

Radyasyon Fiziği ve Sağlık Etkileri-II

Edit6rler:

Doç. Dr. İsmet Meydan • Doç. Dr. Canan Demir



 ÖZGÜR
YAYINLARI

Radyasyon Fiziği ve Sağlık Etkileri-II

Edit6rler:

Doç. Dr. İsmet Meydan

Doç. Dr. Canan Demir



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

Radyasyon Fiziği ve Sağlık Etkileri-II

Radiation Physics and Health Effects II

Editörler: Doç. Dr. İsmet Meydan • Doç. Dr. Canan Demir

Language: Turkish-English

Publication Date: 2024

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-975-447-908-9

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub464>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Meydan, İ. (ed), Demir, C. (ed) (2024). *Radyasyon Fiziği ve Sağlık Etkileri-II*.

Özgür Publications. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub465>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>



Ön Söz

Değerli okurlar;

“Radyasyon Fiziki ve Sağlık Etkileri- II” isimli bu kitapta birbirinden kıymetli 4 bölüme yer verilmiştir. Bu bölümler alanında yetkin bilim insanlarının araştırmalarını kapsayan çok önemli bilgiler içermektedir. Bu kitabın oluşturulmasındaki amaç bu alanda çalışan bilim insanlarının deneyimleri ve araştırmaları ile ortaya çıkardıkları yeni yaklaşımları bir kitap altında toplamak ve okuyuculara sunmaktır. Eserin hayata geçirilmesinde emeği geçen tüm bölüm yazarlarına, zaman ayırıp değerli görüşlerini sunan tüm hakemlere ve saygı değer yayın ekibine teşekkürlerimizi sunmakla beraber çalışmamızın radyasyon fiziki alanında bilimsel çalışma yapan tüm okuyuculara önemli katkılar sağlamasını dileriz.

Preface

Dear readers;

This book titled “Radiation Physics and Health Effects- II” includes 4 valuable chapters. These sections contain very important information covering the research of scientists who are competent in their field. The purpose of creating this book is to collect the new approaches of scientists working in this field with their experiences and research under one book and present them to the readers. We would like to thank all the chapter authors who contributed to the realization of the work, all the referees who took the time to provide their valuable opinions, and the esteemed publishing team, and we hope that our work will make significant contributions to all readers who do scientific work in the field of radiation physics.

İçindekiler

Ön Söz iii

Bölüm 1

Pozitron Emisyon Tomografisinde Yaygın Olarak Kullanılan
Radyofarmasötikler Ve Klinik Endikasyonları 1
Halime Erzen Yıldız

Bölüm 2

Radyasyonun Akut Etkileri ve Tüm Vücut Işınlamalarında Klinik Önemi 21
Taba Erdoğan

Bölüm 3

Radyobiyojide Temel Kavramlar 31
Nezihan Ateş Topal
Umut Diremsizoğlu
Aykut Oğuz Konuk
Emine Binnaz Sarper

Bölüm 4

Eksternal Radyoterapideki Doz Hesaplama Algoritmaları 45
Telat Aksu

Pozitron Emisyon Tomografisinde Yaygın Olarak Kullanılan Radyofarmasötikler ve Klinik Endikasyonları

Halime Erzen Yıldız¹

Özet

Nükleer tıp, diyagnostik ve tedavi amacıyla radyoaktif ilaçların (radyofarmasötikler) uygulanmasını içeren ve karmaşık yapısıyla benzersiz uzmanlık alanıdır. Tıpta klinik uygulamalar arasında yer alan nükleer tıp, sintigrafik görüntüleme yöntemleri ile birçok hastalığın değerlendirilmesinde noninvaziv olarak kullanılmaktadır. Radyofarmasötikler, belirli tipte nükleer radyasyon (α , β , γ) yayan radyoaktif elementler (radyonüklidler) ve radyoaktiviteyi hedef organa taşıyan biyolojik taşıyıcı molekülden oluşmaktadır. PET/CT görüntüleme özellikle kanser olgularında klinik tanı, tedavi planlanması, evreleme ve takipte kullanılan, tümör fonksiyonunun ve anatomisinin birlikte elde edilebildiği moleküler bir görüntüleme yöntemidir. Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri içerisinde en gelişmiş PET'dir ve bu yöntemde pozitron kaynağı radyonüklidler ile hazırlanmış radyofarmasötikler kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, özellikle onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji alanlarında kullanılan PET radyofarmasötikleri ve klinik endikasyonları hakkında genel bilgiler verilmesi hedeflenmiştir. PET uygulamalarında hedefe yönelik radyonüklidler veya radyonüklidler ile birleştirilen farmasötiklerin kullanımı, tutulum-atılım mekanizmaları ve kullanım dozlarına göre hastaya bir miktar radyasyon verirler. PET radyofarmasötikleri radyasyon güvenliği sağlanmış tam otomatik sentez ünitelerinde etkin ve güvenilir bir şekilde hazırlanırken personelin gereksiz radyasyon maruziyeti de önlenmektedir.

1 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
Orcid No:0000-0002-0603-1815

1. Giriş

Nükleer tıp, diyagnostik ve tedavi amacıyla radyoaktif ilaçların (radyofarmasötikler) uygulanmasını içeren ve karmaşık yapısıyla benzersiz uzmanlık alanıdır. Tıpta klinik uygulamalar arasında yer alan nükleer tıp, sintigrafik görüntüleme yöntemleri ile birçok hastalığın değerlendirilmesinde noninvaziv olarak kullanılmaktadır (Sağır vd., 2011). Radyofarmasötikler, belirli tipte nükleer radyasyon (α , β , γ) yayan radyoaktif elementler (radyonüklidler) ve radyoaktiviteyi hedef organa taşıyan biyolojik taşıyıcı molekülden oluşmaktadır (Mukiza vd., 2018). Nükleer tıpta ilk olarak tanı ve tedavide ^{131}I (İyot) radyonüklidin kullanılması, 1980-1990 yıllarında $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Teknesyum) bazlı görüntüleme ajanları ve ardından 2000'den sonra ^{18}F 'in Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)'ndeki kullanımı gerçekleşmiştir. ^{18}F (Flor), ^{11}C (Karbon), ^{68}Ga (Galyum), ^{64}Cu (Bakır) vb. gibi radyonüklidlerin PET'de kullanılması ve PET/CT'nin 2001'de ortaya çıkması ile nükleer tıpta önemli bir dönüm noktası yaşanmıştır (Ramamoorthy, 2018). Nükleer tıbbın çalışma prensibi; vücuda verilen radyoaktif bileşenin yaydığı gama radyasyonu deteksiyonunun kamera ile bir görüntüye dönüştürülmesi ilkesine dayanır. Nükleer tıp teknikleri arasında Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve PET-bilgisayarlı tomografi (PET-CT), mikro-PET (ultra yüksek çözünürlüklü) ve mikrobilgisayarlı aksenal tomografi mikro-CAT yer almaktadır (Payolla vd., 2019).

Gelişmiş ülkelerde her 50 kişiden biri nükleer tıp tedavisi görmektedir. Nükleer tıp sayesinde tiroid, kemikler, kalp, karaciğer, böbrek ve daha birçok organ morfolojik ve fizyolojik olarak rahatlıkla görülebilmekte ve anormallikler tespit edilebilmektedir. Böylelikle nükleer tıpta elde edilen bilgiler hızlı teşhis için kullanılmaktadır. Dünya çapında yaklaşık 10.000 hastanede radyonüklidler kullanılıyor ve prosedürlerin yaklaşık %90'ı teşhis amaçlıdır. Teşhiste en çok kullanılan radyonüklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 'dir. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kısa yarı ömrü ($t_{1/2}=6.02\text{h}$) ve uygun enerjisi (140keV) gibi avantajlı özelliklerinden dolayı dünya çapında tanısal görüntüleme prosedürlerinin %80'inde kullanılmaktadır (Payolla vd., 2019).

Tanısal görüntüleme ve terapötik nükleer tıpta uygulanacak radyofarmasötüğün seçimi tipik olarak radyofarmasötüğün bulunabilirliğe, yan etkilere, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine bağlıdır. Bununla beraber radyofarmasötüğün nükleer özellikleri, bozunum şekli, yarılanma ömrü, enerjisi ve dokuya nüfuz etme yeteneği de dikkate alınır. Nükleer tıpta terapötik uygulanan radyonüklidler, gama (γ) elektromanyetik radyasyonu ve beta (β) gibi parçacık radyasyonudur. Beta parçacıklarının,

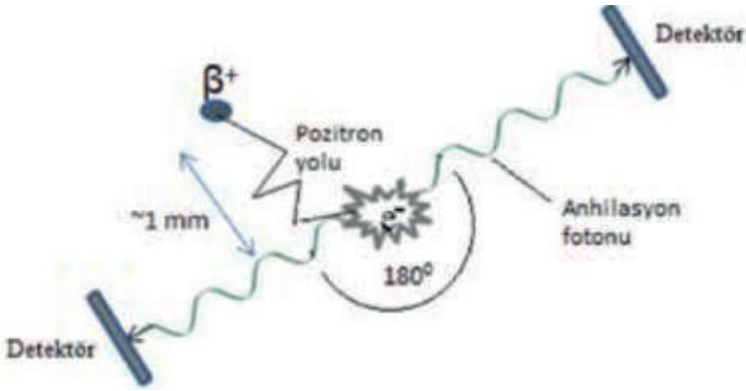
birim mesafe başına iyonizasyon yeteneği düşüktür. Bu nedenle β kaynaklı radyofarmasötikler (^{131}I gibi) yakın tedavi için uygundur. Gama radyasyonunun iyonizasyon yeteneği yüksektir ve kısa bir aralıkta bile meydana getirdiği hücrel hasar fazladır. Gama radyasyonu, görüntüleme, biyolojik dağılım ya da absorbe edilen radyasyon dozu incelemelerinde γ kameralar (Anger kamera) tarafından tespit edilir. Örneğin ^{186}Re (Renyum) ve ^{188}Re radyonüklidleri γ ve β yayan ajanlardır ve nükleer tıpta terapötik olarak uygulanır. ^{186}Re , 90.64 saatlik yarı ömre, 1.07 MeV enerjili β ve 137 keV enerjili γ radyasyonuna sahip olduğundan dolayı hedeflenen organın (malign ve benign tümörler) uzun süreli terapötik tedavisinin sağlanmasında avantajlıdır (Mukiza vd., 2018). Nükleer tıpta kullanılan radyofarmasötikler hastaya intravenöz (IV) enjeksiyon, oral alım, inhalasyon, doğrudan enjeksiyon veya ilgili organa damlatma yoluyla uygulanır.

PET/CT görüntüleme özellikle kanser olgularında klinik tanı, tedavi planlanması, evreleme ve takipte kullanılan, tümör fonksiyonunun ve anatomisinin birlikte elde edilebildiği moleküler bir görüntüleme yöntemidir (Kısaarslan, 2022). Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri içerisinde en gelişmiş PET'dir ve bu yöntemde pozitron kaynağı radyonüklidler ile hazırlanmış radyofarmasötikler kullanılmaktadır.

Mevcut çalışma ile, özellikle onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji alanlarında kullanılan PET radyofarmasötikleri ve klinik endikasyonları hakkında genel bilgiler verilmesi hedeflenmiştir.

2. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

İnsan vücudundaki doku ve organ fonksiyonlarının radyofarmasötik kullanılarak incelenmesi ve değerlendirilmesi için kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. PET görüntüleme, vücut dokularındaki bir pozitron ile bir elektron arasındaki etkileşim sonucunda oluşan gama ışını çiftini tespit eder. Elektron ve pozitron birbirini nötralize ederek zıt yönlerde ve aralarında 180° olacak şekilde anihilasyon fotonu üretir (Şekil 1). PET kamera, gama ışınlarının açığa çıkardığı enerjiyi sintilasyon kristalleri ile dönüştüren elektronik sinyali algılar. ^{18}F , PET için en çok tercih edilen özelliklere sahiptir (Demir, 2015; Payolla vd., 2019).



Şekil 1 Anhilasyon fotonlarının oluşumu

PET düşük uzaysal çözünürlüğe sahipken bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) büyük uzaysal etkiye sahiptir. BT ve MR yüksek çözünürlüklü ve vücudun iç organlarının ayrıntılı bir şekilde görüntülenmesini sağlayan bir süreç olduğundan PET/CT ve PET/MR tarayıcılarının geliştirilmesiyle birlikte mükemmel uzaysal çözünürlüğe sahip morfolojik ve fizyolojik görüntüler elde edilmiştir (Calabria vd., 2020). Metabolik ve morfolojik verilerin eş zamanlı değerlendirilmesi, ayrı ayrı gerçekleştirilen her iki yöntemin etkisinden daha üstün bir genel tanısal etkiye sahiptir. Tüm vücut florodeoksiglukoz (FDG) PET/MR görüntüleme ile hastaların maruz kaldıkları radyasyon dozunun PET/BT'ye göre yaklaşık %80 oranında azaldığı kanıtlanmıştır. Ek tanısal işlemlere ve tekrarlayan görüntülemelere bağlı kümülatif radyasyon dozunu azaltmak için özellikle pediatrik hastalarda PET/BT yerine PET/MR tercih edilmelidir. Hem PET hem de MR görüntülemeye ihtiyaç duyulan klinik durumlarda bu iki görüntülemenin tek seansta ve eş zamanlı olarak yapılabilmesi, toplam görüntüleme süresinin kılmasını, sedasyona ve ek tanısal görüntülemelere duyulan ihtiyacın azalmasını sağladığından birleşik PET/MR sistemlerini üstün kılar (Akdemir ve Karabacak, 2017).

2.1. Radyoterapi Planlanması için PET

Radyoterapi öncesi kontrastlı BT ya da MR'ın kullanıldığı radyasyon onkolojisinde radyoterapi uygulanmadan önce hedef volümlerin uygun şekilde seçilmesi ve tanımlanması son derece önemlidir. PET görüntülemenin asıl avantajı, tümörlerin metabolik olarak aktif kısmını tanımlama, PET/CT ve entegre PET/MR radyoterapi alanının seçimini ve kapsamını geliştirme olanağının sağlanmasıdır. Örneğin, akciğer kanserinde tümör ile atelektazi arasındaki doğru hedef ayrımı, PET ve CT görüntülemenin eş zamanlı

kullanılmasıyla başarılıdır. Daha önce yayınlanan birçok makale, özofagus kanseri, baş ve boyun karsinomu ve anal tümörlerde radyoterapi planlaması için PET/BT'nin kullanılmasını önermektedir (Calabria vd., 2020).

2.2. Tümör Nüksünün Tespitinde PET

^{18}F -FDG PET/CT'nin önemli bir özelliği, glukoz metabolizmasının yüksek olduğu tüm tümörlerde nüksleri tespit edebilmesidir. ^{18}F -FDG'nin moleküler özellikleri sayesinde lokal nüksün erken tanısı, lenf nodu lezyonlarının veya kemik metastazlarının optimal bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlar. Bu özellik klinisyenlere erken dönemde en iyi tedavi yaklaşımını planlamalarına yardımcı olabilir.

2.3. Miyokardiyal Canlılık

İskemik bir olay sonrası ventriküler fonksiyon bozukluğu olan hastaların tedavisinde Miyokard canlılığının değerlendirilmesi önemlidir. PET veri değerleri hastaların cerrahi mi yoksa tıbbi tedavi mi alması gerektiğine karar vermede yardımcı olabilir. PET verilerini değerlendirmenin temel taşı miyokard perfüzyonudur.

2.4. Tüm Vücut PET/BT

Kafatasının tepesinden uylukların üst kısmına kadar, ^{18}F -FDG uygulamasını takiben 60 dakika (300–400 MBq) PET çekim yapılır. Fonksiyonel bulguların anatomik lokalizasyonu için düşük doz BT, hastaların radyasyon maruziyetini azaltmak için de yeterlidir. Standart tüm vücut görüntülemeye, örneğin geç taramada mesanenin üriner ve idrar aktivitesinden kaçınmak gibi özel bir bulgu sağlamak için dinamik bir segmental PET taraması eklenebilir.

