-}Hasta}$: Hastanın kemik iliği kütlesi (kg)

$M_{Kan\text{-}Hasta}$: Hastanın kan kütlesi (kg)

Burada RMECFF normal değer yaklaşık0,19 olarak kabul edilir. Yukarıdaki formülde kullanılması gereken kemik iliğinin ve kanın kütlesini bulmak için kullanılan formül;

$$M_{Kİ-Hasta} = (\frac{1{,}5\ kg}{70\ kg}) \times M_{Tüm\ Vücut-Hasta} \quad (2.14)$$

$$M_{Kan-Hasta} = (\frac{5{,}2\ kg}{70\ kg}) \times M_{Tüm\ Vücut-Hasta} \quad (2.15)$$

$M_{Tüm\ Vücut-\ Hasta}$: Hastanın kütlesi (kg)

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. ^{177}LU DOTATATE SENTEZLEME ÜNİTESİ

Reaktör ürünü olan ^{177}Lu hazır bir şekilde vial içerisinde kliniğimize gelmektedir. ^{177}Lu'un NET'lerde tutması için kliniğimizde kullanılan farmasötik olan DOTATATE ile sentezlenmesi (birleştirilmesi) gerekmektedir. Sentezleme işlemi kliniğimizde bulunan otomatik sentezleme ünitesinde yapılmaktadır. Sentezleme işlemi bittikten sonra kalite kontrol testinden geçen ^{177}Lu -DOTATETE hastaya uygulanmak için hazır hale getirilir.

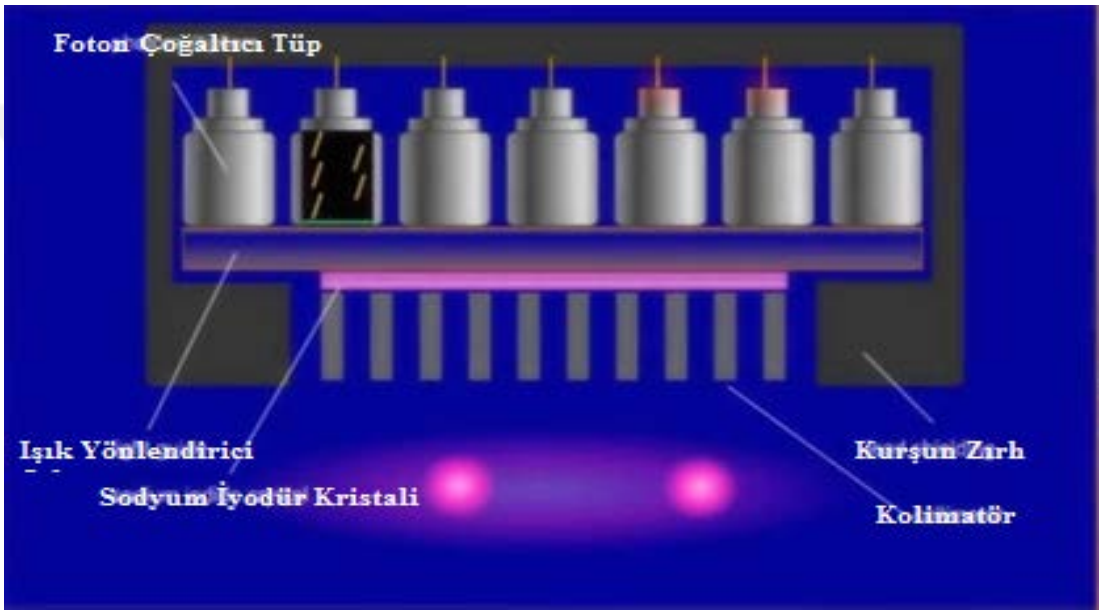
3.2. SPECT-CT

Hastaya tedavi amacıyla damar yolundan uygulanan radyofarmasötiğin vücut içerisindeki dağılımını dedekte etmek ve organlarda toplanan aktiviteleri hesaplayabilmek için kliniğimizde bulunan GE marka çift detektörlü Discovery NM/CT 670 model SPECT-CT cihazı kullanılmıştır.



Şekil 3.1: Kliniğimizde hasta görüntülemesinde kullandığımız GE marka çift detektörlü Discovery NM/CT 670 model SPECT-CT cihazı.

SPECT, vücut içerisindeki radyonüklid dağılımını detektörlerin hasta etrafında 360 derece dönerek veri toplamasıyla üç boyutlu tomografik görüntü oluşturma özelliğine sahip bir gama kameradır. Gama kameralar hastadan yayınlanan gama fotonlarının sintilasyon detektörüne çarpması sonucu oluşan sintilasyon fotonlarını çeşitli elektronik üniteler yardımıyla görüntüye çeviren özellikli cihazlardır. Gama kamera çalışma prensibi Şekil 3.2'degösterilmektedir.



Şekil 3.2: Gama kamera çalışma prensibi. Radyonüklidden yaınlanan gama ışınları kolimatörlerden geçerek NaI(Tl) kristaline çarparak sintilasyon oluşturur. Sintilasyın fotonları PMT aracılığı ile sinyallere dönüştürülür.

Bilgisayarlı Tomografi (CT),X-ışını kullanılarak vücudun üç boyutluyoğunluk görüntüsünü oluşturmaya yönelik dijital bir görüntüleme yöntemidir.X-ışın tüpü ve detektör hasta etrafında 360 derece dönerken vücuda dar bir hüzme şeklinde X-ışını gönderir. Gönderilen X-ışınının vücuda girmeden önceki ve vücuttan çıkıp detektörlere ulaştığı andaki miktarları arasındaki fark, vücudun radyasyonu zayıflatma oranını verir. Bu işlem çekim sırasında X-ışın tüpü ve detektörün 360 derece dönüş işlemi yaparken, hastanın cihaz içine hareketlendirilmesi sayesinde tüm vücudun üç boyutlu verisi elde edilebilmektedir. Bu veriler bilgisayar programı sayesinde birleştirilerek CT görüntüsü elde edilir. CT görüntüleme yöntemi tüm organların görüntülerinin yanı sıra doku yoğunluk oranlarını da görmemize olanak sunmaktadır. Tüm organlar için elde edilen

veriler Haunsfield skalası olarak adlandırılan bir cetvel yardımıyla siyah ve beyaz tonlardan oluşan görüntüye dönüştürmektedir [26, 27].

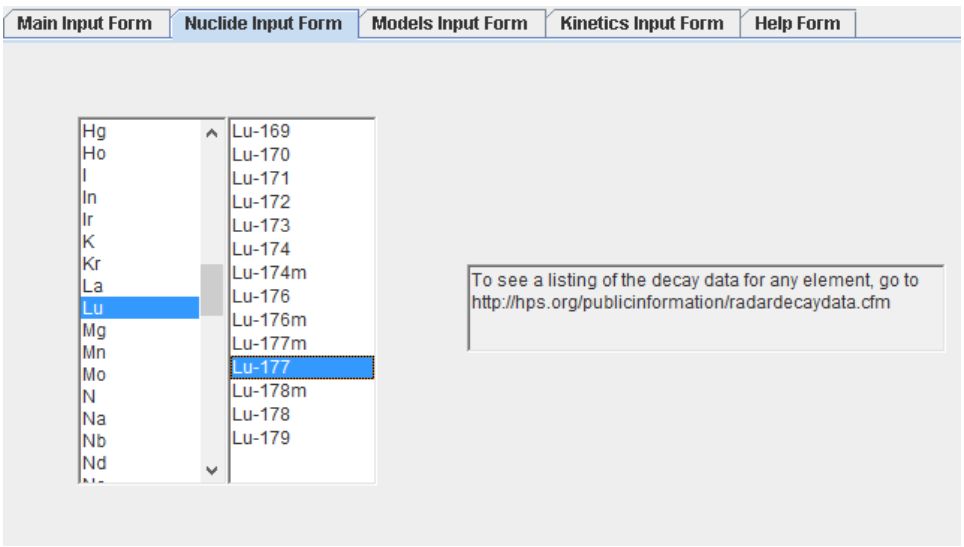
SPECT-CT, SPECT ve CT kameralarının birleştirilmesi ile görüntü oluşturmaya yarayan hibrit bir sistemdir. SPECT-CT, gama kamera görüntülerinin anatomik korelasyonunun yapmamıza olanak sağlarken, organlardaki radyonüklidlerden çıkan fotonların dokular tarafından azalımlarını düzeltme (atenüasyon düzeltme) işlemini de CT cihazı tarafından elde edilenHaunsfield skalasını kullanarak otomatik olarak yapabilmektedir [27].

3.3. OLINDA/EXM 1.1 DOZİMETRİ PROGRAMI

OLINDA/EXM1.1 versiyonu iç ışınlamalarda organ ve tüm vücut dozlarını hesaplamak için yapılmış bilgisayar programıdır. 2003 yılında yazılan bu program Radiation Detecting And Ranging (RADAR) verilerini baz alarak ve organ dozu hesaplamalarında kullanılan

$$D = \frac{k\,\tilde{A}\,\sum_i n_i E_i \phi_i}{m} \qquad (3.1)$$

MIRD formülünü kullanmaktadır. OLINDA/EXM 1.1 versiyonunda 97 farklı elementin 715farklı izotopuyla iç ışınlama hesabı yapılabilmektedir.



Şekil 3.3: OLINDA/EXM 1.1 programının radyonüklid seçim ekranı.

MIRD tarafından oluşturulan fantomların tamamını programa eklenmiş olan OLINDA/EXM 1.1 programında farklı hesaplamalar yapabilmek için oluşturulmuş birçok hesaplama modeli bulunmaktadır. Bunlar Prostat Gland, Peritoneal Cavity, Spheres, Head Model, Kidney Model, Woiding Bladder Model, ICRP GI Model, Fractions and Half-Times ve Fit Data to Model'dir. İstenilen veriler programa girildiğinde hedef organ dozlarını hesaplayıp sonuç kısmında vermektedir [10].

3.4. KUYU TİPİ GAMA SAYICI

Hastalardan alınan idrarlardaki aktivite miktarını tespit etmek için kuyu tipi gama sayıcı kullanılmıştır. Kuyu tipi gama sayıcıları radyonüklidlerin yayınladıkları fotonların NaI(Tl) kristalinde sintilasyonu sonucu sayım veren detektörlerdir. Genellikle 19mm çapında ve 49 mm derinliğinde kuyuya sahip olan kuyu tipi sayıcılar kliniklerde yapılan işlemlerde hassas ölçümler için kullanılmaktadır. Kliniğimizde ölçümler için kullanılan Biodex marka, Atomlab 930 model kuyu tipiçok kanallı analiziatör 2"x 2" NaI(Tl) kristali kullanılmaktadır.



Şekil 3.4:Ölçümlerde kullanılan Biodex marka Atomlab 930 model kuyu tipi gama sayıcı.

3.5.DATA TOPLAMA

NET tanısı konulmuş ve kliniğimize PRRT için yönlendirilmiş hastalar ^{68}Ga PET-BT sonucuna göre tedavi uygunluğuna karar verilir. İlk tedavi dozu hastanın uygunluğuna göre amprik yöntemle, klinik tecrübeye dayanılarak kararlaştırılır. Servise yatırılan hastaya tedaviden 3 saat önce böbrek koruması için Aminoasit infüzyonu başlandı. Hasaya aminoasit infüzyonu başladıktan 3 saat sonra ^{177}Lu -DOTATATE infüzyonu 30 dakikada gidecek şekilde damar içine uygulandı. Aminoasit infüzyonu, ^{177}Lu -DOTATATE infüzyonu bittikten sonra 30 dakika daha devam etti. Kemik iliği dozimetri hesaplamaları için hastaya uygulanan ^{177}Lu -DOTATATE bittikten sonraki 5., 10., 20., 40., 60., 90., 120. ve 180. dakikalarla, 20., 24., 48. ve 96. saatler 1 cc kan örnekleri alındı. Kemik iliği dozimetri hesaplamaları için alınan kanlar hatalı ölçümlere sebebiyet vermemek için ^{177}Lu -DOTATATE infüzyonunun uygulandığı koldan alınmamıştır. Alınan kanlar Biodex marka Atomlab 930 Model kuyu tipi gama sayıcıda 1 dakika sayıldıktan sonra arka plan sayımları çıkartılarak net sayımlar elde edildi. Sayımlardaki standardı sağlamak için, ölçümler tek tip tüplere konularak yapılmıştır. Alınan kan ölçümleri kullanılarak kandaki toplam aktiviteler (A_{kan}) hesaplandı.

Hastaların mesanesindeki aktivitenin de dozimetri hesaplamasına etkisini katmak için ^{177}Lu -DOTATATE infüzyonu bittikten sonra hastaların idrarlarını 6 saatlik periyotlarla 4 defa (toplam 24 saat) biriktirmelerini sağladık. Her periyot sonrası idrarların hacimlerini ölçtük ve içinden 1 cc örnek alarak kuyu tipi gama sayıcıda 1 dakika sayıldıktan sonra arka plan sayımları çıkartılarak net sayımlar elde edildi. Sayımlardaki standardı sağlamak için, ölçümler tek tip tüplere konularak yapılmıştır.

