

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**YENİ JENERASYON HİBRİD POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ
SİSTEMLERİNDE LEZYON LOKALİZASYONU VE METABOLİK
ÖLÇÜTLERE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN KARŞILAŞTIRMALI
ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. MAHSUN ÖZÇELİK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NEŞE İLGİN KARABACAK

ANKARA
MART 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve destekleriyle yetişmemde büyük katkısı bulunan, tez çalışmasının her aşamasında değerli desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Neşe İlgin KARABACAK'a;

Nükleer Tıp asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Lütfiye Özlem ATAY'a, değerli hocalarım Doç. Dr. Ümit Özgür AKDEMİR ve Prof. Dr. Mustafa ÜNLÜ' ye,

Uzmanlık eğitimi sürecinde beraber çalışma şansı bulduğum değerli dostum Dr. Uğuray AYDOS'a, değerli araştırma görevlisi arkadaşım Dr. Seda GÜLBAHAR'a;

Birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, birlikte çalıştığımız zaman boyunca yardımlarını ve desteklerini gördüğüm sağlık ekibimizdeki tüm teknisyen, radyofarmasist, hemşire ve sekreter arkadaşlarım ile diğer tüm bölüm çalışanlarına;

Bu zorlu süreçte desteklerini hep hissettiğim sevgili eşim Perihan ve tatlı kızım Reyhan Erva' ya teşekkür ederim.

ONAY SAYFASI

**TC
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01/03/2017

**BAŞKAN
İmza**

**Prof. Dr. L. Özlem ATAY
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
İmza**

**Prof. Dr. Neşe İlgin KARABACAK
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
İmza**

**Prof. Dr. Nuriye Özlem KÜÇÜK
Ankara Üniversitesi**

KISALTMALAR

BT	Bilgisayarlı Tomografi
BKİ	Beden kitle indeksi
CRC	Contrast recovery coefficient
LOR	Line of response
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
SNR	Signal/noise ratio
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PET/BT	Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi
PET/MR	Pozitron emisyon tomografisi- manyetik rezonans
PERCİST	PET Response Criteria in Solid Tumors
RECİST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SUV	Standart tutulum değeri
SUVmaks	Maksimum standart tutulum değeri
SUVmean	Ortalama standart tutulum değeri
TOF	Time of flight

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ONAY SAYFASI.....	iii
KISALTMALAR	iv
İÇİNDEKİLER	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Nükleer Tıp Fiziği	2
2.1.1. Maddenin Temel Yapısı ve Atom	2
2.1.2. Radyoaktivite.....	7
2.1.3. Radyokatif Bozunma	10
2.1.4. Radyasyonun Madde ile Etkileşimi.....	11
2.2. PET	14
2.2.1. PET/BT	14
2.2.2. PET Radyofarmasötikleri ve FDG	20
2.2.3. FDG'nin Tutulum Mekanizması	21
2.2.4. FDG Tutulumunun Sayısallaştırılması ve SUV değeri	23
2.2.5. PET/MR.....	30
3. ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ VE AMACI	32
4. GEREÇ VE YÖNTEM	33
4.1. Hasta Popülasyonunun Seçimi	33
4.2. Klinik ve Laboratuar Bulguları	33
4.3. PET/BT Prosedürü	33
4.4. PET/MR Prosedürü	34
4.5. Çalışmanın İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	35
5. BULGULAR	36
5.1. Hastaların Demografik Bilgileri	36
5.2. Hastaların Beden Kitle İndekslerine Ait Veriler	37
5.3. Hastalarda Gruplar Arası Yüzde Kazanç Oranları	38
5.4. Araştırmaya Katılanlarda Lezyon Yerine Göre Kazanç ve Beden Kitle İndeksleri Arasındaki İlişki	38
5.5. Tüm Hastalardan Elde Edilen SUVmaks, Beden Kitle İndeksi, % Kazanç ve Lezyon Boyutları Arasındaki İlişki	39
5.6. Lezyon Boyutları ile Kazanç Oranları Arasındaki İlişki.....	40
5.7. Fantom Görüntüleme ve Elde Edilen Sayısal Veriler	45

6. TARTIŞMA.....	52
7. SONUÇ	60
8. KAYNAKLAR.....	61
9. ÖZET	68
10. ABSTRACT	70
11. ÖZGEÇMİŞ	72



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Pozitron Emisyonu Yayan Radyoizotoplar ve Fiziksel Yarıömürleri	21
Tablo 2. Araştırmaya Katılanların Cinsiyete Göre Dağılımı	36
Tablo 3. Araştırmaya Katılanların Yaş Ortalaması.....	36
Tablo 4. Araştırmaya Katılanların Beden Kitle İndekslerine Ait Değerler	37
Tablo 5. Araştırmaya Katılanlarda Lezyon Yerine Göre Kazanç Durumunun Karşılaştırılması.....	38
Tablo 6. Araştırmaya Katılanlarda Lezyon Yerine Göre Kazanç ve Beden Kitle İndeksleri Arasındaki İlişki	39
Tablo 7. Tüm Hastalardan Elde Edilen SUVmaks, Beden Kitle İndeksi, % Kazanç ve Lezyon Boyutları Arasındaki İlişki	40
Tablo 8. Lezyon Boyutları ile Kazanç Oranları Arasındaki İlişki	41
Tablo 9. Meme Hastalarında Lezyon Boyutları ile Kazanç Oranları Arasındaki ilişki.....	42
Tablo 10. Abdomen Hastalarında Lezyon Boyutları ile Kazanç Oranları Arasındaki İlişki	43
Tablo 11. Baş-Boyun Hastalarında Lezyon Boyutları ile Kazanç Oranları Arasındaki İlişki	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bohr atom modeli örneği.....	3
Şekil 2. Modern atom teorisi modeli.....	4
Şekil 3. Karakteristik x-ışını oluşumu.....	6
Şekil 4. Çekirdeklerin stabilite eğrisi.....	7
Şekil 5. Alfa bozunumu.....	8
Şekil 6. Pozitron ve negatron bozunumu örnekleri.....	9
Şekil 7. ^{14}C 'un bozunma eğrisi.....	11
Şekil 8. Foton-madde etkileşiminde foton enerjisi ve maddenin atom numarasının dominant olaya etkisi.....	12
Şekil 9. Pozitron bozunumu ve bunu takip eden anihilasyon olayı.....	15
Şekil 10. PET'in çalışma prensibi. Anihilasyon olayı ve anihilasyon sonrası oluşan foton çiftinin karşılıklı detektörlerce LOR hattı üzerinde saptanması.....	15
Şekil 11. Koinsidans tipleri. Saçılım koinsidans, Rastgele koinsidans ve Gerçek koinsidans.....	16
Şekil 12. PET kameralarında septa kullanımı.....	17
Şekil 13. PET dedektörünün yapısı.....	17
Şekil 14. Fotomultiplier tüpü.....	18
Şekil 15. ^{18}F -FDG'nin tutulum mekanizması.....	22
Şekil 16. TOF olayı ve LOR hattı.....	26
Şekil 17. Anihilasyon olayı ve TOF.....	26
Şekil 18. Fantom çalışması.....	28
Şekil 19. Fantomda kontrast kazanım katsayısı eğrisi.....	29
Şekil 20. PET fantomu. Lezyon/geriplan aktivitesi 3/1 olarak hazırlanmış fantomun TOF ve nonTOF rekonstrüksiyonlu görüntüleri.....	46
Şekil 21. PET fantomu. Lezyon/geriplan aktivitesi 4/1 olarak hazırlanmış fantomun TOF ve nonTOF rekonstrüksiyonlu görüntüleri.....	47
Şekil 22. Sol meme malign neoplazmı olan hasta. TOF ve nonTOF rekonstrüksiyon.....	48
Şekil 23. Sağ meme malign neoplazmı olan hasta. TOF ve nonTOF rekonstrüksiyon.....	49
Şekil 24. Abdomen görüntülemesinde sol paravertebral alanda fokal patolojik aktivite tutulumu. TOF ve nonTOF rekonstrüksiyon.....	49

Şekil 25. Abdomen görüntülemeye karaciğer sol lobda fokal patolojik aktivite tutulumu. TOF ve nonTOF rekonstrüksiyon.....	50
Şekil 26. Beyinde sağ sentrum semiovale düzeyinde fokal patolojik aktivite tutulumu. TOF ve nonTOF rekonstrüksiyon.....	50
Şekil 27. Beyinde sol talamik çekirdek lateral kesimi komşuluğunda fokal patolojik aktivite tutulumu. TOF ve nonTOF rekonstrüksiyon.....	51



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hastalarda grup ayrımı yapılmadan sadece lezyon boyutu ve kazanç oranı arasındaki ilişki.....	42
Grafik 2. Meme hastalarında lezyon boyutu ve kazanç oranı arasındaki ilişki.....	43
Grafik 3. Abdomen hastalarında lezyon boyutu ve kazanç oranı arasındaki ilişki.....	44
Grafik 4. Baş-boyun hastalarında lezyon boyutu ve kazanç oranı arasındaki ilişki.....	45



1. GİRİŞ

Pozitron emisyon tomografi (PET), onkoloji hastalarında primer evrelemede ve hastalığın takibinde rutin olarak kullanılan bir görüntüleme metodudur. ^{18}F ile işaretli FDG (floro 2-deoksi D-glukoz) ise PET görüntülemede en sık kullanılan radyofarmasötiktir (1, 2). FDG, artan glukoz metabolizmasına sekonder olarak malign hücrelerin akümüle ettiği glukozun analogudur (1, 3). FDG PET akciğer kanseri, malign melanom, lenfoma, kolorektal kanser, özefagus kanseri, baş ve boyun malignitelerinde etkisi kanıtlanmış bir görüntüleme tekniğidir (1, 4). Genel olarak yüksek gradeli ve az diferansiye tümörlerde FDG tutulumu daha yüksek düzeylerde izlenmektedir (1, 5). Bazı tümörlerde yüksek FDG tutulumu düşük prognozla ilişkilidir (1, 6). Bununla beraber granülomatöz hastalıklarda ve kronik inflamatuvar süreçlerde de yüksek FDG akümülasyonu izlenebilmektedir (1, 7). Malign süreçlerde genellikle inflamatuvar süreçlerde izlenenden daha yüksek düzeyde FDG tutulumu izlenmekle birlikte, bazı vakalarda bu iki süreç birlikte bulunduğu net ayrım her zaman yapılamayabilir (1, 8).

PET görüntülemenin en önemli avantajı radyoaktif madde tutulumunun sayısallaştırılabilir olmasıdır. PET çalışmalarında radyoaktif madde akümülasyonunun ölçümünde en yaygın kullanılan parametre standardize edilmiş tutulum değeridir (SUV). SUV, PET görüntülemede kullanılan ve normalize edilmiş aktivite konsantrasyonunu yansıtan semikantitatif bir değerdir (1).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nükleer Tıp Fiziği

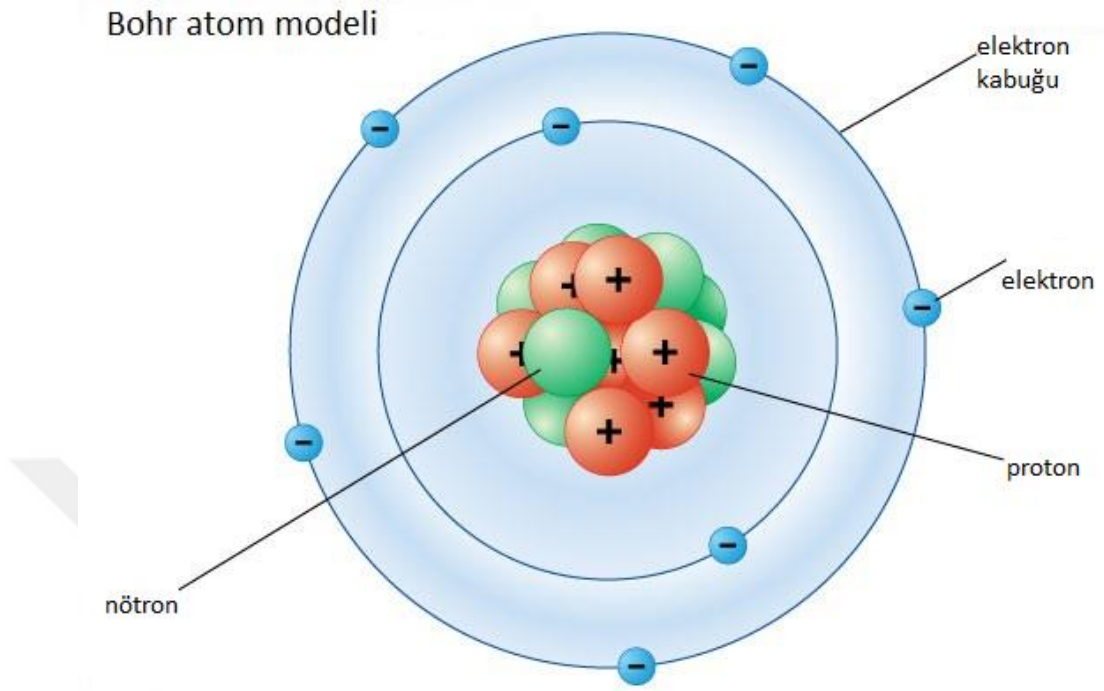
2.1.1. Maddenin temel yapısı ve atom

Madde moleküllerden meydana gelir. Moleküller ise saf bir maddenin karakteristik özelliklerini içeren en küçük yapısıdır. Moleküller ise tüm maddeleri oluşturan atomlardan oluşur (9).

Atomlar subatomik yapılar denilen proton, elektron ve nötronlardan oluşur. Atom hakkında günümüze kadar Democritus, Dalton, Thomson, Rutherford ve Bohr isimli bilim insanları ve filozoflar görüşlerini ortaya koymuşlardır (10).

Günümüzde geçerli olan modern atom modeline en yakın model Niels Bohr tarafından ortaya atılan modeldir (Şekil 1). Niels Bohr atom modeline göre;

1. Atomda elektronlar stasyoner denilen dairesel yörüngeler üzerinde hareket ederler.
2. Elektronlar hareket ettikleri yörüngeye belli bir enerji ile bağlı olup, yörünge değiştirmedikçe hiçbir ışıma yapmazlar.
3. Bir elektron aldığı enerji ile daha üst yörüngelere geçebilir veya enerjisini vererek alt yörüngelere inebilir. Bu sırada elektronun ayrıldığı ve geldiği yörüngelerdeki enerjilerin farkına eşit bir foton salınır.

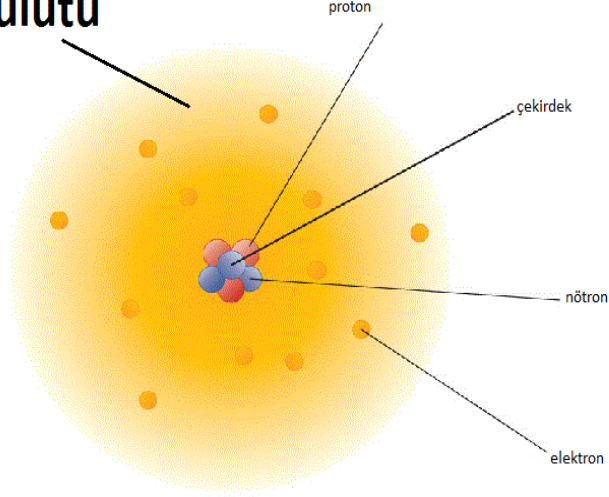


Şekil 1. Bohr atom modeli örneği.

Bu modelde belirtilen ve elektronların dairesel yörüngeler üzerinde hareket ettiği bilgisi sonrasında yörüngelerin eliptik olduğu şeklinde değiştirilmiştir (11). Ancak bu da modelin yetersizliklerini gidermeye yetmemiştir. Bugünkü atom kuramına göre elektronlar Bohr modelinde söylendiği gibi belirli yörüngelerde dolaşmamaktadır. Böyle bir sonuca varılmasının temel nedeni, elektron gibi çok küçük parçacıkların hareketlerinin açıklanabilmesindeki güçlülüdür. Büyük cisimlerin hareketlerini açıklayabilen klasik mekanik, küçük cisimlerin hareketlerini açıklamakta yetersizdir (12).

Modern atom teorisine göre elektronlar çok hızlı hareket ettiklerinden belirli bir yerleri yoktur (Şekil 2). Elektronlar, pozitif yüklü protonların ve yüksüz nötronların oluşturduğu çekirdeğin etrafında belirli enerji düzeylerinde hareket ederler (2).

elektron bulutu



Şekil 2. Modern atom teorisi modeli. Bu modelde elektronların sadece bulunma ihtimalinin olduğu bölgeler bilinebilir ve elektronların bulunma ihtimalinin olduğu bölgeye elektron bulutu denir.

Bu yörüngeler içten dışa doğru K, L, M, N,..vs ya da quantum numaraları denilen ($n=1, 2, 3, \dots$) rakamlarla ifade edilir. Bir yörüngede bulunabilecek maksimum elektron sayısı ise $2n^2$ şeklinde bulunabilir. Protonları ihtiva eden pozitif yüklü çekirdek ile negatif yüklü elektronlar arasında sürekli bir etkileşim olmaktadır (3).

Coulomb yasasına göre benzer yükler birbirini iter, zıt yükler çeker. Bu çekme ve itme kuvveti ise aradaki mesafenin karesi ile ters orantılı şekilde artar ve azalır (13). Bu kuvvetler pozitif yüklü protonların çekirdekte birbirlerini itmesine, negatif yüklü elektronların ise çekirdeğe çekilmesine neden olurlar. Ancak çekirdek içerisinde bulunan değişen kuvvetler ve yüksüz nötronlar protonların birbirlerini iterek çekirdeğin parçalanmasını engellerler. Elektronların hareketleri nedeni ile sahip oldukları merkezkaç kuvveti de elektronların pozitif yüklü protonlar tarafından çekirdeğe düşmesini engeller (9, 11).

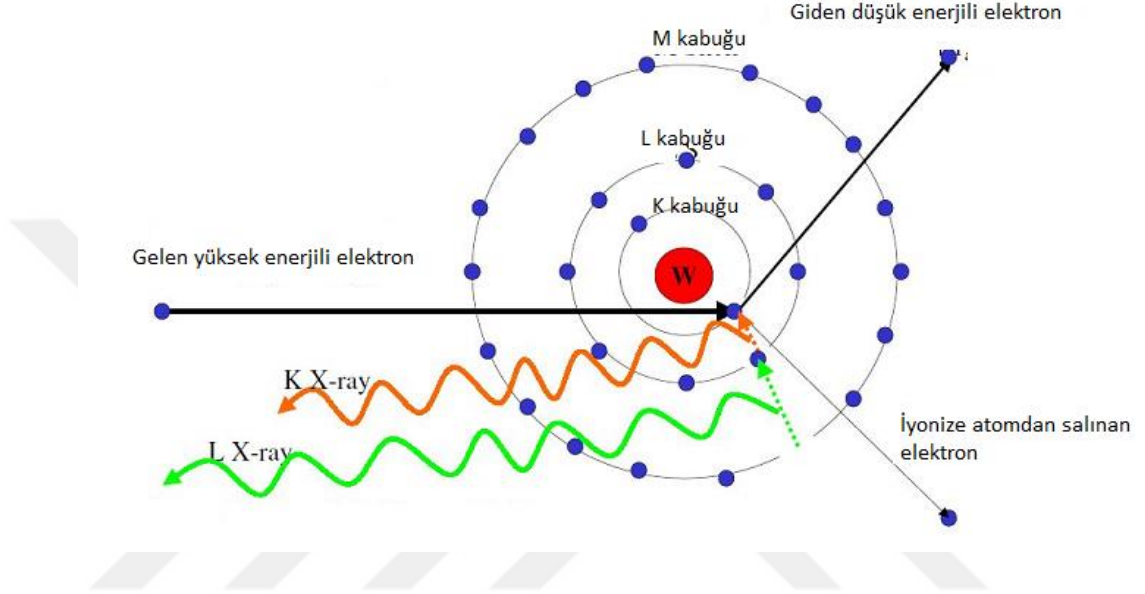
Elektronların yörünge hareketleri nedeni ile sahip oldukları kinetik ve çekirdekten uzaklığına bağlı olarak sahip oldukları bir potansiyel enerjileri vardır. Elektronun sahip olduğu bu enerjiler dış yörüngelere gidildikçe artar, ancak elektronun bir üst yörüngeye çıkması için gerekli olan bağlanma enerjisi dış yörüngelere çıkıldıkça azalır (11, 13).