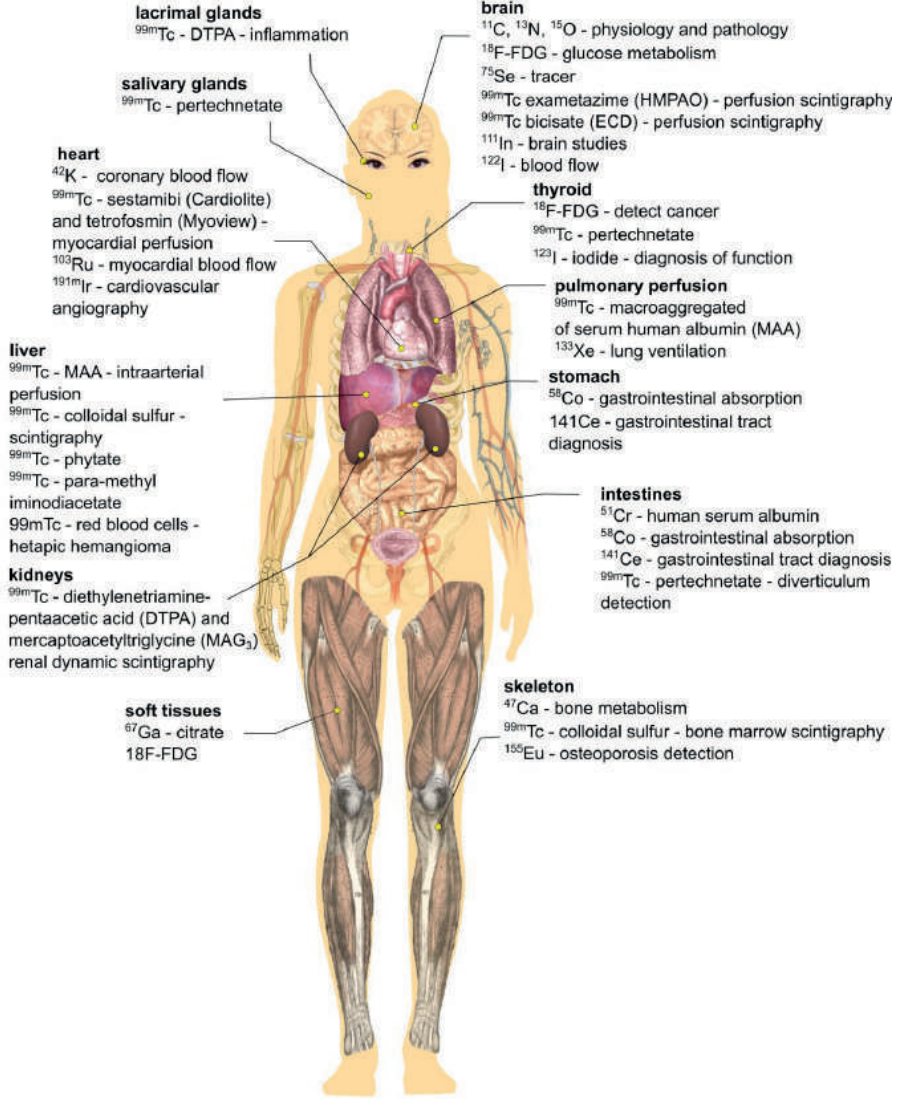
2.5. Beyin PET/BT

Beynin spesifik, tek yatak pozisyonunda elde edilmesi PET görüntüleme için tercih edilen yöntemdir. Atenüasyonun (akı yoğunluğu kaybı) düzeltilmesi ve anatomik referans için hastanın başının tarayıcı görüş alanının merkezinde olduğu düşük dozda beyin BT gereklidir. Daha sonra, radyofarmasötik uygulamasını (≈ 180 MBq) 45-60 dakika takip eden 10 dakikalık bir PET, fonksiyonel görüntüleme için yeterlidir. Ensefalik yapıların daha iyi tasvir edilmesi ve beyin metastazlarının tespiti için kontrast maddeli ek beyin BT takip edilebilmektedir.

3. Radyofarmasötik ve Üretimi

Nükleer tıpta, radyofarmasötikler tanısal görüntüleme ve başta kanser olmak üzere patolojik durumların tedavisinde kullanılır. Tanı yönteminde radyofarmasötikler, böbrek, akciğer, tiroid ve kalp fonksiyonları, kemik metabolizması ve kan dolaşımı gibi çeşitli organların incelenmesinde uygulanır (Payolla vd., 2019).

Radyofarmasötikler iki bileşenden oluşur: İlki radyonüklid'den oluşan radyoaktif bileşen, ikincisi biyolojik olarak aktif bir molekül, ilaç veya hücre (örneğin, bir radyonüklid ile etiketlenmiş kırmızı ve beyaz kan hücreleri) gibi davranan ve radyonüklidi ilgili bir organa taşıyan biyobileşen'dir. Görüntülemede ideal radyofarmasötik için bazı özellikler gereklidir: radyonüklidin bozunum enerjisi PET için 511 keV ve Gama kameraları için 100-200 keV olmalıdır; yarılanma ömrü yalnızca birkaç saat olmalıdır; radyonüklidler aynı elementin diğer radyonüklidleri tarafından kontamine olmamalı ve spesifik aktiviteye sahip olmalıdır; radyofarmasötik toksik olmamalı, anında kullanıma hazır ve kolay ulaşılabilir olmalı, hedef organa hızlı ve doğru bir şekilde ulaşmalıdır. Nükleer tıpta kullanılan radyofarmasötikler ve hedef organ Şekil 2'de gösterilmiştir (Payolla vd., 2019).



Şekil 2. Nükleer tıpta kullanılan radyofarmasötikler ve hedef organ

Radyofarmasötiklerin çoğu intravenöz (IV) olarak uygulanır, fakat bunun yanında oral olarak (örneğin ¹³¹I) uygulananlar da vardır. Radyofarmasötiklerin olası kontaminasyon riski vardır ve hızlı bozunumlarından dolayı efektif yarı ömürleri kısadır. Bu nedenle radyofarmasötiklerin uygulanmadan hemen önce hazırlanması gerekmektedir. Radyofarmasötiklerin hazırlanması ve kullanımı, hem operatör hem de hastanın korunması açısından yüksek güvenlik koşulları ve uzmanlık alanı gerektirir (Calabria vd., 2020).

4. PET Radyofarmasötikleri ve Klinik Endikasyonları

Nükleer tıpta kullanılan radyonüklidler, nötron bombardımanı veya nükleer fisyon yoluyla yapay olarak elde edilir. Nükleer reaktörler ve siklotronlar bu amaç için kullanılmaktadır. Genellikle nötrondan zengin radyoizotoplar ve nükleer fisyon ürünleri reaktörlerde, nötrondan fakir radyoizotoplar ise siklotronlarda üretilir. Yaygın kullanılan PET radyonüklidleri ile ilgili genel özellikler Tablo 1' de verilmiştir (Kısaarslan, 2022; Ocak, 2015).

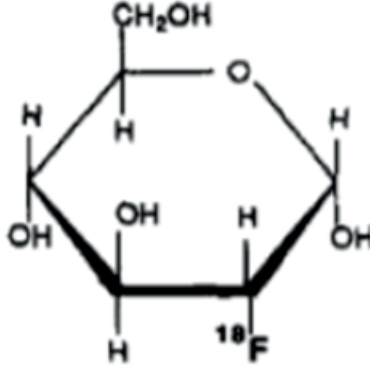
Tablo 1. Yaygın olarak kullanılan PET radyonüklidleri, üretim şekli ve kullanım alanı

Radyonüklid	Yarı Ömrü ($T_{1/2}$)	Maksimum Enerjisi (keV)	Üretim Şekli	Kullanım Alanı
^{18}F	110dk	635	^{18}O (p, n) ^{18}F Siklotron	Miyokard canlılığın değerlendirilmesi Epilepsi Alzheimer Parkinson Kanser
^{11}C	20.3dk	960	^{14}N (p, α) ^{11}C Siklotron	Miyokard Metabolizmasının değerlendirilmesi Hipoksi
^{13}N	9.97dk	1198	^{16}O (p, α) ^{13}N Siklotron	Miyokard Perfüzyon
^{15}O	2.1dk	1723	^{14}N (d, n) ^{15}O Siklotron	Miyokard Perfüzyon İnme
^{64}Cu	12.8saat	653	^{64}Ni (p, n) ^{64}Cu Siklotron	Hipoksi
^{68}Ga	68dk	1899	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Jeneratör	
^{82}Rb	1.3dk	3150	$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Pb}$ Jeneratör	Miyokard Perfüzyon

4.1. ^{18}F -FDG (Florodeoksiglukoz)

Kesin tanı konmuş kanser veya kanser şüphesi olan vakalarda, lezyonların benign ya da malign ayırıcı tanısında, kanser evrelemesinde, tedaviye yanıtın takibinde, rekürrens hastalığın erken dönemde tespitinde kullanılması

endikedir. Yapısal formülü $C_6H_{11}O_5$ F18 ve gama enerjisi 511 keV'dir (Şekil 3). Yarılanma ömrü 109.8 dk ve etkin doz eşdeğeri (D_{etkin}) 0.019mSv/MBq'dir (Titck, 2019).



Şekil 3. ^{18}F -FDG (Kısaarslan, 2022)

^{18}F -FDG'nin fizyolojik dağılımı, glukoz metabolizması yüksek olan organ veya dokularla ilgilidir. Sağlıklı hücelere göre tümör hücelerinde glukoz metabolizması artmış olarak görülür. ^{18}F -FDG'nin tümör görüntüleme temeli de buraya dayanır. Tümör hücelerindeki artan glikoliz reaksiyonları, hem glukoz transport proteinlerinin (özellikle GLUT1) hem de intraselüler hekzokinaz enzim düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. ^{18}F -FDG, glukoz gibi GLUT1 ile tümör hücresi içine alındıktan sonra hekzokinaz enzimi ile fosforile edilir ve ^{18}F -FDG-6P formuna dönüştürülür. Kandan yeni ^{18}F -FDG geldiği miktarda ^{18}F -FDG-6P, tümör hücresinde artarak birikmeye başlar. ^{18}F -FDG-6P'nin tümör hücresinden çıkabilmesinin tek yolu fosforilaz enzimleri ile ^{18}F -FDG'ye dönüşüp hücre dışına taşınmasıdır. Fakat, bunu sağlayan glukoz-6-fosforilaz enzimi dokularda çok az sayıda olduğundan geri dönüşüm çok az miktarda olur. ^{18}F -FDG-6P beyin, kalp ve tümör dokusu gibi aktif glikoliz gösteren dokularda glikoliz hızına bağlı olarak birikmeye devam eder. Bu olaya "metabolik kapan" da denir (Kısaarslan, 2022).

^{18}F -FDG'nin malign tümörlerin tedavisindeki rolünün ötesinde, beyin normal yapılarında da yüksek oranda fizyolojik dağılım sunar, bu nedenle beyin tümörlerinin görüntülenmesinde kullanılmaz (Calabria vd., 2020).

4.2. ^{18}F -DOPA (Florodihidroksifenilalanin)

^{18}F -DOPA, PET/CT uygulamasında nöroendokrin tümörler (NET) ve beyin tümörlerinin değerlendirilmesi için önerilmektedir. NET ve beyin

tümörlerinde ^{18}F -DOPA'nın alımı, artan hücre çoğalması ve protein sentezi ile bağlantılıdır. NET genellikle düşük malignite potansiyeline sahip yavaş büyüyen tümörlerdir, fakat küçük boyutlarına rağmen endokrinle alkalı semptomlara neden olabilir. Dopamin reseptörlerinin, nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan tümörler olan NET'te eksprese edildiği bulunmuştur. ^{18}F -DOPA kullanımlı PET/CT aslında paraganglioma ve feokromasitoma'nın (adrenal bezler) saptanmasında ve izlenmesinde ilginç bir rol oynamaktadır. Çeşitli çalışmalar ^{18}F -DOPA PET/CT'nin diğer NET'lerin hem ilk evrelemesinde (%88) hem de yeniden evrelemesinde (%92) iyi bir tanılal doğruluğunu ortaya koymuştur. En yoğun alım pankreas, karaciğer ve safra kesesi gibi ekzokrin bezler iken en düşük alım kemik iliğinde tespit edilmiştir. İdrarla atılım sağlandığından böbrek ve mesanede radyoaktivite konsantrasyonu yüksek olabilir (Calabria vd., 2020).

4.3. ^{18}F -FET (Floretiltrozin)

^{18}F -FET, beyin tümörlerinin görüntülenmesi için kullanılabilen, radyo-etiketli bir amino asit, tirozin analogudur. ^{18}F -FET, tirozinin ^{18}F -floretiltrosilat ile doğrudan alkilasyonu ile sentezlenir. ^{18}F -FET'in spesifik aktivitesi 18 GBq/ μmol (0,49 Ci/ μmol), toplam sentez süresi 80 dakika ve radyokimyasal verimi $55 \pm 60\%$ 'dir. ^{18}F -FET, spesifik bir amino asit taşıma sistemi ile kan-beyin bariyerine nüfuz eder ve proteinlere dahil edilmez. Yapılan bir meta-analiz, beyin tümörü teşhisinde ^{18}F -FET kullanımlı PET'in ^{18}F -FDG kullanımlı PET'ten çok daha iyi performans gösterdiğini ve yeni izole edilmiş bir beyin tümörünü değerlendirirken tercih edilmesi gerektiğini göstermiştir. ^{18}F -FET'li PET dozimetrisinde mesane en yüksek emilim dozuna sahiptir. Yetişkinler için etkin doz 16.5 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ 'dir. Bu fonksiyonel görüntüleme sonucundaki potansiyel radyasyon riskleri kabul edilen sınırlar dahilindedir.

Beyin görüntüsü elde etmek için hibrit PET/CT veya PET/MR kullanılır. ^{18}F -FET'li PET /MR, neoplastik beyin lezyonlarını teşhis etmenin yanı sıra nöro-onkolojide stereotaktik biyopsi ve cerrahi planlama yapmak için standart nöro görüntüleme yöntemidir. Tanılal belirsizlik durumunda ^{18}F -FET kullanımlı PET, beyin tümörleri ile neoplastik olmayan lezyonlar arasındaki ayırıcı tanıyı tespit eder. Hastaların ^{18}F -FET radyofarmasötik enjeksiyonundan 4 saat öncesinden aç olmaları gerekir. Hastalara radyofarmasötik IV olarak enjekte edilir. Bazı merkezlerde radyofarmasötik enjeksiyonundan hemen sonra 40 dakikalık dinamik bir görüntü alınırken bazı merkezlerde enjeksiyondan 20 ila 40 dk sonra statik PET görüntü alınır (Calabria vd., 2020).

4.4. ^{18}F -NaF (Sodyumflorür)

^{18}F , bir siklotron kullanılarak ^{18}O - ^{18}F nükleer reaksiyonu yoluyla üretilir. ^{18}F -NaF iskelet sistemi görüntülemesinde kullanılır. Düşük molekül ağırlığına bağlı olarak ^{18}F -NaF, hızlı kemik alımı, yumuşak dokulardan hızlı eliminasyonu, yüksek sinyal-arka plan kontrastı ve hızlı renal atılımı mevcuttur. Artroz veya travma sonrası onarım gibi fizyolojik olarak yeniden şekillenme süreçlerinin olduğu kemik bölgelerinde veya kemik neoplastik lezyonlarda alım daha yüksektir. ^{18}F -NaF hidroksiapatit kristalindeki hidroksil grupları ile yer değiştirerek yeni oluşan kemiklere kovalent bağ ile bağlanırlar. Yeni oluşan kemiklerde ^{18}F -NaF'nin bağlanabileceği kısımların çok olmasından dolayı daha fazla tutulum gösterirler. ^{18}F -NaF'nin fizyolojik dağılımı; yetişkinlerde alım kafatası, omurlar, pelvis ve kaburgalarda daha belirginken, apendiküler iskelette daha düşüktür. Yumuşak dokularda ve parankimatöz organlarda ^{18}F -NaF dağılımı ihmal edilebilir düzeydedir. Tüm bu nedenlerden dolayı ^{18}F -NaF'li PET/CT, kemik metastazlarının tanımlanmasında yüksek hassasiyete sahiptir. Tanısal doğruluk litik lezyonlardan ziyade sklerotik lezyonlarda daha yüksektir. Çeşitli çalışmalar, meme, prostat ve akciğer kanseri hastalarında kemik metastazlarının tanısında ^{18}F -NaF kullanımlı PET/CT'nin %100 duyarlılığını ortaya koymuştur (Calabria vd.,2020).