^{177}Lu -DOTATATE infüzyonu biten hastanın organlarındaki aktivite dağılımlarını hesaplamak için 4., 24., 48. ve 96. saatler GE marka Discovery NM/CT 670 model gama kamera ile tüm vücut ve batın bölgesinden SPECT-CT görüntüleri alındı. Hasta görüntülemesi ^{177}Lu'un % 6,4 bolluğa sahip 112,9 keV ve % 11 bolluğa sahip 208,4 keV γ ışınları ±%10 pencere aralığında alındı. Görüntülemede Orta Enerji Genel Amaçlı(Medium Energy General Purpose) MEGP kolimatör kullanıldı. Görüntülemelerde standart oluşturmak için tüm vücut görüntülemeler 15 cm/dk hızında ve hasta mesanesi boşaltıldıktan sonra yapıldı. SPECT-CT görüntülemeler ise128x128 matrixte, 6 derecelik açılarla, her açıda 20 sn ile 360 derecede görüntüler alındı.

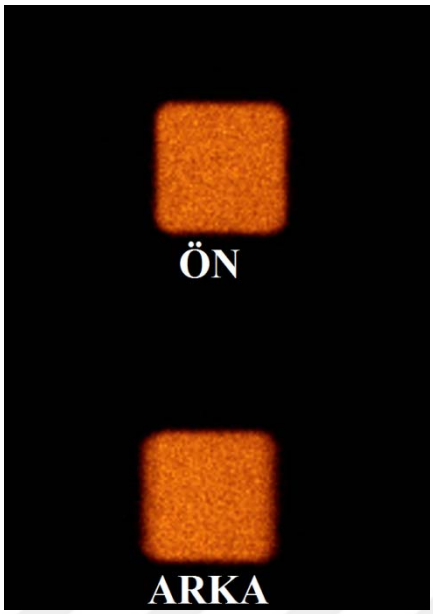
3.6.SAYIM AKTİVİTE DÖNÜŞÜM FAKTÖRÜ ÖLÇÜMLERİ

Hastalardan gama kamera ile alınan görüntülerdeki sayımların, idrar ve kan örneklerinden kuyu tipi gama sayıcılarda alınan sayımların aktivite karşılığını hesaplamak için standart aktivite kaynakları oluşturuldu.

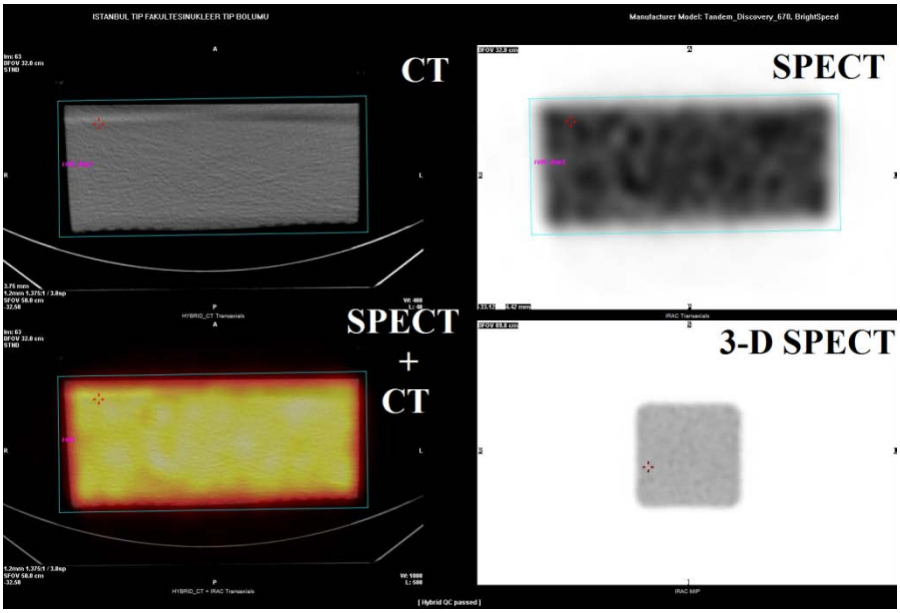
Gama kamera sayım-aktivite dönüşümlerini yapacağımız standart bir dönüşüm faktörü oluşturmak için, enjektöre çekilen ^{177}Lu'yi doz kalibratöründe ölçüldü. Daha sonra bu aktivite, plastik bir kap içine konulan suyun içine boşaltıldı. Enjektörde kalan aktivitenin yapılan hesaplara katılmaması için boş enjektörün tekrar ölçümünü yaptıktan sonra dolu enjektör ölçümünden boş enjektör ölçümünü çıkartılarak su içerisine katılan net aktivite hesaplandı. Net aktivitesi bilinen su dolu plastiğiGE marka Discovery NM/CT 670 model gama kamera ile taramaları yapıldı. Taramalar, hasta taramaları için oluşturduğumuz tüm vücut protokolünde ve SPECT-CT protokolünde yapıldı. Tüm vücut tarama görüntülerinde ön ve arka görüntülerde ilgi alanları (Rregion Of Interest) (ROI) çizilerek elde edilen sayım istatistiklerinin geometrik ortalamaları hesaplandı. Geometrik ortalamayı sayım yaptığımız net aktiviteye bölünerek birim aktivitedeki (mCi) sayım sayısı hesaplandı.

SPECT-CT tarama görüntülemelerde elde edilen 3 boyutlu görüntülerdeki sayım istatistiğini elde etmek için CT azalım düzeltmesi yapılan verilerin axial kesitlerde ROI'leri çizildi. Tüm kesitlerdeki sayımlar toplandı, toplanan sayımlar net aktiviteye bölünerek birim aktivite başına (mCi) sayımlar oluşturuldu.

Bu işlemler 3,5 mCi, 8,5 mCi, 8,22mCi, 20,1 mCi ve 30,3 mCi aktiviteler ile farklı hacimde su miktarları ile tekrarlandı. Tüm ölçümler için birim aktivite başına düşen sayımlar SPECT-CT ve tüm vücut görüntülemesi için hesaplandı. Hesaplamalardan elde edilen sonuçların ortalamaları sayım-aktivite dönüşüm faktörü olarak kullanıldı. Hesaplamalar için alınan görüntülerden bir tanesi aşağıda şekilde verilmiştir.



Şekil 3.5: Gama kamera sayım-aktivite dönüşüm faktörü için hazırlanan sayım düzeneğinden tüm vücut protokolüyle alınan görüntüler.



Şekil 3.6: Gama kamera sayım-aktivite dönüşüm faktörü için hazırlanan sayım düzeneğinden SPECT_CT protokolüyle alınan görüntüler.

Tablo 3.1: SPECT-CT görüntüleme sayım-aktivite dönüşüm faktörü için farklı hacim ve farklı aktivitelerle yapılan ölçümler.

Kullanılan Aktivite mCi	Sıvı Hacmi ml	Toplam Sayım	1 mCi Başına Sayım (cpm)
3,5	10	1,559,775	445560
8,22	20	3,874,776	471384
8,5	500	4,496,738	529028
20,5	1000	9,651,296	480164
30,3	1000	14,502,489	478630
1 mCi Başına Ortalama Sayım			480971

Tablo 3.2: Tüm vücut görüntüleme sayım-aktivite dönüşüm faktörü için farklı hacim ve farklı aktivitelerle yapılan ölçümler.

Kullanılan Aktivite mCi	Sıvı Hacmi ml	Toplam Sayım	1 mCi Başına Sayım (cpm)
3,5	10	218799	62514
8,22	20	522068	63512
8,5	500	513799	60447
20,5	1000	1276772	63521
30,3	1000	1822393	60145
1 mCi Başına Ortalama Sayım			62027

Kuyu tipi gama sayıcı sayım-aktivite dönüşümlerini yapacağımız standart oluşturmak için, enjektöre çektiğimiz ^{177}Lu'yi doz kalibratöründe ölçerek yaklaşık 1 mCi'ye ayarladık. Daha sonra bu aktiviteyi plastik bir kap içine koyduğumuz 2 litre suyun içine koyduk. Boş enjektörün tekrar ölçümünü yaptıktan sonra dolu enjektör ölçümünden boş enjektör ölçümünü çıkartarak su içerisine kattığımız net aktiviteyi hesapladık. Su içindeki aktivitenin homojen olarak dağılımını sağladıktan sonra 1 cc ve 2 cc örnek alarak kuyu tipi gama sayıcıda 1'er dakika sayıldıktan sonra arka plan sayımları çıkartılarak net sayımlar elde edildi.Bu işlemi istatistik hataları minimuma indirmek için

ölçümler tek tip tüplere konularak yapıldı ve 5 defa tekrarlandı. Sayımlar count per minute (cpm) olarak kaydedildi.

Tablo 3.3: 2 litre su içine 1 mCi aktivite için yapılan ölçümlerden hesaplanan değerler.

Sayım	Miktar (cpm) 1 cc	Miktar (cpm) 2 cc
1. Sayım	66512	131648
2. Sayım	66000	130544
3. Sayım	65844	130576
4. Sayım	66224	130640
5. Sayım	65744	129536
Ortalama	**66064**	**130588**
1 mCi Başına Sayım	132,128,000	130,588,000

Aynı işlemi 4 litre su içine 3 mCi ^{177}Lu katılarak tekrarlandı. Ölçtüğümüz aktivitelerden elde ettiğimiz sayımlar yardımıyla birim aktivite başına sayımları hesapladık.

Tablo 3.4: 4 litre su içine 3 mCi aktivite için yapılan ölçümlerden hesaplanan değerler.

Sayım	Miktar (cpm) 1 cc	Miktar (cpm) 2 cc
1. Sayım	93654	181632
2. Sayım	92684	186880
3. Sayım	95123	186976
4. Sayım	94521	182976
5. Sayım	93888	179584
Ortalama	**183609**	**183609**
1 mCi Başına Sayım	125,289,066	122,406,000

Bu ölçülen 4 farklı değerin ortalaması hesaplanarak referans olarak hesaplamalarda kullanıldı. Kan ve idrar için sayım-aktivite dönüşüm faktörü 127,602,766 mCi/cpm olarak kabul edildi.

3.7.GAMA KAMERA GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN ORGANLARDAKİ AKTİVİTELERİN TESPİTİ

Tüm vücut ve SPECT-CT çekimi yapılan hastaların SPECT-CT görüntülerinde zayıflatma düzeltmesinin düzgün yapılması için SPECT ve CT görüntülerinin bire bir çakıştığından emin olmak için gözle kontrolü yapıldı. Görüntülerin çakışmasında sorun varsa düzeltme işlemi uygulandı ve zayıflatma düzeltmesi yapıldı. Zayıflatma düzeltmesi yapılan görüntülerde SPECT ve CT verilerinin çakıştırıldığı axial görüntülerde aktivite tutulumu olan organların ve tüm vücudun ROI'ler çizildi. Bu işlem SPECT ve CT axial görüntülerin tüm kesitleri için tekrarlandı. Tüm çizilen ROI'ler SPECT axial görüntüsü üzerine aktarıldı. İlgili organ için çizilen ROI içinde kalan sayımlar toplandı ve toplam sayım sayım-aktivite dönüşüm faktörüne bölünerek ilgili organdaki aktivite hesaplandı. Bu işlem aktivite tutan tüm organlar ve tüm vücut için yapılarak her organ için aktivite hesaplandı. Arka plan aktivitesini hesaplamak için tüm vücut aktivitesinden organ aktiviteleri çıkarılarak hesaplama yapıldı. SPECT-CT görüntülerinin dışında kalan alanlardaki aktivite ise tüm vücut görüntüleri üzerinden hesaplandı. SPECT-CT görüntülerinin dışında kalan alanların ön ve arka görüntülerinde ROI'ler çizildi ve geometrik ortalamaları alındı. Alınan sayımlar tüm vücut çekimleri için oluşturulmuş sayım-aktivitedönüşüm faktörüne bölünerek çizilen ROI'lerdeki aktiviteler hesaplandı. Zayıflatma düzeltmesi yapıldıktan sonra arka plan aktivitesine eklendi. Bu işlemler hastanın ^{177}Lu infüzyonundan sonra yapılan tüm görüntülemeleri için tekrarlandı.