Elektron bağlanma enerjisi birimi olarak elektron volt (eV) birimi kullanılır ve iç yörüngelerde binlerce elektron volt (keV) olan bağlanma enerjisi dış yörüngelere çıkıldıkça birkaç elektron volta kadar düşebilmektedir (9, 14, 15).

Nötr halde bulunan bir atomun elektronuna dışardan enerji verildiğinde elektronun geçebileceği iki durum vardır. Bunlardan ilki olan uyarılma (eksitasyon) durumunda elektron bulunduğu iç yörüngeden bir üst yörüngeye geçer, ancak alınan enerji tüm tabakaların bağlanma enerjisini aşarsa elektron atomdan dışarı atılır ki, buna olarak iyonizasyon denir (9, 11).

Eksitasyon durumunda boşalan iç yörüngeye dış yörüngeden bir elektron yerleşir ve bu sırada iki yörünge arasındaki enerjiye eş düzeyde bir enerji dışarıya x-ışını olarak salınır. Yayılan x-ışınının enerjisi elemente göre değişiklik gösterdiğinden bu ışına karakteristik x-ışını da denir (11, 13, 14) (Şekil 3).

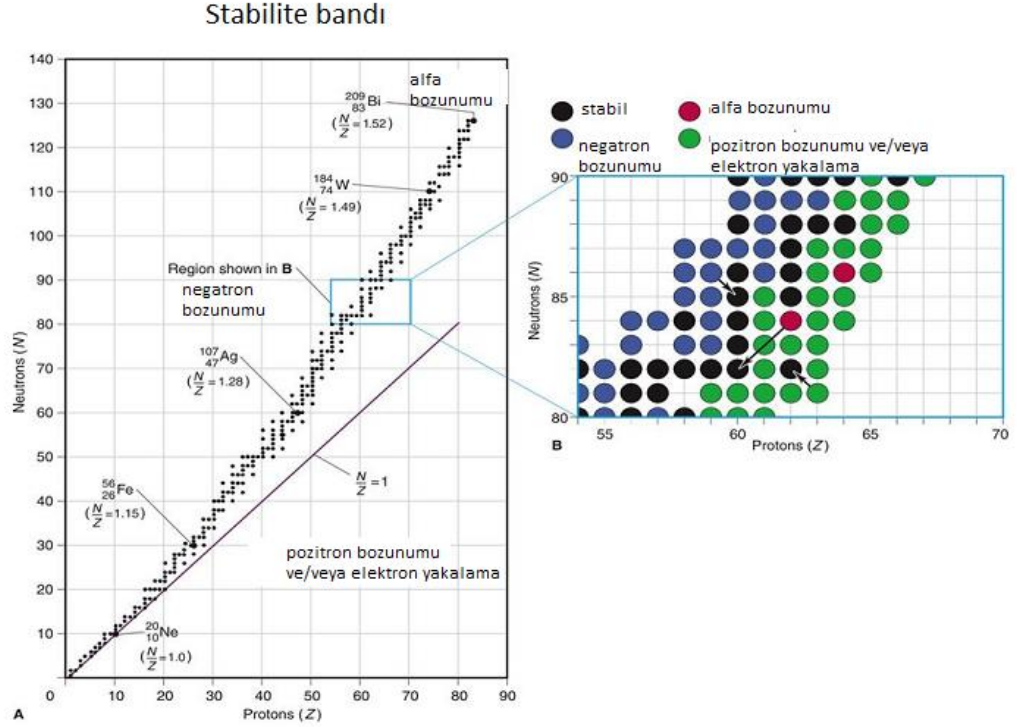
Karakteristik x ışını oluşumu



Şekil 3. Karakteristik x-ışını oluşumu.

Tekrar proton ve nötronların oluşturduğu nükleona (çekirdek) dönecek olursak, çekirdekte protonları ve nötronları bir arada tutup stabilizasyonu sağlayan nükleer bağlanma enerjileri elektronların bağlanma enerjilerinden çok daha yüksek olup, bu nükleer bağlanma enerjilerinin değerleri 6 ila 9 milyon kilovolt (MeV) arasında değişmektedir. Bu devasa enerji ise Einstein'ın meşhur $E = mc^2$ denkleminde belirtildiği gibi çekirdekte bulunan proton ve nötronun kütlelerinin bir kısmının enerjiye dönüşmesi ile sağlanır (9, 13, 15).

Stabil bir çekirdekte proton ve nötron sayıları arasında bir dengeli bir oran bulunur. Nötron/proton (n/p) oranı şeklinde ifade edilen bu denge durumu düşük ve orta kütleli çekirdeklerde 1'e yakın iken, ağır kütleli çekirdeklerde nötron lehine artar. Proton ve nötronlar arasında belirtilen bu oran ile çekirdeklerin stabilite hattı belirlenebilir (Şekil 4).



Şekil 4. Çekirdeklerin stabilite eğrisi. Şekilde belirtildiği gibi n/p oranı 1'e yakın olduğunda çekirdekler stabil iken, nötron veya proton yönünden zengin çekirdeklerde instabilite izlenmektedir (9, 11, 13, 16, 17).

2.1.2. Radyoaktivite

Radyoaktivite, 1895 yılında Wilhelm Conrad Röntgen tarafından x-ışınlarının keşfi ve ardından 1896 yılında Henri Becquerel tarafından radyoaktivitenin keşfi ile ortaya çıkmış bir kavramdır. 1902 yılında da Piere ve Marie Curie tarafından radiumun keşfi ile radyasyon kaynakları birçok alanda kullanım alanı bulmuştur (10, 17-19).

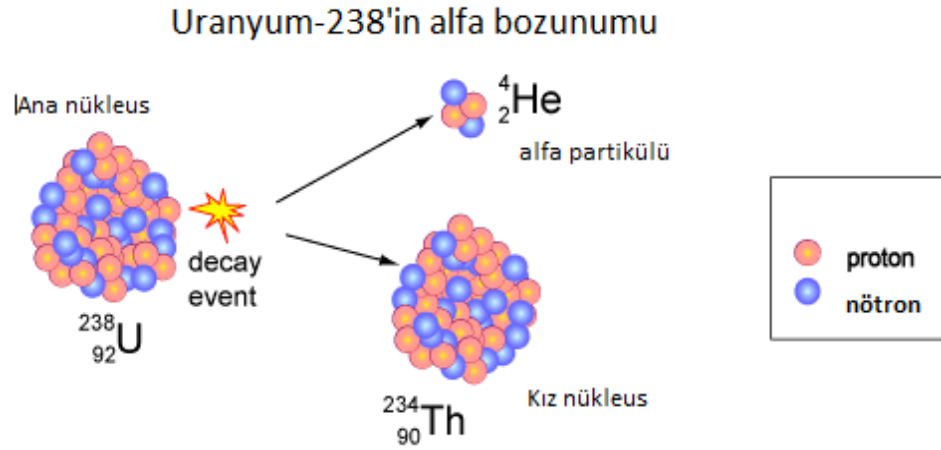
Kararsız halde bulunan çekirdek bu yüksek enerjili durumdan enerjisini dışarıya salarak kurtulmak durumundadır. Bunu da enerjisini dalga

(elektromanyetik radyasyon) veya parçacık (partiküler radyasyon) şeklinde yayarak yapar (9).

Dalga şeklinde olan radyasyon gama ve x-ışınları olup, partiküler formda olmadıkları için ışık hızında hareket ederler. Esasen aynı olan bu iki dalga formundaki radyasyon tipleri kaynaklarının farklı olması ile birbirlerinden ayrılmaktadır. Gama radyasyon çekirdek kaynaklı iken, x-ışınları ise yörüngede bulunan elektronların yörüngeler arası geçişlerinden kaynaklanır (13, 14).

Partiküler radyasyon ise alfa (α) ve beta (β^+ , β^-) parçacıklarından oluşur (11).

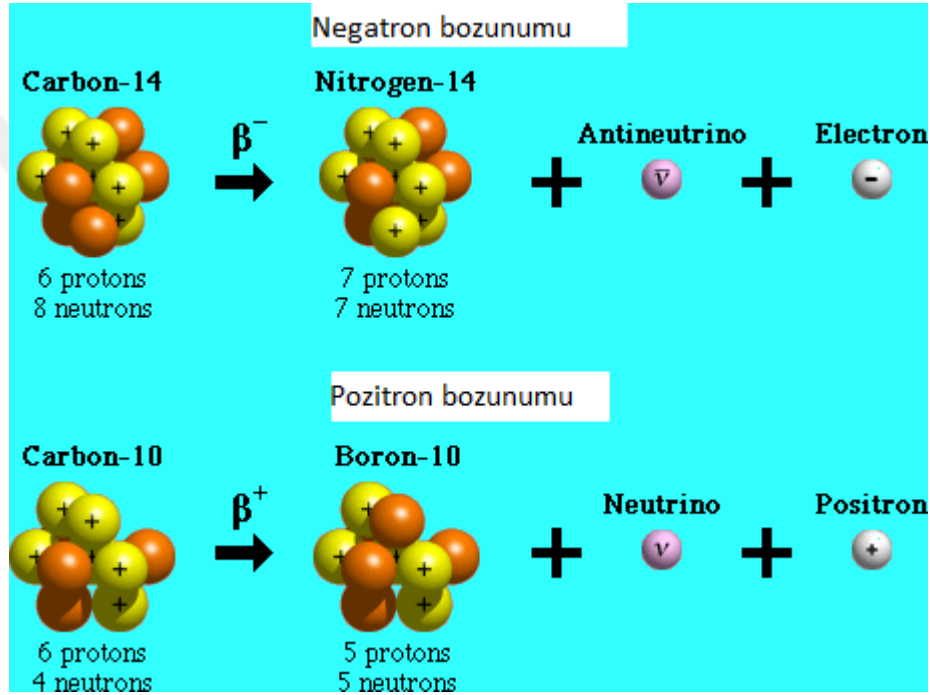
Çok yüksek kütle numarasına sahip çekirdekler fazla olan enerjisini partiküler radyasyon olan alfa bozunumu ile dışarı verirler. Alfa partikülü yörüngesinde elektron bulunmayan bir helyum çekirdeği olup +2 yüklüdür (Şekil 5).



Şekil 5. Alfa bozunumunda atomun iki protonu ve iki nötronu çekirdekten uzaklaştırılır. Bu sayede kütle numarası toplamda 4 azalarak fazla olan enerji partiküler radyasyonla atılmış olur (9, 15, 20).

Bir diğer partiküler radyasyon tipi olan beta bozunumunda n/p oranında bozulma vardır. Bu oran nötron lehine bozulduğunda çekirdek fazla olan

enerjisini beta minus (β^-) yani negatron bozunumu ile uzaklaştırır. Bu durumda çekirdekte bulunan nötron, bir proton ve elektron çiftine dönüşür. Bu dönüşüm sırasında bir de antinötrino salınır. Oranın proton lehine bozulduğu durumlarda ise çekirdekte beta plus (β^+) yani pozitron bozunumu olur ve bir proton, nötron ve pozitif yüklü bir elektrona dönüşür. Bu sırada bir nötrino dışarı salınır (9, 11, 13, 21) (Şekil 6).



Şekil 6. Pozitron ve negatron bozunumu örnekleri.

Beta plus bozunumunda oluşan pozitron, elektronun anti-maddesi olup, çok kısa bir süre içerisinde bir elektron ile birleşip tamamen enerjiye dönüşür. Bu olaya annihilasyon denir. Bu sırada radyoaktif çekirdeğin dışarı vermesi gereken enerjinin en az 1.02 MeV olması gerekmektedir. Bu olayda birbirine zıt yönlü 511 keV enerji taşıyan iki gama fotonu oluşur.

Proton oranının yüksek olduğu bir diğer durumda radyoaktif çekirdeğin dışarı vermesi gereken enerji 1.02 MeV'un altında ise çekirdekte bulunan bir proton, aynı atomun iç yörüngesinde bulunan bir elektron ile birleşerek bir nötrona

dönüşür. Bu olaya elektron yakalama denir. Bu sırada iç yörüngede boşalan elektronun yerini bir üst yörüngeden gelen elektron doldurur ve iki yörünge arasındaki enerjiye eş düzeyde bir x-ışını salınır (9, 13).

Bazı çekirdekler ise n/p oranı ve kütle numaralarının stabil aralıklarda olmasına rağmen fazla enerji içerirler ve bu enerjilerini izomerik transisyon şeklinde uzaklaştırırlar. İzomerik transisyon ya çekirdekten gama ışını şeklinde ya da fazla enerjinin iç yörünge elektronuna verilmesi ve elektronun bulunduğu yörüngeyi terk etmesi durumunda olan internal konversiyon şeklinde olur (14).

2.1.3. Radyoaktif bozunma

Bozunma, radyoaktif çekirdeğin stabil duruma gelene kadar geçirdiği basamaklar serisi olup, her bir basamakta belli partiküller ve fotonlar üretilirken radyonüklidin kütlesi ve enerjisi azalır (9).

Belli sayıdaki radyoaktif çekirdek sayısının yarıya düşmesi için geçmesi gereken süreye fiziksel yarı ömür denmekte olup, şu denklemle ifade edilir:

$$A(t) = A(0)e^{-0.693t/T_{1/2}}$$

$A(t)$: t süresi sonunda kalan radyoaktif çekirdek sayısı

$A(0)$: başlangıçtaki radyoaktif çekirdek sayısı

e: doğal logaritma tabanı

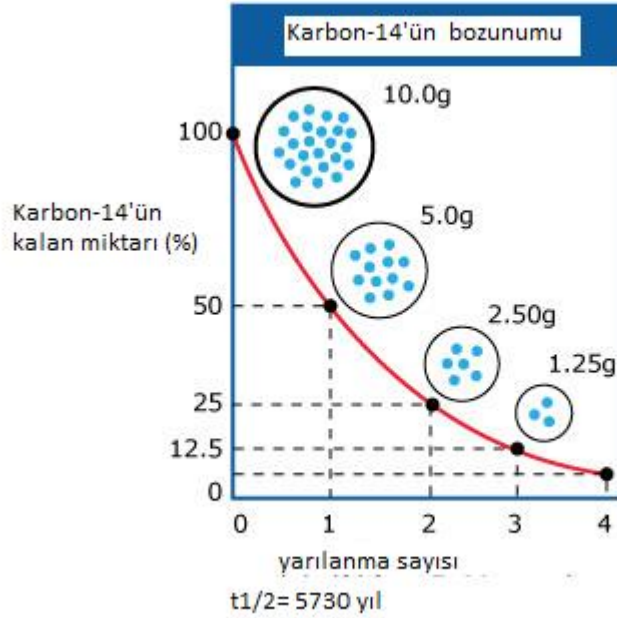
$0.693/T_{1/2} = \lambda$ = parçalanma sabiti

t= süre

(-) = azalmayı gösterir.

Fiziksel yarı ömür birimi olarak iki sistem kullanılır. Cürie (Ci) sisteminde 1 cürie saniyede 3.7×10^{10} parçalanmayı ifade ederken, Becquerel sistemi de denen uluslararası sistemde (SI) 1 becquerel saniyede 1 parçalanmayı ifade etmektedir. Günlük kullanımda mCi (milicürie) ve kBq (kilobecquerel) değerlerinin kullanımı yaygındır (13, 15).

Aşağıdaki grafikte görüldüğü üzere bozunma eğrisi üstel bir fonksiyon şeklinde olup, radyoaktif atom sayısı zaman içerisinde eksponansiyel olarak azalır (Şekil 7).



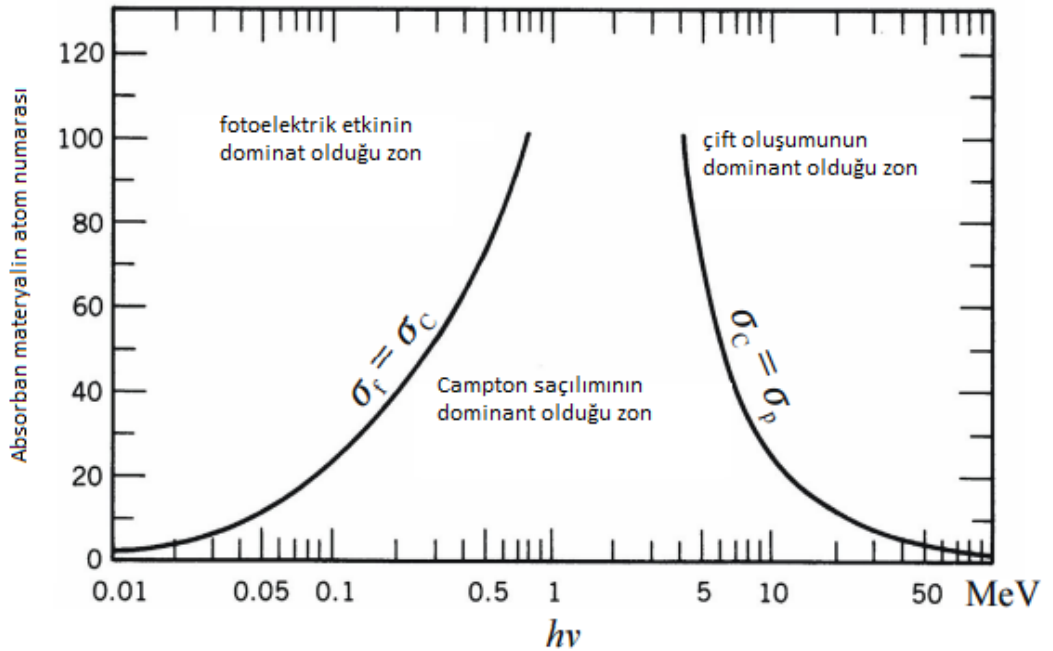
Şekil 7. ^{14}C 'un bozunma eğrisi.

2.1.4. Radyasyonun madde ile etkileşimi

Radyasyonun madde ile etkileşimi hem radyasyon türüne hem de etkilenen maddenin yapısına göre farklılık gösterir.

Foton yapısında olan gama radyasyonunun ve x-ışınlarının madde ile etkileşiminin sonuçları fotonların içerdiği enerji ve etkilenen maddenin atom ağırlığı ile yakın ilişkilidir.

Nükleer tıp pratiğinde kullanılan gama radyasyonu enerjisi genel olarak 50 keV-550 keV arasında değişir. Compton saçılımı, insan dokusu gibi düşük atom numarasına sahip dokularda en sık görülen saçılım türüdür. Fotoelektrik etki, temel olarak yüksek atom numarasına sahip materyallerle etkileşimde izlenir. Diğer bir etkileşim türü olan çift oluşum olayı ise çok yüksek foton enerjisi (1020 keV'dan daha yüksek enerjilerde) varlığında oluşur ki, bu etkileşim türü nükleer tıp pratiği açısından önemli değildir (9, 22) (Şekil 8).



Şekil 8. Foton-madde etkileşiminde foton enerjisi ve maddenin atom numarasının dominant olaya etkisi.

Compton saçılımında, foton enerjisinin bir kısmını atomun dış yörünge elektronuna aktarır. Sonuç olarak enerjisinin bir kısmını kaybeden foton doğrultusunu değiştirerek yoluna devam eder. Elektron ise aldığı enerji ile yörüngesinden ayrılarak serbest elektron haline gelir. Bu serbest elektrona Compton elektron da denir.

Fotoelektrik etkide, gelen foton, enerjisini daha iç yörüngede bulunan bir elektrona aktarır. Bu enerji elektronun bağlanma enerjisinden büyükse elektron serbest hale gelir. Bu durumda oluşan serbest elektrona fotoelektron denir. Bu elektronun sahip olduğu enerji gelen fotonun enerjisi ile elektronun bağlanma enerjisi arasındaki farka eşittir (9).

Partiküler yapıda olan alfa ve beta (negatron, pozitron) radyasyonunun madde ile etkileşimi fotonların madde ile etkileşiminden farklılık gösterir. Bu radyasyon türlerinin yüklü yapıda olmaları ve kütlelerinin bulunması bu farklılığın temelini oluşturmaktadır. Özellikle iç yörünge elektronuna bu yüklü radyasyon parçacıkları vasıtasıyla aktarılan enerji, tüm yörüngelerin enerjilerini aşacak düzeyde olmazsa, elektron bir üst yörüngeye geçer. Bu duruma uyarılma denir. Elektron bu yüksek enerjili düzeyden, iki yörünge arasına eşit enerjiyi x-ışını şeklinde salarak bir alt enerji düzeyine iner. Salınan bu x-ışınına karakteristik x-ışını denir. Eğer gelen partiküler radyasyon enerjisi dış yörünge elektronunun bağlanma enerjisinden yüksek ise, enerjiyi alan elektron yörüngeden ayrılır. Fotonun madde ile etkileşim türleri olan fotoelektrik olay ve Compton saçılımı birer iyonizasyon örnekleridir (9, 22).