^{18}F -NaF eski bir PET radyofarmasötiği olmakla birlikte vücutta kalsiyum iyonları gibi davranmaktadır. ^{18}F -NaF'li PET/CT, iskelet radyografik incelemelerinde belirgin olmayan kemik kırıklarının veya yaralanmaların tespit edilmesine potansiyel olarak izin verebilir. Bu nedenle çocuk istismarı vakalarında yaralanmaların doğru teşhisi nedeniyle adli tıpta kullanılmaktadır (Ocak, 2015).

4.5. ^{18}F -florbetaben

Beyindeki β -amiloid plaklarını görselleştirmek için tanısal olarak kullanılan radyofarmasötiktir. ^{18}F -florbetaben, çift bağın her iki karbon atomunda bir fenil grubu ile ikame edilmiş bir trans etan çift bağdan oluşan ve hidrokarbon olan diariletan ile elde edilir. (E)-stilben çekirdeğinin bir stiril-piridin kısmı ile ikame edilmesi, ^{18}F -florbetapirin elde edilmesine neden olabilir. ^{18}F -florbetaben IV uygulandıktan birkaç dakika sonra beyin alımı maksimuma ulaşır ve başlangıçtan 30 dakika sonra dolaşımdan hızla temizlenir. ^{18}F -florbetapirin alımının en yüksek seviyesi beyin beyaz maddeden oluşan bölgeleridir. Biyodağılım olarak ^{18}F -florbetapirin önemli bir hepatobiliyer ve idrarla atılım gösterirken, mide mukozası ara sıra hafif izleyici alımı gösterebilir.

β -amiloid birikimi Alzheimer hastalığı gelişiminin erken dönemlerinde ve ayrıca hafif bilişsel bozukluğu olan hastaların beyinlerinde ortaya çıkar. Alzheimer hastalarında, ^{18}F -florbetaben ile yapılan PET taramasında genellikle frontal, lateral temporal, oksipital anterior ve posterior singulat kortekste daha yüksek tutulum gösterir. ^{18}F -florbetaben'in Alzheimer hastaları ile sağlıklı kişiler arasındaki ayırıcı tanısallık değeri %80 duyarlılıkla sonuçlanmıştır. PET/CT görüntüleme genellikle ~ 300 MBq radyo-etiketli bileşimin enjeksiyonundan 90-110 dk sonra gerçekleştirilir ve çekim süresi 20 dakikadır (Calabria vd.,2020).

4.6. Radyoetiketli Kolin

Kolin, bir siklotron tarafından sağlanan PET merkezlerinde ^{11}C veya ^{18}F ile etiketlenebilir ve PET/CT taraması sırasında daha iyi kullanılabilirliğe olanak sağlar. ^{11}C 'in kısa yarılanma süresi (20 dk), dozimetri maruziyetini azaltmak amacıyla PET görüntüleme için oldukça uygundur. Bu nedenle ^{11}C -kolin, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2012 yılında önerilen ve onaylanan ilk radyo-etiketli kolindir. Florlu kolin türlerinden olan ^{18}F -metilkolin (^{18}F - FMC) ve ^{18}F -etil kolin (^{18}F -FECH), ^{11}C -kolin'den farklı sentez protokolleri ile elde edilebilir. Tümör hücrelerinde kolin miktarı arttığında aktif bir taşıma mekanizmasıyla hücrelere karışır ve 1 saat içinde fosforilkoline, akabinde hücre duvarının bir parçası olarak fosfatidilkolin'e dönüşür. Kolin metabolizması süreci dinamiktir ve kolinin hücrelere akışıyla dengelenir. PET/CT taramasından önceki günlerde hastalara yüksek kolin içeren besinlerden (kuşkonmaz, fasulye, soya, havuç, yumurta sarısı, kuzu, domuz ve dana karaciğeri, yağsız süt, yer fıstığı, yer fıstığı ezmesi, bezelye, ıspanak, şalgam) kaçınmaları önerilir. Fizyolojik dağılım, ^{18}F -FMC ve ^{18}F -FECH'in yaygın renal atılımı ve ^{11}C -kolinin yaygın hepatik metabolizması gibi birkaç farklılığın ötesinde, her üç radyoizleyici türü için de benzerdir (Ocak, 2015; Calabria vd., 2020).

Prostat kanseri, ekspres edilen düşük dereceli glukoz metabolizması nedeniyle ^{18}F -FDG kullanımlı PET/CT ile yeterince araştırılmayan malign bir neoplazmdir. Prostat kanseri hücreleri, hızlı büyümelemlerini tetikleyecek her şeye açıktır. Bu nedenle doğal olarak B-vitamini kompleksinin bir parçası olan kolini hevesle alır. Tümör hücreleri hızla çoğalmak için besinlere ihtiyaç duyar ve kolini bir tür yapı taşı olarak kullanır. Kolin, prostatta, lenf nodlarında veya diğer uzak bölgelerde yer almalarına bakılmaksızın tüm kanserli tümörlerde toplanır. Kolin, ^{11}C radyonüklid ile etiketlendiğinde PET tarayıcı, izleyici konsantrasyonlarının tam yerini alır. Böylece üç boyutlu görüntü elde edilir. Ek olarak çok sayıda makale ($^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$) radyo-etiketli kolin PET/CT'nin primer beyin tümörleri ve beyin metastazlarının

tanısında ^{18}F -FDG PET/CT'den daha üstün olduğunu desteklemektedir. (Kessara, 2021; Calabria vd., 2020).

4.7. ^{11}C -MET(Metiyonin)

^{11}C -MET'li PET, nöro-onkolojide yararlı bir tanı ve tedavi aracıdır. Beyin tümörlerinin histolojik derecelendirilmesi, tümörün boyutunun tanımlanması, optimal biyopsi bölgelerinin belirlenmesinde duyarlılığı yüksektir. Ek olarak metastazlar, nüks, radyoterapi planlanması, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Normal beyin dokusu, metabolik bir substrat olarak yalnızca glukozu tanır, böylece çok düşük bir fizyolojik ^{11}C -MET alımına sahiptir. Beyinde gri madde ve fibroz, nekroz veya ödem gibi iyi huylu durumlarda da düşük alım vardır. Tümörlü beyin dokuları ise artan bir ^{11}C -MET alımı sunar. Yüksek tespit oranı ve lezyonun iyi tanımlanması sayesinde serebral tümör görüntülemeyi incelemek için ^{11}C -MET kullanılır. ^{11}C -MET, kötü huylu hücrelerde aşırı eksprese edilen ve tümör içinde izleyici birikimine yol açan büyük amino asit taşıyıcısı (LAT1) aracılığıyla fizyolojik dağılım gerçekleştirir.

^{11}C -MET PET'in gerçekleştirilmesi kolay ve hızlıdır. Genellikle 370-740 MBq radyoizleyici IV olarak enjekte edilir ve ^{11}C etiketli moleküllerin yarı ömrünün kısa olması nedeniyle (20 dakika), alım süresi yalnızca 10-30 dakika arasında değişir. Segmental statik görüntü alımı beyinde 10-20 dk, vücutta 20-25 dk gerçekleştirilir. Tetkik öncesi açlık gerekli değildir (Idguchi vd., 2018; Calabria vd., 2020).

4.8. ^{13}N Amonyak (NH_3)

^{13}N radyoizotopunun yarı ömrü 9.965 dk ve üretimi için siklotron gereklidir. ^{13}N , miyokardiyal perfüzyon görüntüleme, koroner arter hastalığını (KAH) tespit etmek için kullanılır. Miyokardiyal kan akışının kantifikasyonu, koroner akış rezervinin belirlenmesinde ve koroner damar sisteminin fonksiyonel bütünlüğünün ölçülmesi için bir parametre olarak önemlidir. Arteriyel kanda yüklü iyonu (NH_4) ile dengede nötr formda (NH_3) bir arada bulunur. ^{13}N - NH_3 , plazma ve hücre zarları boyunca hızla yayılır, vasküler havuzdan tam ekstraksiyona ve miyositlerin içinde hızlı bir şekilde yakalanmasına olanak tanır. Kandaki ^{13}N konsantrasyonu, radyo izleyici uygulamasından sonraki 30 saniye içinde maksimuma ulaşır ve ilk 2 dakikada hızla azalarak sifıra yaklaşmadan sabit kalır. Kandaki ^{13}N amino asitlere ve üreye metabolize edilir. ^{13}N amonyağın miyokardiyal tutulumu normal bireylerde bile heterojen olabilir. ^{13}N - NH_3 görüntüleri ayrıca ara sıra meydana gelen yoğun karaciğer aktivitesi nedeniyle bozulabilir ve bu da alt duvarın değerlendirilmesine müdahale edebilir (Kessara, 2021; Calabria vd., 2020).

4.9. Etiketli Su ($^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$)

Metabolik olarak inertsdir ve yüksek ekstraksiyon fraksiyonuyla kılcak damarlar ve hücre zarları yoluyla serbestçe yayılabilir. $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ PET'in avantajı: Yüksek ekstraksiyon fraksiyonuna dayalı olarak miyokardiyal kan akışını (MBF) doğru bir şekilde ölçebilme yeteneği; kısa bir fiziksel yarı ömür, daha az radyasyona maruziyete bağlı kısa bir stres ve dinlenme ile veri toplama protokolünün gerçekleştirilmesini mümkün kılar. $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ tipik olarak tek başına miyokardiyal perfüzyonun değerlendirilmesi için kullanılmaz, ancak %100 ekstraksiyon da dahil olmak üzere ideal akış izleyicidir. Kandan dokuya geniş bir akış hızları aralığında, MBF ile izleyici aktivitesi arasında doğrusal bir ilişkiye izin verir (Calabria vd., 2020).

4.10. ^{64}Cu -Radyofarmasötikleri

Bakır (Cu), atom numarası 29 olan, "Cu/Zn süperoksit dismutaz", "sitokrom-Koksidaz", "tirozinaz", "seruloplazmin" gibi çok sayıda enzimin kofaktörü olan bir geçiş metalidir ve çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alır. Örneğin solunum, demir taşınması ve metabolizması, hücre büyümesi ve homeostaz için Cu gereklidir. Ayrıca neo-anjiyogenetik destekleyici olarak hareketi kanserin gelişmesinde ve ilerlemesinde de rol oynayabilir. Aslında Cu, çeşitli kanserlerde aşırı ekspresye edilen insan bakır taşıyıcı-1'in (CTR1) aktivitesi yoluyla insan hücre metabolizması üzerinde etki gösterir. Bu nedenle PET/BT görüntüleme radyoaktif Cu izotopları, neoplastik dokulardaki bakır metabolizmasının in-vivo karakterizasyonu için potansiyel radyoizleyici olarak kullanılabilir.

4.11. ^{64}Cu -PSMA, ^{64}Cu -ATSM ve ^{64}Cu -DOTATATE

^{64}Cu -PSMA (Prostata Özel Membran Antijeni), özellikle ileri evre prostat kanseri hücrelerinde önemli bir aşırı ekspresyon gösteren bir hücre yüzeyi proteindir. Tümörün evresi ve derecesine göre PSMA ekspresyon düzeylerinin arttığı gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Tümörlerdeki hipoksinin tedaviye direnç ve metastatik potansiyel gibi malign özelliklere katkıda bulunduğu bilinmektedir. ^{64}Cu -ATSM (Diacetyl-bis-(N⁴-methylthiosemicarbazone)) tümör hipoksisini hedefleyen potansiyel bir PET görüntüleme ajanıdır. ^{64}Cu -ATSM, hipoksi için diğer PET izleyicileriyle karşılaştırıldığında çok iyi görüntü kalitesine olanak tanıyan basit ve hızlı radyo etiketleme, normoksik dokulardan daha hızlı temizlenmesi çeşitli avantajlar sergiler.

^{64}Cu -ATSM "teranotik" bir ajan olarak da kullanılabilir. Yani, bu ajan aynı zamanda tümörlere karşı dahili bir radyoterapi ajanı olarak da uygulanabilir,

çünkü ^{64}Cu β^+ bozunması (0.653 MeV, %17.4) ve β^- bozunması (0.574 MeV, %40) ve elektron yakalama (%42.6) özelliği gösterir. Anihilasyon fotonları PET tarafından tespit edilebilirken, bu çekirdekten yayılan β^- parçacıkları ve Auger elektronları tümör hücrelerine zarar verebilir (Blower vd., 1996; Fujibayashi vd., 2020).

^{64}Cu -DOTATATE PET/CT, nöroendokrin tümörler (NET)'in saptanmasında iyi bir tanısal doğruluk göstermiştir ve klinik görüntüleme için önerilmiştir. Nöroendokrin tümörler, somatostatin reseptörlerinin ekspresyonu ile karakterize edilen heterojen bir neoplazm grubudur.

4.12. ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTANOC, ^{68}Ga -DOTATATE (Somatostatin Reseptör Analogları)

Germanyum (^{68}Ge) / Galyum (^{68}Ga) jeneratörleri, çeşitli ^{68}Ga etiketli radyofarmasötiklerin hızlı ve basit bir şekilde hazırlanmasına olanak sağlamak üzere geliştirilmiştir. ^{68}Ga , fazla miktarda pozitron emisyonu, yarı ömrünün kısa olması (yani 68 dk), siklotron ürünü olmaması nedeniyle görüntülemede avantaj sunmaktadır. Ana izotop (^{68}Ge), uygun bir eluent ile yıkanan yavruya (^{68}Ga) bozunur. ^{68}Ga izotopu, sırasıyla, ortalama 740 KeV enerjiyle %89 oranla pozitron emisyonu ve %11 oranla elektron yakalamayla bozunur. ^{68}Ga -DOTA peptitlerinin tümü hızlı alım kinetiği sunar. Hastaya IV olarak uygulanan aktivite enjeksiyondan 60-180 dk sonra ^{68}Ga -DOTATOC için %15.6'sı ve ^{68}Ga -DOTATATE için %11.9'u idrarla atılır. ^{68}Ga -DOTA peptitlerinin biyolojik dağılımı, hipofiz bezi, dalak, karaciğer, böbrekler ve idrar yollarında fizyolojik izleyici alımını içerir. ^{68}Ga -DOTA NET'in teşhisi, evrelemesi ve yeniden evrelemesinde kullanılır. Ayrıca NET dışındaki tümörlerin tanı ve takibinde de büyük değer taşıyabilir. Özellikle nöroektodermal dokudan köken alan paragangliomaların ve feokromositomaların somatostatin reseptörleri (SSTR) eksprese ettiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar ^{18}F -FDG ve ^{68}Ga -DOTA-peptitli PET kombinasyonunun önemli prognostik bilgiler sağlayabileceğini belirtmiştir.

4.13. ^{68}Ga -PSMA

Radyokimyasal ve radyonüklidik olarak yüksek saflığa sahip ^{68}Ga -PSMA, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ jeneratör ve manuel sentez modülü kullanılarak uygun şekilde hazırlanır. Yarı ömrü 270,95 gün olan ana radyonüklid ^{68}Ge elektron yakalama yoluyla ^{68}Ga 'ya bozunur (Roesch ve Riss, 2010). Tek seferde 3-4 hastaya yetecek aktivite hazırlanabilir. Pankreas, tükürük ve gözyaşı gibi salgı bezlerinde yoğun fizyolojik dağılım gözlenebilmektedir. Böbrek parankimi, idrar yoluyla boşaltım yolu, böbrek pelvisi, ureterler ve mesane PSMA biriktirir.

Prostat kanseri riski taşıyan kişilerin taranmasında PSMA-PET'in yeri yoktur. İlk evreleme, biyokimyasal nüks (PSA yüksekliği) olan hastalar ve radyoterapi planlamasında daha çok kullanılır. ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin primer prostat kanserinin evrelemedeki potansiyeli araştırılmış ve tek başına BT gibi standart görüntüleme yöntemlerinden üstün olduğu gösterilmiştir.

Genel olarak PET/CT görüntüleri IV enjeksiyondan yaklaşık 60 dk sonra elde edilir. 200–250 MBq ^{68}Ga -PSMA bolus uygulanır. Yeterli hidrasyon önerilir; işlem sırasında diüretikler (furosemid gibi) kullanılabilir. İşlem öncesi hastaya kontrast madde içirilir. Çekim süresi 20dk'dır. Enjeksiyondan 3 saat sonra yapılan görüntülemenin, daha yüksek alım ve kontrast ile prostat kanserine özgü daha fazla lezyonu ortaya çıkarabildiği kanıtlanmıştır (Ortapamuk, 2024; Calabria vd., 2020).