3.8.İDRARDAKİ AKTİVİTENİN ÖLÇÜLMESİ

^{177}Lu DOTATATE infüzyonu biten hastaların 6 saatte biriktirdiği idrarların hacimleri bir dereceli beher yardımıyla ölçüldü. İçinden alınan 1 cc idrar örneği sıvı ölçümlerinde kullandığımız standart tüp içine konularak kuyu tipi gama sayıcı ile 1 dakikasayıldıktan sonra arka plan sayımları çıkartılarak net sayımlar elde edildi. Elde ettiğimiz sayım ile idrar miktarını çarparak idrarın tamamındaki sayım hesaplandı. Toplam idrarda hesaplanan sayımı sıvı sayımları için hazırladığımız sayım-aktivite dönüşüm faktörüne bölerek idrardaki toplam aktivite hesaplandı. 6 saatlik idrar toplama işlemini 4 kez tekrarlayarak ^{177}Lu DOTATATE infüzyonundan sonra 24 saat boyunca idrar aktivitelerini hesaplamış olduk. Hesaplamayı aşağıdaki formülle yapıldı

$$\text{İ}drardaki\ Toplam\ Aktivite = \frac{\text{İ}drardan\ \ alınan\ örneğin\ sayımı \times \text{İ}drarın\ Hacmi\ \ (ml)}{\text{sayım} - \text{aktivite}\ \ \text{dönüşüm faktörü}} \qquad (3.2)$$

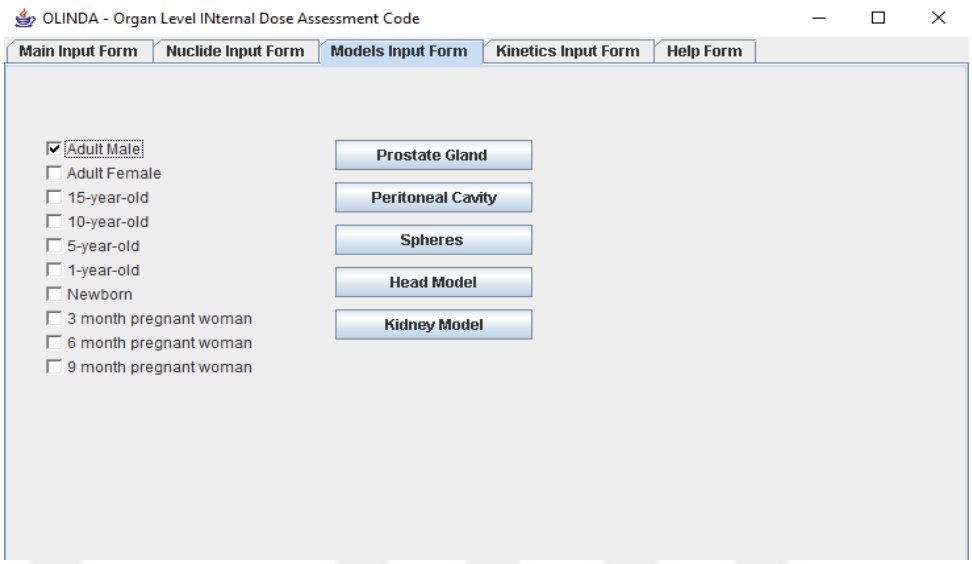
3.9. KANDAKİ AKTİVİTENİN ÖLÇÜLMESİ

^{177}Lu DOTATATE infüzyonu biten hastalardan,infüzyon bittikten sonraki 5., 10., 20., 40., 60., 90., 120. ve 180. dakikalarla, 20., 24., 48. ve 96. saatler alınan 1 cc kan örnekleri sıvı ölçümlerinde kullandığımız standart tüp içine konularak kuyu tipi gama sayıcı ile 1 dakikasayıldı. daha sonra arka plan sayımları çıkartılarak net sayımlar elde edildi. Bu sayımlardan elde edilen değerler, kan ve idrar ölçümleri için oluşturulan sayım-aktivite dönüşüm faktörü ile çarpılarak kandaki aktivite hesaplandı.

3.10. ORGAN DOZLARININ OLINDA/EXM 1.1 PROGRAMI İLE HESAPLANMASI

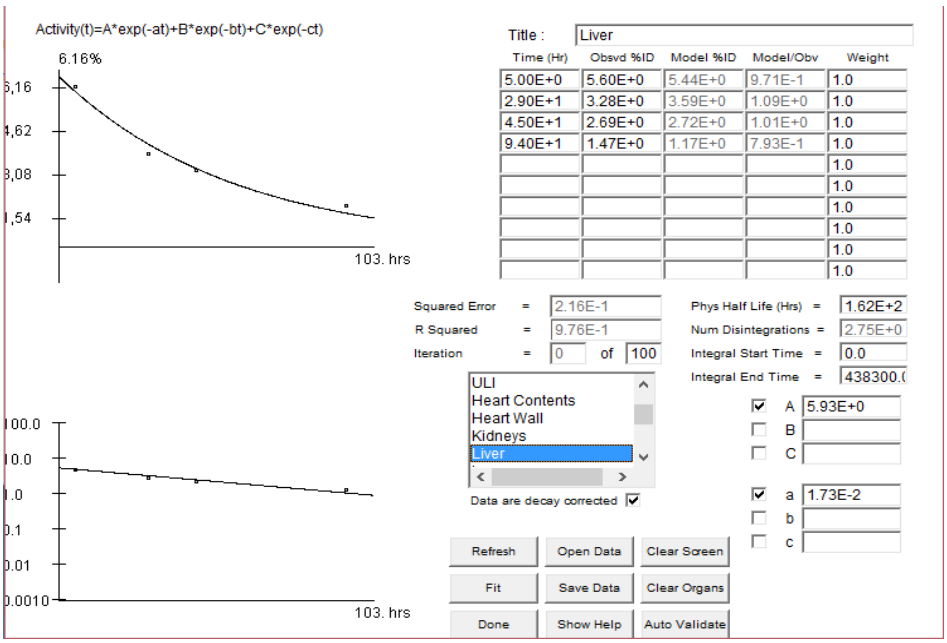
OLINDA/EXM 1.1 programı, MIRD hesaplama yöntemini kullanarakorgan dozu hesaplamaları yapan bir programdır. Program genel bilgiler kısmında anlatıldığı gibi hastalara yapılan radyonüklid uygulamasından sonra uygulanan radyonüklidin yarı ömrüne uygun zamanlarda alınan ardışık verilerin programda ilgili yerlere girilmesiyle organlardaki toplam doz hesaplamalarını yapar.

İlk olarak hastaya uygulanan element ve elementin izotopu seçildi. Daha sonra standart fantomlar içinden hasta için uygun olan fantom seçildi.



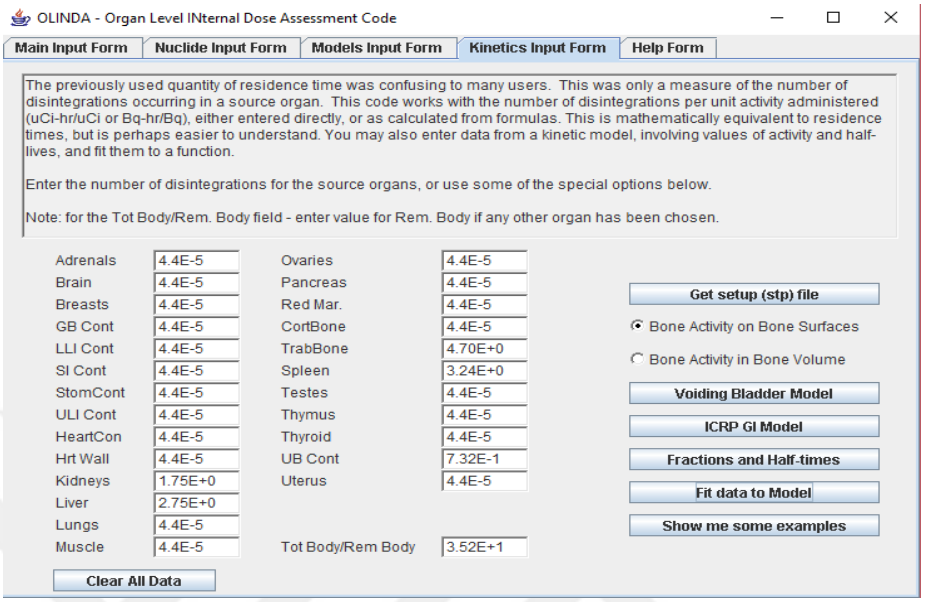
Şekil 3.7: OLINDA/EXM 1.1 fantom seçme ekranı.

Daha sonra ardışık ölçümlerin alındığı saatler veri ekranına girildi. Taramaların yapıldığı saatlerde hastalardan elde edilen organ aktiviteleri Fit Data-to-Model seçeneğinde hastaya uygulanan toplam aktivitenin yüzde değeri olarak girildi.



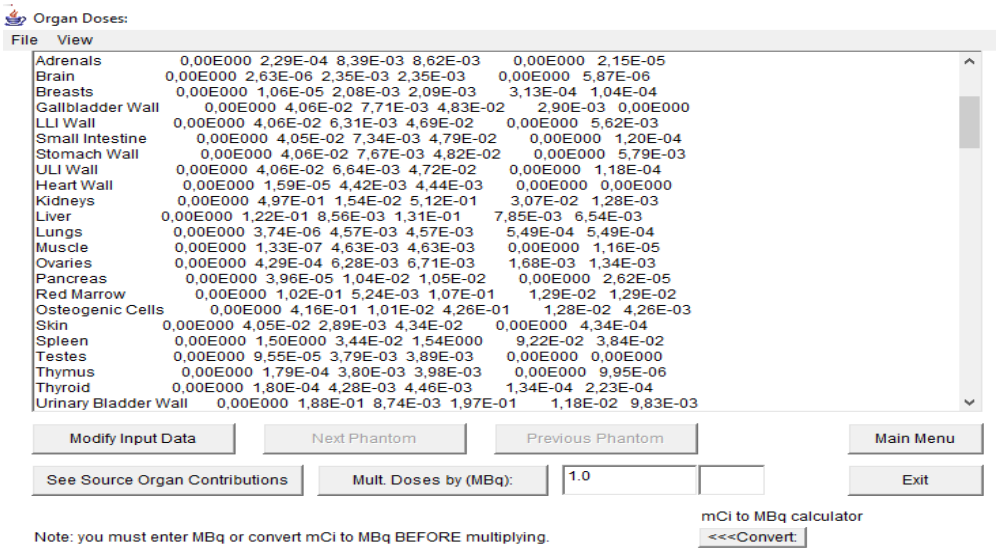
Şekil 3.8:OLINDA/EXM 1.1 veri giriş ekranı.

Girilen değerlere fit işlemi yapılarak sonsuza integre edildi. Daha sonra her organ için değerler girilerek ana hesaplama ekranına gönderildi.



Şekil 3.9: OLINDA/EXM 1.1 organlardaki sayım etkinliğini gösteren ekran.

Buradan da organ dozlarının hesaplandığı ekrandan her organ için dozlar ayrı ayrı elde edildi. Bu işlem her tedavi için ardışık çekimlerden elde edilen veriler programa girilerek her tedavi için tüm organların dozları hesaplanarak bulgular kısmında tablolar halinde verilmiştir.



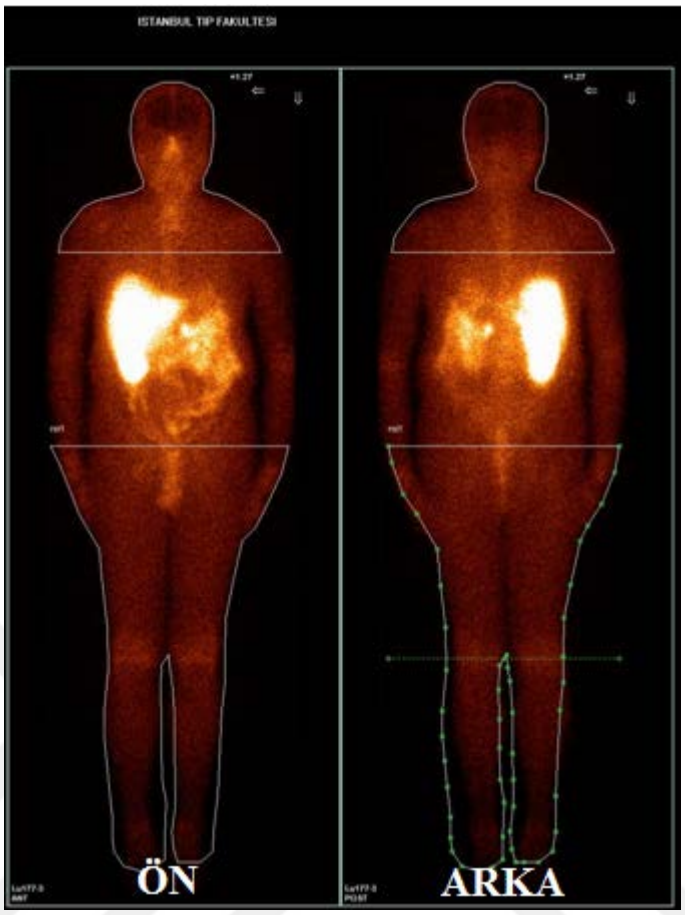
Şekil 3.10: Organ aktivitelerinin hesaplanıp tablo olarak verildiği ekran.

