DERLEME REVIEW

DOI: : 10.5336/PHARMSCİ.2017-56434

Nükleer Tıpta Görüntüleme ve Tedavide Kullanılan Radyofarmasötikler

Radiopharmaceuticals Used in Imaging and Treatment in Nuclear Medicine

Evren ATLIHAN GÜNDOĞDU,[a]
Emre ÖZGENÇ,[a]
Meliha EKİNCİ,[a]
Derya İLEM ÖZDEMİR,[a]
Makbule AŞIKOĞLU[a]

[a]Radyofarmasi AD,
Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
İzmir

Received: 22.05.2017
Received in revised form: 18.10.2017
Accepted: 20.10.2017
Available online: 27.04.2018

Correspondence:
Evren ATLIHAN GÜNDOĞDU
Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Radyofarmasi AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
evren.gundogdu@ege.edu.tr

ÖZET Radyofarmasötikler tanı veya tedavi amacıyla kullanılan, yapısında radyonüklid içeren aktif moleküllerdir. Günümüzde reaktör, jeneratör veya siklotron kaynaklı radyoizotoplar kullanılarak üretilen, kanser dâhil olmak üzere bazı hastalıkların tedavisinde ve birçok hastalığın teşhisinde kullanılan 100'e yakın radyofarmasötik bulunmaktadır. Bir radyofarmasötik, radyonüklid ve farmasötik kısım olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Radyofarmasötiğin hazırlanması sırasında, görüntülenmesi istenen organ içinde lokalize olan veya organın fizyolojik fonksiyonuna katılan bir ilaç (farmasötik kısım) belirlenmektedir. Seçilen farmasötik kısım uygun bir radyonüklid ile bağlanarak işaretleme işlemi ile radyofarmasötik hazırlanmaktadır. Hazırlanan radyofarmasötiğin hastaya verilmesinden sonra radyonüklidten yayılan radyasyon dedektörlerle belirlenerek bilgisayar yardımı ile görüntüye dönüştürülmektedir. Radyonüklidin organizmadaki dağılımının görüntülenmesi ile anatomik, bu dağılımın zamana göre değişikliklerinin saptanması ile de fizyolojik bilgiler elde edilmektedir. Nükleer tıpta radyofarmasötiklerin %95'i tanı, %5'i tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Tanı amaçlı kullanılan radyofarmasötikler gama ışını yayar iken, tedavide kullanılan radyofarmasötikler beta ışını yaymaktadırlar. Nükleer tıpta kullanılan radyonüklidlerin hepsi yapay olarak üretilmektedir. Günümüzde 2.700'den fazla radyonüklid, siklotron, reaktör ve jeneratörlerde üretilmektedir. Nükleer tıpta kullanılan sintigrafik görüntüleme teknikleri; statik görüntüleme, dinamik görüntüleme, tüm vücut görüntüleme ve hibrid görüntülemedir. Nükleer tıpta kullanılan bu yöntemler dokularda meydana gelen fizyolojik değişikliklere dayandığından erken evrede özellikle kanser gibi hastalıkların teşhisine imkân vermektedir. Tümörün erken evrede, yani anatomik değişiklikler başlamadan fizyolojik düzeyde değişiklikler oluştuğu anda teşhis edilebilmesi kanserin yayılmasına fırsat kalmadan tedaviye başlanabilmesini, dolayısıyla tedavi başarısının önemli ölçüde artmasını sağlayabilmektedir. Bu tetkikler güvenli ve ağrısızdır. Bu nedenle tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Radyofarmasi; nükleer tıp; radyofarmasötik