4.14. ^{82}Rb (Rubidyum)

^{82}Rb Miyokardiyal perfüzyon görüntüleme (MPI) ve miyokardiyal kan akışının (MBF) ölçülmesi için PET'te yaygın olarak kullanılan pozitron kaynağı izleyicidir. ^{82}Rb , ana çekirdeği olan ^{82}Sr 'un (stronsiyum) elektron yakalamasıyla üretilir. Bu şekilde günde yaklaşık 10-15 hastaya enjeksiyon yapmaya yetecek kadar numune üretilebilir.

^{82}Rb 'nin miyokardiyal alımı koroner akış tarafından koşullandırılır ve sodyum-potasyum adenozin trifosfat taşıyıcı yoluyla aktif taşınmayı gerektirir. ^{82}Rb , bir potasyum iyonu (K^+) ile çok benzer aktiviteye sahiptir. Miyokardiyuma girdikten sonra hücrelerin Na^+/K^+ değişim pompasında aktif bir katılımcıdır. Kan akışıyla orantılı olarak miyokard tarafından hızla çıkarılır. İzleyici nekrotik veya enfarktüsli dokudan hızla temizlenirken, canlı miyokardiyal hücrelerde hücrel radyoaktif tutulum artar.

^{82}Rb 'nin kısa fiziksel yarı ömrü (1.3dk) ve hızlı yeniden yapılanma ile bir jeneratör yoluyla üretim avantajı, etkin ve hızlı bir protokole olanak sağlar. Görüntüleme 7-8 dakikadır. ABD'de son yıllarda akut koroner sendromu (ACS) çalışmasında ^{82}Rb PET'e olan ilgi artmıştır. Özellikle, hastanın obez olduğu veya fiziksel olarak stres testi yapamadığı durumlarda ^{82}Rb 'nin kullanılması faydalıdır (Wikipedia, 2023; Calabria vd., 2020).

5. Sonuç ve Öneriler

Dünya çapında radyofarmasötiklerin tanı ve tedavi amaçlı potansiyel değeri gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle onkolojik, nörolojik ve kardiyolojik olgulardaki tedavi planlamalarında PET/CT ilgili alan hekimlerine yararlı

bilgiler sunmaktadır. Örneğin günümüzde PET/CT hastadaki lezyonların kanser olup olmadığını yüksek bir duyarlılıkla saptayabilmektedir. PET uygulamalarında hedefe yönelik radyonüklidler veya radyonüklidler ile birleştirilen farmasötiklerin kullanımı, tutulum- atılım mekanizmaları ve kullanım dozlarına göre hastaya bir miktar radyasyon verirler. Bu nedenle PET radyofarmasötikleri radyasyon güvenliği sağlanmış tam otomatik sentez ünitelerinde etkin ve güvenilir bir şekilde hazırlanırken personelin gereksiz radyasyon maruziyeti de önlenmektedir.

Nükleer Tıp uygulamalarında hasta, çalışan ve çevre güvenliği için optimum koşullarda düzenlenmiş alanlarda çalışılmalıdır. Maruz kalınacak radyasyonun mümkün olduğunca en düşük düzeyde tutulması için gerekli koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır. Radyofarmasötiklerin hazırlanmasından hastanın merkezden ayrılmasına kadar geçen süreçte radyasyondan korunma kurallarına uyulmalıdır. Radyasyondan korunmayla ilgili personele yönelik eğitim programları aksatılmamalıdır. PET/CT çekim sonrası hastanın çevresindeki insanları radyasyondan korumak için hasta ve yakını bilgilendirilmelidir.

Kaynakça

- Akdemir, Ü. Ö., & Karabacak, N. İ. (2017). Pozitron emisyon tomografi/man-yetik rezonans görüntüleme kullanımında günlük iş akışı ve protokol op-timizasyonu. *Nucl Med Semin*, 1, 12-2.
- Blower, P. J., Lewis, J. S., & Zweit, J. (1996). Copper radionuclides and radiop-harmaceuticals in nuclear medicine. *Nuclear medicine and biology*, 23(8), 957-980.
- Calabria, F., Cimini, A., Bagnato, A., Gullà, D., Cascini, G. L., Urbano, N., & Schillaci, O. (2020). 18 F-FDG. *Radiopharmaceuticals: A Guide to PET/CT and PET/MRI*, 1-36.
- Demir, M. (2015). POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ (PET) FİZİ-Ğİ. *Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni*, 6(2).
- Fujibayashi, Y., Yoshii, Y., Furukawa, T., Yoshimoto, M., Matsumoto, H., & Saga, T. (2020). Imaging and therapy against hypoxic tumors with ⁶⁴Cu-ATSM. *Make Life Visible; Springer: Singapore*, 285-292.
- Ideguchi, M., Nishizaki, T., Ikeda, N., Okamura, T., Tanaka, Y., Fujii, N., ... & Suga, K. (2018). A surgical strategy using a fusion image constructed from ¹¹C-methionine PET, ¹⁸F-FDG-PET and MRI for glioma with no or minimum contrast enhancement. *Journal of Neuro-Oncology*, 138, 537-548.
- Kessara, A. 2021. Nükleer Tıp Fiziği. İksad Yayınevi. Ankara/Türkiye
<https://iksadyayinevi.com/wp-content/uploads/2021/10/NUKLEER-TIP-FI-ZIGI.pdf>
- Kısaarslan, M. (2022). *GLUT1—XbaI G> T (rs2754218) VE HaeIII T> C (rs1385129) Polimorfizmlerinin [18F]-FDG tutulum oranlarının üzerine etkisinin araştırılması* (Master's thesis, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bi-limleri Enstitüsü).
- Mukiza, J., Byamukama, E., Sezirahiga, J., Ngbolua, K., & Ndebwanimana, V. (2018). A review on technetium and rhenium based radiopharmaceuti-cals for diagnostic imaging and therapeutic nuclear medicine. *Rwanda Med. J.*, 75(1), 14-22.
- Ocak, M. (2015). PET RADYOFARMASÖTİKLERİ. *Bulletin of Thoracic Sur-gery/Toraks Cerrahisi Bülteni*, 6(2).
- Ortapamuk H., 2024. Galyum 68 PSMA nedir? <https://www.medicalpark.com.tr/galyum-68-psma-pet-ct/hg-2493>
- Payolla, F. B., Massabni, A. C., & Orvig, C. (2019). Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: A short review. *Eclética Química*, 44(3), 11-19.
- Ramamoorthy, N. (2018). Impact of nuclear medicine and radiopharmaceuti-cals on health-care delivery: Advances, lessons, and need for an objective

value-matrix. *Indian Journal of Nuclear Medicine: IJNM: The Official Journal of the Society of Nuclear Medicine, India*, 33(4), 273.

Roesch, F., & J Riss, P. (2010). The renaissance of the $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ radionuclide generator initiates new developments in ^{68}Ga radiopharmaceutical chemistry. *Current topics in medicinal chemistry*, 10(16), 1633-1668.

Sağır, S., Asa, S., & Kabasakal, L. (2011). Böbrek sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötikler. *Türk Urol Sem*, 2, 88-90.

Titck. 2019. Kısa Ürün Bilgisi https://titck.gov.tr/storage/Archive/2019/kubKtAttachments/k%C3%BCb.pdf_400a3905-f2fc-4e2e-b83c-44d677e2bcff.pdf

Wikipedia, 2023. Rubidyum-82 <https://en.wikipedia.org/wiki/Rubidium-82>

Radyasyonun Akut Etkileri ve Tüm Vücut Işınlamalarında Klinik Önemi

Taha Erdoğan¹

Özet

Radyasyon kazalarının ardından kazazede üzerinde yapılan çalışmalar ve hayvan deneyleri radyasyon maruziyetinin zararlı kronik ve akut etkileri olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu etkilerin ortaya çıkış süresi alınan radyasyon dozu ile orantılı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu etkiler kronik ve akut etkiler olarak iki sınıfta incelemektedir. Bu bölümün konusu olan akut etkiler dakikalar, saatler ve günler içinde gerçekleşmektedir. Akut radyasyon sendromu genellikle 1 Gy ve üzeri dozlarda bölgesel ve tüm vücut ışınlamalarında ortaya çıkmaktadır. Günümüzde akut radyasyon sendromuna ait veriler genellikle radyasyon kazaları sonucunda elde edilmiştir. Akut radyasyon sendromu alınan radyasyon dozu ile ilişkili olarak Hematopoetik Sendrom, Gastrointestinal Sendrom ve Serebrovasküler Sendrom olmak üzere üç grupta incelenmektedir. Tüm vücut ışınlamalarında doza maruziyet kontrolü ve fraksiyone bir şekilde gerçekleşmektedir. Bu sebepten bir radyasyon kazası sonucunda gerçekleşebilecek akut radyasyon sendromuna benzer ağır tabloların gözlemlenme olasılığı düşüktür. Fakat benzer klinik tabloların gözlemlenmesi de olasıdır. Bu bölümde radyasyon kazası sonucu meydana gelebilecek akut radyasyon sendromu tabloları incelenerek tüm vücut ışınlamalarındaki klinik önemi değerlendirilecektir.

Giriş

Radyasyonun biyolojik dokular üzerinde zararı doza bağlı ortaya çıkan akut (erken) radyasyon sendromu, subakut radyasyon sendromu ve kronik etkiler olarak sınıflandırılmaktadır. Tüm bu etkilerin oluşma zamanı, hücrenin sınıfına ve döngüsüne, diferansiyasyonuna ve yenilenme kinetiklerine bağlı olarak değişmektedir. Hayvan çalışmalarının yanı sıra insanlar üzerinde yüksek radyasyon dozuna ait akut etkiler dünya tarihini derinden etkileyen

1 Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi A.D., taha.erdogan@afsu.edu.tr, 0000-0002-3559-8933

Hiroşima, Nagazaki ve Çernobil gibi çeşitli radyasyon kazalarına ait verilerden elde edilmiştir. Günümüzde tıpta tanı ve tedavi amaçlı kullanılan radyasyonun etkin kullanımının tersine oluşabilecek zararlarının derecesi, gerçekleşen radyasyon kazalarının ardından yapılan araştırmalar neticesinde elde edilen veriler maruz kalınan radyasyon miktarı ve süresi ile olan ilişkisini ortaya koymaktadır (1).

Akut (erken) radyasyon sendromu, 1 Gy'i aşan dozlarda bölgesel ya da tüm vücut ışınlamasına maruz kalındığında gerçekleşir.

Organizmadaki dokular bu olaydan etkilense de, yüksek proliferasyon gücüne sahip spermatositler, hematopoetik sistem ve barsak kripta hücreleri radyosensitif doku ve hücreler olduklarından dolayı akut radyasyon sendromuna duyarlıdır(2).

Akut radyasyon sendromuna sebep olacak ışınlamaya maruz kalınması durumunda radyasyon dozu klinik bulgulara göre belirlenmeli ve tedavi protokolü ivedi gerçekleştirilmelidir (2,3). Tıbbi müdahalede çeşitli tıbbi ve tıp dışı uzmanlık alanlarının multidisipliner olarak çalışması gerektirmektedir. Bunlar arasında medikal fizik uzmanları, acil tıp, nükleer tıp, hematoloji, infeksiyon hastalıkları ve yoğun bakım uzmanları, radyasyon onkologları ve gastroenterologlar gibi birçok multidisipliner alan bulunmaktadır.

Subakut radyasyon sendromu, ışınlamadan birkaç ay sonra ortaya çıkan etkiler olarak sınıflandırılır. Akciğer radyoterapisi sonrasında iki üç aylık dönemde ortaya çıkan pnömoni, klinikte karşımıza çıkan subakut radyasyon sendromuna örnek olarak verilebilir. Kronik etkiler, genellikle ışınlamadan yıllar sonra ortaya çıkan karmaşık etkilerdir. Kronik etkiler genellikle organların parankim dokusu, bağ dokuda ya da vasküler dokularda sıklıkla görülmektedir (4). Tüm bunlara ek olarak radyasyona bağlı genetik bozukluklar ve kanser oluşumu da biyolojik fazın geç yan etkileri olarak kabul edilmektedir.

Bu bölümün amacı Akut Lenfoblastik Lösemilerde (ALL), kompleks bir tedavi olan tüm vücut ışınlaması (TVI) sonrasında ortaya çıkabilecek akut radyasyon sendromu etkilerinin incelenmesidir.

1. Radyasyon Dozunun Etki Bağıntısı

Canlılarda radyasyon maruziyetinin ardından radyasyonun biyolojik etkisi hemen meydana gelmez. Işınlama zamanı ile biyolojik etkinin olduğu zaman arasında geçen süreye gizli (latent) dönem denir. Biyolojik etkinin gerçekleşme ihtimali deterministik etki ve stokastik etki ile açıklanmaktadır.

Deterministik Etki: Radyasyon maruziyetinin ardından biyolojik etkinin gerçekleşmesi için eşik bir doz limiti bulunmaktadır.

Stokastik Etki: Radyasyon maruziyetinin ardından biyolojik etkinin gerçekleşmesi için eşik bir doz limiti olmaksızın, etkinin gerçekleşme ihtimali radyasyon maruziyetinde alınan doz miktarına bağlı gerçekleşmesidir.

2. Tüm Vücut Işınlamasının (TVI) Klinikteki Yeri, Reçete Doz ve Olası Komplikasyonlar

TVI, hematolojik malignitelerde kemik iliği kök hücre transplantasyonuna (KİT) hazırlık rejiminin bir parçasıdır. Çünkü kemoterapötik ajanların doğal bariyerler nedeniyle ulaşamadığı santral sinir sistemi gibi bölgelerde etkinliğini yitirmesi, ilaç aktivasyonu, kan akışı ve tümör yerleşimi gibi engelleri olmamasından dolayı TVI, hazırlık rejiminde tedavinin başarı oranını arttıran bir seçenek olarak görülmektedir (5,6,7). TVI'nın amacı nakil öncesi hastaya ait kemik iliği ve tümör hücrelerin eradikasyonunu sağlamak ve kemik iliği transferi (KİT) öncesinde bağışıklık sistemini hedeflenen yeterli seviyede baskılayarak hastayı nakile uygun hale getirmektir (5,6). TVI tedavi protokolünde yaygın olarak 6 fraksiyonda toplam 12 Gy doz reçete edilmektedir. Günde iki fraksiyon tedavi alan hastaların fraksiyonlar arası interval minimum altı saat olacak şekilde reçete edilmektedir. Hastalık yükünün fazla olduğu durumlarda TVI uygulamasına ek radyoterapi alanları eklenebilir (8). Uygulanan TVI tekniği ve dozimetrisi, KİT başarısını ve komplikasyon oranını önemli ölçüde etkilemektedir (9,10). TVI kaynaklı komplikasyonların insidansı doz ile yakından ilişkilidir. Yaygın problemler arasında pulmonerkomplikasyonlar, renaltoksiteler, kataraktlar ve azalmış hipofiz fonksiyonu bulunur (11). İnterstitiyelpnömoni (İP) en önemli ve doz sınırlayıcı TVI komplikasyonudur (11, 12).

3. Tüm Vücut Işınlamalarında Lethal Doz (LD)

Tüm vücudun radyasyon maruziyetinde; birkaç Gy eşik doz aşıldığında hematopoetiksindrom nedeniyle toksik semptomlar görülür ve alınan doz ile orantılı ölüm gerçekleşir. Yapılan araştırmalar sonucunda 2 Gy ve altındaki dozlarda gözlenen semptomlar en iyi klinik tabloyu sergilemekte hatta semptomsuz klinik tabloların görülmesi olasıdır. Radyasyon maruziyeti popülasyonunun %50'sinin 60 gün içinde ölümüne sebep olan doz LethalDose (LD50/60) olarak tanımlanmaktadır. LD50/60 insanlar için ortalama 4 Gy, LD50/30 maymunlarda 5.3 Gy olduğu görülmektedir (13). LD tüm vücut ışınlamaları veya lokal ışınlamalar için farklı doz değerlerine sahiptir. Ayrıca bu farklılıklar; ışınlanan birey yaşına ve cinsiyetine bağlı olarak da oluşmaktadır. Örneğin, dişi bireyler erkek bireylere göre radyasyona daha

dirençlidir. Fakat LD50/60 dozunda ciddi farklılıklar da oluşturmamaktadır. Tüm bunlara ek olarak ışınlama sonrasında uygulanacak tedavinin etkinliği de hayati önem taşımaktadır ve 7 Gy üzerindeki tüm vücut ışınlamalarında ölüm hastalıktan değil daha çok radyasyon hasarına bağlı sendromlardan kaynaklanmaktadır.