4. BULGULAR

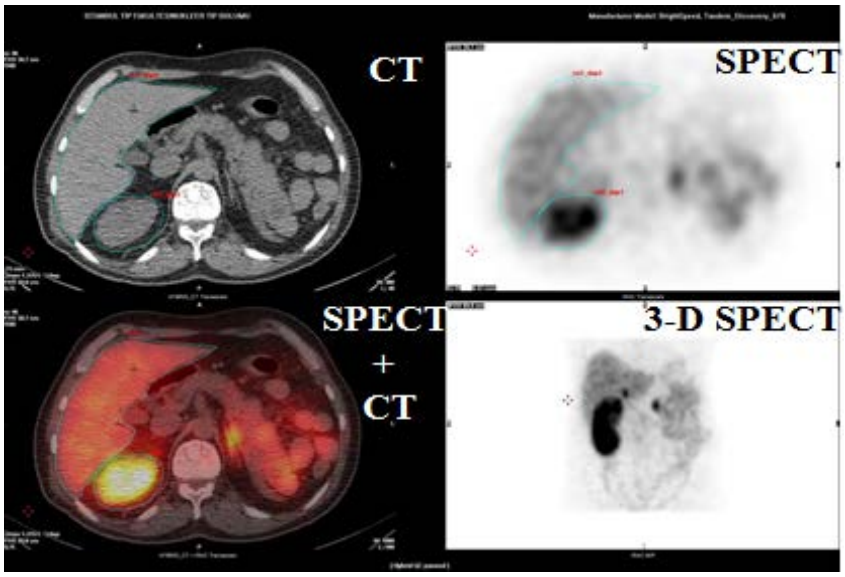
Bu çalışmaya NET tanısı konulmuş, ^{68}Ga DOTATATE-PET çekilmiş ve 177Lu DOTATATE tedavi kararı verilmiş 5 erkek, 5 kadın olmak üzere 10 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda 1. hastaya 2 tedavi, 2. hastaya 2 tedavi, 3. hastaya 2 tedavi, 4 hastaya 2 tedavi, 5. hastaya 1 tedavi,6. hastaya 3 tedavi, 7. hastaya 2 tedavi, 8. hastaya 1 tedavi, 9. hastaya 1 tedavi,10. hastaya 3 tedavi verildi ve bu 20 tedavi bu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 50,2 ± 18. Çalışmaya katılan hastalara 140 mCi - 200mCi aralığında tedavi uygulandı. İlk tedavi dozları hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, kan değerleri ve tümör yapısına bakılarak ampirik yöntemle belirlendi.

Tedavi gören hastaların 4., 24., 48. ve 96. saatlerde gama kamera ile standart çekim protokolünde SPECT-CT ve aynı zamanlarda tüm vücut görüntüleri alındı Hastaların SPECT-CT görüntülerinden organ aktivitelerinin hesaplanması için axial kesitten her organ için ROI çizildi ve organ aktiviteleri hesaplandı. Vücudun geri kalan aktivitesinin hesaplanması için ise SPECT-CT görüntülerinde tüm alan çizildi ve organ aktiviteleri çıkarılarak hesaplama yapıldı. SPECT-CT dışında kalan alanlarda ise tüm vücut ön ve arka görüntülerden ilgi alanları çizildi, ön ve arka görüntülerden elde edilen değerlerin geometrik ortalamaları hesaplandıktan sonra zayıflatma düzeltmesi yapılarak geri kalan aktivite hesaplanmıştır.

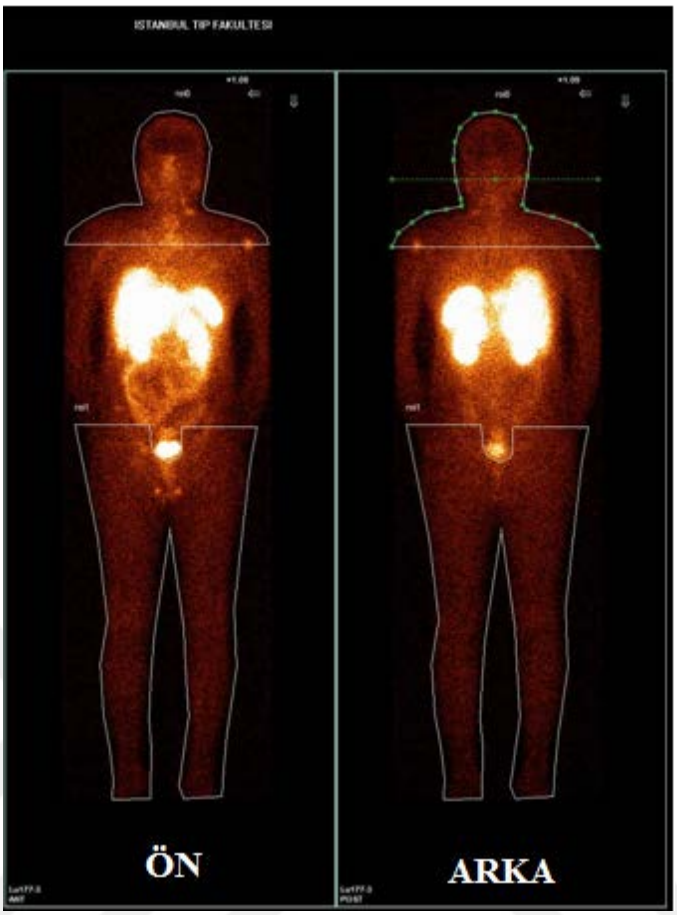
Burada 10 hastaya uygulanan ilk tedavilerin 24. saat SPECT-CT görüntülerinde axial kesitte kaynak organ, tüm batının ROI'leri çizilmiş görüntüleri ve tüm vücut taramalarında SPECT-CT görüntü alanı dışında kalan bölgenin ROI'si çizilmiş ön, arka görüntüleri verildi.



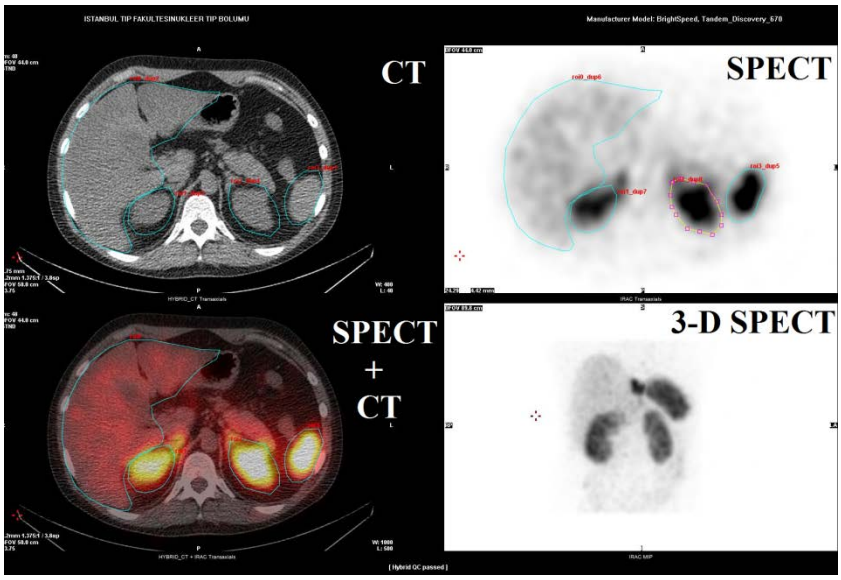
Şekil 4.1: 1. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri.



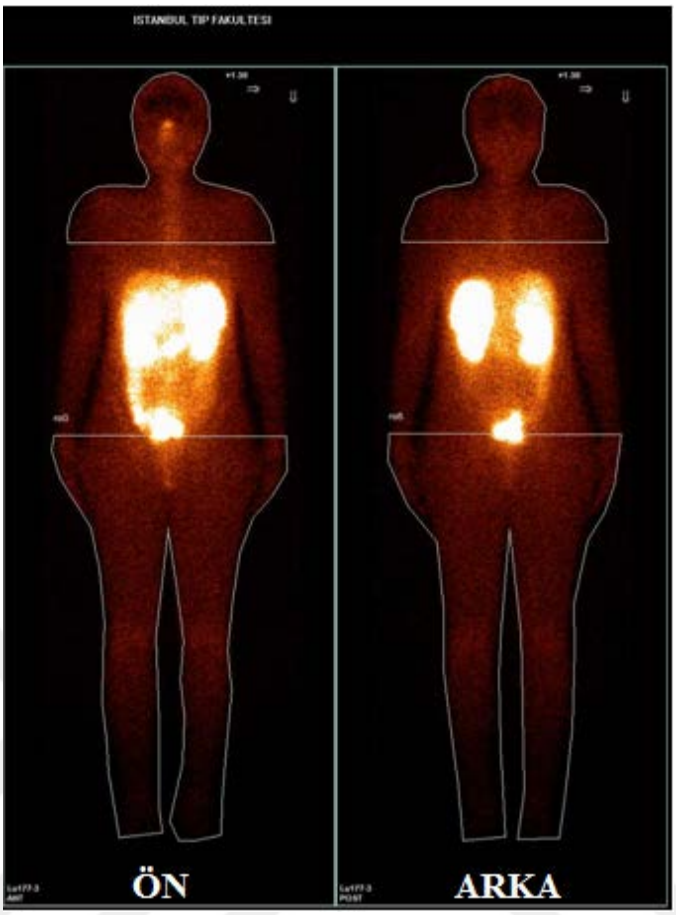
Şekil 4.2: 1. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri.



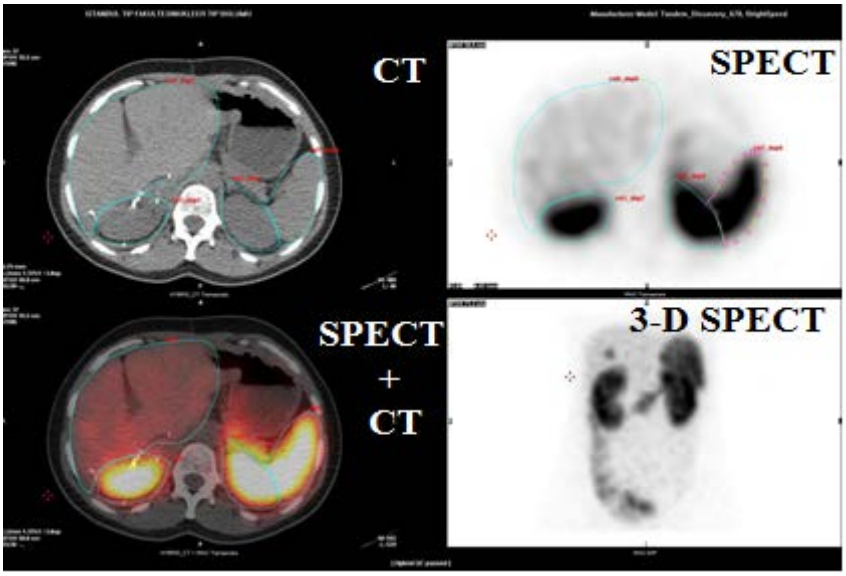
Şekil 4.3: 2. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri.



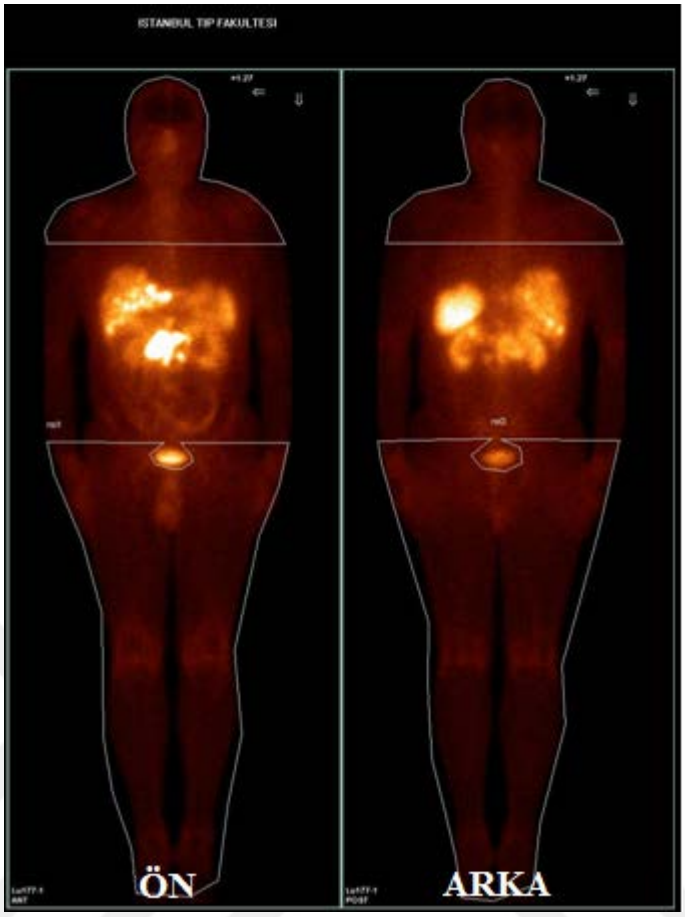
Şekil 4.4:2. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri.