Pozitron elektronun anti-maddesidir. Aynı kütle ve özelliklere sahip olmakla birlikte pozitif yüklü olması ile elektrondan ayrılır. Stabilitate bandında daha önce bahsedildiği üzere, özellikle proton sayısı yüksek olan atomlar n/p oranını düzeltmek için pozitron salınımı yaparlar. Oluşan pozitron karşılaştığı elektron ile pozitronium denen yapıyı oluşturur. Pozitronium doku içerisinde bir süre ilerledikten sonra tamamen enerjiye dönüşür ve bu olaya anihilasyon denir. Bu sırada birbirine 180 derece zıt yönde ve her biri 511 keV enerjiye sahip iki adet

foton oluşur. Anhilasyon olayı pozitron emisyon tomografik görüntülemenin temelini oluşturmaktadır (9).

2.2. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

2.2.1. PET/BT

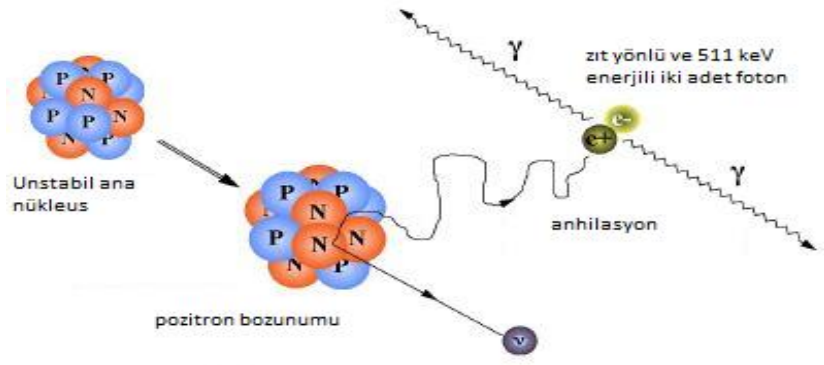
PET, pozitron anhilasyonu sonucunda ortaya çıkan ve birbirleri ile 180 derece açı farkı ile uzayda hareket eden anhilasyon fotonlarının zıt yöndeki dedektörler ile saptanması ve bu fiziksel olayın analiz edilerek görüntü haline getirilmesi ile çalışmaktadır.

PET'in temelini oluşturan olay pozitron ışımasıdır(PI). Fazla proton barındıran atomlar elektron yakalama veya PI ile stabil hale gelmektedirler. PI oluşturabilmesi için izotopun en az 1.02 MeV enerjisinin olması gerekmektedir. PI'nın denklemi şöyledir:

$$P^+ + N + \beta^+ + \nu + E$$

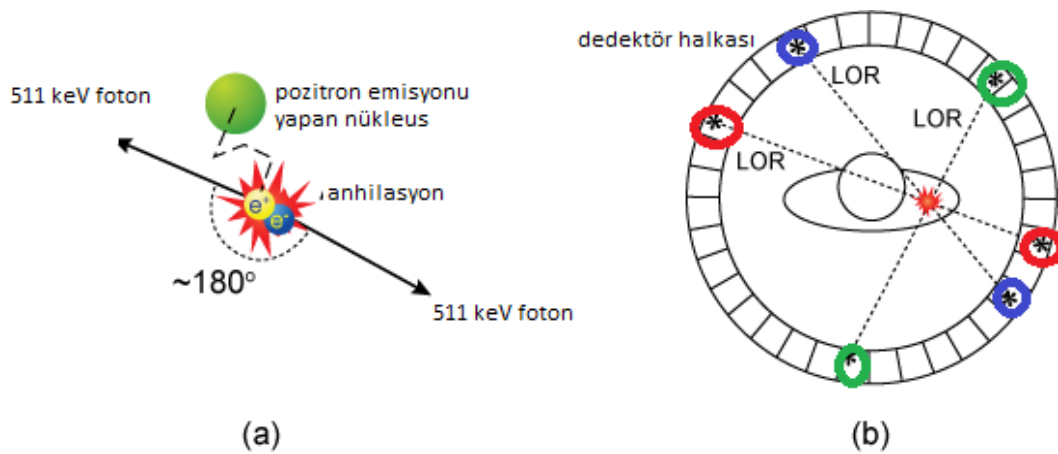
(P: proton, N: nötron, β^+ : pozitron, ν : nötrino, E: enerji)

Pozitron elektron ile aynı özelliklerde ancak zıt yüklü olan bir karşı maddedir. Pozitron burada açığa çıkan enerjiyi kinetik enerji olarak kullanır ve dokuda iyonizasyona yol açarak yol almaya başlar. Dokudaki atomların elektronları ile birleşerek Pozitroniumu oluşturur. Pozitroniumun ömrü kısa olup, hızla yok olurken 511 keV enerjili ve birbiri ile yaklaşık 180 derece açıda hareket eden iki adet foton meydana getirir (Şekil 9).



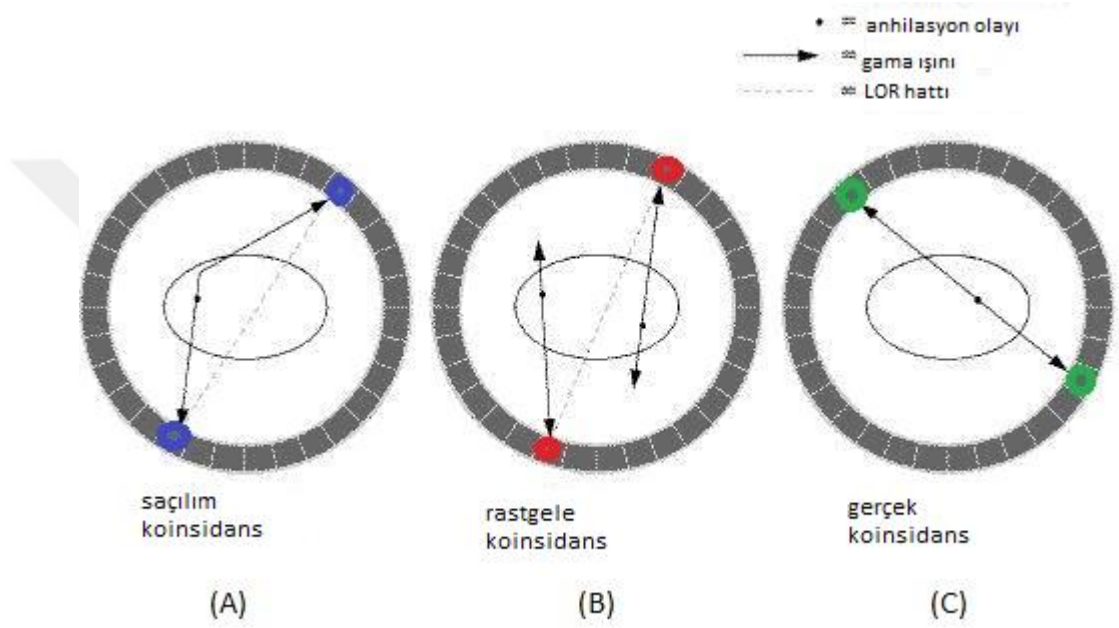
Şekil 9. Pozitron bozunumu ve bunu takip eden anihilasyon olayı.

İki foton birbiri ile zıt yönde iki dedektörde yaklaşık aynı anda algılanır ve bu koincidans olarak kayıt edilir. Bu iki dedektör arasındaki hayali çizgiye “line of response” denir (Şekil 10).

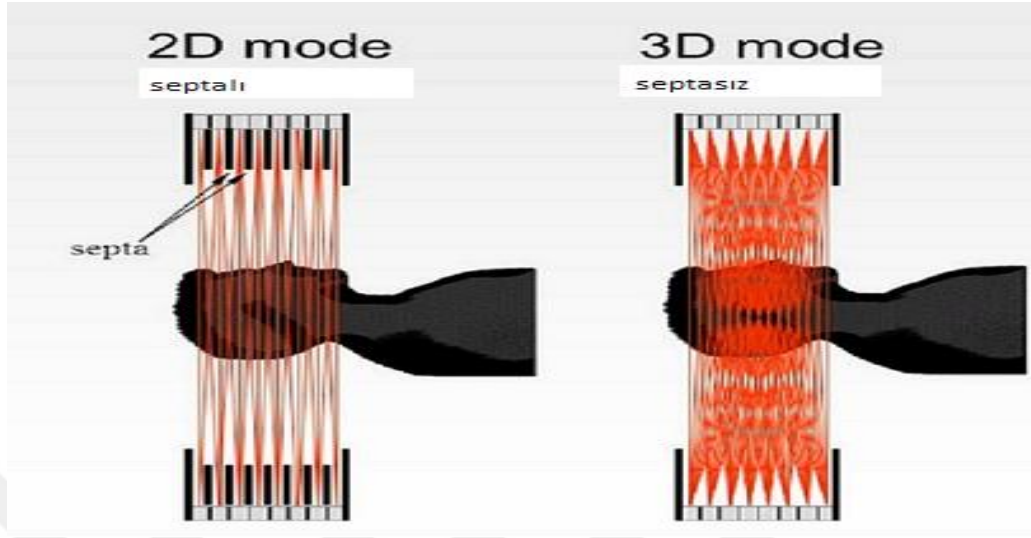


Şekil 10. PET’in çalışma prensibi. (a) anihilasyon olayı, (b) anihilasyon sonrası oluşan foton çiftinin karşılıklı dedektörlerce LOR hattı üzerinde saptanması.

PET/BT’de 3 çeşit koincidans oluşabilmektedir (Şekil 11). Gerçek koincidans dışındaki istenmeyen koincidansların önlenmesi için kullanılan yöntemlerin başında septa ile aksiyel kolimasyon uygulaması yer almaktadır. Septa kullanımı saçılım koincidanslarını azaltırken gerçek koincidansı da azaltarak duyarlılığın azalmasına neden olmaktadır (13) (Şekil 12).

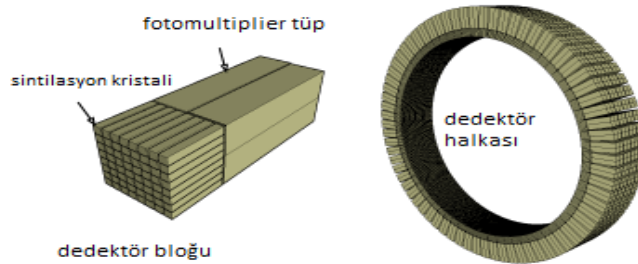


Şekil 11. Koincidans tipleri. (A) Saçılım koincidans: fotonlarda biri veya ikisi dokuda compton saçılımı ile yolundan saparsa yanlış line of response oluşur. (B) Rastgele koincidans: Şans eseri iki olayda oluşan fotonların aynı anda zıt dedektörlere ulaşması. (C) Gerçek koincidans.



Şekil 12. PET kameralarında septa kullanımı. Soldaki görüntüde septalar yardımı ile bir dedektör ancak kendi veya komşu sıradaki dedektörlerle koinsidans oluşturabilirken sağdaki görüntüde septasızken oluşabilecek koinsidans miktarı artmaktadır.

Fotonun dedektörde ilk etkileştiği eleman ışıma kristalleridir (Scintillation Crystals). Kristaller farklı elementlerin birleştirilmesi ile oluşturulan birim elemanlardır. Burada 511keV'lik foton bir ışık parlaması oluşturur. PET'in yapısında bu kristallerin bir kısmı birleşerek dedektör bloklarını, dedektör blokları da bir araya gelerek dedektör halkalarını oluşturur (9, 23) (Şekil 13).



Şekil 13. PET dedektörünün yapısı.

PET'in içerisindeki elektronik devreler her bir kristalden gelen elektriksel uyarıları değerlendirmekte ve bir dizi algoritma kullanarak gerçek koincidansları ayırmaktadır.

Bu amaçla kullanılan algoritmalarından bazıları şunlardır:

Koincidans penceresi: İki zıt yönlü olayın aynı olayın parçası olduğunu kabul etmek için gereken süredir. Genel olarak 10ns'den kısa olmalıdır.

Uçuş Süresi (time of flight): Merkez noktadan 30 cm uzakta gerçekleşen bir olayda iki fotonun dedekte edilmesi arasında yaklaşık 1ns süre farkı oluşmaktadır. İki fotonun dedekte edilmeleri arasındaki süre farkının ölçülmesi bu olayın line of response'ta hangi noktada olduğu konusunda fikir verebilmektedir.

Etkileşim derinliği (Depth of interaction): Gantrinin merkez hattında görüntülemeye sorun yaşanmazken, gantrinin periferine yakın noktalarda meydana gelen pozitron ışıması görüntü matriksinde yanlış konumlandırılmaktadır. Buna paralaks hatası da denir (9).

PET/BT'lerde BT alınan fonksiyonel görüntüye anatomik bilgilerin eklenmesini ve atenüasyon düzeltmesinin yapılabilmesini sağlamaktadır. BT görüntülerinden elde edilen doku kalınlıkları ve yoğunlukları ham PET görüntülerinin düzeltilmesinde kullanılmaktadır. Burada ortaya çıkan en önemli sorun atenüasyon düzeltmesi için alınan BT görüntüsünün çok hızlı bir şekilde elde edilmesi, ancak PET görüntüsünün alınmasının yavaş ve zaman alan bir süreç olmasıdır. Bu nedenle bazı durumlarda hastanın hareketi veya vücudunda meydana gelen istemsiz fiziksel değişiklikler nedeniyle yanlış atenüasyon düzeltmeleri oluşabilmektedir. Bunu önlemek için gerekli vakalarda hastaya kardiyak veya diyafram ile gated PET/BT görüntülemesi yapılabilir. Son zamanlarda üzerinde çalışılan konulardan birisi de hastanın hareketinden doğan atenüasyon artefaktlarının vizüel görüntüleme ile düzeltilmesi konusudur (9, 24).

PET görüntülerinin rekonstrüksiyonu için yaygın olarak kullanılan metod iterativ (tekrarlayıcı) rekonstrüksiyon metodudur. Diğer bir yöntemde filtrelenmiş

geri projeksiyon yöntemidir. İterativ rekonstrüksiyonda kullanılan poisson dağılımı istatistiği, foton çifti koinsidansını daha iyi yansıttığı için geri projeksiyon yöntemine tercih edilmektedir (25).

İterativ rekonstrüksiyon metadları kendi içinde birkaç gruba ayrılır. Bunlar içerisinde ise PET sistemleri algoritmalarında en sık kullanılanı ML-EM (maksimum olasılık beklenti maksimizasyonu) ve bu algoritmadan türetilen OS-EM (sıralı alt gruplar) metodlarıdır. ML-EM temelini poisson dağılımından alır. Poisson modellemesinde belli bir ölçüm için bulunan değerler, diğer ölçümlere de uyarlanarak gerçekleşme olasılıkları hesaplanır. Birinci ve ikinci ölçümler arasında ortaya çıkan fark düzeltme faktörü olarak adlandırılır. Bu düzeltme faktörü ile tüm pikseller içerisindeki sayımlar çarpılarak datalar güncellenir.

ML-EM yöntemi bu işlemi tüm sayımlara uyguladığı için nispeten yavaş bir algoritmadır. Bunu hızlandırmak için OS-EM algoritmaları kullanılır. OS-EM’de projeksiyonlar alt gruplara (subset) ayrılır ve bu alt gruplar işlemlemeye tabi tutulur. Kaç subset ve iterasyon uygulanacağı kullanıcı tarafından seçilebilir (11, 26).

PET/BT’de bütün bu uzun ve karışık işlemler sonucunda elde edilen görüntüler çeşitli filtrelerde ve rekonstrüksiyon algoritmalarından sonra hastanın analizini gerçekleştirecek olan Nükleer Tıp Uzmanının önüne gelmektedir.

2.2.2. PET Radyofarmasötikleri ve FDG

PET radyofarmasötikleri 1950’li yıllardan beri araştırma amacıyla PET cihazlarında kullanılmasına rağmen klinik kullanıma geçmeleri PET ve PET/BT’lerin yaygınlaşması ile birlikte son dekattadır. Amerika’da federal ilaç düzenleme kurumundan (FDA) ilk onay alan PET radyofarmasötikleri 1989 yılında Rb82 ve 1994 yılında FDG’dir (27-29).

Günümüzde sıklıkla kullanılan PET radyoizotopları ve fiziksel özellikler tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Pozitron emisyonu yayan radyoizotoplar ve fiziksel yarı ömürleri

Radionuclide	Half-life (min)
Carbon-11	20.4
Nitrogen-13	9.98
Oxygen-15	2.03
Fluorine-18	109.8
Copper-62	9.74
Gallium-68	68.3
Rubidium-82	1.25
Iodine-122	3.62
Iodine-124	6019.2

Bu radyoizotoplardan ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ve ^{18}F gibi düşük moleküler ağırlığına sahip olanlar siklotron ürünü iken, ^{62}Cu , ^{68}Ga , ^{82}Rb gibi izotoplar jeneratör ürünüdür (27).

F-18 fiziksel yarı ömrünün uygun olması, siklotronda üretilebilmesi, enerjisinin nakil, hastaya verilen doz açısından uygun seviyelerde bulunması ve ilave ışıyı yaymaması nedeniyle FDG üretiminde tercih edilmektedir (30).

2.2.3. FDG’nin Tutulum Mekanizması

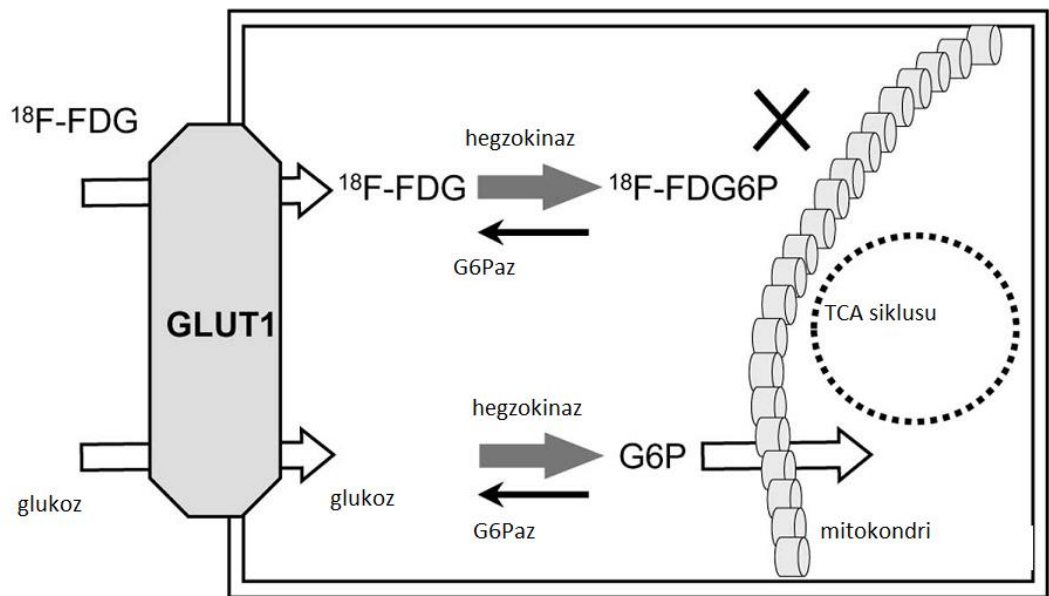
Glukoz insan için çok önemli bir enerji kaynağıdır. Tokluk halinde birçok doku glukozu enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Açlık durumunda ise beyin

harici dokularda glukoz kullanımını azaltmaktadır. İlk 1924 yılında Otto Warburg, kanser hücrelerinin yüksek mitotik aktivitelerini sürdürebilmek için glukozu ihtiyaç duyduğunu ortaya koymuştur (27, 31).

Glukozun vücuttaki dağılımını ve kullanımını araştırmak amacıyla ilk kez 1974 yılında Pennysylvania Üniversitesi ve Brookhaven Ulusal Laboratuvarı tarafından bir glukoz analogu olan ve pozitron bozunması gösteren F18-FDG üretilmiştir (27, 32).

FDG, 1977 yılında beyin ve kalp görüntülemesi amacıyla, 1980 yılında da tümör görüntülemesi amacıyla kullanılmıştır (27, 33).

FDG, bir glukoz analogu olduğundan glukoz transport proteinleri kullanılarak hücrelere alınır. Hücreden çıkışını önlemek için hegzokinaz ile fosforile edilir. Fosforile edilen FDG molekülü hücreden çıkamaz. Periferik hücrelerde bu molekülü defosforile edebilen glukoz-6-fosfataz enzimi bulunmamaktadır. Glukozun ikinci konumunda hidroksil grubu bulunmaması nedeniyle glikoliz basamaklarına da ilerleyememektedir (27, 34, 35) (Şekil 15).