4. Tüm Vücut Işınlamalarında Radyasyonun Akut Etkileri

Literatürde tanımlanan akut radyasyonsendromu, çok yüksek radyasyon dozuna dayanmaktadır. Nükleer bombalar ve kritiklik kazaları gibi doz hızı maruziyetlerinden elde edilen veriler kullanılmaktadır. Akut radyasyon sendromu tabloları belirtilere göre tedavi edilmektedir. Kazazedenin genel durumuna bakılarak, triaja uygun tedavi şemaları belirlenmelidir (14). Klinik tedavi yöntemi olan TVI da çok düşük doz hızları (5-10cGy/dk) uygulandığı için nükleer kazalarda elde edilen toksite profilinden farklı bir profil ortaya çıkabilir. Akut etkiler dört farklı triyaj profili ile tanımlanmaktadır.

4.1. Prodromal Radyasyon Sendromları

Yüksek doz ve çok kısa bir süre içinde ortaya çıkan ilk radyasyon belirtileri *prodromal radyasyon sendromu* olarak tanımlanmaktadır. Tüm bu etkiler maruz kalınan radyasyon dozu, türü, ışınlanan alanın büyüklüğü ve ışınlamaya maruz kalınan alanın vücut lokasyonuna bağlı olarak değişmektedir (Tablo 1). Yani vücudun çok küçük bir bölümünün yüksek radyasyon dozuna maruz kalması ile tüm vücudun yüksek radyasyon dozuna maruz kalması klinik tabloda oldukça farklı sonuçlar doğurabilir ve ölüm ile sonuçlanabilir. Çok ağır olgularda örneğin tüm vücut ve yüksek radyasyon dozu maruziyetinde çoklu organ yetmezliği gibi ağır klinik tablolar gerçekleşmektedir. Bu süreç daha sonra çoğu memelide hayatı tehdit eden *hematopoetik, gastrointestinal, serebrovasküler (nörovasküler) sendromlar* akut radyasyon sendromunun latent dönemlerini oluşturur.

Tablo 1. Prodromal radyasyon sendromu doza bağlı belirtiler ve tedavisiz sağkalım olasılığı (2)

<i>Doz (Gy)</i>	<i>Prodromal Dönem Seyri</i>	<i>Hastalık Belirtileri</i>	<i>Tedavisiz Prognoz</i>
<i>0,5-1</i>	<i>Hafif</i>	Kan değerinde azalma başlangıcı	<i>Sağkalım yüksek</i>
<i>1-2</i>	<i>Hafif-Orta</i>	Kİ yetersizliği erken dönem belirtileri	<i>>%90 sağkalım olasılığı</i>
<i>2-3,5</i>	<i>Orta</i>	Orta-ağır Kİ yetersizliği	<i>Muhtemel sağkalım</i>
<i>3,5-5,5</i>	<i>Ağır</i>	Ağır Kİ hasarı, Hafif GİS hasarı	<i>%50 olasılıkla 3,5-6 haftada ölüm</i>
<i>5,5-7,5</i>	<i>Ağır</i>	Pansitopeni ve orta derece GİS hasarı	<i>2-3 haftada ölüm olasılığı</i>
<i>7,5-10</i>	<i>Ağır</i>	Hipotansiyon limiti, ağır Kİ ve GİS hasarı	<i>1,5-2 haftada ölüm olasılığı</i>
<i>10-20</i>	<i>Ağır</i>	Ağır GİS hasarı, mental durum bozukluğu	<i>5-12 gün içinde kesin ölüm</i>
<i>20-30</i>	<i>Ağır</i>	Serebrovasküler yetersizlik, koma ve şok	<i>2-5 gün içinde ölüm</i>

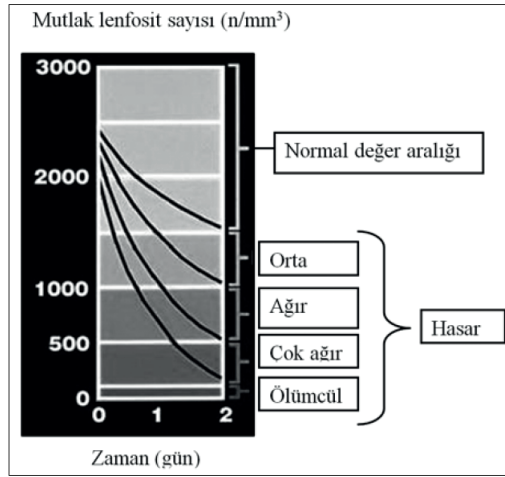
Kİ: Kemik İliği, GİS: Gastroİntestinal Sistem

4.2. Hematopoetik Sendrom

Hematopoetik Sendrom, 2 ile 10 Gy arası radyasyon dozu maruziyeti sonrasında kırmızı ve beyaz kan hücreleri, trombositler vb. kan hücrelerinin ölümü ve kandaki hücre sayısının azalması ile sonuçlanan klinik tabloyu tanımlamaktadır. Bu tablo maruz kalınan radyasyon dozunu yansıtan ve daha ilk andan olayın boyutlarını ve gelecek dönemlerde karşılaşılabilecek gelişmelerin bir çeşit habercisidir. 2 Gy ve üzerindeki radyasyon dozu ile kemik iliği hipoplazisi gelişebilirken, 2 Gy ve altındaki dozlarda hafif sitopeniler oluşur ve belirgin bir kemik iliği hasarı oluşmaz (15). Radyasyondan korunmuş vücut bölgelerindeki kemik iliği dokusu sayesinde hematopoetik doku erken dönem etkilerinden kurtulabilen vakalarda tekrar oluşabilir. Ender olarak 10 Gy üzerinde radyasyon dozlarından sonra bile otologhematopoetik doku gelişebilmektedir (2,15).

Özellikle lenfosit sayılarındaki azalma doz tahmini açısından bir referans olabilir özetle biyolojik dozimetri olarak kullanılabilir. Örneğin Imm³ hacimde lenfosit sayısının radyasyon maruziyetinden 48 saat sonra 1200'den fazla olması lethal etkinin olmadığı, 300-1200 arasında ise orta lethal bir etkinin söz konusu olduğu ve 300'ün altında ise mutlak lethal etki anlamına

gelmektedir. Tüm bunlara ek olarak hayvan deneyleri sonucunda radyasyona bağlı lenfosit azalması çeşitli bakterilerin kanda çoğalmasına sebep olarak enfeksiyon oluşmasına neden olmuştur. Kan hücrelerinde bu azalmalar anemi, iç kanama ve enfeksiyonlara sebep olarak canlının ölmesine neden olmaktadır. Eritrosit sayısındaki azalma kandaki hemoglobinin seviyesinde azalmaya ve buna bağlı olarak anemiye yol açmaktadır. Trombosit sayısındaki azalma kanın pıhtılaşmasının azalmasına ve iç kanamaya bağlı anemiye sebep olacaktır.



Şekil 1. Lenfosit sayısı ve olası hasar ilişkisi (16)

Hematopoetik sendromda ilk olarak bulantı, kusma ve ishal gibi prodomal sendromlar görülür ve bu etkiler zamanla geçer canlı eski haline geri döner. Fakat radyasyonun öldürücü etkisi arka planda hızlı bir şekilde devam etmektedir. Çünkü radyasyona bağlı kemik iliği hasarı onarılamayacağı için kan hücrelerinin sayısında azalma devam etmektedir. Canlının sağlıklı görüldüğü bu dönemde trombosit, eritrosit, lenfosit, granülositlerin vb. kan hücrelerinin sayıca azalması anemi, kanama ve enfeksiyon tablosunu oluşturur. Canlının şiddetli kanlı ishal ile sıvı dengesi bozulur, iç kanamalar ve enfeksiyon nedeni ile hayatını kaybeder.

4.3. Gastrointestinal Sistem (GİS) Sendromu

Gastrointestinal sistem sendromu, 10 Gy üzeri dozlarda meydana gelen ve karakteristik belirtileri mide bulantısı, kusma, halsizlik, kanama, ağır ishal ve kandaki bakteri artışından kaynaklanan enfeksiyonlardır. 3- 10 gün içerisinde ölüm gerçekleşir. Prodomal sendromların ortaya çıkmasının

ardından birkaç gün iyileşmiş görünür. Fakat bu sırada ince bağırsaklardaki villuslar ve GİS epitelinin mitotik aktivite kaybı onarıma imkân sağlayamaz. Bu durumun meydana gelme süresi fareler için 3-4 gün iken, insanlar için bu süre yaklaşık 10 gündür (17). GİS epitelinin gördüğü yoğun hasar ishal ve kanama bulgularını oluşturur. Bu hasar ile birlikte ishal ve kanamaya ek olarak batın krampları, sıvı kaynı nedeniyle çışık eden elektrolit bozukluğu, inflamasyon ve sepsis eşlik eder.

Literatürde Gastrointestinal sistem sendroma 1986 yılında gerçekleşen Çernobil kazası kayıtları örnek olarak verilebilir. 32 yaşında erkek kazazedinin tahmini bir saat radyasyon maruziyeti sonucunda ortalama 11-20 Gy radyasyon maruziyeti ve ayrıca ekstrimite dozlarının 30 Gy olduğu kayıt altına alınmıştır. Yine aynı literatür kayıtlarında kazazedinin maruziyetten bir saat sonra kusma, ateş ve nabız artışının olduğu belirtilmiştir. Kazadan sonraki 6 gün boyunca genel durumu iyi seyreden kazazedinin 7. Günde şiddetli ishal ve paralitikleus (bağırsak tıkanması) bulguları ortaya çıkmıştır. 9. Günde kazazede hayatını kaybetmiş ve yapılan otopsi raporunda ince bağırsaklardaki villusların tamamen kaybolduğu, ödem artışı ve kanamalar nedeniyle enfeksiyon oluştuğu gözlemlenmiştir. Bunlara ek olarak, kalın bağırsak epitelinin daha az hasar gördüğü ve kan kültüründe Escherichiacoli bakterilerinin olduğu gözlemlenmiştir (17).

4.4. Serebrovasküler (Nörovasküler) Sendrom

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), beyine ait kan damarlarının patolojik olarak hasar görmesi, daralması veya tıkanmasıyla ortaya çıkan ani başlangıçlı fokal veya global nörolojik semptomlardır (18). Serebrovasküler (Nörovasküler) Sendrom tüm vücut dozu 100 Gy ve üzeri olduğu ışınlama maruziyetinde beyin sapı ve merkezi sinir sisteminde çok ağır ve geri dönülemez hasarların oluşmasıdır. Tedaviler uygulansa da semptomlar ani ve hep daha şiddetli şekilde ortaya çıktığı için ölüm kaçınılmazdır. Işınlama maruziyetinin ardından serebral kan damarlarının geçirgenliğine bağlı olarak küçük damarlardaki sızıntılar sonucu kafa içi basıncının artmasından kaynaklanmaktadır (19,20). Bu sebepten dolayı 24 ile 48 saat içinde merkezi sinir sisteminde ölüm gerçekleştiği için hem **Gastrointestinal Sistem (GİS) Sendroma** hem de **Hematopoetik Sendrom** klinik semptomları gözlenecek vakit kalmaksızın ölüm ile sonuçlanmaktadır (Tablo 2.). Genellikle ilk birkaç dakika içinde bulantı ve kusma ile başlayan klinik tablo, kas hareketlerinde koordinasyon kaybı, solunum güçlüğü, hipotansiyon, bilinç kaybı ve koma ile sonuçlanarak ölüm gerçekleşir.

Tablo 2. Akut radyasyon sendromu

Sendrom	Radyasyon Dozu	Prodromal Belirteçler	Latent Dönem	Hastalık Dönemi	Tedavi/ İyileşme/ Ölüm
Hematopoetik	2 Gy ve üzerinde belirti verir.	1 saat-2 gün arasında ortaya çıkar. İştahsızlık Bulantı Kusma	1-6 hafta sürer Kİ hasarı başlar.	İnfeksiyonlara duyarlılık Kanama eğilimi ve anemi belirtileri Yara iyileşmesi gecikmesi Halsizlik	Destek tedavi ve ek doku ya da organ Hasarları sonucu belirler.
Gastrointestinal	10 Gy ve üzerinde belirti verir.	Saatler içinde ortaya çıkar. İştahsızlık Ciddi bulantı Kusma Ağrı-kramp Diyare	< 1 hafta Kİ ve GİS epitel hasarı.	Halsizlik İştahsızlık Ateş İnfeksiyonDiyare Sıvı-elektrolit kaybı Kanama Sepsis Şok	Günler, haftalar içinde ölüm.
Serebrovasküler (Nörovasküler)	100 Gy ve üzerinde belirti verir.	Dakikalar içinde ortaya çıkar. Aşırı sinirlilik ve kusma, Diyare	< 1 saat süren geçici düzelme.	Yüksek ateş Diyare Serebral ödem Koma Ağır hipotansiyon	Kurtulma olasılığı yok. Saatler, dakikalar içinde ölüm.

Kİ: Kemik iliği, GİS: Gastro İntestinal Sistem

Kaynakaça

1. Hall EJ, Giaccia AJ. Oxygen Effect and Reoxygenation. *Radiobiology for Radiologist*. 7th ed. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins; 2012;114-124.
2. Waselenko JK., MacVittie TJ., Blakely W F. Et al. Medical Management of the Acute Radiation Syndrome: Recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med*. 2004;140:1037-1051.
3. Mettler F A., L. Voelz G, Major Radiation Exposure — What to Expect and How to Respond. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346: 1554-61.
4. IAEA-TCS-42, Radiation Biology: A handbook for Teachers and Students. Vienna: 2010;8-41.
5. Gibbons JP, Khan FM. Khan's the physics of radiation therapy. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.
6. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams &Wilkins; 2019.
7. Mayles P, Nahum AE, Rosenwald JC. Handbook of radiotherapy physics: theory and practice. New York: Taylor & Francis; 2007.
8. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39:4, 295-307.
9. Kal HB, Heijenbrok-Kal MH, Struikmans H et al. Biologically effective dose in total-body irradiation and hematopoietic stemcell transplantation. *Strahlenther Onkol* 2006;182:672-9.
10. Ramm U, Licher J, Moog J, et al. Invivosimetry with semiconducting diodes for doseverification in total-body irradiation. A 10-year experience. *StrahlentherOnkol*. 2008;184:376-80.
11. Sampath S, Schultheiss TE, Wong J. Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. *Int J RadiatOncol BiolPhys*. 2005; 63: 876-884.
12. Planskoy B, Tapper PD, Bedford AM, et al. In vivo planning and dosimetry. *PhysMedBiol*. 1996; 41: 2327-43.
13. Henschke UK, Morton JL. Mortality of Rhesus monkeys after single total body irradiation. *American Journal of Roentgenol*. 1957; 889-909.
14. Teoman Soysal T. Hematolog Gözüyle Radyasyona Maruz Kalma. XXX-VII. Ulusal Hematoloji Kongresi 2011; 58-65.

15. Young NS, Maciejewski JP. Aplastic anemia (in), Hematology, Basic Principles and Practice. Elsevier Churchill Livingstone. 2005;381-417.
16. Medical Management Of Radiological Casualties (Handbook) Military Medical Operations Armed Forces Radiobiology Research Institute Bethesda, Maryland, 2003; 20889-5603.
17. Dirican B, Becerir HB, Olacak N, vd. Radyoterapi Fiziği. Radyasyonun Erken ve Geç Yan Etkileri. Nobel Yayınevi. 2020;15:211.
18. Sacco RL. Vascular disease. In; Rowland L(ed). Merritt's Textbook of Neurology. 9th ed. Williams and Wilkins, New York, 1995; 227-242.
19. Bushong S., 2012, Radiologic Science for Technologists Physics, Biology and Protection, Tenth Edition, Mosby, 978-0323081368.
20. Chang DS, Lasley FD, Das IJ et al. Basic Radiotherapy Physics and Biology. Springer Science+Business Media, New York, 2014; 260.