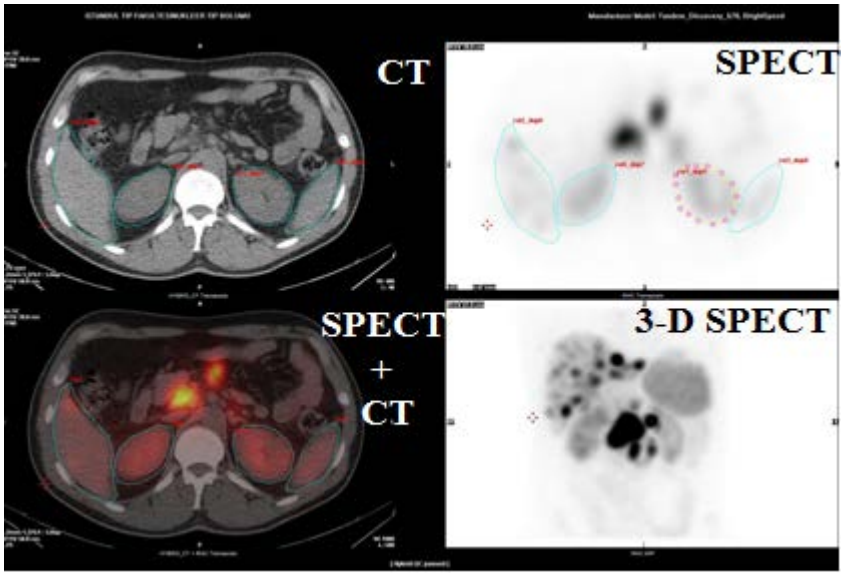
Şekil 4.5: 3. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri.



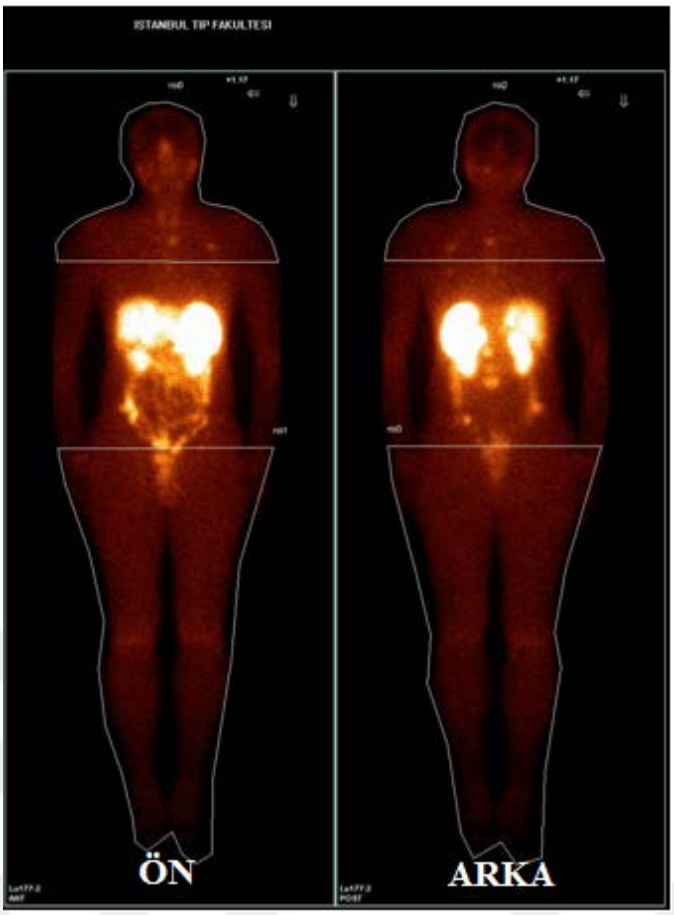
Şekil 4.6: 3. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri.



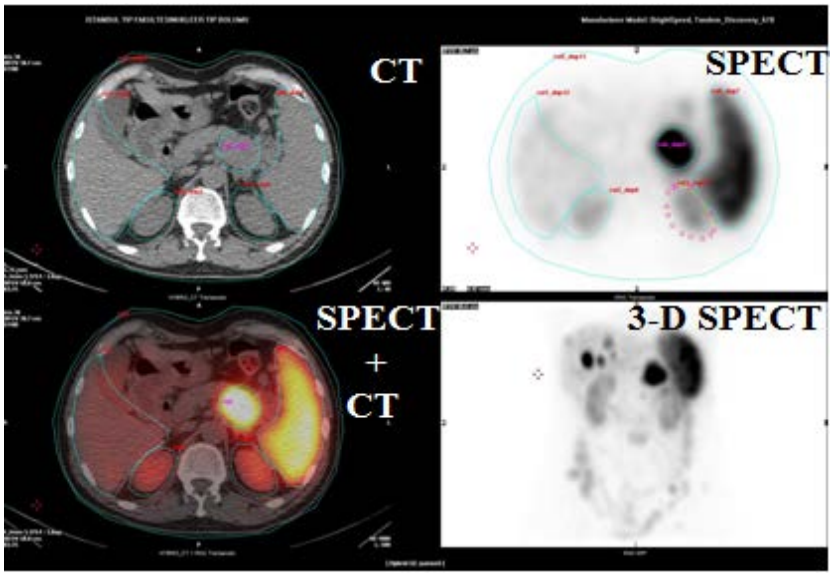
Şekil 4.7: 4. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri.



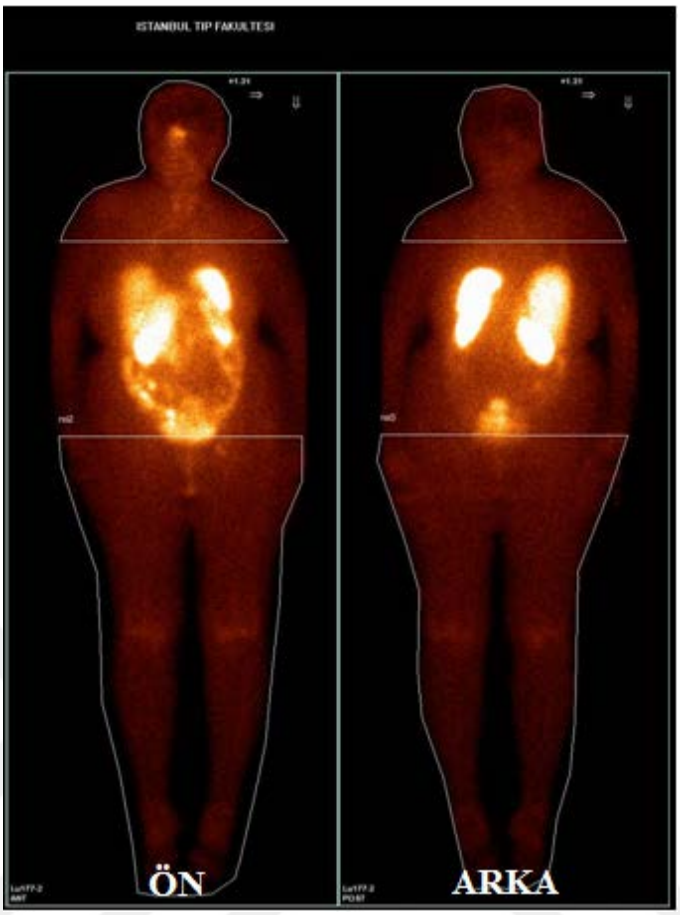
Şekil 4.8: 4. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri.



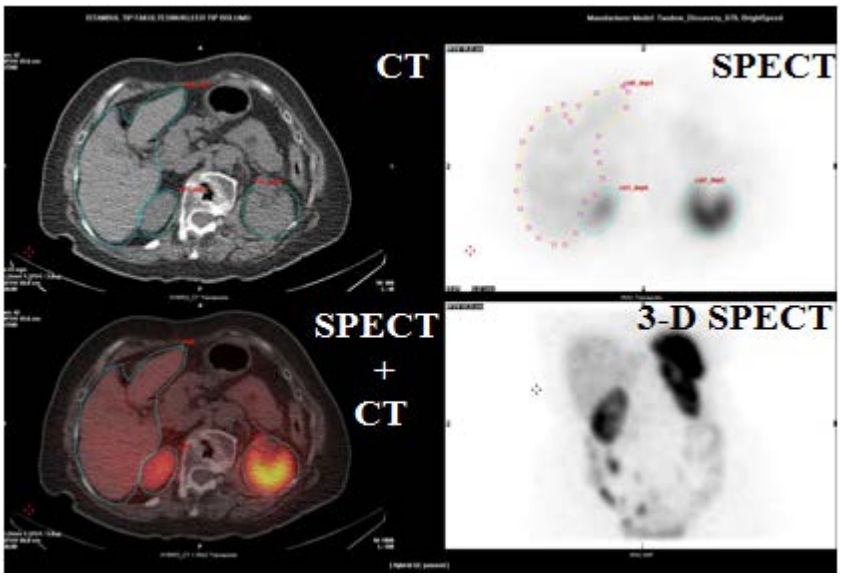
Şekil 4.9: 5. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri.



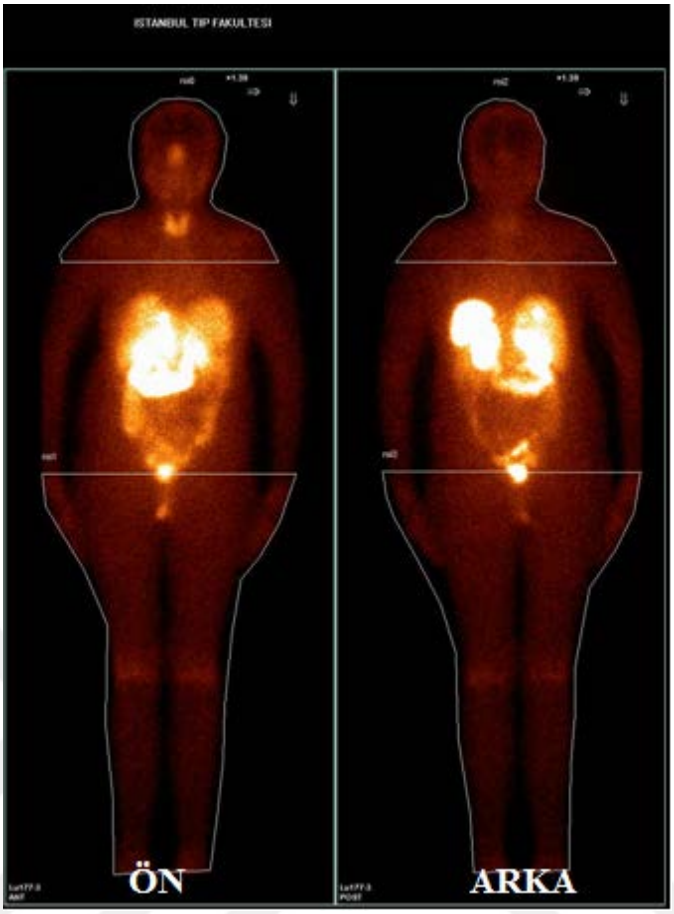
Şekil 4.10: 5. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri.



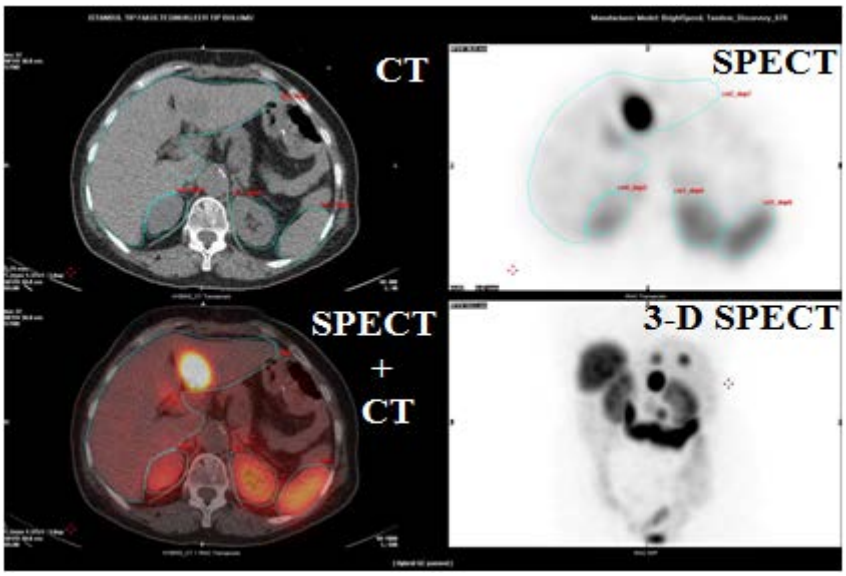
Şekil 4.11: 6. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri.