Şekil 15. ^{18}F -FDG'nin tutulum mekanizması.

Enerji bağımlı bir transmembran proteini olan GLUT glukozu hücre içerisine pompalar. GLUT reseptörleri malign hücre membranlarında artar. Malign hücre yüzeylerinde özellikle artan subtip ise, insülin bağımsız ve hipoksiye duyarlı olan GLUT-1'dir (27, 36, 37).

Enjeksiyon sonrasında hızlı bir şekilde vücutta dağılan FDG hızla kandan hücrelere geçer.

FDG'nin vücuttaki biyodağılımı; glukoz transport protein, hegzokinaz ve glukoz-6-fosfataz arasındaki dengeye bağlıdır. Bu Lumped sabiti olarak adlandırılır (38). Enjeksiyon sonrası kan havuzunun temizlenmesi ile optimum görüntü 45-60 dakika arasında alınmaktadır.

2.2.4. FDG Tutulumunun Sayısallaştırılması ve SUV değeri

PET ile ölçülen FDG konsantrasyonu 3 bileşenden oluşmaktadır: fosforile hücre içi FDG, fosforile edilmemiş hücre içi FDG ve fosforile edilmemiş damar içi FDG. Bunlardan sadece fosforile edilmiş FDG tümör hücrelerinin metabolik aktivitesi ile yakından ilgilidir. Gündelik kullanımda FDG tutulumu sıklıkla SUV belirlenerek sayısallaştırılmaktadır.

Standart tutulum değeri, belirlenmiş bir zamanda tümör dokusundaki aktivite yoğunluğunun enjekte edilen doza ve sıklıkla hasta ağırlığına göre normalize edilmesiyle hesaplanan bir değerdir. Bu değer aynı zamanda yağsız vücut ağırlığına (lean body mass, SUL) ya da vücut yüzey alanına göre normalize edilerek de hesaplanabilir (39, 40).

$$SUV = \frac{\text{Bozunma düzeltilmesi yapılmış aktivite miktarı (kBq) / doku hacmi (ml)}}{\text{Enjekte edilen FDG miktarı (kBq) / Hastanın kilosu (g)}}$$

Standart tutulum değeri (SUV).

Standart tutulum değeri kullanılarak sayısallaştırma yapılmasının arkasındaki temel neden enjeksiyondan yeterli zaman sonra intravasküler FDG'nin ve fosforile edilmemiş hücre içi FDG miktarının, hücre içi fosforile FDG düzeyine göre ihmal edilebilecek kadar küçük olmasıdır. Bu durumda FDG'nin fosforilasyon hızı SUV ile doğrudan orantılı olmaktadır.

Rutin tüm vücut PET taramalarında SUV'un kolay elde edilebilir bir değer olmasına karşın bu değerın tümör glukoz kullanımı dışındaki birçok nedenden etkilenebileceğini göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Bu nedenler arasında enjeksiyon ile görüntüleme arasında geçen süre, lezyonun boyutu, görüntü rekonstrüksiyon parametreleri ve PET cihazının uzaysal çözünürlüğü gibi etkenler yer almaktadır (39). Ayrıca farklı merkezler arasındaki değerler birlikte incelenirken standardizasyonun yeterli olmaması önemli bir sorun oluşturabilir. Kan şekeri düzeyi tümöral FDG tutulumunu ciddi oranda etkileyebileceği bilinmekte olup kan şekerini düşürmek için insülin kullanılması da radyofarmasötigin biyolojik dağılımını değiştirerek hesaplanan SUV değerine etkide bulunabilir (41, 42). Standart tutulum değeri hesaplamalarında sapmalara neden olabilecek bir başka sorun da özellikle kemoterapi alan hastalarda damar yolu sorunlarına bağlı paravenöz enjeksiyon olmasıdır.

Yeni nesil PET sistemlerinde bulunan time-of-flight (TOF) özelliği sinyal/gürültü oranını arttırarak kontrast rezolüsyonunun daha iyi olmasını sağlar (43).

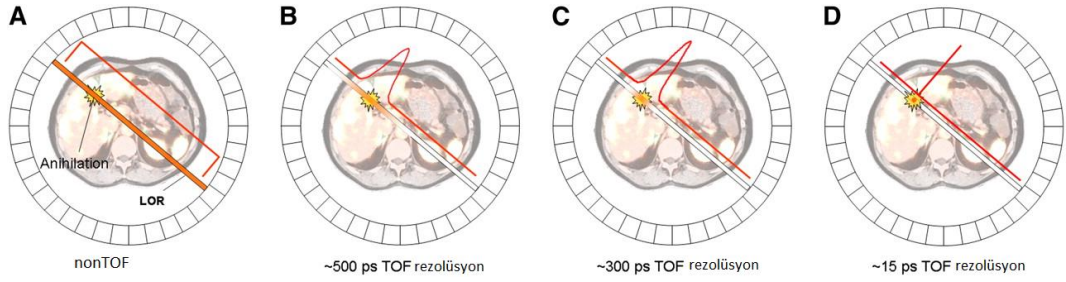
Bu özellik sayesinde çekim sürelerinin kısalması, hastaya verilen radyasyon miktarının azaltılması ve küçük lezyonların daha iyi saptanması sağlanmaktadır (43).

TOF alanında ilk çalışmaların 1980'lere dayandığı bilinmektedir. Ancak bu alanda izlenen gelişmeler özellikle son yıllarda olmuştur. Bunun nedeni yeni hızlı sintilasyon kristallerinin üretimi, elektronik alandaki gelişmeler, daha rahat ulaşılabilir bilgisayar gücü ve rekonstrüksiyon metotlarındaki yenilikler sayılabilir (43-46).

İlk geliştirilen TOF kristallerinde CsF ve BaF₂ gibi bileşikler kullanılmıştır. Ancak bu kristallerin yarılanma zamanlarının çok kısa olması, düşük dansiteli olmaları, fotoelektrik etkilerinin ve buna bağlı olarak ışık verimlerinin düşük olması gibi nedenler kullanımlarını kısıtlamıştır (43).

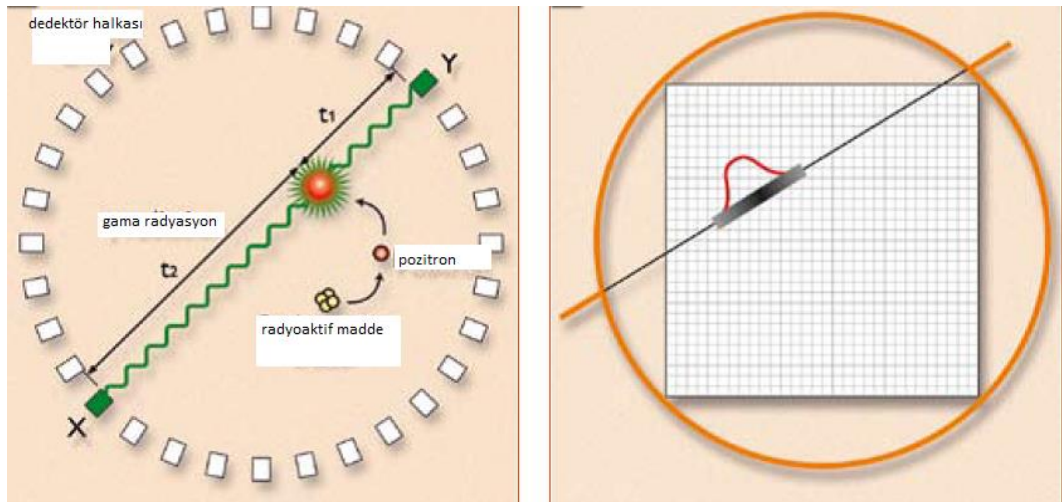
Günümüzde yeni geliştirilmiş olan ve yüksek dansiteye sahip LSO (lutesyum ortosilikat) ve LYSO (lutesyum yitrium ortosilikat) kristalleri sayesinde, daha iyi enerji rezolüsyonu, yüksek ışık verimi ve daha iyi zamansal rezolüsyon sağlanmaktadır. Yüksek enerji rezolüsyonu sayesinde saçılım artefaktları bu sistemlerde daha düşük düzeydedir. Sistemin zamansal rezolüsyonu 500-600 ps (pikosaniye)'ye kadar düşebilmektedir (43, 47, 48).

TOF özelliğine sahip PET sistemlerinin karakteristik özelliği sinyal/gürültü oranını arttırmasıdır. Anhilasyon sonrasında oluşan ve aynı olaya ait zıt yönlü fotonların detektörlere ulaşma süreleri farklıdır. Konvansiyonel PET sistemleri pikosaniyeler düzeyindeki bu farkı saptayamaz ve sadece anhilasyon olayının LOR hattı üzerine olduğunu saptayabilir. Ancak TOF özelliği sayesinde anhilasyon olayının LOR hattı üzerinde daha lokalize bir alanda meydana geldiği bilinebilir (43) (Şekil 16).



Şekil 16. TOF ve LOR hattı. A görüntülemesinde Non-TOF sistemlerde anihilasyon olayının sadece LOR hattı üzerinde olduğu bilinebilir. B, C ve D’de TOF özelliğine sahip sistemlerde anihilasyon olayının lokalizasyonunun artan zamansal rezolüsyon sayesinde daha doğru bir şekilde saptanması görülmektedir.

Artan zamansal rezolüsyon beraberinde uzaysal rezolüsyonu da arttırmaktadır. Örneğin yaklaşık 10 ps zamansal rezolüsyona sahip bir sistemde, 2 mm’lik tek piksel uzaysal rezolüsyon elde etmek mümkündür. Bu sayede ilerde tomografik rekonstrüksiyon algoritmalarına gerek kalmayabilir (43).



Şekil 17. Anihilasyon olayı ve TOF. Yukarıda soldaki şekilde hastaya enjekte edilen ve pozitron yayan radyoaktif bir madde ve buna bağlı oluşan zıt yönlü iki

gama fotonu izlenmektedir. Fotonların X ve Y dedektörlerine varış süreleri arasındaki fark (t_2-t_1), anihilasyon olayının LOR hattı üzerinde lokalize edilmesini sağlamaktadır.

Sağdaki şekilde kırmızı renkli normal dağılım eğrisi LOR hattı üzerinde anihilasyon olayının gerçekleştiği hesaplanan belirsizlik aralığını ifade etmektedir. Denklem şu şekilde ifade edilir:

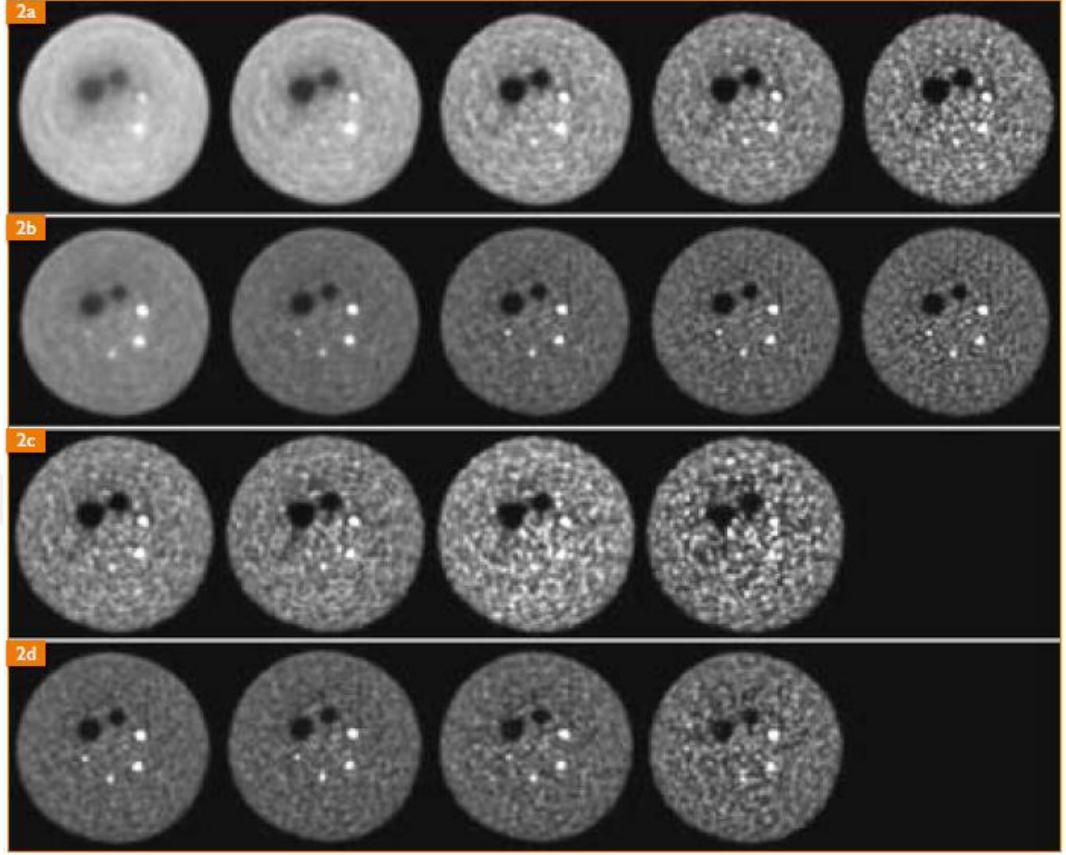
$\Delta x = c \times \Delta t/2$, bu denklemde Δx anihilasyon olayının lokalize edilebildiği LOR hattı aralığı, c ışık hızı, Δt ise PET sisteminin zamansal çözünürlüğüdür (49).

Örneğin 600 ps zamansal rezolüsyonu olan bir PET sisteminde, Δx koinsidans hattı üzerinde yaklaşık 9 cm'lik bir alanda lokalize edilebilir. Bir hastanın gövde genişliği ortalama olarak 25-30 cm'dir. Bu da Δx 'in yaklaşık 3 katıdır. Hastanın çekimi yapılan alanının (D) pozisyonel bilinmezliğe (Δx) oranı, gürültüyü azaltarak sensitivite kazancı sağlar. Bu kazanç özellikle atenüsyon ve saçılımın daha fazla olduğu kilolu hastalarda daha belirgindir (49). Aşağıdaki denklemde TOF rekonstrüksiyonuna bağlı sinyal/gürültü oranı kazancının hastanın görüntülenen bölgesinin transaksyonel genişliği ile arasındaki ilişkisi ifade edilmiştir.

$$SNR_{TOF} = \sqrt{D \div \Delta x} \times SNR_{non-TOF}$$

(SNR, signal/noise ratio, sinyal/gürültü oranı)

Bu hastalarda aynı görüntü kalitesini elde etmek için ise görüntüleme süresini uzatmak gerekir. Yüksek zamansal rezolüzyon sayesinde kilolu hastalarda küçük lezyonların saptanabilmesi konvansiyonel PET sistemlerine oranla daha iyiyken, aynı görüntü kalitesine daha kısa çekim süreleri ve daha az tekrarlayıcı (iterativ) rekonstrüksiyon algoritmaları uygulanarak ulaşılabilir (49-51) (Şekil 18).



Şekil 18. Fantom çalışması. Bu şekillerde 35 cm'lik bir fantom (yaklaşık 100 kiloluk bir hastayı temsilen) içerisine 37 ve 28 mm'lik iki fotopenik odak, 22, 17, 13 ve 10 mm'lik aktif odaklar yerleştirilmiş.

2a. 5 dk'lık Non-TOF görüntüler. Bu görüntülere soldan sağa doğru 1, 2, 5, 10 ve 20 iterativ rekonstrüksiyon uygulanmış.

2b. 2a görüntülerinin TOF ile düzeltilmiş hali.

2c. Soldan sağa doğru 5, 3, 2 ve 1 dk'lık non-TOF görüntülerine 10 iterativ rekonstrüksiyon uygulanmış.

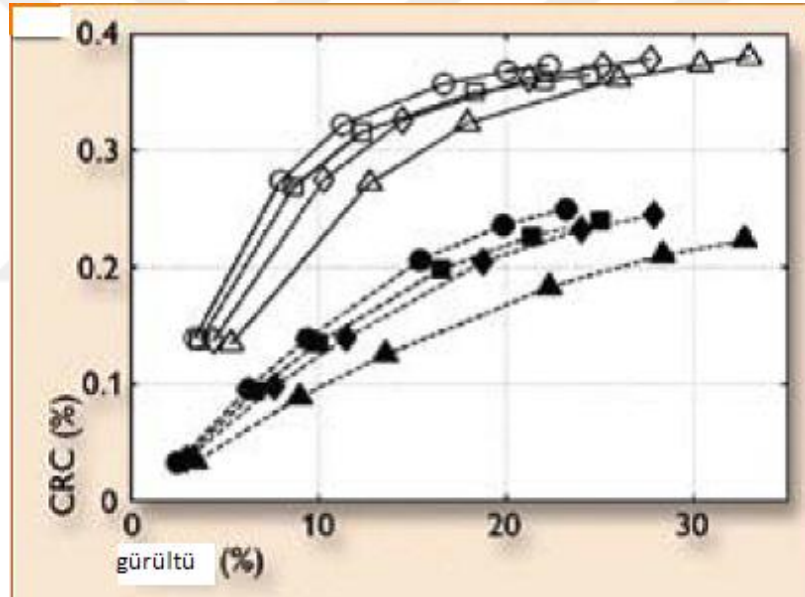
2d. 2c görüntülerinin 5 iteratif rekonstrüksiyon uygulanmış TOF'lu hali (49).

Yukarıdaki fantom çalışmasında 2a ve 2b görüntüleri karşılaştırıldığında, 10 mm'lik aktif odak, non-TOF'lu şekilde 20 iterativ rekonstrüksiyon uygulanmasına rağmen zor seçilebilirken, TOF'lu olarak 1 iterativ rekonstrüksiyon sonrasında

dahi seçilebilmektedir. Ayrıca TOF rekonstrüksiyon sayesinde aynı görüntülerin işlenmesi çok daha hızlı olmaktadır.

2c ve 2d görüntüleri kıyaslandığında, TOF rekonstrüksiyonlu 2d görüntülerinde, 10 mm'lik aktif odak 2 dk'lık çekim süresinde dahi izlenebilirken, non-TOF rekonstrüksiyonlu 2c görüntülerinde aynı odak 5 dk'lık görüntülerde zorlukla seçilebilmektedir (49).

Kontrast kazanım katsayısı (CRC), özellikle fantomlar kullanılarak alınan görüntülerde uygulanacak rekonstrüksiyon metodlarının ve matris seçiminin etkinliğinin ölçümü için kullanılan bir hesaplama (25) (Şekil 19).



Şekil 19. 35 cm'lik fantom içerisinde bulunan 13 mm'lik aktif bir odağın görüntülenmesi. Açık renkli semboller 2 dk (üçgen şekilli), 3 dk (elmas şekilli), 4 dk (kare şekilli) ve 5dk (çember şekilli) 'lık çekim süreleriyle alınan TOF rekonstrüksiyonlu görüntülerdir. Koyu renkli şekiller ise aynı sürede çekilen görüntülerin TOF rekonstrüksiyon uygulanmayan görüntüleridir. Şekilde sağa doğru gidildikçe iterativ rekonstrüksiyon sayısı artmaktadır.

Yukarıdaki şekilde görüldüğü üzere, TOF rekonstrüksiyonu ile görüntülerin işleme hızı daha yüksektir. Ayrıca çekim süreleri TOF'lu görüntülerin CRC

değerlerini daha az etkilemektedir. Ancak şekilden çıkarılacak diğer bir sonuç, artan iterativ rekonstrüksiyon nedeniyle gürültünün de artacağıdır. Bu nedenle CRC değerleri doğrusal artmayıp, belli bir iterasyondan sonra plato çizecektir (49).

TOF rekonstrüksiyonunun bu fantom çalışmalarında çekim sürelerini kısaltarak ve görüntü kalitesinin arttırmıştır.

Daha önce bahsedilen ve sinyal/gürültü oranı kazancı olarak ifade edilen denklemde TOF SNR kazancı hastanın çekim yapılan bölgesinin genişliği ile doğrudan ilişkilidir. ($SNR_{TOF} = \sqrt{D \div \Delta x} \times SNR_{non-TOF}$)

TOF rekonstrüksiyonuna bağlı SNR kazancı abdomen görüntülemesinde belirgin iken, baş-boyun görüntülemesinde aynı etkiyi göstermemektedir (52).