Radyobiyojide Temel Kavramlar

Nezihan Ateş Topal²

Umut Diremsizozğlu³

Aykut Oğuz Konuk⁴

Emine Binnaz Sarper⁵

Özet

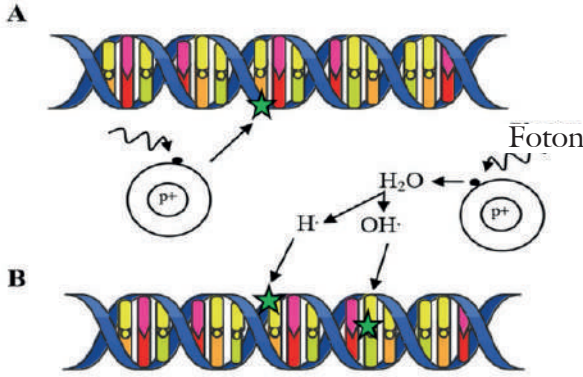
Radyoterapi, kanser tedavisinde iyonlaştırıcı radyasyon kullanarak tümör hücrelerini hedef alır ve DNA hasarına yol açarak hücre ölümünü tetikler. Bu süreç direkt olarak DNA kırıkları veya dolaylı olarak serbest radikaller yoluyla gerçekleşir. Hücre döngüsünün G2 ve M fazlarındaki hücreler radyasyona daha duyarlıdır. Radyasyonun etkileri deterministik ve stokastik olarak sınıflandırılır. Radyoterapinin etkinliği, hücrelerin radyoduyarlılığı, onarım yetenekleri, hücre döngüsündeki yeniden dağılım, yeniden oksijenlenme ve çoğalma gibi biyolojik prensiplere dayanır. Modern tedaviler, immünoterapi ve moleküler hedefli tedavilerle kombinasyon yaparak tümör kontrolünü ve hasta sonuçlarını iyileştirmeyi hedefler.

Radyoterapinin Tümör Hücreleriyle İlişkisi

Radyoterapi, çeşitli kanser türlerinin iyonlaştırıcı radyasyon kullanılarak tedavi edilmesini sağlayan bir yöntemdir. İyonlaştırıcı radyasyon, atomlardan ve moleküllerden elektron koparabilme yeteneğine sahiptir. İyonize radyasyon, partiküler (elektron, proton, nötron, alfa partikülleri gibi) ve partiküler olmayan (fotonlar; X-ışınları, gama radyasyonu) olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Radyasyon temas ettiği dokuya enerji aktararak iyonlaşma,

- 2 Asistan Doktor, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi nezihanatess@gmail.com, Orcid: 0009-0005-3133-2168
- 3 Asistan Doktor, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi udirhem@gmail.com, Orcid: 0000-0002-5661-172X
- 4 Sağlık Fizikçisi, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi aykut.oguz.konuk@hotmail.com, Orcid: 0000-0003-2418-1478
- 5 Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi binnazsarper@gmail.com, Orcid:0000-0001-6840-7569

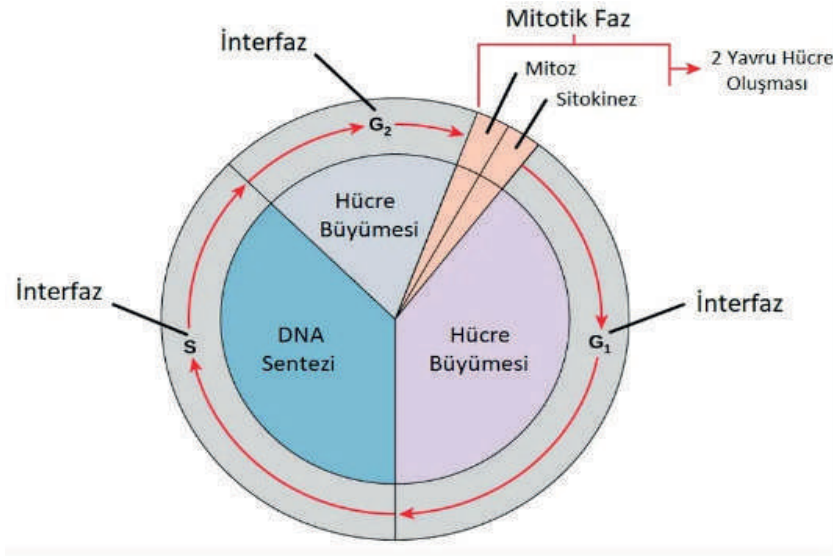
radikal oluşumu ve oksidasyon reaksiyonlarını meydana getirir. Enerjinin transferi sonucunda fırlayan elektron DNA molekülünde tek veya çift zincir kırıkları oluşturarak hasara yol açabilir, bu yolla oluşan etkiye **direkt etki** denir. Fırlayan elektron ilk aşamada, ortam molekülleri ile etkileşime girerek serbest radikallerin oluşmasına sebep olursa, oluşan bu serbest radikaller DNA molekülünde hasara yol açabilir. Bu etkiye ise **indirekt etki** denir (Şekil 1: Radyasyonun DNA üzerine etkisi)



Şekil 1: Radyasyonun DNA üzerine etkisi A) Direkt Etki B) İndirekt Etki

Hücre Döngüsü ve Radyasyon Etkileşimi

Hücre döngüsü, hücrelerin çoğalma sürecinde geçtiği belirli aşamaları tanımlar (Şekil 2: Hücre döngüsü).



Şekil 2: Hücre döngüsü

G0: Bu fazda hücre bekleme halindedir ve çoğalmayan hücreler radyoterapi ve kemoterapiye daha dirençlidir.

G1: DNA sentezine hazırlık yapılan fazdır. Bölünme için geçen süre bu fazın uzunluğuna bağlıdır.

S: Bu fazda DNA ve protein sentezi gerçekleşir.

G2: Hücre bölünmeye hazırlık yapar; mitoz öncesi evredir.

M (Mitoz): Hücre, profaz, metafaz, anafaz ve telofaz aşamalarından geçerek bölünür ve hücre döngüsü tamamlanır.

Bazı hücreler çoğalmaz ve G0 fazında yıllarca beklemede kalabilir. Radyoterapi uygulandığında, hücreler G0, G1 veya S fazında ise radyasyondan hemen etkilenmez. Eğer hücreler radyasyona G2 ve/veya M fazlarında maruz kalırsa, hızla etkilenir ve ölürlür.

Radyasyonun Oluşturduğu Hasar Tipleri

Radyasyonun hücreler üzerindeki etkilerini anlamak için üç tür DNA hasarını ayırt etmek önemlidir: letal (öldürücü), subletal (öldürücü olmayan) ve potansiyel letal hasar.

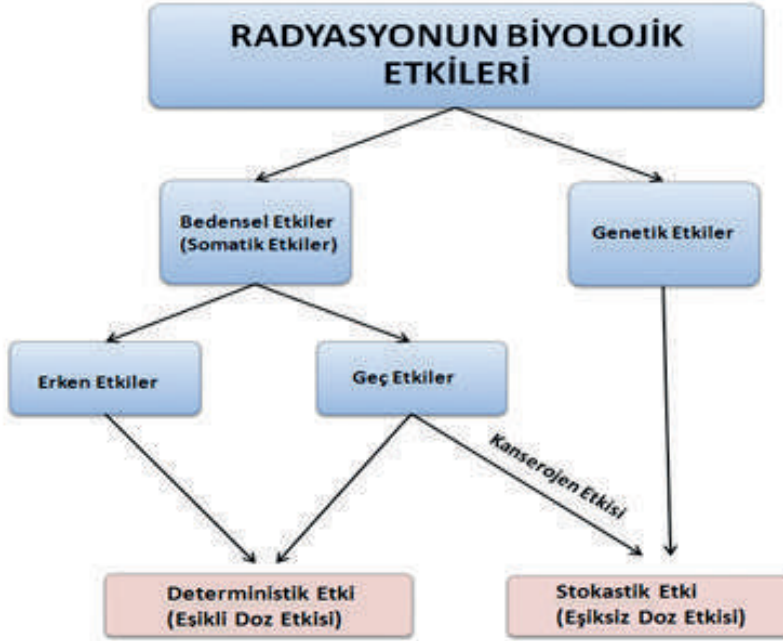
Letal Hasar: Hücrenin onarım kapasitesini aşan ve hücrenin ölümüyle sonuçlanan DNA hasarıdır. Bu tür hasarlar genellikle çift sarmallı DNA kırıkları veya çoklu bölgelerde meydana gelen ciddi hasarları içerir (1).

Subletal Hasar: Hücrenin onarabileceği ve hayatta kalabileceği, ancak tekrar radyasyona maruz kalması durumunda letal hale gelebilecek hasarlardır. Bu tür hasarlar radyoterapide fraksiyonasyon ile ilişkilidir. Sağlıklı bir hücre belirli bir süre içinde bu hasarı onarabilir. Radyoterapinin fraksiyonlara bölünmesi, hücrelere subletal hasarı onarma fırsatı verir. Böylece normal hücreler oluşan bu hasarı onararak yan etkilerin azalmasına olanak sağlar (1).

Potansiyel Letal Hasar: Hücrelerin çevresel koşulları değişirse onarabilecekleri, aksi takdirde letal olabilecek hasarlardır. Bu hasar, hücre döngüsünün belirli fazlarında onarılabilir. Tedavi sonrası iyileşme dönemleri veya destekleyici tedaviler, normal dokularda potansiyel letal hasarın onarılmasına yardımcı olabilir (2).

Radyasyon Dozu ve Dokular Üzerine Etkisi

Radyasyona maruz kalan dokuda radyasyonun etkileri hemen gözlenmez. Işınlama ile etki gözlenmesi arasında geçen süreye gizli (latent) dönem denir. Radyasyona bağlı olarak meydana gelen biyolojik etkileri açıklayan iki farklı kavram vardır (Şekil 3: Radyasyonun biyolojik etkileri).



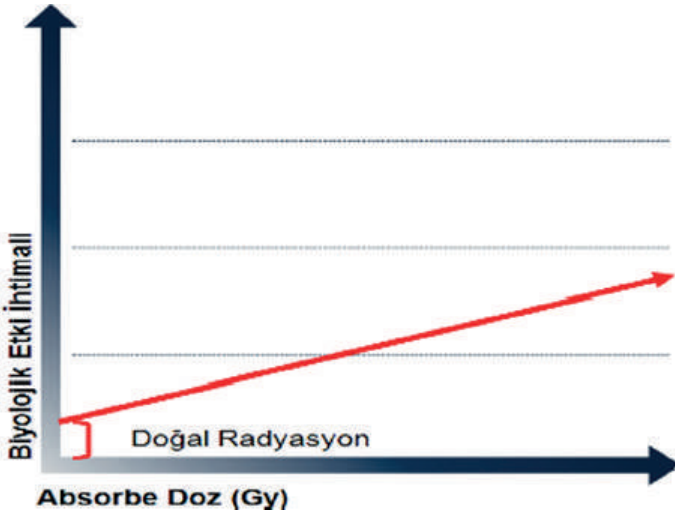
Şekil 3: Radyasyonun biyolojik etkileri (3).

Deterministik Etki: Belirli bir eşik dozun üzerinde biyolojik reaksiyonların oluşmaya başlaması ve doz arttıkça oluşacak etkilerin ihtimallerinin artması olarak tanımlanabilir. Deterministik etkilerde, radyasyonun sebep olduğu hasarın ciddiyeti, alınan dozun büyüklüğüne bağlıdır. Bu tür etkilerde bir eşik doz vardır; bu eşik dozun altında bu etkiler görülmez. Örnek olarak cilt yanıkları, katarakt oluşumu, kemik iliği baskılanması ve akut radyasyon sendromu verilebilir (3) (Şekil 4: Eşikli doz-etki grafiği, deterministik etki).



Şekil 4: Eşikli doz-etki grafiği (deterministik etki) (4).

Stokastik Etki: Radyasyona maruz kalan canlıda meydana gelen etkilerin herhangi bir eşik değere bağlı kalmadan oluşma ihtimalidir. Ancak doz arttıkça, etkilerin ortaya çıkma olasılığı artar. Bu etkilerin şiddeti dozla ilişkili değildir; sadece olasılık artar. Stokastik etkilerin en bilinen örnekleri kanser ve genetik mutasyonlardır (3) (Şekil 5: Eşiksiz doz-etki grafiği, stokastik etki).



Şekil 5: Eşiksiz doz-etki grafiği (stokastik etki) (4).

Radyokürabilite:

Radyokürabilite, bir tümörün radyoterapi ile tamamen iyileştirilebilme potansiyelini ifade eder. Lokal ve bölgesel kontrolün sağlanmasını hedefler. Bazı tümörler için tümör cevabı ile radyokürabilite arasında paralel bir ilişki bulunmaz. Örneğin prostat kanseri radyokürabldır fakat tümör hızlıca ortadan kalkmaz (5). Tümörün biyolojik özellikleri, lokalizasyonu, yayılımı ve hastaya bağlı birtakım faktörler etkilidir.

Radyasyonun Doku ile Etkileşimi ve R Kavramları

Radyasyonun canlı üzerindeki etkilerinin bağlı olduğu faktörler;

- Radyasyona maruz kalan bölgenin radyoduyarlılığı
- Maruz kalınan radyasyonun cinsi
- Maruz kalınan radyasyon miktarı
- Radyasyona maruz kalma süresi

Radyoterapinin R'leri ise tümör ve normal hücrelerin fraksiyonel tedaviye nasıl yanıt vereceğini anlamamıza yardımcı olur. Fraksiyonel tedavi, belirli bir süre içinde farklı dozlarda radyasyon verilmesini içerir. Radyoterapinin etkinliği ve güvenliği, temel radyobiyojik prensipler 1975'te 4R olarak tanımlanmakta iken günümüzde 'R' tanımları giderek çoğalmaktadır.

1-Onarım (Repair)

2-Yeniden Dağılım (Redistribisyon)

3-Yeniden Çoğalma (Repopülasyon)

4-Yeniden Oksijenlenme (Reoksijenizasyon)

5-Radyoduyarlılık (Radyosensitivite)

6-Işınlanan Hacim (IRridiated Volum)

7-Restorasyon (Restoration)

8-Bağıışıklık Tehlike Sinyallerinin Salgılanması (Releases İmmunological Danger Signals)

9-Uzak Seyirci Etkileri (Remote By-stander Effect)

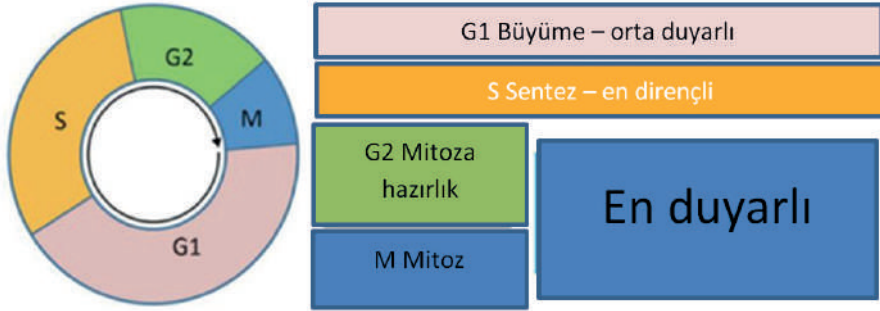
10-Enerji Metabolizmasının Yeniden Programlanması (Reprogramming Energy Metabolism)

Bu ilkeleri anlamak, tedavi protokollerini optimize etmek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için önemlidir;

Onarım (Repair): Radyoterapide onarım, normal ve kanserli hücrelerin radyasyonun neden olduğu ölümcül olmayan DNA hasarını onarma yeteneğini ifade eder. Normal ve tümör hücreleri arasındaki farklı onarım kapasitesi, normal dokulara verilen zararı en aza indirirken tümör hasarını maksimize etmek için kullanılabilir. Fraksiyonel radyoterapi programları, normal hücrelerin onarımı için zaman tanır ve böylece toksisiteyi azaltır (6).