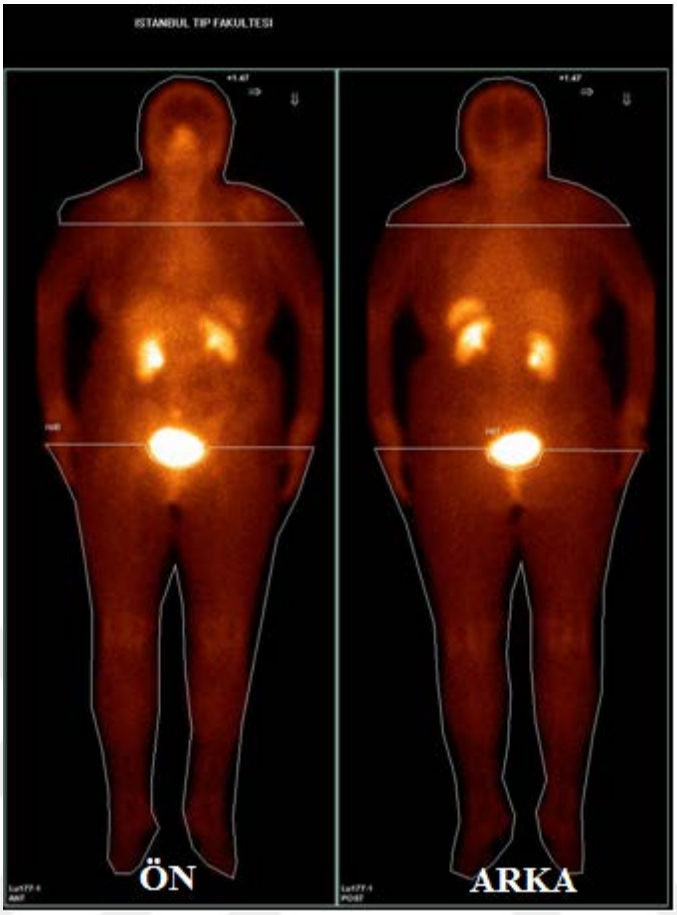
Şekil 4.12: 6. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri.



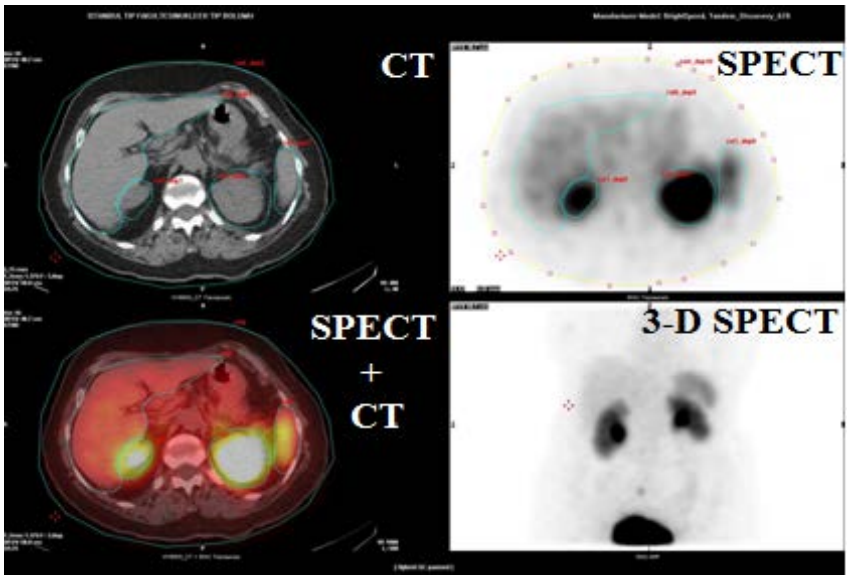
Şekil 4.13: 7. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri.



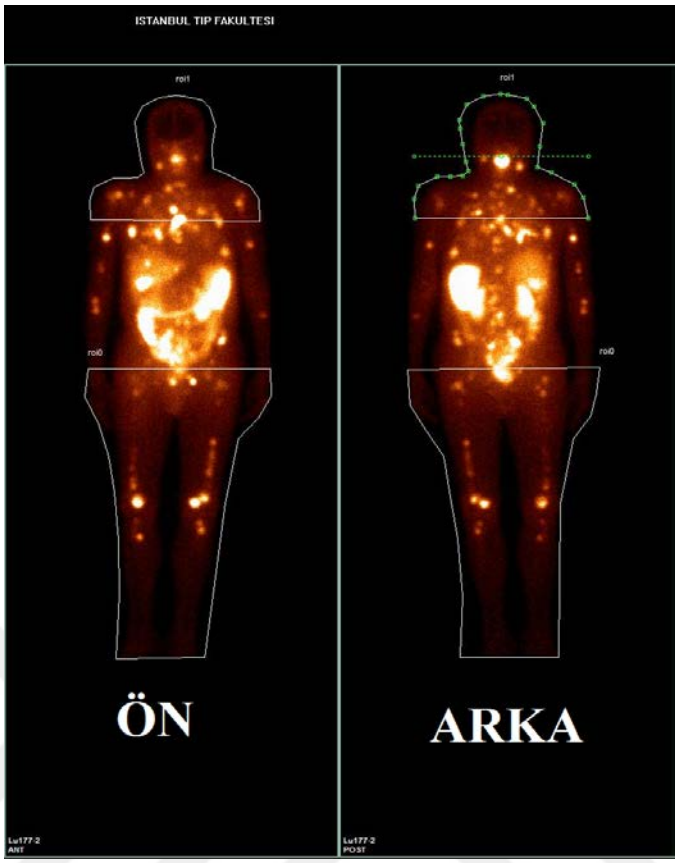
Şekil 4.14: 7. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri.



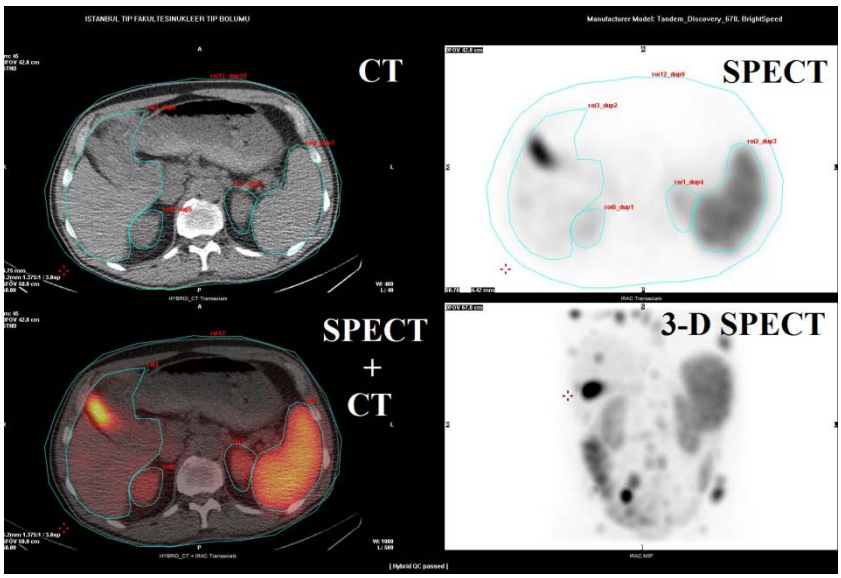
Şekil 4.15: 8. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri.



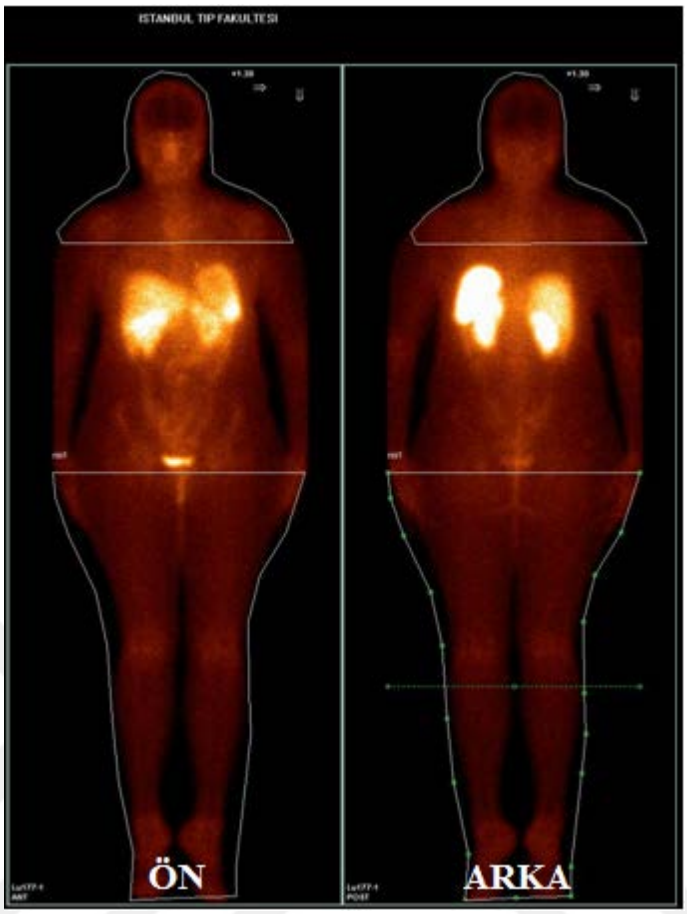
Şekil 4.16: 8. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri.



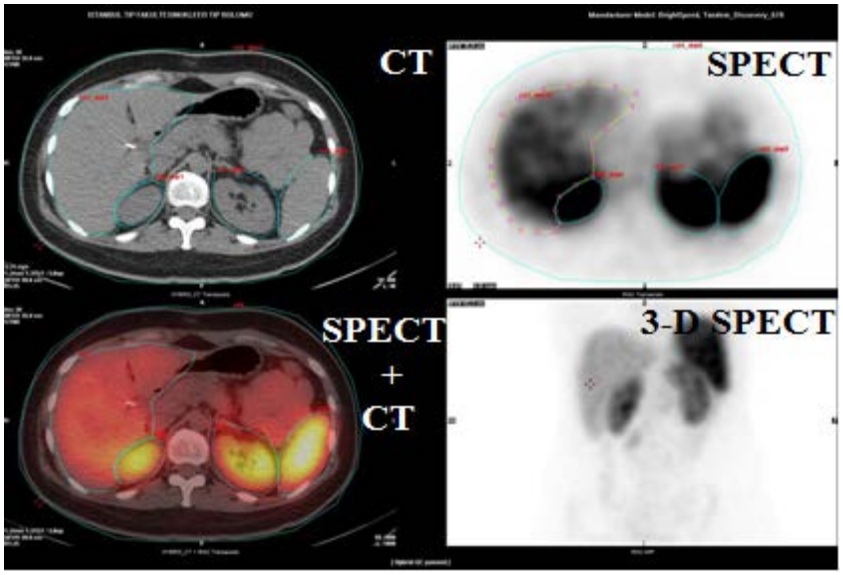
Şekil 4.17: 9. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri.



Şekil 4.18: 9. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri.



Şekil 4.19: 10. Hastanın ROI'leri çizilmiş ön ve arka tüm vücut görüntüleri.



Şekil 4.20: 10. Hastanın CT, SPECT, SPECT-CT ve 3-D SPECT (3boyutlu görüntü) görüntüleri.

Hastaların vücut taramalarından hesaplanan organ aktiviteleri her tarama için hesaplanarak tablo haline getirildi.

Tablo 4.1:1. Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

1. Hastanın 1. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	16,02	7,28	-	-	-	64,69
24.Saat	10,21	5,65	-	-	-	49,84
48.Saat	7,99	4,56	-	-	-	26,63
96.Saat	5,16	2,40	-	-	-	17,88

Tablo 4.2:1. Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

1. Hastanın 2. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	13,83	5,72	-	-	-	78,75
24.Saat	8,08	4,25	-	-	-	34,16
48.Saat	5,71	3,21	-	-	-	21,37
96.Saat	4,49	2,26	-	-	-	14,4

Tablo 4.3:2.Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

2. Hastanın 1. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	9,77	2,91	3,17	3,17	-	40,31
24.Saat	4,57	1,89	2,01	2,01	-	17,45
48.Saat	4,21	1,42	1,54	1,64	-	12,56
96.Saat	2,58	0,69	0,78	1,07	-	7,54

Tablo 4.4:2.Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

2. Hastanın 2. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	8,23	2,62	2,86	3,26	-	38,07
24.Saat	5,67	1,77	2,15	2,49	-	22,46
48.Saat	5,06	1,48	1,43	2,18	-	10,93
96.Saat	3,24	0,65	0,715	1,50	-	6,86

Tablo 4.5:3. Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

3. Hastanın 1. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	10,20	4,40	4,20	7,01	-	47,60
24.Saat	7,60	3,39	3,10	5,00	-	28,17
48.Saat	5,81	2,40	2,23	3,06	-	18,77
96.Saat	4,87	1,76	1,83	2,65	-	14,18

Tablo 4.6:3. Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

3. Hastanın 2. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	7,65	4,21	4,26	4,47	-	52,65
24.Saat	5,41	2,91	3,32	4,12	-	20,29
48.Saat	4,11	2,12	2,29	2,95	-	16,94
96.Saat	2,31	1,21	1,27	1,74	-	9,75

Tablo 4.7:4. Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

4. Hastanın 1. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	18,06	2,88	2,77	8,13	-	65,11
24.Saat	10,93	2,40	2,42	5,86	-	39,30
48.Saat	-	-	-	-	-	-
96.Saat	6,6	1,20	1,21	3,75	-	23,95

Tablo 4.8:4. Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

4. Hastanın 2. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	14,53	2,37	2,32	6,64	-	62,63
24.Saat	10,60	2,18	2,18	5,77	-	39,30
48.Saat	-	-	-	-	-	-
96.Saat	6,21	1,08	1,14	3,23	-	22,39

Tablo 4.9:5. Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

5. Hastanın 1. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	24,48	1,94	2,01	7,81	3,57	63,10
24.Saat	16,86	1,88	1,74	6,80	4,62	57,96
48.Saat	12,48	1,36	1,38	5,33	3,41	25,53
96.Saat	7,60	0,56	0,66	1,49	2,25	16,09