Baş-boyun görüntülemesinde SUV değerlerinde artış ve kontrast kazancı olmakla birlikte, abdominal görüntülemede elde edilen kadar yüksek değildir (49, 53, 54).

TOF özelliğine sahip PET/BT ile yapılan bir fantom çalışmasında karaciğer ve akciğere yerleştirilen sıcak iki noktanın TOF rekonstrüksiyonu kullanılarak sinyal/gürültü oranında sırasıyla %7,7 ve %14,3 düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir. Benzer sonuçlar yapılan klinik çalışmalarda da elde edilmiştir (55). Ancak TOF rekonstrüksiyonu bir PET tarayıcının görüntüleme performansını, non-TOF bir PET sistemine kıyasla birkaç yönden geliştirdiğinden, bu kazancın tek bir faktörle açıklanması zordur. Bugüne dek sınırlı sayıda fantom ve hasta verisi üzerine değerlendirme mevcuttur.

2.2.5. PET/MR

Günümüzde yeni geliştirilmiş bir sistem olan hibrid PET/MR cihazı, sahip olduğu yüksek yumuşak doku kontrastı ve düşük radyasyon maruziyeti sayesinde özellikle abdomen, pelvis ve santral sinir sistemi görüntülemesinde kendisine kullanım alanı bulmuştur.

PET/BT ile aynı endikasyonlarda kullanılabilen PET/MR, aynı zamanda klinisyene difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı görüntüleme ile MR spektroskopisi gibi

fonksiyonel bilgi de vermektedir. MR'ın bu özellikleri ile PET görüntülemeden elde edilen metabolik bilgi sayesinde hastaların yönetimi daha iyi bir şekilde yapılabilecektir.

Özellikle çocuk hastalarda lezyonların saptanmasında ve SUV değerlerinin ölçümünde PET/BT ile aynı sonuçları verirken, hastanın doz maruziyetini belirgin azalmaktadır (56, 57).

PET/BT görüntüleme yönteminde BT verileri doku dansiteleri hakkında bilgi sağlamakta, elde edilen bilgi sayesinde PET görüntülerinin atenüasyon düzeltimi yapılmaktadır (58).

Entegre PET/MR sistemlerinde zorluk özellikle atenüasyon düzeltimi sırasında ortaya çıkmaktadır. MR sistemi doku içinde bulunan H proton yoğunluğuna göre görüntülemeyi yapmaktadır. Ancak H protonu yoğunluğu ile doku yoğunluğunu yansıtmadığından PET/MR sisteminde gerçek bir atenüasyon düzeltmesi yapılamamaktadır. Ayrıca güçlü manyetik alan nedeniyle sistem içerisine doku dansitesini ayırt edebilecek BT gibi sistemler implante edilememektedir (55).

MR temelli atenüasyon düzeltimi iki yolla yapılabilmektedir. İlki, MR görüntülerinde gri skala piksel farklılıkları ile ayrıştırılan anatomik yapıların her birinin otomatik tanınması ve BT kalıp veri tabanından elde edilen psödo BT görüntülerine uydurulması (Atlas temelli MR atenüasyon düzeltimi metodu) yoluyla sağlanmaktadır. Diğer yol ise, yağ ve su moleküllerinin, farklı dokuların Dixon temelli “in-phase” ve “out-of-phase” ayrıştırma metodu ile sınıflandırılmasıdır (59, 60).

3. ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ VE AMACI

Yeni nesil pozitron emisyon tomografi (PET) sistemlerinde kullanılan hızlı sintilasyon kristalleri, yeni elektronik sistemler ve rekonstrüksiyon metodları görüntülemenin daha kısa sürede tamamlanmasını ve hastaya verilen radyasyon dozunun azaltılmasını sağlayarak, hasta konforunu artırıp doz maruziyetini azaltmaktadır. Özellikle bu sistemlerde kullanılan “time-of-flight” (TOF) rekonstrüksiyonu sayesinde anihilasyon fotonlarının detektörlere ulaşma süreleri arasındaki fark kullanılarak anihilasyon olayının “line of response” üzerinde nerede gerçekleştiği daha doğru bir şekilde saptanabilmektedir. Bu yolla sistemin zamansal çözünürlüğü 400 pikosaniye düzeyine kadar indirilebilmektedir. Bu sayede artan zamansal ve uzaysal rezolüsyon ile sayım istatistiği sayesinde daha iyi görüntü kalitesi elde edilmekte ve “sinyal/gürültü” oranında artış sağlanmaktadır. Bu avantajlar vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda daha belirgin hale gelmektedir (43, 49, 52).

Bu çalışmada amacımız, yeni jenerasyon hibrid PET sistemleri ile 18F-FDG PET görüntülemesi yapılan kanser vakalarında farklı vücut bölgelerinde saptanan lezyonlarda TOF ve non-TOF rekonstrüksiyonunun metabolik ölçütlere ve lokalizasyona olan etkisini incelemektir.

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Hasta Popülasyonunun Seçimi

Çalışmaya etik komisyon onayı alınmıştır (10 Şubat 2017, Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Etik Komisyonu'nun 02 numaralı toplantı kararı).

Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Hastalara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında tanı anında primer tümör evrelemesi, tedaviye yanıt değerlendirilmesi veya yeniden evreleme amacı gibi Sağlık Uygulama Tebliği'nde (SUT) sayılan bir neden ile F18 FDG PET/BT görüntülemesinin yapılmış olması.
- Çekim yapılan bu hastaların baş-boyun, meme ve abdominal bölgelerine yönelik ek görüntülerinin TOF rekonstrüksiyon özelliğine sahip hibrid PET cihazı alınmış olması.

4.2. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Hastalar çeşitli vücut bölgelerine ek olarak alınan kesitsel görüntüler baz alınarak üç gruba ayrıldı (baş-boyun bölgesi, abdominal bölge ve meme dokusu). BT görüntüleri ile lezyonların boyutları en geniş yerinden ölçülerek kaydedildi. Hastaların boy ve kiloları kullanılarak beden kitle indeksleri hesaplanarak not edildi.

4.3. PET/BT Prosedürü

Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların PET/BT görüntülemeleri, Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart PET/BT görüntüleme protokollerine göre yapılmıştır. Bu protokole göre hastalar

görüntüleme öncesinde en 4-6 saat süreyle aç kalmakta ve intravenöz F18 FDG enjeksiyonu öncesinde açlık kan şekeri düzeyinin 180 mg/dl'nin altında olduğu teyit edilmektedir. PET/BT görüntülemesi F18 FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan (aktivite miktarı 0,1 mCi/kg) 45-60 dakika sonra GE Discovery ST PET/BT kamera sisteminde (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) yapılmaktadır. Düşük dozda (120 keV, 10-90 m A), intravenöz kontrastsız tüm vücut BT görüntülemesinin hemen arkasından tüm vücut PET görüntülemesi (3D modunda, 3 dakika/yatak konumu ile) yapılmaktadır. PET kamera sisteminin uzaysal çözünürlüğü 5 mm'dir. Kaydedilen BT görüntüleri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltme işlemi yapılmakta ve görüntüler işlenilerek aksiyel, sagittal ve koronal düzlemlerde 3,75 mm kalınlığında kesitler oluşturulmaktadır.

4.4. PET/MR Prosedürü

Hastalardan, PET/BT görüntülemesini takiben TOF rekonstrüksiyon yazılımına sahip hibrid PET cihazı (Signa PET/MR GE Healthcare) ile bölgesel görüntüler MR uyumlu koiller kullanılarak alındı. Bu arada hastaya ek radyoaktif madde verilmeyip, görüntüleme hastanın ilk çekiminden vücudunda kalan 18F-FDG ile yapıldı. Atenüasyon düzeltmesi için PET/MR cihazımız baş bölgesi için atlas temelli MR atenüasyon düzeltimi metodunu, boyun, meme, abdomen gibi diğer bölgeler ve fantom çalışması için ise Dixon temelli ayırıştırma metodunu kullanmaktadır.

Araştırmamızda hastaların FDG PET/BT görüntüleri iki Nükleer Tıp hekimi tarafından değerlendirilmiştir. Sayısal analizler için ilgi alanlarının belirlenmesi işlemi ise tek bir hekim tarafından yapılmıştır. FDG tutulumunun sayısal olarak değerlendirilmesinde lezyonlara ait SUVmaks değerleri kullanılmıştır. SUVmaks değerleri TOF ve non-TOF rekonstrüksiyonlu olarak, aynı hastada ve aynı lezyonda ayrı ayrı hesaplanmıştır.

4.5. Çalışmanın İstatistiksel Değerlendirilmesi

Veriler SPSS 22.0 programı ile analiz edildi. Lezyonların TOF rekonstrüksiyonlu ve rekonstrüksiyonsuz SUVmaks değerleri ile bu değerler arasında çıkan yüzde kazanç değerleri, tümör boyutları, hastaların beden kitle indeksleri arasında korelasyon analizleri yapıldı. Datalar normal dağılım göstermediğinden Spearman sıra korelasyonu ile değerlendirildi. Yüzde kazanç değerleri ve bölgesel lezyon yerleri arasındaki ilişki de verilerin normal dağılım göstermemesi nedeni ile nonparametrik test olan Kruskal Wallis testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık bakımından eşik değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Hastaların Demografik Bilgileri

Çalışmaya Mart 2016-Ağustos 2016 tarihleri arasında baş-boyun, meme ve abdomen bölgesine yönelik malign lezyonların tanımlanması amacı ile TOF rekonstrüksiyon özelliğine sahip hibrid PET/MR cihazında görüntülemesi yapılan hastalar dahil edildi. 40'ı baş-boyun, 40'ı abdomen ve diğer 40'ı meme hastası olmak üzere bu çalışmaya toplam 120 hasta dahil edildi. Hastaların 45'i (%37,5) erkek, 75'i (%62,5) kadındır. Hastaların ortalama yaşı 55,5 olarak bulunmuştur. Bölgesel olarak bakıldığında baş-boyun hastalarının ortalama yaşı 55,6, abdomen hastalarının 61,4 ve meme hastalarının 49,6 olarak hesaplanmıştır. Hastaların demografik bilgileri Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Araştırmaya katılanların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Kişi sayısı	Yüzde dağılımı
Erkek	45	%37,5
Kadın	75	%62,5
Toplam (n)	120	

Tablo 3. Araştırmaya katılanların yaş ortalaması

Lezyon yeri	Yaş ortalaması
Meme (n:40)	49,6
Abdomen (n:40)	61,4
Baş-boyun (n:40)	55,6
Toplam (n:120)	55,5

5.2. Hastaların beden kitle indekslerine ait veriler

Hastalara ait ortalama beden kitle indeksleri (BKİ) 26,7 olarak hesaplanmış olup, gruplar arasında BKİ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Veriler normal dağılım göstermediğinden ayrıca medyan, minimum ve maksimum değerlere de bakıldı. Medyan değer tüm hastalar değerlendirildiğinde 26,6 olarak hesaplandı ve gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü. Tablo 4'te BKİ değerlerine ait değerler yer almaktadır.

Tablo 4: Araştırmaya katılanların beden kitle indekslerine ait değerler

Lezyon yeri	Beden kitle indekslerine ait değerler
Meme	Ortalama 27,0
(n)	40
Standart sapma	5,3
Medyan	26,3
Minimum	18,4
Maksimum	39,2
Abdomen	Ortalama 27,1
(n)	40
Standart sapma	4,9
Medyan	26,9
Minimum	17,8
Maksimum	38,4
Baş-boyun	Ortalama 26,1
(n)	40
Standart sapma	4,6
Medyan	26,6
Minimum	16,0
Maksimum	34,6
Total	Ortalama 26,7
(n)	120
Standart sapma	5,0
Medyan	26,6
Minimum	16,0
Maksimum	39,2

$r > 0,05$

5.3. Hastalarda gruplar arası yüzde kazanç oranları

Gruplar arasında yüzde kazançlara bakıldığında, en yüksek kazancın meme dokusuna yönelik olan görüntülerde elde edildiği görüldü. İkinci sırada abdomen hastaları yer aldı. Baş-boyun hastalarında ise kazanç düzeyinin diğer iki gruba göre belirgin düşük düzeyde olduğu hesaplandı. Meme dokusunda ortalama kazanç %39,9, abdomen hastalarında %21,0 ve baş-boyun hastalarında %7 olarak hesaplanmış olup, gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır (p: 0,001). Gruplar arasındaki ortalama kazanç değerleri Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5. Araştırmaya katılanlarda lezyon yerine göre kazanç durumunun karşılaştırılması

Lezyon yeri	Ortalama % Kazanç	p*
Meme	39,9	0,001
Abdomen	21,0	
Baş-boyun	7,0	

* ... Kruskal Wallis Testi

5.4. Araştırmaya Katılanlarda Lezyon Yerine Göre Kazanç ve Beden Kitle İndeksleri Arasındaki İlişki

Gruplarda elde edilen kazançların BKİ değerleri ile olan korelasyonuna bakıldığında, meme ve abdomen hastalarında kazanç değerlerinin BKİ değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği ve bu korelasyonun anlamlı olduğu görüldü (p<0,05). Baş-boyun hastalarında ise kazanç ve BKİ değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Meme ve abdomen hastalarında elde edilen kazanç, hastanın BKİ arttıkça artmaktadır. Ancak bu artış miktarı meme ve abdomen hastalarında farklı düzeyde

olmaktadır. Meme hastalarında hesaplanan korelasyon katsayısı (r) 0,502 iken, abdomen hastalarında bu değer 0,442 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler orta derecede bir korelasyon olduğunu göstermektedir (61). Burda meme hastalarında elde edilen kazancın, abdomen hastalarına göre BKİ ile daha fazla ilişkili olarak arttığı görülmektedir. Elde edilen datalar Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Araştırmaya Katılanlarda Lezyon Yerine Göre Kazanç ve Beden Kitle İndeksleri Arasındaki İlişki

Meme	Beden kitle indeksi	Abdomen	Beden kitle indeksi	Baş-boyun	Beden kitle indeksi
Kazanç	r*: ,502 p: ,001	Kazanç	r*: ,442 p: ,004	Kazanç	r*: -,216 p: ,181

*...spearman korelasyon katsayısı

5.5. Tüm Hastalardan Elde Edilen SUVmaks, Beden Kitle İndeksi, % Kazanç ve Lezyon Boyutları Arasındaki İlişki

Elde edilen kazanç değerleri ile lezyon boyutları ve SUVmaks değerleri arasındaki ilişki ayrıca incelendi. Kazanç ile SUVmaks değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı. SUVmaks değerleri arttığında elde edilen yüzde kazanç değerlerinin azaldığı görülmektedir. Bu korelasyon derecesinin non-TOF SUVmaks değerleri ile daha güçlü bir negatif korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Non-TOF SUVmaks değerleri ile elde edilen korelasyon katsayısı -0,721(çok iyi derecede korelasyon) iken, TOF SUVmaks değerleri ile elde edile korelasyon katsayısı -0,610(iyi derecede korelasyon) olarak hesaplanmıştır.

Ayrıca yüzde kazanç ve lezyon boyutları arasında da negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Lezyon boyutu arttıkça elde edilen kazancın düştüğü görülmüştür.

Ancak bu ilişkinin kuvveti SUVmaks değerleri ile saptanan korelasyon ile kıyasladığında daha düşük düzeydedir (r:-0,393, düşük-orta derecede korelasyon). Bulgular Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Tüm hastalardan elde edilen SUVmaks, beden kitle İndeksi, % kazanç ve lezyon boyutları arasındaki ilişki

		TOF SUVmaks	NonTOF SUVmaks	Lezyon boyutu	Beden kitle indeksi	% Kazanç
TOF SUVmaks	r	1,000	,986	,401	,087	-,610
	p	.	,000	,000	,342	,000
	n	120	120	120	120	120
NonTOF SUVmaks	r	,986	1,000	,423	,020	-,721
	p	,000	.	,000	,830	,000
	n	120	120	120	120	120
Lezyon boyutu	r	,401	,423	1,000	-,045	-,393
	p	,000	,000	.	,628	,000
	n	120	120	120	120	120
Beden kitle indeksi	r	,087	,020	-,045	1,000	,228
	p	,342	,830	,628	.	,012
	n	120	120	120	120	120
% Kazanç	r	-,610	-,721	-,393	,228	1,000
	p	,000	,000	,000	,012	.
	n	120	120	120	120	120

r: spearman korelasyon katsayısı, n: toplam hasta sayısı

5.6. Lezyon Boyutları ile Kazanç Oranları Arasındaki İlişki

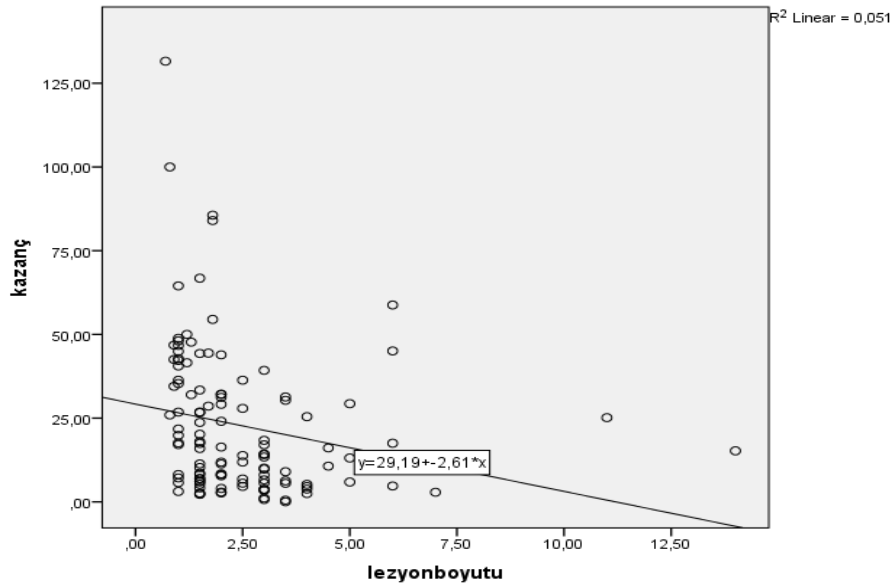
Hastalarda gruplara bakılmaksızın sadece lezyon boyutlarına göre kazanç durumları incelendiğinde lezyon boyutları küçüldükçe TOF kazancının arttığı görülmektedir. En yüksek kazanç durumunun lezyon boyutlarının 1 cm’in altına

düştüğü durumlarda ortaya çıktığı izlenmektedir. Tablo 8’de lezyon boyutları ile kazanç oranları arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ayrıca Grafik 1’de lezyon boyutları ile kazanç arasındaki regresyon analizi sonuçları verilmiştir.

Tablo 8. Lezyon boyutları ile kazanç oranları arasındaki ilişki

Hasta sayısı	Lezyon boyutları	% TOF kazancı
6	$7 \text{ mm} \leq x \leq 9 \text{ mm}$	%63,5
23	$10 \text{ mm} \leq x \leq 13 \text{ mm}$	%32,5
28	$15 \text{ mm} \leq x \leq 18 \text{ mm}$	%23,9
15	$x = 20 \text{ mm}$	%17,7
48	$25 \text{ mm} \leq x$	%13,6

x: lezyon boyutu



p=0,013

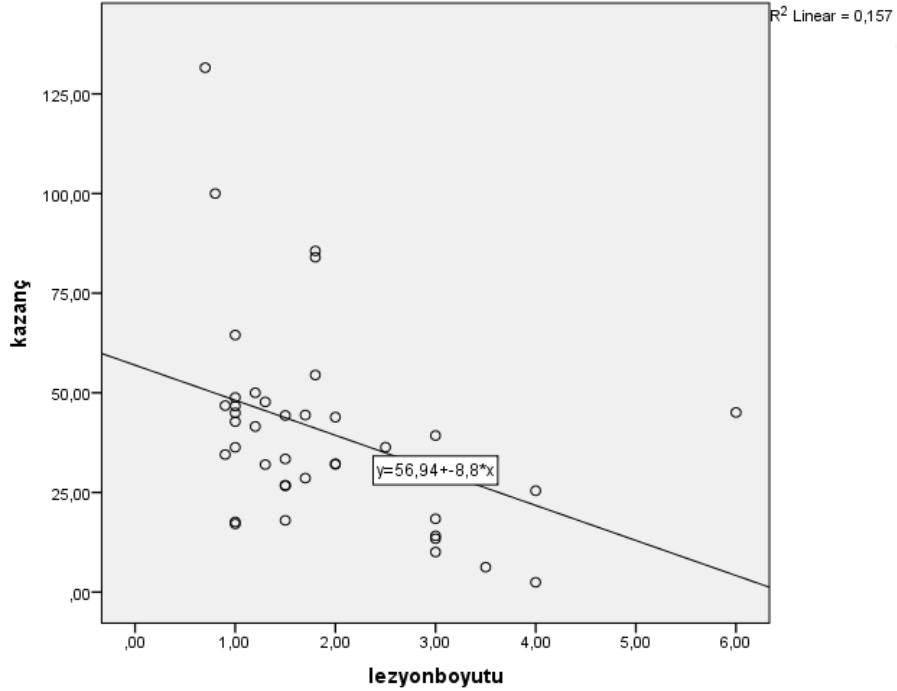
Grafik 1. Hastalarda grup ayrımı yapılmadan sadece lezyon boyutu ve kazanç oranı arasındaki ilişki.