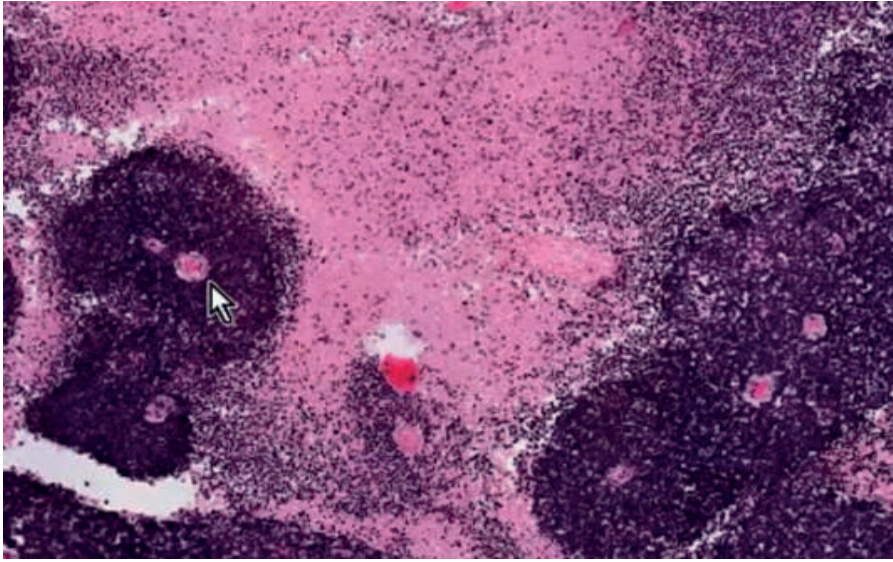
Yeniden Çoğalma (Repopülasyon): Radyoterapi sırasında hayatta kalan kanser hücrelerinin çoğalma sürecini tanımlar. Bu süreç, tümörün yeniden büyümesine neden olabileceği gibi, normal dokuların iyileşmesine de olanak tanır. Tümör çoğalmasını engellemek için tedavi süresinin hızlandırılması veya fraksiyon başına radyasyon dozunun artırılması gibi stratejiler kullanılabilir (6).

Yeniden Dağılım (Redistribüsyon): Radyasyona maruz kalmanın ardından tümör hücrelerinin hücre döngüsündeki değişikliklerini ifade eder. Hücreler, G2 ve M fazlarında radyasyona karşı en duyarlıdır. Fraksiyonel radyoterapi, hücrelerin daha duyarlı olduğu fazlara geçmesine zaman tanıyarak tedavinin etkinliğini artırabilir(6).(Şekil 6: Hücre döngüsü ve fazlara göre radyoduyarlılık).

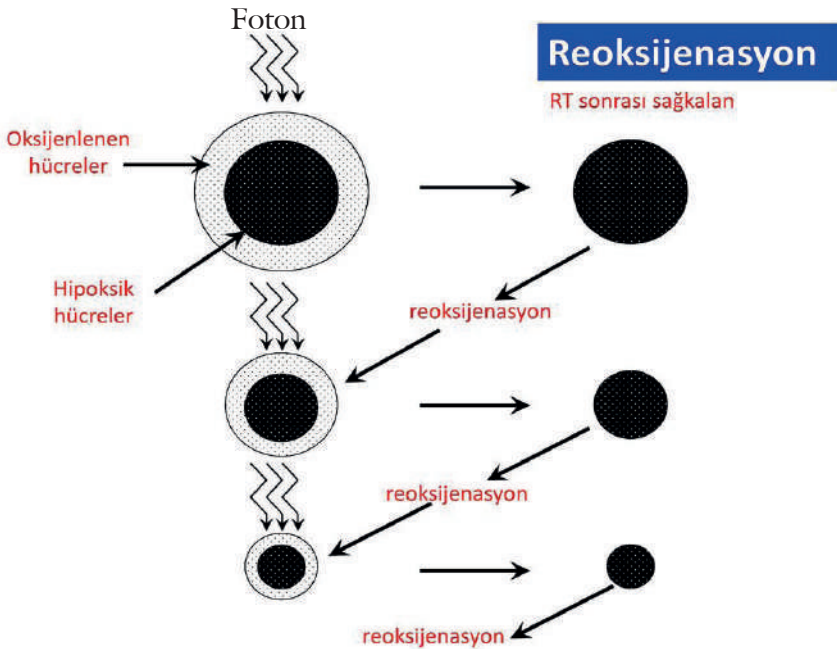


Şekil 6: Hücre döngüsü ve fazlara göre radyoduyarlılık

Yeniden Oksijenlenme (Reoksijenasyon): Tümör hipoksisi, yani tümör içindeki düşük oksijen seviyeleri, hücrelerin radyasyona daha dirençli olmasına neden olur (Şekil 7: Tümör hücreleri için oksijenasyonun önemi). Yeniden oksijenlenme, hipoksik tümör alanlarının radyasyon fraksiyonları arasında yeniden oksijenlenmesi sürecidir ve böylece hücrelerin radyoduyarlılığı artırılır. Bu prensip, tümör kontrolünü iyileştirmek için fraksiyonel radyoterapinin önemini vurgular (6) (Şekil 8: Tümörde reoksijenasyon).



Şekil 7: Tümör hücreleri için oksijenasyonun önemi. Retinoblastom hastasında histolojik görüntü; Kan damarı, çevresinde yoğun kümelenmiş Küçük yuvarlak mavi tümör hücreler mor alanları oluşturmakta. Pembe alanlar ise damardan yoksun Nekroz alanlarını göstermektedir, bu alanda tümör hücreleri damar çevresine göre daha seyrek görülmekte (7).



Şekil 8: Tümörde reoksijenasyon. Radyasyona maruz kalan oksijenize tümör hücreleri radyasyondan daha fazla etkilenmektedir. Geriye kalan hipoksik hücreler oksijenlenmeye başladıkça radyasyondan daha fazla etkilenmektedir(8).

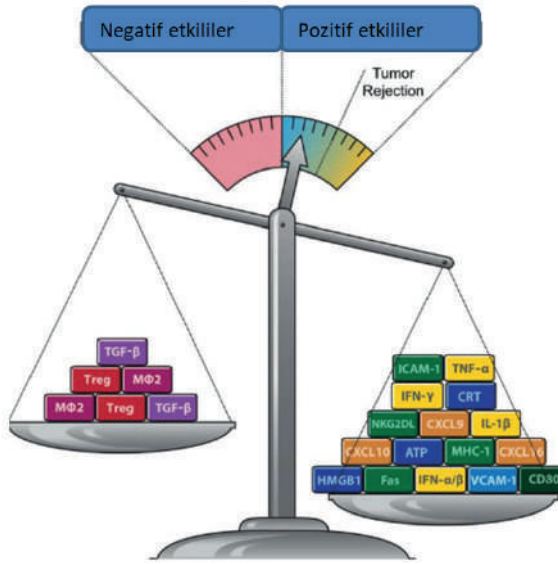
Radyoduyarlılık (Radyosensitivite): Hücrelerin radyasyona karşı doğal duyarlılığıdır. Tümör ve normal hücrelerin radyoduyarlılıkları, genetik mutasyonlar ve mikroçevre gibi faktörlerden etkilenir. Bu farklılıkları anlamak, radyoterapinin kişiselleştirilmesine, normal dokuları korurken tümör ölümünü maksimize edecek dozların ayarlanmasına olanak tanır (6,9).

Işınlanan Hacim (Irradiated Volume): Radyoterapi sırasında hedeflenen tümör ve çevresindeki sağlıklı dokuların maruz kaldığı toplam hacmi ifade eder. Bu hacmin doğru bir şekilde belirlenmesi, tedavi planlamasının etkinliği ve güvenliği açısından kritik öneme sahiptir. Hacimlerin doğru belirlenmesi tümörün tamamının hedeflenmesi ve etkili bir tedavi uygulanmasına yardımcı olur. Normal dokuların ışınlanması en aza indirilerek yan etkilerin ve komplikasyonların azaltılması sağlanır (2).

Restorasyon (Restoration): Radyoterapi sonrası dokuların ve hücrelerin iyileşme ve yenilenme sürecini ifade eder. Bu süreç, özellikle radyoterapinin sağlıklı dokular üzerinde yarattığı hasarın onarılmasında ve normal doku fonksiyonlarının geri kazanılmasında önemlidir. İyi bir restorasyon süreci, radyoterapinin kısa ve uzun vadeli yan etkilerini minimize etmeye yardımcı olur. Hücrelerin DNA tamir mekanizmaları, radyasyonun neden olduğu hasarı onararak doku restorasyonuna katkıda bulunur (10).

Bağışıklık Tehlike Sinyallerinin Salgılanması (Releases Immunological Danger Signals): Radyoterapinin, kanser hücrelerinden bağışıklık sistemini uyaran moleküllerin salınımına neden olmasını ifade eder. Bu, radyoterapinin immünojenik hücre ölümü yoluyla tümör immünojenitesini artırmasıdır. Bu bağışıklık yanıtı abskopal etkiyi tetikleyebilir (11).

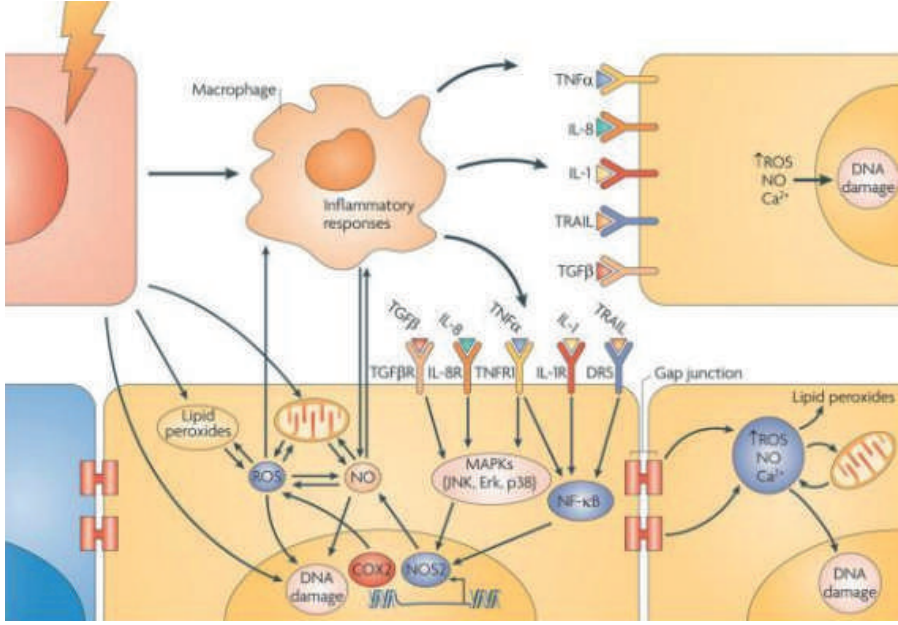
Radyoterapi, tümör hücrelerinden ATP, HMGB1 (High Mobility Group Box 1), ve kalretikulin gibi tehlike sinyallerinin salınımını tetikler. Bu moleküller, bağışıklık sistemini uyararak tümör hücrelerine karşı bir yanıt oluşturur (12) (Şekil 9: Hücrede radyoterapiye bağlı salınan sinyaller ve tümör üzerine etkisi).



Şekil 9: Hücrede radyoterapiye bağlı salınan sinyaller ve tümör üzerine etkisi.(12)

Uzak Seyirci Etkileri (Remote By-stander Effects): Radyoterapinin doğrudan ışınlanmayan hücrelerde veya uzak dokularda biyolojik etkiler yaratmasını ifade eder. Bu etkiler, ışınlanmış hücrelerin komşu veya uzak hücrelerle iletişim kurarak biyolojik yanıtlar oluşturması sonucunda ortaya çıkar. By-stander etkileri, tedavinin yalnızca ışınlanan bölgede değil, çevresel veya uzak dokularda da etkili olabileceğini gösterir. Bu, özellikle mikro metastazların kontrolü açısından önemlidir. Bu etkiler ışınlanan bölge dışındaki normal dokularda istenmeyen yan etkilere neden olabilir, bu nedenle dikkatle yönetilmelidir(11,13).

Işınlanmış hücreler, hücreler arası gap junctionlar, salgılanan faktörler veya mikropartiküller yoluyla komşu hücrelere sinyaller iletebilir(11,13). (Şekil 10: Işınlanan hücreden komşu hücrelere sinyal ve molekül aktarımı).



Şekil 10: Işımlanan hücreden komşu hücelere sinyal ve molekül aktarması(13).

Enerji Metabolizmasının Yeniden Programlanması (Reprogramming Energy Methobolism): Radyobiyojide enerji metabolizmasının yeniden programlanması, kanser hücrelerinin enerji ihtiyaçlarını karşılamak için metabolik yollarını nasıl değiştirdiğini anlamaya odaklanır. Bu kavram, tümör hücrelerinin radyoterapiye nasıl yanıt verdiğini ve tedaviye karşı direncin nasıl geliştiğini anlamak açısından önemlidir.

Kanser hücreleri, hızlı büyüme ve bölünme yeteneklerini desteklemek için enerji metabolizmalarını yeniden programlarlar. Bu süreç, genellikle Warburg etkisi olarak bilinen, oksijen varlığında bile glikolize (anaerobik metabolizma) yönelimle karakterizedir (14, 16).

Warburg Etkisi: Normal hücreler enerji üretmek için büyük ölçüde oksidatif fosforilasyona ihtiyaç duyarken, kanser hücreleri enerji ihtiyaçlarını karşılamak için daha fazla glikoliz kullanırlar. Warburg etkisi, glukoz tüketiminin artması ve laktat üretiminin yükselmesi ile karakterizedir. Kanser hücreleri glikoz alımını artırır ve bunu piruvata çevirir. Piruvat, laktat dehidrogenaz enzimi tarafından laktata dönüştürülür. Artan laktat üretimi, tümör mikroçevresinin asidik olmasına yol açar, bu da tümör büyümesi ve metastaz için elverişli bir ortam yaratır (14, 16).

Radyoterapi, kanser hücrelerinde glikolizin daha da artmasına neden olabilir. Bu, hücrelerin enerji üretimini sürdürebilmesi ve radyasyonun neden olduğu stresle başa çıkabilmesi için bir adaptasyon mekanizmasıdır. Kanser hücreleri, radyasyonun neden olduğu oksidatif stresle başa çıkmak için antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirebilirler. Glutasyon gibi moleküllerin üretimi artırılarak reaktif oksijen türleri (ROS) etkisiz hale getirilebilir (14, 16).

Metabolik yolların hedeflenmesi, radyoterapinin etkinliğini artırabilir. Örneğin, glikoliz inhibitörleri veya mitokondriyal fonksiyonu bozacak ilaçlar, kanser hücrelerinin enerji üretimini ve radyoterapiye direncini azaltabilir (14, 16).

Radyasyon Kaynaklı İmmün Yanıt (Radiation-induced Immune Response): Radyasyonun, immün sistemi aktive ederek tümör hücrelerine karşı immün yanıtı artırmasıdır. Bu, immünoterapi ile birlikte kullanıldığında tedavi sonuçlarını iyileştirebilir.

Abskopal etki: Radyoterapi uygulanan tümör dışında, tedavi edilmeyen bölgelerdeki tümörlerin küçülmesi veya yok olmasıdır. Bu terim, “uzaktaki” anlamına gelen “ab” ve “hedef” anlamına gelen “scopus” kelimelerinden türetilmiştir. Abskopal etki, radyasyonun doğrudan etkilediği tümör hücresinin ötesine geçen ve bağışıklık sistemi aracılığıyla gerçekleşen bir yanıtı ifade eder (17).

Abskopal Etkinin Mekanizması: Radyoterapi, tümör hücrelerinde DNA hasarı ve hücre ölümü (apoptoz) meydana getirir. Bu süreç, immünojenik hücre ölümü olarak adlandırılan bir olay zincirini başlatır. Parçalanmış tümör hücreleri, antijenlerin serbest kalmasına neden olur. Bu antijenler, bağışıklık sistemi tarafından yakalanır ve işlenir. Sonrasında bu antijenler, bağışıklık sisteminin adaptif kolunu aktive ederek T hücrelerinin tümör hücrelerine karşı spesifik bir yanıt geliştirmesini sağlar. Bu şekilde, radyoterapinin doğrudan hedef alınmayan bölgelerde de tümör hücrelerine karşı bir immün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir (17).