Tablo 4.10: 6. Hastanın1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

6. Hastanın 1. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	7,41	2,66	2,76	5,89	-	48,73
24.Saat	6,44	2,23	2,06	3,95	-	34,42
48.Saat	4,20	2,04	1,95	3,22	-	28,29
96.Saat	2,65	1,05	1,06	2,11	-	16,12

Tablo 4.11:6. Hastanın 2.Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

6. Hastanın 2. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	13,07	4,84	4,97	6,32	-	70,59
24.Saat	9,83	3,89	3,80	5,60	-	46,54
48.Saat	7,08	2,83	2,69	4,51	-	38,89
96.Saat	4,28	1,81	1,56	2,54	-	23,04

Tablo 4.12:6. Hastanın 3.Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

6. Hastanın 3. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	11,52	5,46	5,08	7,02	-	96,23
24.Saat	8,29	4,28	3,85	6,71	-	45,96
48.Saat	6,90	2,76	2,37	5,69	-	32,27
96.Saat	4,91	1,54	1,56	3,74	-	22,01

Tablo 4.13:7.Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

7. Hastanın 1. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	14,57	3,10	3,03	4,33	-	91,07
24.Saat	11,81	2,37	2,19	3,89	-	42,43
48.Saat	6,71	1,89	1,90	2,85	-	33,57
96.Saat	4,22	1,05	1,02	1,86	-	17,78

Tablo 4.14:7.Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

7. Hastanın 2. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	7,12	2,33	2,03	2,04	-	55,62
24.Saat	5,51	1,65	1,58	1,87	-	20,47
48.Saat	3,98	1,30	1,30	1,37	-	14,90
96.Saat	2,31	0,56	0,60	0,85	-	8,87

Tablo 4.15:8.Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

8. Hastanın 1. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	7,74	3,93	3,66	2,16	-	87,76
24.Saat	5,43	2,59	2,71	2,06	-	31,70
48.Saat	3,30	1,74	1,75	1,45	-	25,66
96.Saat	1,96	0,70	0,73	0,92	-	12,56

Tablo 4.16:8.Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

8. Hastanın 2. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	6,57	3,76	3,64	2,15	-	85,70
24.Saat	5,43	3,09	3,12	2,10	-	33,64
48.Saat	3,18	1,61	1,76	1,45	-	22,78
96.Saat	1,76	0,72	0,87	0,86	-	10,86

Tablo 4.17:9.Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

9. Hastanın 1. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	7,84	1,63	1,68	7,62	9,32	54,76
24.Saat	4,59	1,47	1,38	4,93	7,74	45,24
48.Saat	3,77	1,17	1,14	4,27	5,74	40,04
96.Saat	2,06	0,57	0,65	2,67	3,60	29,47

Tablo 4.18:10.Hastanın 1. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

10.Hastanın 1. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	8,74	3,33	3,02	6,51	-	43,72
24.Saat	5,58	2,31	2,62	5,23	-	29,78
48.Saat	3,74	1,80	2,05	4,35	-	22,24
96.Saat	2,06	0,94	1,06	2,85	-	7,52

Tablo 4.19:10.Hastanın 2. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

10.Hastanın 2. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	10,50	2,68	2,84	9,00	-	52,84
24.Saat	5,97	2,38	2,43	6,38	-	27,04
48.Saat	3,95	1,72	1,91	5,24	-	18,54
96.Saat	2,36	0,87	1,10	3,38	-	11,79

Tablo 4.20:10.Hastanın 3. Tedavisinde organlarda biriken aktivite.

10.Hastanın 3. Tedavisi						
Tarama Saati	Karaciğer mCi	Sağ Böbrek mCi	Sol Böbrek mCi	Dalak mCi	Kemik mCi	Tüm Vücut mCi
4.Saat	9,43	3,41	3,49	6,64	-	58,18
24.Saat	6,38	1,71	2,66	6,54	-	25,44
48.Saat	4,87	1,78	2,02	5,51	-	20,24
96.Saat	2,54	0,84	1,03	3,32	-	10,77

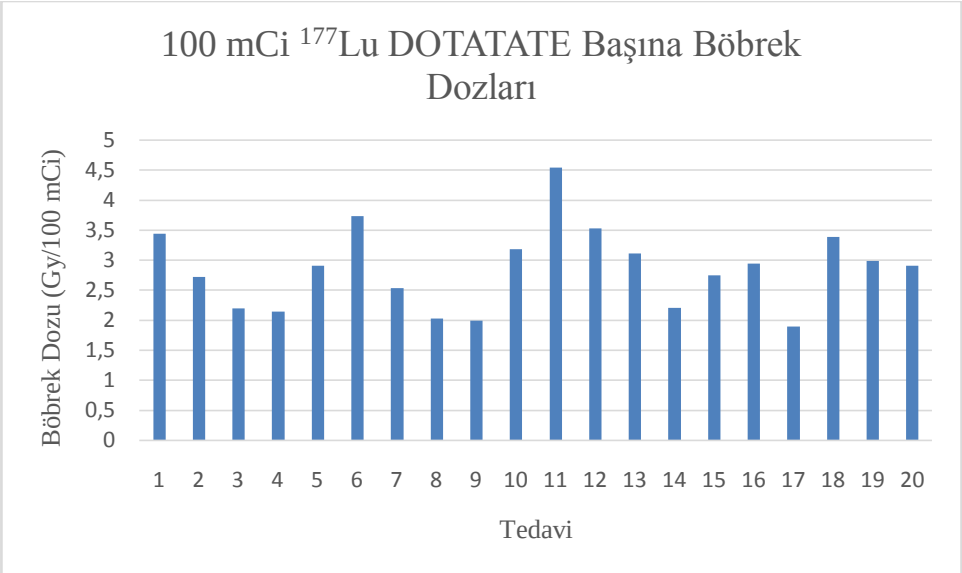
Tablo 4.21: Tüm hastaların hesaplanan kritik organ dozları.

Hasta No	Tedavi No	Tedavi Dozu mCi	Böbrekler Gy	Kemik İliği Gy	Karaciğer Gy	Dalak Gy	Tüm Vücut Gy	Toplam Gy Böbrekler	Toplam Kemik İliği Gy
1	1.	150	5,16	0,14	1,53	0	0,19	9,25	0,258
	2.	150	4,09	0,118	1,19	0	0,175		
2	1.	150	3,3	0,07	0,57	3,16	0,103	6,52	0,145
	2.	150	3,22	0,075	0,94	4,42	0,119		
3	1.	200	5,827	0,134	1,52	7,548	1,12	11,427	0,224
	2.	150	5,6	0,09	1,04	7,43	0,26		
4	1.	150	3,81	0,145	1,55	8,6	0,21	6,85	0,285
	2.	150	3,04	0,14	1,57	9,23	0,22		
5	1.	150	2,99	0,4	0,23	8,43	0,19	2,99	0,4
6	1.	150	4,778	0,155	1,17	7,55	0,239	18,658	1,089
	2.	150	6,82	0,204	1,85	10,545	0,361		
	3.	200	7,06	0,73	1,89	14,08	0,4		
7	1.	150	4,67	0,18	1,96	7,27	0,3	7,76	0,27
	2.	140	3,09	0,09	1,05	3,29	0,15		
8	1.	150	4,13	0,126	0,85	3,57	0,19	8,55	0,254
	2.	150	4,42	0,128	0,85	3,31	0,19		
9	1.	140	2,65	0,59	0,67	7,97	0,312	2,65	0,59
10	1.	140	4,75	0,12	0,99	10,67	0,221	13,6	0,38
	2.	150	4,48	0,135	1,13	13,37	0,23		
	3.	150	4,37	0,125	1,19	13,37	0,22		

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

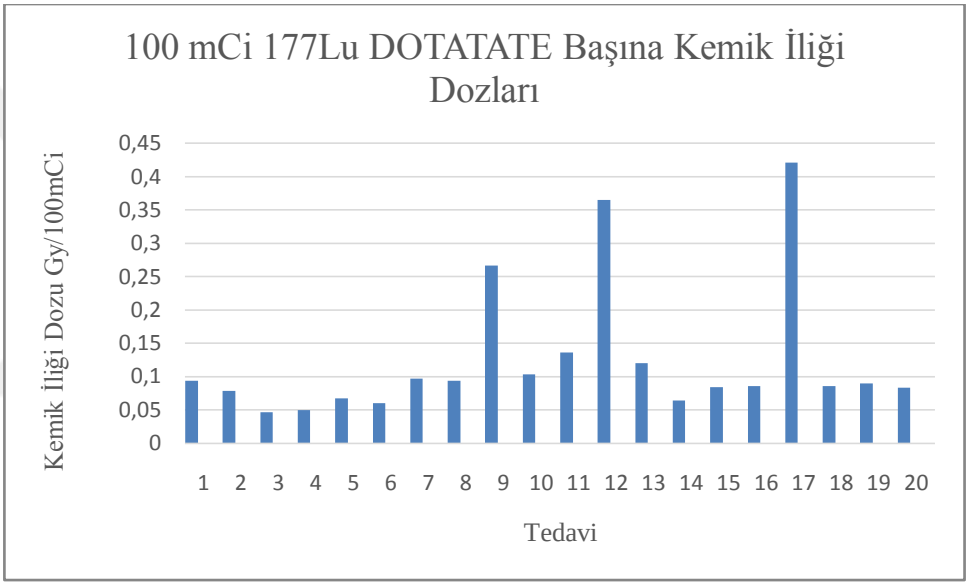
Radyonüklid tedavilerde amaç tümörlü dokuya maksimum radyasyon dozu verirken diğer organların minimum radyasyon dozuna maruz kalmasını sağlamaktır. ^{177}Lu DOTATATE ile NET tedavilerinde sınırlayıcı iki organ böbrek ve kemik iliğidir. Ulusal radyasyondan korunma komitesi (National Council on Radiation Protection and Measurements-NCRP)'e göre böbreklerin 23 Gy'lik doza maruz kalması5 yıl içerisinde hastaların %5'inde deterministik etki ortaya çıkar [30]. Kemik iliğinin2 Gy'den yüksek dozlara maruz kalmaması gerektiği, kemik iliği hipoplazisinin engellenmesi için önem arz etmektedir [31]. Bu çalışma göstermektedir ki ^{177}Lu DOTATATE NET tedavilerinde kısıtlayıcı kritik organlar böbrek ve kemik iliğidir.

Literatürdeki benzer çalışmalarda organ dozlarının kıyaslaması 100 mCi ^{177}LuDOTATATE aktivite oranlarına göre yapılmaktadır. Bu çalışmaya dahil edilen hastalara Tablo27'de görüldüğü üzere hasta dozları 140 mCi ile 200 mCi arasıda değişmektedir. Literatürle kıyaslayabilmek için Tablo27'den yararlanarak 100 mCi başına böbrek ve kemik iliği dozları için grafik oluşturuldu.



Şekil 5.1: Tedavilerde 100 mCi ^{177}Lu DOTATATE başına düşen böbrek dozları.

Bu çalışmada hesaplanan böbrek 100 mCi ^{177}Lu DOTATATE başına en fazla 4,54 Gy ile 11. tedavide (6. hastanın 2. tedavisi), en düşük 1,89 Gy ile 17 tedavide (9. hastanın 1. tedavisi) hesaplanmıştır. 100 mCi ^{177}Lu DOTATATE başına ortalama böbrek dozu ise 2,86 Gy olarak hesaplandı. Tedavilerde 23 Gy'lik böbrek dozunu aşmamak için ortalamaya göre yaklaşık 800 mCi ^{177}Lu DOTATATE tedavi verilmesi gerekmektedir. 100 mCi başına 4,54 Gy ile en yüksek doz hesaplanan 11 numaralı tedaviye göre yaklaşık 500 mCi, 1,89 Gy ile en düşük doz hesaplanan 17 numaralı tedaviye göre ise yaklaşık 1200 mCi ^{177}Lu DOTATATE tedavisi verilmelidir.Bu değerler bize böbrek dozlarının hastanın fizyolojik yapısına göre geniş bir aralıkta değişim göstermektedir.



Şekil 5.2: Tedavilerde 100 mCi ^{177}Lu DOTATATE başına düşen kemik iliğidozları.

Bu çalışmada hesaplanan kemik iliği dozları ise 100 mCi ^{177}Lu DOTATATE başına en fazla 0,421 Gyile 17. tedavide (9. hastanın 1. tedavisi), en düşük 0,046 Gyile 3. tedavide (2. hastanın 1. tedavisi) hesaplanmıştır. 100 mCi ^{177}Lu DOTATATE başına ortalama kemik iliği dozu ise 0,125 Gy olarak hesaplandı. Tedavilerde 2 Gy'lik kemik iliği dozunu aşmamak için ortalamaya göre yaklaşık 1600 mCi ^{177}Lu DOTATATE tedavi verilmesi gerekmektedir. 100 mCi başına 0,421 Gy ile en yüksek doz hesaplanan 17 numaralı tedaviye göre yaklaşık 500 mCi, 0,046 Gy ile en düşük doz hesaplanan 3 numaralı tedaviye göre ise yaklaşık 4400 mCi ^{177}Lu DOTATATE tedavisi verilebilir. Bu değerler bize kemik iliği dozlarının hastanın fizyolojik yapısına göre geniş bir aralıkta değişim göstermektedir.