Hastalar gruplara ayrılarak lezyon boyutu ile kazanç arasındaki ilişkiye bakıldığında aşağıdaki sonuçlar (Tablo 9, 10 ve 11 ile Grafik 2, 3 ve 4) elde edilmiştir.

Tablo 9. Meme hastalarında lezyon boyutları ile kazanç oranları arasındaki ilişki

Hasta sayısı	Lezyon boyutları	% TOF kazancı
4	$7 \text{ mm} \leq x \leq 9 \text{ mm}$	%78,2
12	$10 \text{ mm} \leq x \leq 13 \text{ mm}$	%40,8
10	$15 \text{ mm} \leq x \leq 18 \text{ mm}$	%44,6
3	$x = 20 \text{ mm}$	%36,0
11	$25 \text{ mm} \leq x$	%22,0

x: lezyon boyutu



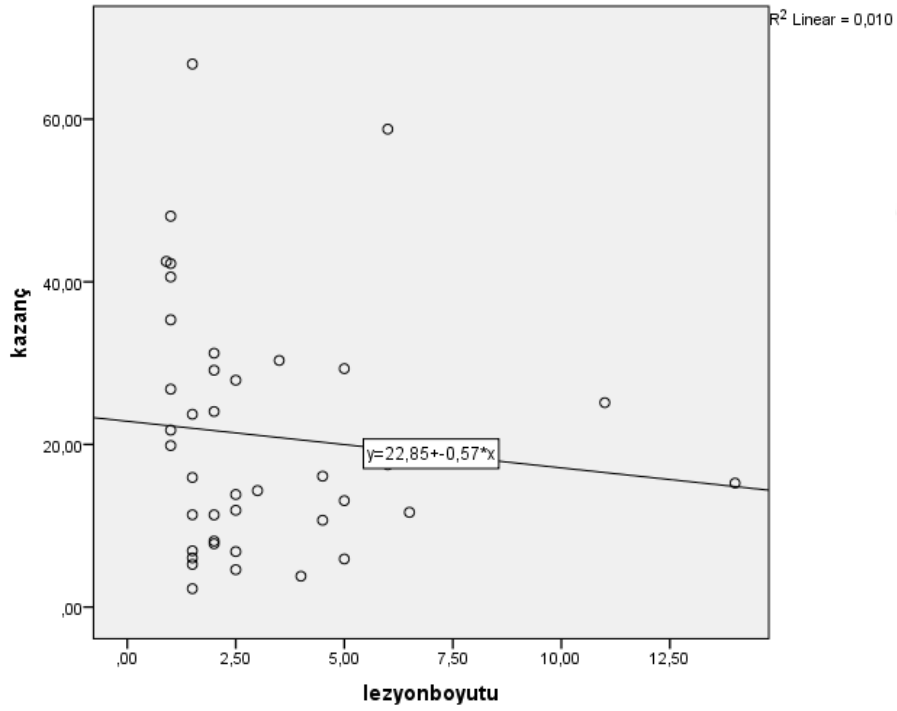
$p=0,011$

Grafik 2. Meme hastalarında lezyon boyutu ve kazanç oranı arasındaki ilişki.

Tablo 10. Abdomen hastalarında lezyon boyutları ile kazanç oranları arasındaki ilişki

Hasta sayısı	Lezyon boyutları	% TOF kazancı
1	x = 9 mm	%42,5
7	x = 10 mm	%33,5
8	x = 15 mm	%17,2
6	x = 20 mm	%18,6
18	x ≥ 25 mm	%17,6

x: lezyon boyutu



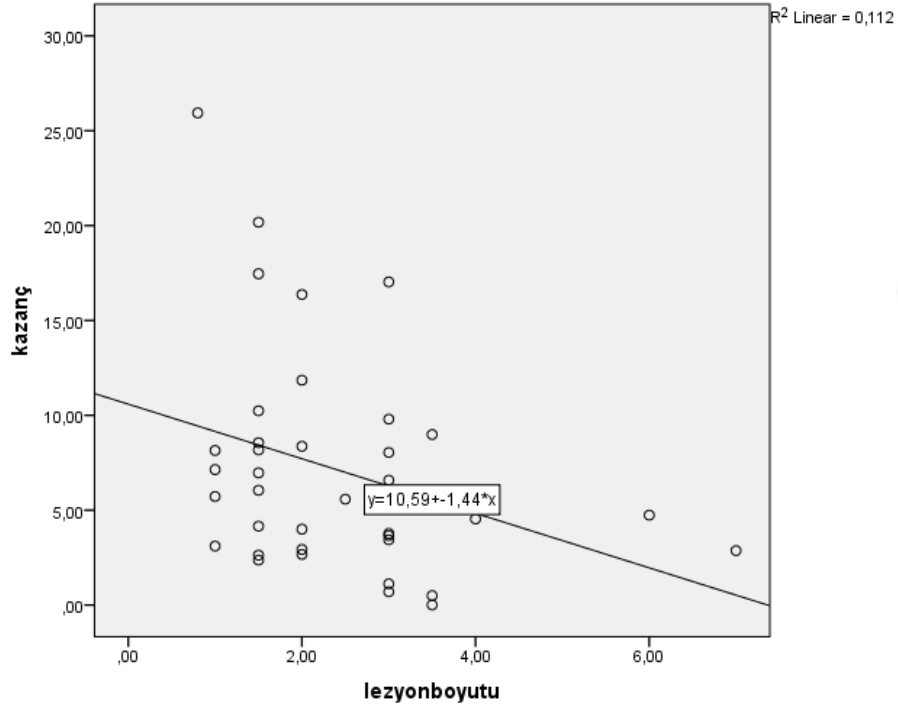
p=0,553

Grafik 3. Abdomen hastalarında lezyon boyutu ve kazanç oranı arasındaki ilişki.

Tablo 11. Baş-boyun hastalarında lezyon boyutları ile kazanç oranları arasındaki ilişki

Hasta sayısı	Lezyon boyutları	% TOF kazancı
1	x = 8 mm	%25,9
4	x = 10 mm	%6
10	x = 15 mm	%8,6
6	x = 20 mm	%7,6
19	x ≥ 25 mm	%5,1

x: lezyon boyutu



p=0,035

Grafik 4. Baş-boyun hastalarında lezyon boyutu ve kazanç oranı arasındaki ilişki.

Yukarıdaki tablolarda (Tablo 9, 10 ve 11) görüldüğü üzere meme hasta grubunda lezyon boyutları ile kazanç durumları arasında daha sıkı bir ilişki olduğu izlenmiştir. Meme hastalarında en yüksek kazanç oranı 1 cm altındaki

lezyonlarda görülmekle birlikte 1 cm üzerindeki lezyonlarda dahi kazanç oranının diğer gruplardaki (abdomen, baş-boyun) aynı boyutlara sahip lezyonların kazanç oranlarından daha yüksek olduğu izlenmektedir.

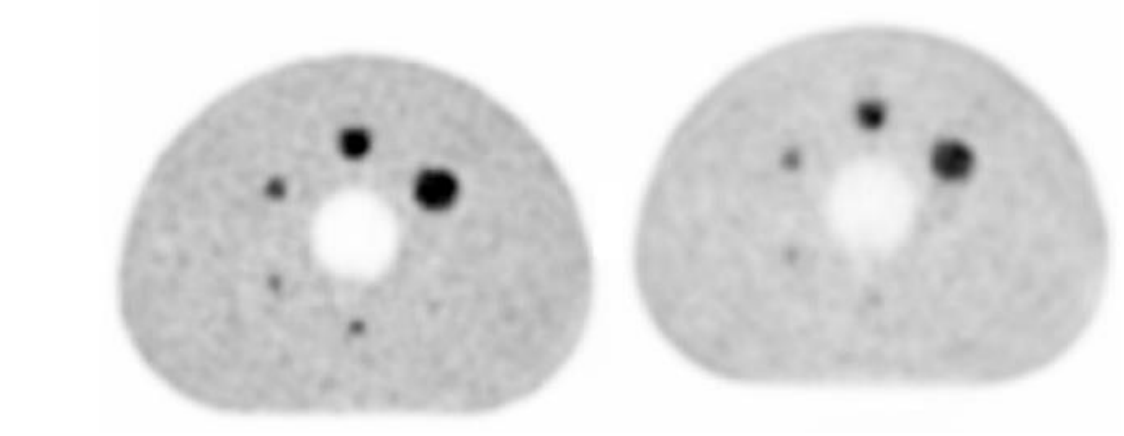
Baş-boyun hasta grubunda 1 cm altında bir adet lezyon bulunmakta ve kazanç durumu yine aynı gruptaki 1 cm üzeri lezyonlarla kıyaslandığında belirgin yüksek çıkmıştır. Ancak 1 cm üzerindeki lezyonlarda kazanç durumları arasında belirgin farklılık saptanmamış olup, diğer gruplarla (meme, abdomen) kıyaslandığında belirgin düşük olarak hesaplanmıştır.

Grafik 1'e bakıldığında yine lezyon boyutları arttığında kazancın düştüğü, boyutlar azaldığında ise kazancın arttığı izlenmektedir. Bu ilişki zayıf olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,013).

Grafik 2, 3 ve 4 incelendiğinde meme ve baş-boyun hastalarında, lezyon boyutları ve kazanç oranları arasında negatif, zayıf, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmekteyken (meme için p: 0,011, baş-boyun için p: 0,035), abdomen hastalarında saptanan ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir (abdomen için p: 0,533).

5.7. Fantom görüntüleme ve elde edilen sayısal veriler

PET fantomu kullanarak ayrıca yaptığımız TOF ve nonTOF rekonstrüksiyonlu görüntülemeler ve SUVmaks değerleri arasındaki farklar yüzde oran olarak aşağıda verilmiştir.



Şekil 20. PET fantomu. Lezyon/geriplan aktivitesi 3/1 olarak hazırlanmış fantomun TOF (solda) ve nonTOF (sağda) rekonstrüksiyonlu görüntüleri.

Lezyon boyutuna göre TOF kazancı

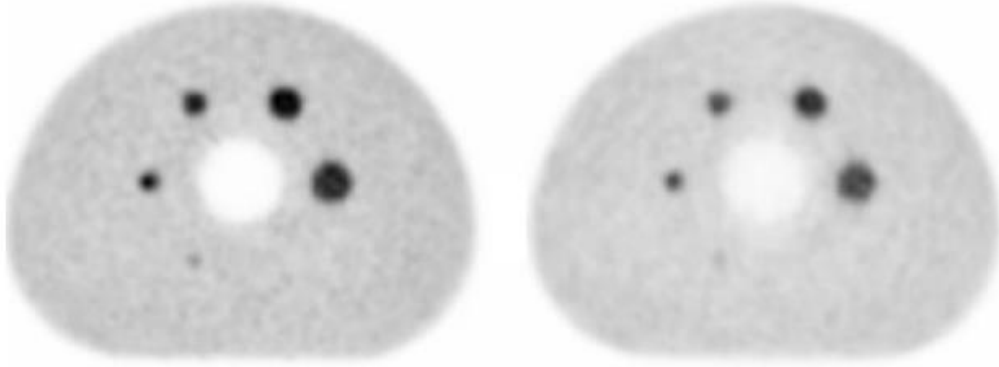
2,5 cm'lik lezyon için: %7,8

2 cm'lik lezyon için: %3,9

1,5 cm'lik lezyon için: %7,8

1 cm'lik lezyon için: %37,5

0,7 cm'lik lezyon için: %61,9



Şekil 21. PET fantomu. Lezyon/geriplan aktivitesi 4/1 olarak hazırlanmış fantomun TOF (solda) ve nonTOF (sağda) rekonstrüksiyonlu görüntüleri.

Lezyon boyutuna göre TOF kazancı

2,5 cm'lik lezyon için: %5,6

2 cm'lik lezyon için: %6,0

1,5 cm'lik lezyon için: %15,2

1 cm'lik lezyon için: %18,3

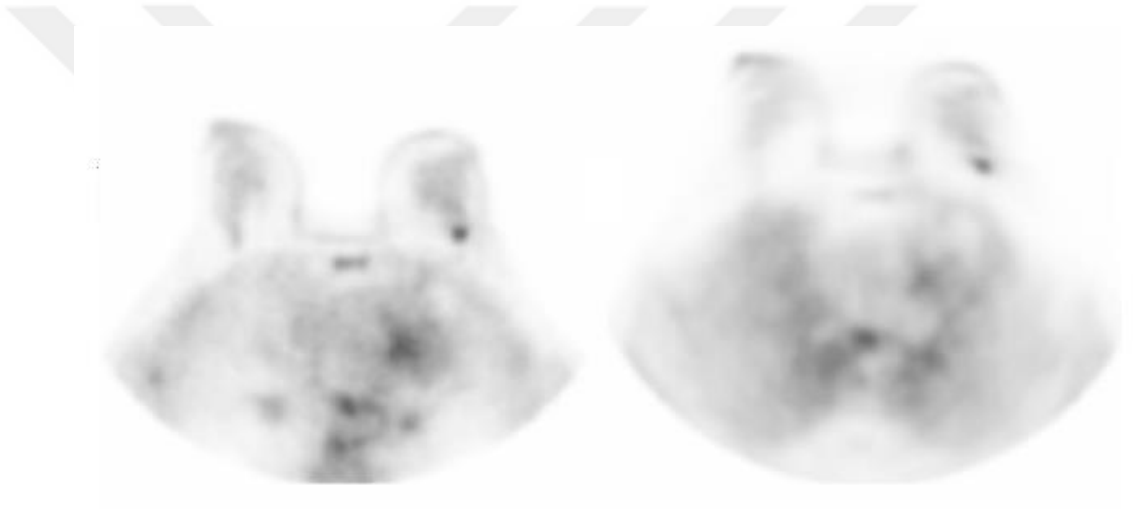
0,7 cm'lik lezyon için: %33,7

Yukarıda verilen örneklerde görüldüğü üzere özellikle TOF rekonstrüksiyonu küçük lezyonların daha iyi seçilebilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca rekonstrüksiyon sonrası elde edilen SUV kazanç oranının lezyon boyutlarının küçüldükçe belirgin bir şekilde arttığı dikkati çekmiştir. Ayrıca özellikle düşük SUVmaks değerlerinde TOF rekonstrüksiyonunun etkisinin daha belirgin olduğudur. Söz konusu durumlar hem hasta çekimlerinde (Tablo 9, 10ve 11), hem de fantom çalışmalarında geçerlidir. Lezyon/geri-plan aktivitesinin 3/1 ve 4/1 olarak hazırlandığı fantom çalışmaları karşılaştırıldığında aynı çekim sürelerinde (5dk) lezyon/geri-plan aktivitesinin 3/1 olarak hazırlandığı fantom çalışmasında yüzde kazanç oranlarının daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Fantom

alışmalarında kazanç oranının özellikle 1 cm ve daha küçük lezyonlarda daha yüksek olduğu, 1 cm üzerine çıkıldığında hızla düştüğü görülmektedir.

Lezyon boyutları 1 cm ve altında olduğunda hem fantom hem de hasta gruplarında kazanç oranlarının belirgin yüksek olduğu görülmektedir.

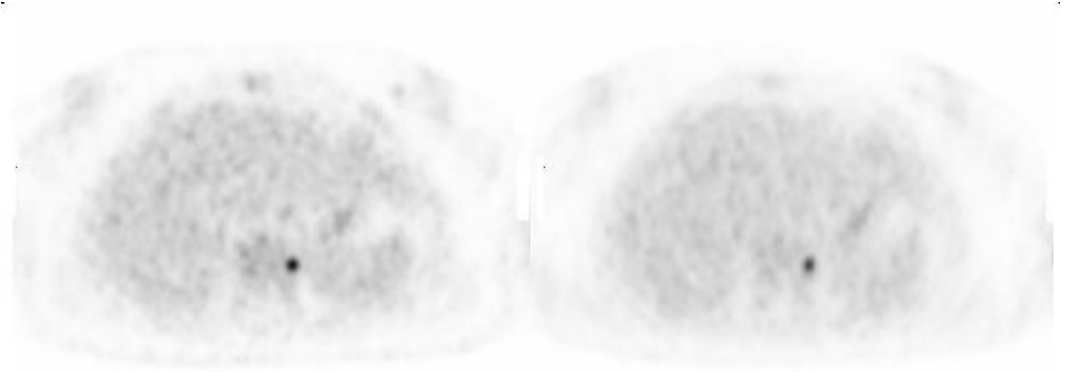
Aşağıda her üç grup (meme, abdomen, baş-boyun) ile ilgili TOF ve nonTOF rekonstrüksiyonlu görüntü örnekleri karşılaştırılmal olarak verildi.



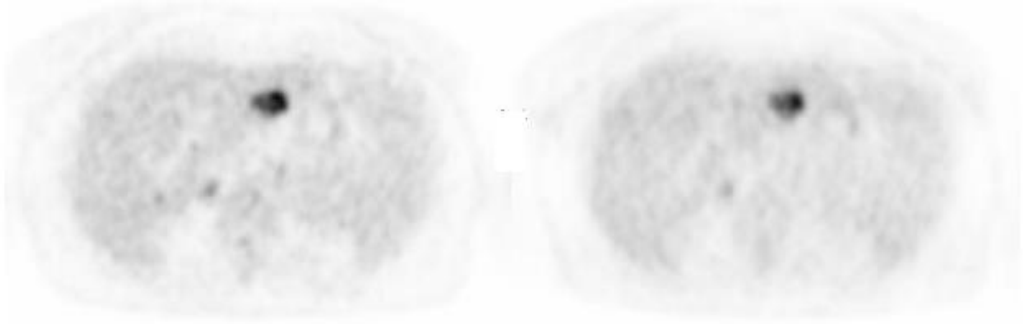
şekil 22. Sol meme malign neoplazmı olan hasta. Soldaki görüntü TOF rekonstrüksiyonlu, sağdaki görüntü ise nonTOF rekonstrüksiyonlu.



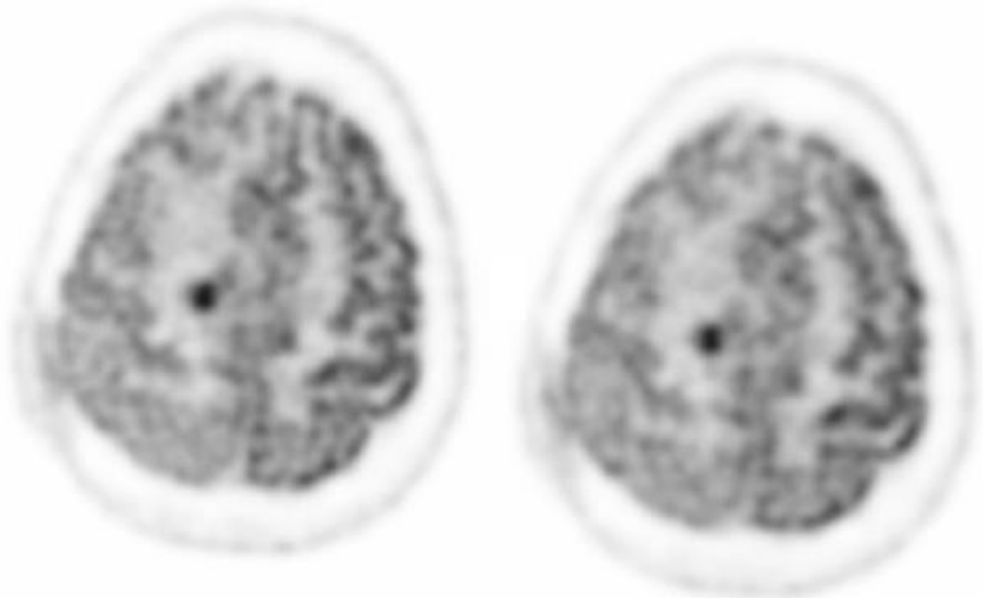
Şekil 23. Sağ meme malign neoplazmı olan hasta. Soldaki görüntü TOF rekonstrüksiyonlu, sağdaki görüntü ise nonTOF rekonstrüksiyonlu.