Modern Tedavilerle Entegrasyon

Moleküler biyoloji ve immünoterapideki son gelişmeler, radyoterapinin R'lerini geliştirmek için yeni yollar sunmaktadır. Örneğin, radyoterapiyi immünoterapi ile birleştirmek, radyasyonun immünomodülatör etkilerinden yararlanarak tümör kontrolünü ve hasta sonuçlarını iyileştirebilir (6). Ayrıca, spesifik moleküler yolaklara müdahale eden hedefe yönelik tedaviler, tümörleri radyasyona daha duyarlı hale getirerek terapötik oranı artırabilir (9).

Referanslar

- 1) Steel, G. G. (2002). Basic Clinical Radiobiology. Edward Arnold.
- 2) Hall, E. J., & Giaccia, A. J. (2011). Radiobiology for the Radiologist (7th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- 3) Becerir, H. B., & Alkaya, F. (2020). *Radyoterapi Fiziyi* (Ser. 978-605-033-173-8). Nobel.
- 4) www.medfizonline.org e-dergi Haziran-Temmuz 2018 Sayı:15
- 5) Beşe, N. Ş., & Kınay, M. (n.d.). *Onkoloji El Kitabı*.
- 6) Daguene, E., Khalifa, J., Tolédano, A., Borchiellini, D., Pointreau, Y., Rodriguez Lafrasse, C., Chargari, C., & Magné, N. (2020). To exploit the 5 ‘R’ of radiobiology and unleash the 3 ‘E’ of immunocediting: ‘re’-inventing the radiotherapy-immunotherapy combination. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12, 175883592091344.
- 7) <https://www.andreasastier.com/blog/the-5rs-of-radiotherapy-and-its-relationship-with-tumour-cells>
- 8) Genç, M., Tümör hipoksisinin klinik önemi ve Hipoksiyi aşma stratejileri, Şubat 2010, Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Radyobioloji Kursu.
- 9) Harrington, K., Jankowska, P., & Hingorani, M. (2007). Molecular biology for the radiation oncologist: The 5Rs of Radiobiology meet the hallmarks of cancer. *Clinical Oncology*, 19(8), 561–571.
- 10) Stone, H. B., Coleman, C. N., Anscher, M. S., & McBride, W. H. (2003). Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *The Lancet Oncology*, 4(9), 529-536.
- 11) Mothersill, C., & Seymour, C. (2004). Radiation-induced bystander effects: past history and future directions. *Radiation Research*, 161(3), 233-244.
- 12) Formenti, S. C., & Demaria, S. (2013). Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: A paradigm shift. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 105(4), 256–265.
- 13) Prise, K. M., & O’Sullivan, J. M. (2009). Radiation-induced bystander signalling in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 9(5), 351-360
- 14) Pavlova, N. N., & Thompson, C. B. (2016). The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metabolism*, 23(1), 27-47
- 15) DeBerardinis, R. J., & Chandel, N. S. (2016). Fundamentals of cancer metabolism. *Science Advances*, 2(5), e1600200.
- 16) Luengo, A., Gui, D. Y., & Vander Heiden, M. G. (2017). Targeting metabolism for cancer therapy. *Cell Chemical Biology*, 24(9), 1161-1180.
- 17) Rodríguez-Ruiz, M. E., Vanpouille-Box, C., Melero, I., Formenti, S. C., & Demaria, S. (2018). Immunological mechanisms responsible for radiation-induced abscopal effect. *Trends in Immunology*, 39(8), 644–655.

Eksternal Radyoterapideki Doz Hesaplama Algoritmaları

Telat Aksu⁶

Özet

Radyoterapi (RT), bilgisayar ve yapay zekadaki teknolojik gelişmelere bağlı olarak sürekli olarak gelişen bir tedavi tekniğidir. Bu teknolojik gelişmeler sayesinde RT tedavi planlamalarında metodolojik ve pratik açılardan sürekli iyileştirmeler yapılmaktadır. Son yıllardaki en büyük gelişmeler doz hesaplama algoritmalarında yapılmıştır. RT'deki algoritmaların gelişmesiyle beraber yapılan tedavi planları gerçek doza daha çok yaklaşarak klinik sonuçlar ile daha uyumlu hale gelmiştir. Bu çalışmanın amacı, RT kliniklerinde kullanılan başlıca doz hesaplama algoritmalarını incelemektir. Ayrıca, algoritmaların doz hesaplamalarında kullandıkları prensipleri özetleyip, güçlü ve zayıf yönlerini inceleyerek birbirleriyle karşılaştırmaktır. Bu konu hakkında net ve açık bir bakış sunulacaktır; bu da sağlık fizikçilerinin işlerini daha etkili ve verimli olarak yerine getirmelerine yardımcı olup, nihayetinde hasta sonuçlarını artıracak ve radyasyon tedavisi yönetiminin genel kalitesi iyileştirecektir.

1. Giriş

Eksternal Radyoterapideki teknolojik gelişmeler hedef hacme verilen dozun daha yüksek hassasiyetle tahmin edilmesine neden olur, böylece yan etkilerdeki kontrol oranını geliştirir. Modern RT tekniklerinin en önemli özelliği, tedavi kalitesini ve tutarlılığını elde etmek için doz hesabının en doğru şekilde yapılmasıdır (Aarup,2009).

Modern RT'deki en zorlu görevlerden birisi doz hesabını doğru ve hızlı bir şekilde yapılmasıdır. Doz hesaplamalarının doğru bir şekilde yapılması tedavi kalitesini önemli bir şekilde etkileyebilir. 1970'lerin başlarından itibaren üç boyutlu doz hesaplamalarına (3D) geçilmiştir. Bilgisayar teknolojisinin

6 Dr, 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A.D, talataksu@gmail.com, 0000-0003-4588-0489

gelişimi doz hesaplama algoritmalarının daha doğru ve kısa sürede gerçeğe yakın sonuçları vermesine neden olmuştur (De Martino,2021).

Özellikle akciğer gibi heterojen dokularda ikincil parçacıkların ayrıntılı bir şekilde izlenmesi gerekmektedir. Bu görev oldukça vakit alabilir ve klinik pratiğinde çok vakit aldığı için gerçekleştirilemeyebilir. Bu nedenle, tedavi planlama sürecinde hangi algoritmanın kullanılacağı hastanın özelliklerine ve tedavi hedeflerine bağlı olarak dikkatlice belirlenmelidir (Cunningham,1972).

Bu çalışmanın amacı, farklı algoritmaların performanslarını ve kullanım alanlarını kapsamlı bir şekilde karşılaştırarak bu kararın doğruluğunu desteklemeyi hedeflemektedir. Bu sayede, radyoterapi alanında daha iyi ve etkili bir tedavi planlaması yapılabilir ve hastaların tedavi sürecindeki başarı oranları artırılabilir. Bu çalışma, radyoterapide kullanılan doz hesaplama algoritmalarının karşılaştırılması ve değerlendirilmesi konusunda önemli bir katkı sağlayacaktır (Fogliata,2006).

2. Tedavi Planlamasında Kullanılan Algoritmalar

Radyoterapideki en önemli aşama tedavi planlaması olup tümöre mümkün olan uygun doz verilirken riskli organ dozlarının mümkün olan en düşük dozu alması amaçlanmaktadır. Bu bölümde radyoterapideki tedavi planlamalarında kullanılan temel algoritmalar anlatılacak olup birbirleriyle karşılaştırılacaktır.

2.1. Pencil Beam (PB) Algoritması

Tedavi Planlama Sistemlerinde (TPS) ve araştırma yazılımlarında ticari olarak çeşitli Pencil Beam (PB) Algoritmaları mevcuttur. Hesaplamalardaki süre ve doğruluğa göre değişik kompleksliğe sahiptir. Bu analitik hesaplamalar merkezi ışın eksenine dik lateral ve longitudinal derin doz dağılımı (DDD) tanımlayan her bir pencil beam in parametrelerine bağlı olarak yapılmaktadır (Fraass,2003).

DDD Monte Carlo (MC) hesaplamalarından elde edilir ve ölçümler ile doğruluğu kontrol edilir. PB Algoritması etkileşimin hepsinin pencil ışınının merkezinde olduğunu ve lateral saçılmanın homojen olduğunu farzeder; böylece inhomojen düzeltmeyi sadece longitudinal doğrultuda yapar. Bu da programı akciğer gibi inhomojen bir ortamda kullandığımızda oldukça farklı sonuçlar gösterip yanlış sonuçlar verebilir (Khan,1973).

2.2. AAA Algoritması

PB Algoritmalarından farklı olarak bu algoritmada inhomojen etkiyi hem longitudinal hem de lateral yönlerde hesaba katar. Bu algoritma ilk defa Varian

markasının ürettiği Eclipse TPS de kullanılmıştır. AAA modelinde karışık doku heterojenili uygulamalar da dahil olmak üzere PB algoritmasına göre daha hızlı ve daha güvenilir doz hesaplamaları yapmaya imkan sağlamaktadır (Kim,2020).

Doku heterojenitesini hesaplariken 3 boyutta düşünür ve 16 lateral doğrultuya kadar foton saçılma kernelini kullanıp anizotropik şekilde hesaplar ve en son doz modellemesini foton ile elektrondan gelecek katkıları da hesaba katar. AAA modellemesinin TPS lere yüklenmesi klinikteki rutin yapılan ölçümlerin MC ya uyarlanması ile yapılır (Knöös,2006).

TPS lerde doz hesaplamaları yapılırken kullandığımız parametreler genellikle su fantomlarından elde edilen yüzde derin doz ve lateral profil gibi ölçümler ile yapılırken en kesin sonucun hesabındaki ihtiyacımız olan parametrelerin tamamının bu yapılan ölçümlerle sağlanması oldukça zordur. Bu sorunu ortadan kaldırmak için hesaplamalardaki ihtiyaç duyulan parametreler MC simülasyonu ile hesaplanır ve klinikteki elde edilen verilere uyarlanır.

PB algoritması tek bir lateral doğrultudaki heterojeniteyi hesaba katarken, AAA algoritmasında 16 lateral heterojenite hesaba katıldığı için çok daha doğru sonuç vermektedir (Mackie,1988).

2.3. Monte Carlo (MC) Algoritması

Monte Carlo metodu analitik olarak çözülmesi zor problemlere bilgisayar ile istatistiksel örnekleme yaparak doğruya en yakın değeri bulmaya çalışan bir yöntemdir.

N. Constantine Metropolis'un bulduğu bu metotta, Los Alamos laboratuvarında Stanislav Ulam ve John Von Neuman' nın katkılarıyla daha da geliştirilerek nükleer silah üretme çalışmalarında kullanılmasıyla bir çok alanda kullanılmaya başlanmıştır (Ojala,2014).

Elde edilen bir değer ne kadar doğru olduğundan emin olmak istediğimizde genellikle Monte Carlo yöntemiyle karşılaştırıldığı için radyoterapinin de dozimetresinden kaynak üretimine ve planlama da dahil olmak üzere oldukça geniş alanda bir kullanıma sahiptir.

PB ve AAA yöntemiyle kıyaslandığında özellikle heterojen bir ortamlarda hesap yapılırken doğruya en yakın değer verir. Bu nedenle radyoterapi uygulamalarında Monte Carlo yöntemi referans olarak kabul edilir (Panettieri,2009).

Diğer yöntemlere göre üstün olmasının temel sebebi, radyasyonun madde ile etkileşiminde sistemin değişkenlerini simüle eder ve doğru sonucu elde edene kadar tüm olasılıkları hesaba katar (De Martino,2021).

Genel olarak bir parçacık hakkında bilgi istersek, ortamdan geçerken yaptığı etkileşimlerden sonra enerjisi bitene kadar aldığı menzildir. Parçacık soğrulup veya bulunduğu alanı terk edip ya da başka nedenlerde farklı durumlarda yok olabilir (De Martino,2021).

Diğer problemleri de başarılı bir şekilde çözdüğü gibi radyoterapide de oldukça başarılı bir yöntemdir. Çünkü parçacıkların tüm olasılıklarını matematiksel olarak doğru bir şekilde modelleyip her bir vokseldeki iyonlaşmaları toplayarak sonucu verir. Hesaplanan parçacık sayısı arttıkça model gerçeğe en yakın sonucu vermektedir. Bunun için yüksek hızlı bilgisayarlara ihtiyaç vardır (Richmond,2021).

3. Sonuç

Doz hesaplama algoritmalarının son yıllardaki gelişmesi kliniksel tedavi doz belirsizliklerini ve hesaplama süresini azaltmayı amaçlamaktadır. ICRU'nun 24 nolu raporunda toplam dozdaki belirsizliklerin % 5' ten daha az olması önerilmektedir; bu doz hesaplama adımıdaki belirsizliğin % 2 - % 3 civarında olması anlamına gelir (De Martino,2021).

TPS'lerde kullanılan algoritmalara baktığımızda özellikle akciğer, kemik gibi heterojen ortamlarda PB algoritmasının doğru sonuç vermediği, AAA algoritmasının PB algoritmasına nazaran daha doğru sonucu verdiği, en doğru sonucu ise MC algoritması vermektedir (Richmond,2021).

Radyoterapide kullanılan algoritmalar ile ilgili temel bilgiler verilmiş olup, ihtiyaca göre hangi algoritmanın kullanılması gerektiğine kullanıcıların karar vermesi gerekmektedir.

Kaynakça

- Aarup, L. R., Nahum, A. E., Zacharatou, C., Juhler-Nøttrup, T., Knöös, T., Nyström, H., ... & Korreman, S. S. (2009). The effect of different lung densities on the accuracy of various radiotherapy dose calculation methods: implications for tumour coverage. *Radiotherapy and oncology*, 91(3), 405-414.
- Cunningham, J. R. (1972). Scatter-air ratios. *Physics in medicine & biology*, 17(1), 42.
- De Martino, F., Clemente, S., Graeff, C., Palma, G., & Cella, L. (2021). Dose calculation algorithms for external radiation therapy: an overview for practitioners. *Applied sciences*, 11(15), 6806.
- Fogliata, A., Nicolini, G., Vanetti, E., Clivio, A., & Cozzi, L. (2006). Dosimetric validation of the anisotropic analytical algorithm for photon dose calculation: fundamental characterization in water. *Physics in Medicine & Biology*, 51(6), 1421.
- Fraass, B. A., Smathers, J., & Deye, J. (2003). Summary and recommendations of a National Cancer Institute workshop on issues limiting the clinical use of Monte Carlo dose calculation algorithms for megavoltage external beam radiation therapy. *Medical physics*, 30(12), 3206-3216.
- Khan, F. M., Levitt, S. H., Moore, V. C., & Jones Jr, T. K. (1973). Computer and approximation methods of calculating depth dose in irregularly shaped fields. *Radiology*, 106(2), 433-436.
- Kim, D. W., Park, K., Kim, H., & Kim, J. (2020). History of the photon beam dose calculation algorithm in radiation treatment planning system. *Progress in Medical Physics*, 31(3), 54-62.
- Knöös, T., Wieslander, E., Cozzi, L., Brink, C., Fogliata, A., Albers, D., ... & Lassen, S. (2006). Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Physics in Medicine & Biology*, 51(22), 5785.
- Mackie, T. R., Bielajew, A. F., Rogers, D. W. O., & Battista, J. J. (1988). Generation of photon energy deposition kernels using the EGS Monte Carlo code. *Physics in Medicine & Biology*, 33(1), 1.
- Ojala, J. J., Kapanen, M. K., Hyödynmaa, S. J., Wigren, T. K., & Pitkänen, M. A. (2014). Performance of dose calculation algorithms from three generations in lung SBRT: comparison with full Monte Carlo-based dose distributions. *Journal of applied clinical medical physics*, 15(2), 4-18.
- Panettieri, V., Barsoum, P., Westermark, M., Brualla, L., & Lax, I. (2009). AAA and PBC calculation accuracy in the surface build-up region in tangential beam treatments. Phantom and breast case study with the Monte Carlo code PENELOPE. *Radiotherapy and oncology*, 93(1), 94-101.

Richmond, N., Angerud, A., Tamm, F., & Allen, V. (2021). Comparison of the RayStation photon Monte Carlo dose calculation algorithm against measured data under homogeneous and heterogeneous irradiation geometries. *Physica Medica*, 82, 87-99.

Radyasyon Fiziki ve Sağlık Etkileri-II

Editörler:

Doç. Dr. İsmet Meydan

Doç. Dr. Canan Demir

 ÖZGÜR
YAYINLARI