Yapılan bu dozimetri çalışmasına göre tedaviyi sınırlayıcı organ bazı hastalarda kemik iliği, bazı hastalarda ise böbrek olmaktadır.

Bu çalışma ile Wehrmann ve arkadaşlarının [32].Kwekkeboomve arkadaşlarının [33], Sandström ve arkadaşlarının [34] yaptığı çalışmalarla karşılaştırıldı. Bu çalışmaların sonuçları Tablo 5.1'de verilmiştir.

Tablo 5.1: Bu çalışma ve literatürdeki diğer çalışmalarda100 mCi tedavi başına hesaplanan dozlar (Gy/100 mCi).

Hedef Organ	Bu Çalışma	Kwekkeboom ve ark.	Wehrmann ve ark.	Sandström ve ark.
Tedavi Sayısı	20	5	103	200
Böbrek	2,86	3,26	3,3	2,27
Kemik İliği	0,125	0,26	0,15	0,13
Dalak	5,19	7,96	4,44	2,68
Karaciğer	0,77	0,78	-	1,40
Tüm Vücut	0,145		0,19	

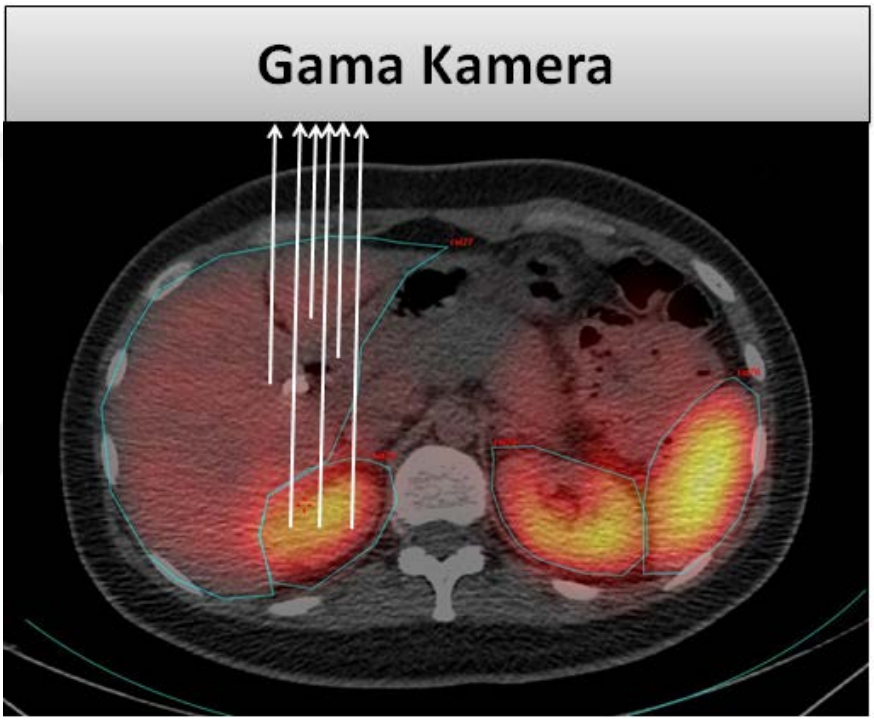
Bizim çalışmamızda 100 mCi başına ortalama böbrek dozu 2,86 Gy olarak hesaplanırken Kwekkeboom ve arkadaşlarını çalışmasında 3,26, Wehrman ve arkadaşlarını çalışmasında 3,3,Sandström ve arkadaşlarını çalışmasında ise 2,27 olarak hesaplanmıştır.

Bizim çalışmamızda 100 mCi başına ortalama kemik iliği dozu 0,125 Gy olarak hesaplanırken Kwekkeboom ve arkadaşlarını çalışmasında 0,26, Wehrman ve arkadaşlarını çalışmasında 0,15,Sandström ve arkadaşlarını çalışmasında ise 0,13 olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışma ile literatürdeki diğer çalışmalar uyumludur. Organ dozlarındaki farklar ise kullanılan yöntem, kullanılan radyafarmasötk ve hasta fizyolojisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmadaorgan dozları hesaplanan hastalar ^{177}Lu DOTATATE ile tedavi edilmişken, Wehrmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ^{177}Lu DOTANOC'ta kullanılmış, Kwekkeboomve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ^{177}Lu-DOTA0,Tyr3 kullanılmış, Sandström ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ^{177}Lu-DOTA-

Octreotatekullanılmıştır. Dozimetri hesaplamalarında bu çalışma ve, Sandström ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada batın bölgesi görüntülemesi SPECT-CT ile yapılmışken diğer iki çalışmada ise ön-arka planar görüntüleme ile yapılmıştır. Planar görüntülemede dozimetri için organ aktiviteleri hesaplanırken organların birbirinin gölgelemesi sonucu hesaplanan aktivite ile gerçek aktivite arasında farklar olabilmektedir. Şekil 5.3'te görüldüğü üzere böbrek genelde karaciğerin arka planında kaldığı için hesaplamalarda olması gerekenden fazla hesaplanır.



Şekil 5.3: Böbrek ve karaciğerden gelen ışınların üst üste binmesi sonucu oluşan durum.

Bunun sebebi böbrek ROI'si çizilirken çizilen ROI içine karaciğerden gelen ışınlarda katılmasıdır. Bunu önlemek için görüntüleme SPECT-CT ile yapılmasında fayda vardır. Görüntülemeler SPECT-CT ile yapıldığı takdirde aktivite ölçümü yapılan organın önünde veya arkasında kalan tümörden kaynaklanan ölçüm hataları da bertaraf edilmiş olur.

Değerler arasındaki farklar hastaların fizyolojilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; PRRT'de tedavi dozunu kısıtlayıcı en önemli faktör böbrek ve kemik iliği gibi kritik organlardır. Bu organların kritik organ dozlarının aşılması durumunda

hastada istenmeyen komplikasyon gözlemlenebilir. Bu komplikasyonları önlemek için tedavinin başından sonuna kadar her hasta için özel olarak organ dozimetrisi yapılarak kritik organ dozları hesaplanarak tedavi planlaması yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

[1]. http://www.radiologyinfo.org/en/pdf/gennuclear.pdf [ziyaret tarihi: 10 Mart 2016].

[2]. Fatholahi, L., Tabeie, F., ve diğ., 2015, One size does not fit all: The merit of absorbed doses to the blood in 131i therapy for differentiated thyroid carcinoma, *Health physics,* 108.1, 53-58.

[3]. Turkmen, C., Kilicoglu O., ve diğ., 2014, Survival analysis of Y-90 radiosynovectomy in the treatment of haemophilic synovitis of the knee: a 10-year retrospective review. *Haemophilia,* 20.1, e45-e50.

[4]. Matthay, K. K., Panina, C., ve diğ., 2001, Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with 131I-MIBG. *Journal of Nuclear Medicine,* 42.11, 1713-1721.

[5]. Zulfikar, B., Turkmen, C., ve diğ., 2013, Long-term outcomes in haemophilic synovitis after radiosynovectomy using rhenium-186: a single-centre experience, *Haemophilia,* 19.2, 275-280.

[6]. Guerra, D.C., Adriana A. S., ve diğ., 2016, Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: A perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153, *Applied Radiation and Isotopes,* 110, 87-99.

[7].Hoefnagel, C.A.,1998, Radionuclide Cancer Therapy, *Annals of Nuclear Medicine,* 12(1),61-70.

[8]. Moll, S., Nickeleit, V., ve diğ., 2001, A new cause of renal thrombotic microangiopathy: yttrium 90-DOTATOC internal radiotherapy. Am J. Kidney Dis, 37:847-851. 36.

[9]. Paganelli, G., Bode, L., ve diğ.,2002. 90Y-DOTAD-Phe(1)-Try(3)-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. Biopolymers, 66:393-398. 35.

[10]. Stabin, M.G., Sparks R.B., ve diğ., 2005, OLINDA/EXM: The Second – Generation Personal Computer Software for Internal Dose Assesment in Nuclear Medicine, *J Nuc Med*, 46, 1023-1027.

[11]. Cengiz, K., Binnaz, Ç., 2000, Radyoterapi ve Radyasyonun Tarihçesi, *Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yıllığı,* Cilt 1,Sayı 1.

[12]. Süleyman, D., 2010, İyonlaştırıcı Radyasyonlar ve Kanser, *Dicle Tıp Degisi,* 37 (2), 177-185.

[13]. Anger, H.O., 1958, Scintillation Camera, *Review of Scientific Instruments,* 29,27.

[14]. Kuhl, D., Edward, R., 1976, The Mark-4System for radionuclide computed tomography of the brain,*Radiol*, 121:405.

[15]. Bor, D., 1992, Anger Gama Kamera Teknolojisindeki Gelişmeler,*TSNM*, 1,13-18.

[16]. Mudun, A., 2008, Türkiyede PET Görüntülemenin Durumu, Turkish Journal of Nuclear Medicine, 17. 1-9.

[17]. Halit, K., Ersin, Ö., 2015, Nöroendokrin Tümörler, http://www.immuno-onkoloji.org/haber.php?id=162, [Ziyaret Tarihi: 01 Haziran 2016].

[18]. Maxon, H. R., Englaro, E.E., ve diğ., 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*, 33.6 (1992): 1132-1136.

[19].Jha, A. K., Mithun, S., ve diğ., 2016, Impact of the activity calculation method used in transarterial radioembolization: a dosimetric comparison between 90Y-SIRSphere and 90Y-TheraSphere therapy. *Nuclear medicine communications.,Nuclear Medicine Communications*,(inpress).

[20]. Pedro,A., 1991, Monte Carlo techniques in medical radiation physics, *Phys. Med. Biol*., 36 (7), 861-920.

[21]. Clarke, R.H., Valentin, J., 2009, The History of ICRP and the Evolution of its Policies, *ICRP Publication*, 109.

[22]. Stabin, M., 2006, Nuclear Medicine Dosimetry, *Phys. Med. Biol.*,51, 187-202.

[23]. History of Phantom Development, http://www.doseinforadar.com/RADARphan.html,[Ziyaret Tarihi: 03 Haziran 2016].

[24]. Siegel, J.A., Thomas, S.R., Stabin, M.G., ve diğ., 1999, Mırd Pamphlet No. 16: Techniques For Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition And Analysis For Use İn Human Radiation Dose Estimates.Jurnal of Nuclear Medicine, 40(2), 37-61.

[25]. Brown, S., Bailey, D.L., ve diğ., 2008, Investigation of the relationship between linear attenuation coefficients and CT Hounsfield units using radionuclides for SPECT, Applied Radiation and Isotope, 66, 1206-1212.

[26]. Steven, W.S., 1997. The scientist and engineer's guide to digital signal processing. *California Technical Pub*.

[27]. Beckers, C., Hustinx, R., 2014. SPECT/CT workflow and imaging protocols. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*,*41*(1), pp.137-145.

[28]. Turkmen, C., Ucar, A., ve diğ., 2013, Initial outcome after selective intraarterial radionuclide therapy with yttrium-90 microspheres as salvage therapy for unresectable metastatic liver disease. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, 28*(7), 534-540.

[29]. Wessels, B. W., Bolch, W. E., ve diğ., G. 2004, Bone marrow dosimetry using blood-based models for radiolabeled antibody therapy: a multiinstitutional comparison. *Journal of nuclear medicine, 45*(10), 1725-1733.

[30]. National Council on Radiation Protection and Measurements.1991, Misadministration of radioactive material in medicine: scientific background. Bethesda, MD, NCRP. 37.

[31].International Committe Radiation Protection (ICRP),1984, Publication 41: nonstochastic effects of ionizing radiation, Oxford: Pergamon Press.

[32].Wehrmann, C., Senftleben, S., ve diğ., 2007,Results of Individual Patient Dosimetry in Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ^{177}Lu DOTA-TATE and ^{177}Lu DOTA-NOC, *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals,* 22(3): 406-416.

[33].Kwekkeboom, D.J., ., ve diğ., 2001, [177Lu-DOTAOTyr3]octreotate: comparison with [111In-DTPAo]octreotide in patients, *European Journal of Nuclear Medicine*, 28(9):1319-25.

[34].Sandström, M., Garske-Roman, U., ., ve diğ., 2013, Individualized Dosimetry of Kidney and Bone Marrow in Patients Undergoing 177Lu-DOTA-Octreotate Treatment, *Journal of Nulear Medicine*, 54(1), 33-41.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Bilal KOVAN
Doğum Yeri	Turhal
Doğum Tarihi	01.01.1977
Uyruğu	XT.C.❒ Diğer:
Telefon	05053117031
E-Posta Adresi	bilalkovan@hotmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Selçuk Üniversitesi
Fakülte	Fen-Edebiyat
Bölümü	Fizik
Mezuniyet Yılı	2002

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Fizik Anabilim Dalı
Programı	Nükleer Fizik Programı
Mezuniyet Tarihi	2016