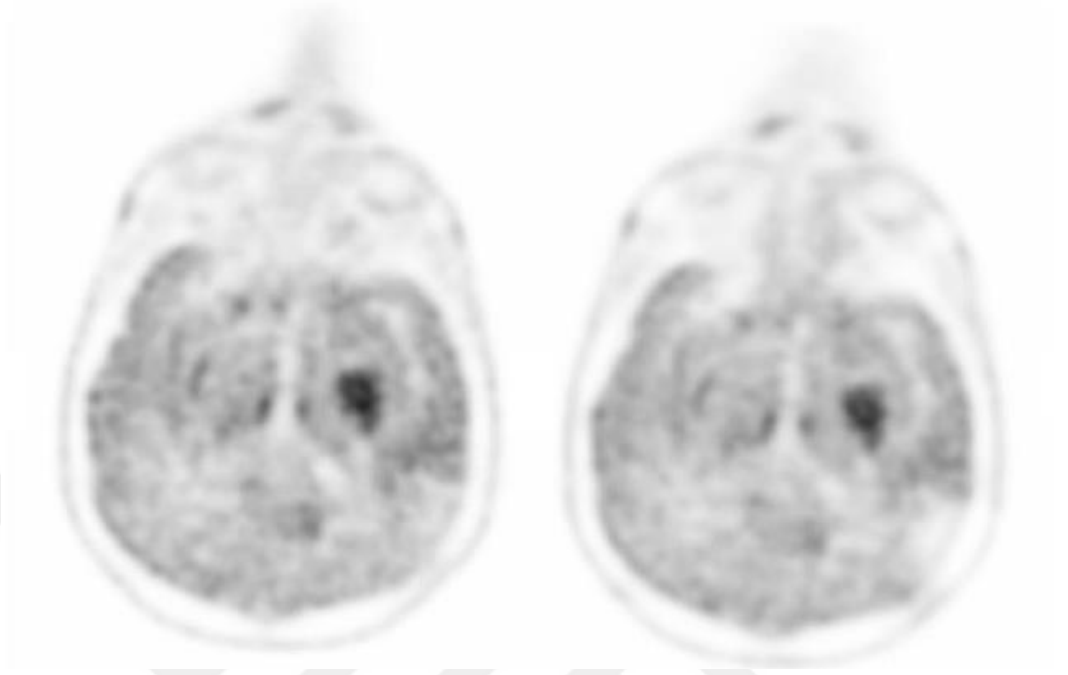
Şekil 24. Abdomen görüntülemeye sol paravertebral alanda fokal patolojik aktivite tutulumu. Soldaki görüntü TOF rekonstrüksiyonlu, sağdaki görüntü ise nonTOF rekonstrüksiyonlu.



Şekil 25. Abdomen görüntülemeye karaciğer sol lobda fokal patolojik aktivite tutulumu. Soldaki görüntü TOF rekonstrüksiyonlu, sağdaki görüntü ise nonTOF rekonstrüksiyonlu.



Şekil 26. Beyinde sağ sentrum semiovale düzeyinde fokal patolojik aktivite tutulumu. Soldaki görüntü TOF rekonstrüksiyonlu, sağdaki görüntü ise nonTOF rekonstrüksiyonlu.



Şekil 27. Beyinde sol talamik çekirdek lateral kesimi komşuluğunda fokal patolojik aktivite tutulumu. Soldaki görüntü TOF rekonstrüksiyonlu, sağdaki görüntü ise nonTOF rekonstrüksiyonlu.

Görüldüğü üzere lezyonların ve vücut konturlarının TOF rekonstrüksiyonlu imajlarda çok daha iyi seçilebildiği izlenmektedir.

6. TARTIŞMA

PET görüntülemenin ana avantajı radyoaktif madde akümülayonunun sayısallaştırabilmesidir. Radyoaktif madde akümülayonunun ölçümünde en yaygın kullanılan parametre ise standardize edilmiş uptake değeridir (SUV) (1). SUV radyoaktif madde konsantrasyonunun vücut ölçülerine göre normalize edildiği semikantitatif bir yöntemdir. Normalizasyon için kullanılan parametreler vücut ağırlığı, yağsız vücut kitlesi ve vücut yüzey alanı olup, bu parametreler içinde ise en yaygın kullanılanı vücut ağırlığıdır (1).

SUVmaks ve SUVmean değerleri en sık kullanılan kantitasyon parametreleri olup, SUVmaks değeri ilgi alanı içerisinde bulunan en yüksek voksel değeri alınarak, SUVmean ise ilgi alanı içerisinde bulunan tüm voksellerin ortalaması alınarak hesaplanır.

Malign proseslerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bu parametreler, biyolojik ve teknolojik değişkenler ile diğer birçok faktörden etkilenmektedir. Örneğin; vücut kompozisyonu, vücut ağırlığı, kan glukoz düzeyi, enjeksiyon sonrasında taramaya kadar geçen süre, solunumsal hareketler gibi biyolojik, tarayıcı farklılığı, rekonstrüksiyon parametrelerinde olan değişimler, tarayıcı ve doz kalibrasyon cihazlarında bulunan hatalar, kullanılan kontrast maddeler, klinisyenler arası değerlendirme farklılıkları gibi teknolojik değişkenler SUV değerlerini etkilemektedir (1, 62).

Kombine pozitron emisyon tomografisi (PET) ve x-ışını bilgisayarlı tomografi (BT) tarayıcıları ile kanserin PET / BT görüntülemesi, onkolojide tanı ve evrelemenin standart bir bileşeni haline gelmiştir. Onkolojik görüntüleme için radyoaktif işaretli izleyici 2-deoksi-2- [18F] floro-D-glikozun (FDG) kullanımı, tüm PET / CT görüntüleme prosedürlerinin çoğunu oluşturur. Akciğer kanseri, malign melanom, lenfoma, kolorektal kanserler, özefagus kanseri, meme kanseri, serviks kanseri, baş ve boyun kanserleri gibi birçok kanser türü için, malignitenin tespiti ve evrelemesine ek olarak, PET / BT görüntüleme, tedaviye bireysel

yanıtın nicel monitörü ve yeni ilaç terapileri için bir değerlendirme aracı olarak önem kazanmaktadır. Tedaviye bağlı olarak FDG tutulum düzeyindeki değişikliklerin, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için bir biyolojik belirteç olarak yararlı olabileceği gösterilmiştir (1, 2).

Ancak metabolik değerlendirme amaçlı olarak malignitelerin primer evrenlenmesi, tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi, nüks şüphesi sonrası yeniden evreleme gibi durumlarda PET görüntülemenin birden fazla sayıda yapılması ve bunların SUV değerleri kullanılarak kantifiye edilmesi süreci, yukarıda sayılan birçok değişken nedeni ile zorlaşmaktadır. Bu durumlar içerisinde özellikle tedaviye yanıtın değerlendirmesi farklı çekim aşamalarında her zaman tekrarlanabilir ve güvenilebilir bir şekilde yapılamamaktadır.

Bu çalışmada amacımız, yeni jenerasyon hibrid PET sistemleri ile 18F-FDG PET görüntülemesi yapılan kanser vakalarında farklı vücut bölgelerinde saptanan lezyonlarda TOF ve non-TOF rekonstrüksiyonunun metabolik ölçütlere ve lokalizasyona olan etkisini incelemektir. Hem bu çalışmada hibrid PET/MR sisteminde kullanılan hem de diğer yeni jenerasyon hibrid PET/BT sistemlerinde “time-of-flight” (TOF) rekonstrüksiyonu sayesinde anihilasyon fotonlarının detektörlere ulaşma süreleri arasındaki fark kullanılarak anihilasyon olayının “line of response” üzerinde nerede gerçekleştiği daha doğru bir şekilde saptanabilmektedir. Bu sayede artan zamansal ve uzaysal rezolüsyon ile sayım istatistiği sayesinde daha iyi görüntü kalitesi elde edilmekte ve “sinyal/gürültü” oranında artış sağlanmaktadır. Bu avantajlar vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda daha belirgin hale gelmektedir ve bizim çalışmamızda da araştırmaya katılan olguların lezyon TOF kazanç ve beden kitle indeksleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Gruplar arasında yüzde kazançlara bakıldığında, en yüksek kazancın meme dokusuna yönelik olan görüntülerde elde edildiği görüldü. İkinci sırada abdomen hastaları yer aldı. Baş-boyun hastalarında ise kazanç düzeyinin diğer iki gruba göre belirgin düşük düzeyde olduğu hesaplandı. Meme dokusunda ortalama

kazanç %39,9, abdomen hastalarında %21 ve baş-boyun hastalarında %7 olarak hesaplanmış olup, gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır (p: 0,001). Gruplar arasındaki ortalama kazanç değerleri Tablo 5'te gösterilmektedir.

Kazanç ve beden kitle indeksi (BKİ) arasındaki ilişki incelendiğinde ve gruplarda elde edilen kazançların BKİ değerleri ile olan korelasyonuna bakıldığında, meme ve abdomen hastalarında kazanç değerlerinin BKİ değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği ve bu korelasyonun anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Baş-boyun hastalarında ise kazanç ve BKİ değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Meme ve abdomen hastalarında elde edilen kazanç, hastanın BKİ arttıkça artmaktadır. Ancak bu artış miktarı meme ve abdomen hastalarında farklı düzeyde olmaktadır. Meme hastalarında hesaplanan spearman korelasyon katsayısı (r) 0,502 iken, abdomen hastalarında bu değer 0,442 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler orta derecede bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Burada meme hastalarında elde edilen kazancın, abdomen hastalarına göre BKİ ile daha fazla ilişkili olarak arttığı görülmektedir.

TOF kazanç değerleri ile lezyon boyutları ve SUVmaks değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde kazanç ile SUVmaks değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı. SUVmaks değerleri arttığında elde edilen yüzde kazanç değerlerinin azaldığı görülmektedir. Bu korelasyon derecesinin non-TOF SUVmaks değerleri ile daha güçlü bir negatif korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Non-TOF SUVmaks değerleri ile elde edilen korelasyon katsayısı -0,721 (çok iyi derecede korelasyon) iken, TOF SUVmaks değerleri ile elde edilen korelasyon katsayısı -0,610 (iyi derecede korelasyon) olarak hesaplanmıştır. Grafik 1'e bakıldığında yine lezyon boyutları arttığında kazancın düştüğü, boyutlar azaldığında ise kazancın arttığı izlenmektedir. Bu ilişki zayıf olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,013).

Grafik 2, 3 ve 4 incelendiğinde meme ve baş-boyun hastalarında, lezyon boyutları ve kazanç oranları arasında negatif, zayıf, ancak istatistiksel olarak

anlamalı bir ilişki izlenmektedir (meme için p: 0,011, baş-boyun için p: 0,035). Abdomen hastalarında saptanan ilişkinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir (p: 0,533).

Ayrıca yüzde kazanç ve lezyon boyutları arasında da negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Lezyon boyutu arttıkça elde edilen kazancın düştüğü görülmüştür. Ancak bu ilişkinin kuvveti SUVmaks değerleri ile saptanan korelasyon ile kıyasladığında daha düşük düzeydedir (r:-0,393, düşük-orta derecede korelasyon).

Bu sonuçlara göre lezyon boyutu küçüldükçe TOF kazanç oranı artmaktadır. Bu bulgular literatürde diğer araştırmacılar tarafından ortaya konan sonuçlarla uyumlu niteliktedir. Nitekim TOF rekonstrüksiyonuna bağlı sinyal/gürültü oranı (signal/noise ratio, SNR) kazancının abdomen ve baş-boyun görüntülemesinde daha önce yapılan çalışmalarda da arttığı gösterilmiştir (52). Ancak baş-boyun görüntülemesinde SUV değerlerinde artış ve kontrast kazancı olmakla birlikte, abdominal görüntülemelerde elde edilen kadar yüksek değildir (52).

Bu çalışmada yer alan fantom çalışmaları ile hasta görüntüleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Lezyon/geri-plan aktivitesi 4/1 olarak hazırlanmış PET fantomunda lezyon boyutuna göre TOF kazancı sırası ile 2,5 cm'lik lezyon için: %5,6, 2 cm'lik lezyon için: %6,0, 1,5 cm'lik lezyon için: %15,2, 1 cm'lik lezyon için: %18,3 ve 0,7 cm'lik lezyon için: %33,7 oranında gerçekleşmiştir.

Yine lezyon/geri-plan aktivitesi 3/1 olarak hazırlanmış fantomun lezyon boyutuna göre TOF kazancı sırası ile 2,5 cm'lik lezyon için: %7,8, 2 cm'lik lezyon için: %3,9, 1,5 cm'lik lezyon için: % 7,8, 1 cm'lik lezyon için: %37,5 ve 0,7 cm'lik lezyon için: %61,9 oranlarında gerçekleşmiştir.

Bu sonuçlara göre lezyon boyutu küçüldükçe TOF kazanç oranı daha fazla boyutlarda gerçekleşmekte ve lezyon kontrastı azaldıkça yine aynı boyutlu lezyonlarda TOF kazanç oranı daha fazla boyutlarda gerçekleşmektedir.

J.S Karp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TOF rekonstrüksiyonu ile özellikle kilolu hastalarda görüntü kalitesinin daha iyi olduğu, küçük lezyonların

daha iyi seçilebildiği yapılan fantom ve klinik hasta görüntülemelerinde görülmektedir (49). Bizim çalışmamızda da yüksek BKİ'ne sahip hastalarda SUVmaks kazancının daha yüksek olduğu izlendi (Tablo 7). Ayrıca küçük lezyonların daha iyi seçildiği ve kazanç oranının yine daha yüksek olduğu hesaplandı (Şekil 20, 21, 22 ve 23).

E. Prieto ve arkadaşlarının elde ettiği fantom çalışmalarında da SUVmaks değerlerinin yeni jenerasyon TOF özelliğine sahip PET görüntülemelerinde, nonTOF rekonstrüksiyon ile karşılaştırıldığında beklenenden yüksek çıktığı görülmüştür (63).

Y. Wakabayashi ve arkadaşlarının yaptığı silindirik fantom çalışmasında TOF rekonstrüksiyonunun SUVmaks değerlerini ortalama %27,9 oranında arttırdığı görülmüştür (64). Her iki çalışmada elde edilen bulgular bizim çalışmamızda elde ettiğimiz ve TOF rekonstrüksiyonu ile SUVmaks değerlerinin arttığını gösteren bulgular ile korelasyon göstermektedir (Tablo 5). Ayrıca yaptığımız fantom çalışması da klinik verilerimiz ile uyumludur (Şekil 20, 21, 22 ve 23).

Y. Wakabayashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lezyonların SUV değerlerinin, gantri merkezine olan uzaklığının 10 cm'e kadar güvenilir olduğu, 10 cm'den sonrasında ise SUV değerlerinin beklenenden daha fazla arttığı ve kullanılabilirliğinin azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda tanımlanan lezyonların tümü gantri merkezine 10 cm ve daha kısa mesafede olduğundan, kazanç durumuna etkili olan ana faktörün mesafe olmadığı düşünülmüştür.

Bu çalışmada karşılaştığımız limitasyonlardan söz etmek gerekirse özellikle, baş-boyun, abdomen ve meme görüntülemesine yönelik PET/MR görüntülerinin analizi ile elde edilen SUV değerlerinin TOF rekonstrüksiyon sonrası kazanç farklılığının fizyolojik olup olmadığı veya atenüasyon düzeltme tekniğindeki farklılıklara dayalı olup olmadığı belirlenememektedir.

İkincisi, vücuttaki FDG alımı, kan glikozu seviyesi, vücut sıcaklığı, kas aktivitesi, vücut ağırlığı ve insülin seviyesi dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, bireysel hastada çeşitli faktörlerden etkilenir. Araştırmamızda bu

parametreler özellikle belirli sınırlar içinde fikse edilmedi. Fakat her gün klinik pratikte bu bireysel faktörlerin FDG alımı ile ilgili rutin değişkenler olarak kabul edildiği düşünülmelidir. Mevcut çalışmada, meme koil uygulaması ile değerlendirilen lezyonlar için SUV değerlerinde TOF rekonstrüksiyon sonrası kazanç lezyon boyutundan bağımsız biçimlerde de izlenmiş olup koil etkisini net olarak belirleyememiş olduk. Bu gözlemler, ölçülen SUV ölçümlerindeki bazı farklılığın koil bağımlı atenüasyon düzeltme parametreleri ile de ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Yukarıda belirtilen çalışmalar TOF rekonstrüksiyon özelliğine sahip PET/BT cihazları ile yapılmışken, bizim çalışmamızda TOF rekonstrüksiyon özelliğine sahip PET/MR cihazından yararlanıldı. Her iki hibrid cihazın kullandığı farklı atenüasyon düzeltme algoritmaları çalışmaların birebir karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Çünkü PET/BT cihazında kullanılan atenüasyon yöntemi doku kompozisyon ve yoğunluğunu yansıtan gerçek değerler iken, PET/MR atenüasyon düzeltimi yaparken atlas ve psödoBT görüntülerini kullanmaktadır. Bizim çalışmamızda kullanılan PET/MR cihazı baş bölgesi için atlas atenüasyon yöntemini kullanırken, boyun, toraks, abdomen gibi diğer anatomik bölgelerde Dixon temelli atenüasyon yöntemini kullanmaktadır. Bu nedenle yaptığımız çalışmanın farklı merkezlerde yapılan PET/MR çalışması sonuçları ile karşılaştırmak daha doğru olacaktır. Literatürde bununla ilgili şimdiye kadar yapılmış herhangi bir klinik ve fantom çalışması bulunmadığından, bulduğumuz sonuçları karşılaştıramadık.

Ancak her ne kadar PET/BT ve PET/MR verilerini karşılaştırmak doğru olmasa da, özellikle meme dokusunda kaydedilen kazanç oranlarının yüksek çıkmasının nedeninin kullanılan atenüasyon yöntemlerine mi yoksa kullanılan MR koillerine mi bağlı olduğunun ortaya konabilmesi için aynı hastaların aynı miktarda FDG verilerek SUV değerlerini karşılaştırmak doğru olacaktır. Veya daha doğru sonuçlar için aynı miktarda radyoaktif madde verilerek TOF rekonstrüksiyon özelliğine sahip PET/BT ve PET/MR verileri karşılaştırılmalı ve

kazanç değerlerinin özellikle meme dokusunda neden daha yüksek olduğu ortaya konmalıdır.

Uygulamada SUV değerlerinin genel değişkenliği göz önüne alındığında TOF kullanan ve kullanmayan merkezlerin birlikte kullanıldığı teknolojilerde klinik geçerlik, güvenilirlik ve tekrarlanabilirliği sağlamak için olmazsa olmaz temel birkaç adım vardır. Bunlar arasında şunlar bulunmalıdır:

-Tarayıcı kalibrasyonlarını zaman içinde periyodik olarak yinelemek ve izlemek. Tarayıcı kalibrasyonu için üreticinin önerdiği prosedürlerin performansı gerekli ancak yeterli değildir. Tarayıcı donanımında veya yazılımda değişiklikler olduğunda bu özellikle önemlidir.

-Doz kalibratör ayarlarını ve satın alma işleminde kullanılan tüm saat ve zamanlama sistemlerini izlemek.

-Kalibre edilmiş bir ölçek kullanarak hasta ağırlığının ölçülmesi.

-Aynı PET tarayıcı, aynı görüntüleme istasyonu ve hazırlama, edinme, işleme ve analiz için aynı protokolleri kullanarak aynı görüntüleme merkezinde seri hasta çalışmalarının yapılması.

-Yinelenen hasta taramalarının, birbirinden ± 15 dakika içinde olan alım zamanı ve yayınlanmış kılavuz ilkelerdeki kan şekeri konsantrasyonları ile kazanılmasının sağlanması.

-Kan şekeri konsantrasyonu, enjekte edilen ve kalan dozlar, FDG tutulum süresi, istenmeyen olaylar (örneğin, aktivite ekstremitasyonu, olağandışı solunum hareketi, bildirilmeli) kaydedilmeli.

-Her merkezde ortalama karaciğer SUV değerlerinin veya diğer referans dokuların genel SUV değerlerinin normal aralıkta olduğunun kontrol edilmesi gerekmektedir.

Bilindiği gibi klinik onkolojide PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors, Solid Tümörlerde PET ile Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesi) son

dönemde kullanılmaya başlanan ve solid tümörlerde metabolik yanıtın kantitatif değerlendirildiği bir metottur (65). PET görüntülemesine dayalı bu yöntemde SUV değerlerinde %30 artış progresyonu, %30 azalma parsiyel tedavi yanıtını, bu değerleri karşılamayan SUV değişimleri stabil hastalığı ve metabolik aktivitede tamamen kaybolma ise tedavi yanıtı ile uyumlu olarak değerlendirilmektedir (65, 66).

Bu nedenle sonuçlarımız bir bütün olarak değerlendirildiğinde SUV değerlerinde TOF kullanarak farklı protokollerde izlenen ve gerek lezyon boyutu ve gerekse lezyon kontrastından etkilenerek heterojen kazançlarla sonuçlanan SUVmaks değişimleri ve bunun etki edeceği klinik parametreler büyük önem arz etmektedirler. Bu nedenle de TOF rekonstrüksiyon özelliğine sahip PET/BT ve PET/MR verileri eski jenerasyon cihazlarda elde olunan verilerle kontrollü ortamlarda normal ve patolojik süreçler dahil edilerek standardize yaklaşımlarla çok merkezli ortamlarda kalibre edilmiş cihazlarla karşılaştırılmalı ve kazanç değerlerinin farklı çekim protokollerinde lezyon aktivite düzeylerine heterojen yansımalarının kliniğe olan etkileri göz ardı edilmeden SUV değerlerinin klinik ortamlarda kullanımının sağlanması için araştırma sonuçlarının da literatüre daha geniş oranda yansımaları sağlanmalıdır.

7. SONUÇ

PET görüntülemenin ana avantajı radyoaktif madde akümülayonunun sayısallaştırabilmesidir. Radyoaktif madde akümülayonunun ölçümünde en yaygın kullanılan parametre ise standardize edilmiş uptake değeridir (SUV).

Bu çalışmada amacımız, yeni jenerasyon hibrid PET sistemleri ile 18F-FDG PET görüntülemesi yapılan kanser vakalarında farklı vücut bölgelerinde saptanan lezyonlarda TOF ve non-TOF rekonstrüksiyonunun metabolik ölçütlere (SUV) ve farklı lokalizasyonda olan lezyonlarda rekonstrüksiyon parametrelerinin in vitro ve in vivo şartlarda SUV'a olan etkisini incelemektir. Çalışmaya dahil edilen baş-boyun, meme ve abdomen hasta gruplarında TOF rekonstrüksiyonuna bağı SUVmaks değeri kazançları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. En yüksek kazanç ortalama %39,9 ile meme hastalarında, en düşük kazanç ise ortalama %7 ile baş-boyun hastalarında saptanmıştır. Abdomen hastalarında ise bu oran ortalama %21'dir. Fantom çalışmaları ise küçük lezyonların SUV kazanç oranının büyük lezyonlara göre TOF rekonstrüksiyonu sonrası belirgin yüksek olduğu görüldü. Söz konusu durumlar hem hasta çekimlerinde hem de fantom çalışmaları geçerlidir. Ayrıca özellikle meme dokusunda PET/MR protokolünde diğer alanlara oranla kaydedilen kazanç oranlarının belirgin yüksek çıkmasının nedeninin kullanılan attenüasyon yöntemlerine bağı olduğu düşünülmekte olup TOF rekonstrüksiyon özelliğine sahip yeni jenerasyon hibrid sistemlerde hasta çekim ve değerlendirmelerinde klinisyenlerin bu faktörlerden bağımsız olarak sayısal parametrelere güvenmemeleri ve çok merkezli çalışmalarda bu konunun araştırılması gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(2):310-20.
2. Ben-Haim S, Ell P. 18F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(1):88-99.
3. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel BA, Cheng EY, et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(8):2785-808.
4. Weber WA, Wiedner H. Monitoring chemotherapy and radiotherapy of solid tumors. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33(1):27-37.
5. Jadvar H, Alavi A, Gambhir SS. 18F-FDG uptake in lung, breast, and colon cancers: molecular biology correlates and disease characterization. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(11):1820-7.
6. Eary JF, O'Sullivan F, Powitan Y, Chandhury K, Vernon C, Bruckner JD, et al. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2002;29(9):1149-54.
7. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in Oncologic Diagnosis with FDG PET Imaging: Physiologic and Benign Variants 1. *Radiographics*. 1999;19(1):61-77.
8. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Groeschel A, Sybrecht GW, Schaefer H-J, et al. 18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense? *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(11):1761-6.
9. Powsner RA, Powsner ER. *Essential nuclear medicine physics*: John Wiley & Sons; 2008.

10. Hacıosmanoğlu T. Nükleer Tıp Teknisyen Ders Notları. Ankara: Türkiye Nükleer Tıp Derneği; 2013.
11. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği Klinik Uygulamaları. 4, editor: Baskı; 2013.
12. Hacıaloğlu S. Atom ve moleköl orbitalleri Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2009.
13. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Nuclear medicine: the requisites: Elsevier Health Sciences; 2013.
14. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in nuclear medicine: Elsevier Health Sciences; 2012.
15. Saha GB. Physics and radiobiology of nuclear medicine: Springer Science & Business Media; 2012.
16. Johns H, Cunningham J. The physics of radiology. Monograph in the Bannerstane Division of American Lectures in Radiation Therapy, pp 564â. 1983;574.
17. Weber D, Eckerman K, Dillman L, Ryman J. MIRD. Radionuclide data and decay schemes New York: The Society of Nuclear Medicine. 1989.
18. Sorenson JA, Phelps ME. Physics in nuclear medicine: Grune & Stratton Orlando; 1987.
19. Röntgen WC. Wilhelm Conrad Röntgen. Nobel Prize in Physics. 1928:54.
20. Hendee WR, Ritenour ER. Medical imaging physics: John Wiley & Sons; 2003.
21. Chandra R. Nuclear medicine physics: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
22. Shapiro J. Radiation protection: a guide for scientists, regulators, and physicians: La Editorial, UPR; 2002.
23. Simmons GH. The scintillation camera: Society of Nuclear Medicine; 1988.
24. Lewellen T, Karp J. PET systems. Emission tomography Academic Press, San Diego. 2004.

25. Hsu C-H. A study of lesion contrast recovery for iterative PET image reconstructions versus filtered backprojection using an anthropomorphic thoracic phantom. *Computerized medical imaging and graphics*. 2002;26(2):119-27.
26. Boellaard R, Van Lingen A, Lammertsma AA. Experimental and clinical evaluation of iterative reconstruction (OSEM) in dynamic PET: quantitative characteristics and effects on kinetic modeling. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(5):808-17.
27. Jacobson MS, Steichen RA, Peller PJ. PET Radiochemistry and Radiopharmacy. *PET-CT and PET-MRI in Oncology*: Springer; 2012. p. 19-30.
28. Shahhosseini S. PET Radiopharmaceuticals. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. 2011;10(1):1.
29. Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamäki R. Cardiac positron emission tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1):1-15.
30. Elsinga PH. Present and future of PET-radiopharmaceuticals. *Nuclear Medicine Review*. 2012;15(C):13-6.
31. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191):309-14.
32. Ido T, Wan CN, Casella V, Fowler J, Wolf A, Reivich M, et al. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 1978;14(2):175-83.
33. Pacák J, Černý M. History of the First Synthesis of 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose the Unlabeled Forerunner of 2-Deoxy-2-[18 F] Fluoro-D-Glucose. *Molecular Imaging & Biology*. 2002;4(5):352-4.
34. Smith T. Mammalian hexokinases and their abnormal expression in cancer. *British journal of biomedical science*. 2000;57(2):170.
35. Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Jänicke F, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(1):9-16.

36. Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, Kanegae K, Zhao S, Hikosaka K, et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(10):1551-5.
37. Bos R. van D er Hoeven JJ, van Der Wall E, van Der Groep P, van Diest PJ, Comans EF, Joshi U, Semenza GL, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Molthoff CF: Biologic correlates of (18) fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2002;20:379-87.
38. Graham MM, Muzi M, Spence AM, O'Sullivan F, Lewellen TK, Link JM, et al. The FDG lumped constant in normal human brain. *Journal of Nuclear Medicine*. 2002;43(9):1157-66.
39. Kinehan P, Fletcher J. PET/CT standardized uptake values (SUVs) in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010;31(6):496-505.
40. Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. *Journal of nuclear medicine*. 1994;35(1):164-7.
41. Lindholm H, Brolin F, Jonsson C, Jacobsson H. The relation between the blood glucose level and the FDG uptake of tissues at normal PET examinations. *EJNMMI research*. 2013;3(1):1.
42. Crippa F, Gavazzi C, Bozzetti F, Chiesa C, Pascali C, Bogni A, et al. The influence of blood glucose levels on [18F] fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in cancer: a PET study in liver metastases from colorectal carcinomas. *Tumori*. 1996;83(4):748-52.
43. Conti M. Focus on time-of-flight PET: the benefits of improved time resolution. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(6):1147-57.
44. Lewellen TK, editor Time-of-flight PET. *Seminars in nuclear medicine*; 1998: Elsevier.
45. Moses W. Time of flight in PET revisited. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 2003;50(5):1325-30.

46. Jakoby B, Bercier Y, Conti M, Casey M, Gremillion T, Hayden C, et al., editors. Performance investigation of a time-of-flight PET/CT scanner. 2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record; 2008: IEEE.
47. Surti S, Kuhn A, Werner ME, Perkins AE, Kolthammer J, Karp JS. Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(3):471-80.
48. Wilson JM, Turkington TG, editors. TOF-PET small-lesion image quality measured over a range of phantom sizes. 2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC); 2009: IEEE.
49. Karp J, Surti S, Daube-Witherspoon M, Divgi C, Perkins A. Clinical benefits of Time-of-Flight in PET imaging. *MEDICAMUNDI*. 2008;52(1):07.
50. Surti S, Karp JS, Popescu LM, Daube-Witherspoon ME, Werner M. 3-D PET. *IEEE transactions on medical imaging*. 2006;25(5):529.
51. Daube-Witherspoon ME, Surti S, Matej S, Werner M, Jayanthi S, Karp JS, editors. Influence of time-of-flight kernel accuracy in TOF-PET reconstruction. 2006 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record; 2006: IEEE.
52. Li C-Y, Klohr S, Sadick H, Weiss C, Hoermann K, Schoenberg SO, et al. Effect of Time-of-Flight Technique on the Diagnostic Performance of 18F-FDG PET/CT for Assessment of Lymph Node Metastases in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of nuclear medicine technology*. 2014;42(3):181-7.
53. Lois C, Jakoby BW, Long MJ, Hubner KF, Barker DW, Casey ME, et al. An assessment of the impact of incorporating time-of-flight information into clinical PET/CT imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51(2):237-45.
54. Hausmann D, Bittencourt LK, Attenberger UI, Sertdemir M, Weidner A, Büsing KA, et al. Diagnostic accuracy of 18F choline PET/CT using time-of-flight reconstruction algorithm in prostate cancer patients with biochemical recurrence. *Clinical nuclear medicine*. 2014;39(3):e197-e201.
55. Vandenberghe S, Mikhaylova E, D'Hoe E, Mollet P, Karp J. Recent developments in time-of-flight PET. *EJNMMI physics*. 2016;3(1):3.

56. Schäfer JF, Gatidis S, Schmidt H, Gückel B, Bezrukov I, Pfannenberger CA, et al. Simultaneous whole-body PET/MR imaging in comparison to PET/CT in pediatric oncology: initial results. *Radiology*. 2014;273(1):220-31.
57. Pugmire BS, Guimaraes AR, Lim R, Friedmann AM, Huang M, Ebb D, et al. Simultaneous whole body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging for evaluation of pediatric cancer: Preliminary experience and comparison with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography. *World journal of radiology*. 2016;8(3):322.
58. Visvikis D, Costa D, Croasdale I, Lonn A, Bomanji J, Gacinovic S, et al. CT-based attenuation correction in the calculation of semi-quantitative indices of [18F] FDG uptake in PET. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30(3):344-53.
59. Heusch P, Buchbender C, Beiderwellen K, Nensa F, Hartung-Knemeyer V, Lauenstein TC, et al. Standardized uptake values for [18 F] FDG in normal organ tissues: comparison of whole-body PET/CT and PET/MRI. *European journal of radiology*. 2013;82(5):870-6.
60. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*. 1984;153(1):189-94.
61. Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik: Omega Araştırma; 2011.
62. Keyes Jr JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *Journal of Nuclear Medicine*. 1995;36(10):1836-9.
63. Prieto E, Domínguez-Prado I, García-Velloso MJ, Peñuelas I, Richter JÁ, Martí-Climent JM. Impact of time-of-flight and point-spread-function in SUV quantification for oncological PET. *Clinical nuclear medicine*. 2013;38(2):103-9.
64. Wakabayashi Y, Kashikura K, Takahashi Y, Yabe H, Ichikawa A, Yamamoto S, et al. Evaluation of the Effect of Tumor Position on Standardized Uptake Value Using Time-of-Flight Reconstruction and Point Spread Function. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology*. 2016;4(1):45.

65. Min SJ, Jang HJ, Kim JH. Comparison of the RECIST and PERCIST criteria in solid tumors: A pooled analysis and review. *Oncotarget*. 2016;7(19):27848.
66. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *Journal of nuclear medicine*. 2009;50(Suppl 1):122S-50S.



9. ÖZET

Çeşitli onkolojik PET/BT çalışmalarında metabolik indeks ve standart tutulum değeri hesaplanması önemlidir. Son zamanlarda, uçuş süresi (TOF) bilgileri ve noktasal yayılım fonksiyonu (PSF) düzeltilmesi gibi yeni teknolojiler, PET görüntü kalitesini iyileştirmekte ve aynı zamanda küçük lezyonların saptanabilirliğini artırmaktadır (43). Bu çalışmada amacımız, yeni jenerasyon hibrid PET sistemlerinden bir olan PET/MR ile 18F-FDG PET görüntülemesi yapılan kanser vakalarında farklı vücut bölgelerinde saptanan farklı boyutlu lezyonlarda TOF ve non-TOF rekonstrüksiyonunun in vitro ve in vivo şartlarda metabolik bir ölçüt olan SUVmaks'a olan etkisini incelemektir.

Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların PET/BT görüntülemeleri, Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart PET/BT görüntüleme protokollerine göre yapılmıştır.

Hastaların FDG PET/BT görüntüleri alımını takiben, farklı vücut alanlarından olmak üzere (meme-abdomen-baş boyun) TOF rekonstrüksiyon yazılımına sahip hibrid PET/MR cihazı (Signa PET/MR GE Healthcare) ile bölgesel görüntüleri alındı. Rekonstrüksiyon fazında TOF ve non-TOF algoritmaları ile iki farklı yaklaşım kullanılarak çizilen ilgi alanlarından metabolik indeks hesaplanarak (SUVmaks) bu değerler her üç inceleme alanında TOF ve non-TOF indeksler olarak birbiri ile karşılaştırıldı. FDG tutulumunun sayısal olarak değerlendirilmesinde lezyonlara ait SUVmaks değerleri kullanılmıştır. SUVmaks değerleri TOF ve non-TOF rekonstrüksiyonlu olarak, aynı hastada ve aynı lezyonda ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Veriler SPSS 22.0 programı ile analiz edildi. Lezyonların TOF rekonstrüksiyonlu ve rekonstrüksiyonsuz SUVmaks değerleri ile bu değerler arasında çıkan yüzde kazanç değerleri, tümör boyutları, hastaların beden kitle indeksleri arasında korelasyon analizleri yapıldı. Gruplar arasında yüzde kazançlara bakıldığında, en yüksek kazancın meme dokusuna yönelik olan

görüntülerde elde edildiği görüldü. İkinci sırada abdomen hastaları yer aldı. Baş-boyun hastalarında ise kazanç düzeyinin diğer iki gruba göre belirgin düşük düzeyde olduğu hesaplandı. Meme dokusunda ortalama kazanç %39,9, abdomen hastalarında %21,0 ve baş-boyun hastalarında %7 olarak hesaplanmış olup, gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır (p: 0,001).

Fantom çalışmalarında ise küçük lezyonların SUV kazanç oranının büyük lezyonlara göre TOF rekonstrüksiyonu sonrası belirgin yüksek olduğu görüldü. Söz konusu durumlar hem hasta çekimlerinde hem de fantom çalışmalarında geçerlidir.

Ayrıca kazanç değerleri ile BKİ değerleri arasında ilişki incelendiğinde, BKİ değeri arttıkça kazanç oranlarının da arttığı dikkati çekmiştir. Lezyon kontrastı ele alındığında, SUVmaks değerleri ile kazanç oranları arasında negatif güçlü bir ilişki olduğu gözlemlendi.

Bu bulgular, TOF rekonstrüksiyon özelliği olan yeni nesil bir PET/MR cihazı ile elde edilen ilk simultane sonuçlardır ve literatürde bildirilen TOF kapasitesine sahip PET/BT cihazlarıyla elde edilen sonuçlara benzer niteliktedir. Her iki hibrid cihaz tarafından kullanılan farklı atenüasyon düzeltme algoritmaları, bireysel olarak veri karşılaştırılmasını zorlaştırmakla birlikte, sonuçlar birbirlerini desteklemektedir. Buna göre TOF rekonstrüksiyonuna sahip yeni nesil hibrid sistemler söz konusu olduğunda, klinisyenler hasta görüntülemeye bu faktörleri dikkate almalı ve çok merkezli çalışmalarda eşzamanlı hasta ve fantom verileri ile daha fazla olguda detaylı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

10. ABSTRACT

Objectives it is important to calculate the metabolic index and atandard involvement values in various oncologic PET/CT. Recently, new technologies such as time-of-flight (TOF) information and point spread function (PSF) correction are expected to improve the quality of PET images and at the same time increase the detectability of small lesions.(43) This study aimed to investigate the ability of a hybrid new generation PET/MR system with TOF capability to detect the effect of TOF reconstruction parameters on the metabolic values (SUV maks) of lesions in real oncology cases in different body areas using bot patient and phantom data with comparable reconstruction parameters.

PET/CT images of all patients included in the study were made according to standard PET/CT imaging protocols applied at Gazi University Nuclear Medicine Department.

Regional imaging was performed with a Hybrid PET/MR device (Signa PET/MR GE Healthcare) with TOF reconstruction software in different body areas (breast-abdomen-head neck) following FDG PET/CT imaging of the patients in our study. TOF and non-TOF algorithms in the reconstruction phase and metabolic index (SUV) were calculated by using two different approaches. These values were compared with each other as TOF and non-TOF indices in each examination area. SUVmax values of the lesions were used in numerical evaluation of FDG uptake. SUVmax values were calculated separately in the same patient and in the same lesion, with TOF and non-TOF reconstruction.

Data were analyzed with the SPSS 22.0 program. Correlation analyzes were performed between the SUV max values of the lesions with TOF reconstruction and without reconstruction, and the percent gain values, tumor size, and body mass index of the patients. Given the percentage earnings among the groups, it was seen that the highest gain was obtained in images directed to the breast tissue. In the head and neck patients, the gain level was calculated to be significantly

lower than the other two groups. The average gain in the breast was %39,9, %21 in abdominal patients and %7 in head and neck patients, and this difference was statistically significant ($p: 0.001$). Both in patient and in phantom studies, SUV gain of small lesions was significantly higher after TOF reconstruction compared to larger lesions. These are the initial results obtained with a new generation PET/MR device with TOF capability and seem to be similar to the results obtained with PET/CT devices with TOF capability reported in the literature. The different attenuation correction algorithms used by both hybrid devices make it difficult to compare individual runs, but the results support each other. In the case of new generation hybrid systems with TOF reconstruction features, clinicians should take into consideration these factors in patient imaging and further investigation is needed to be carried out in multicenter studies with simultaneous patient and phantom data.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı: Mahsun ÖZÇELİK

Doğum Yeri ve Tarihi: Adana, 26.12.1987

Eğitimi:

Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı,
2013-2017

Fakülte: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006-2012

Ortaöğrenim: Atatürk Lisesi (İngilizce Ağırlıklı), 2001-2005

İlköğrenim: Celil Çavuşoğlu İlköğretim Okulu 1993-1997, Ümmügülsüm-
Hilmi Cananoğlu İlköğretim Okulu 1997-2001

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluş:

-Türkiye Nükleer Tıp Derneği (TNTD)

Bilimsel Etkinlikleri:

-1. Multidisipliner Tiroid Kanseri Sempozyumu (11 Ocak 2014, Ankara)

-Türkiye Nükleer Tıp Derneği, Nükleer Tıp Okulu; Endokrin Terapi,
Klinik Öncesi Görüntüleme, Enstrümantasyon-Kalite Kontrol ve Radyasyon
Güvenliği, Kardiyoloji, Nöropsikiyatri Seminerleri (26-29 Mart 2015, Ankara)

-27. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi PET/MR Kursu (1 Nisan 2015, Adana)