ABSTRACT Radiopharmaceuticals are active molecules which containing radionuclides in the structure and used for diagnosis or treatment. Today, there are nearly 100 radiopharmaceuticals. They were prepared by using reactors, generators, or cyclotron-derived radioisotopes and used in the treatment of certain diseases, including cancer, and in the diagnosis of many diseases. The radiopharmaceuticals consist of two parts, a radionuclide and a pharmaceutical part. During the preparation of the radiopharmaceutical, a drug (pharmaceutical part) localized in the organ desired to be imaged or participating in the physiological function of the organ is identified. The selected pharmaceutical part is labeled to a suitable radionuclide to prepare the radiopharmaceutical. After the radiopharmaceutical is given to the patient, radiation emitted from the radionuclide is detected with detectors and converted into an image with the aid of a computer. Anatomical and physiological information are obtained by visualizing the distribution of the radionuclide in the organism and by determining the changes of this distribution with respect to time. Radiopharmaceuticals are used to diagnose 95% of and 5% to treat in nuclear medicine. While radiopharmaceuticals used for diagnostic purposes emit gamma rays, the radiopharmaceuticals used in the treatment emit beta radiation. More than 2700 radionuclides are artificially produced by using cyclotron, reactors and generators. Scintigraphic imaging techniques used to static-dynamic imaging, whole body imaging, and hybrid imaging. These methods, which are used in nuclear medicine, are based on the physiological changes that occur in the tissues, allowing early diagnosis of diseases such as cancer in particular. Diagnosis of the tumor in the early stage, ie, at the beginning of the anatomical changes, at the physiological level, can lead to a significant increase in the success of the treatment, without the possibility of cancer spreading. These tests are safe and painless. For this reason, it is widely used all over the world.

Keywords: Radiopharmacy; nuclear medicine; radiopharmaceuticals

Copyright © 2018 by Türkiye Klinikleri

Nükleer tıp; hastalıkların teşhis veya tedavisinde, radyonüklid içeren ilaçların kullanıldığı bir bilim dalıdır.[1] 1950'li yıllarda ^{131}I'nın tiroid kanserinin teşhis ve tedavisinde kullanılmasıyla gelişmeye başlamıştır. Nükleer tıp yöntemleri, vücuttaki fizyolojik ve moleküler süreçleri incelemesi amacıyla; hastaya az miktarda radyofarmasötik verilmesini içeren oldukça etkili, güvenilir ve ağrısız yöntemlerdir.[2] Nükleer tıpta, hastalara verilen radyoaktif maddelerin yaydıkları ışınlar tarayıcılar tarafından, planar ya da tomografik yöntemlerle [gama kamera, tek foton emisyon tomografisi "single-photon emission tomography (SPECT)", pozitron emisyon tomografisi (PET), hibrid sistemler (SPECT/CT, PET/CT)] algılanarak işlenmesi sonucu elde edilen görüntü ile hastalıkların tanısı konulmaktadır.[3] Bu görüntüleme teknikleri anatomik değişikliklerden önce fizyolojik değişikliklere dayandığından tümörün varlığının ve malignite hızının erken teşhisine imkân vermektedir. Sintigrafik görüntüleme çalışmalarında; uygun radyonüklid farmasötik kısım ile bağlanarak, radyonüklidin yaydığı radyasyon uygulamayı takiben bir gama kamera ile görüntülenmektedir. Nükleer görüntülemede; radyoaktif işaretlenmiş taşıyıcılar, dokular ve çevresi hakkında hem fonksiyonel hem de yapısal veriler sağlamak için noninvaziv tanı ajanları olarak uygulanmaktadır.[4]

Nükleer tıp, çoğu zaman hastalıkla ilgili erken ve doğru tanı konulması, bazı durumlarda da hastalıklı organların veya tümörlerin tedavi edilmesi için kullanılmaktadır. Hastalıklı organda tedavi ve tanıda uygulanan nükleer tıp yöntemlerinde; tedavi ile lezyon içerisindeki hücre sayısı azaltılmaktadır, tanıda ise azalan hücre sayısına bağlı olarak lezyonun radyoaktif maddeyi tutma oranı da azalmakta ve sonuçta lezyon daha çok aktivite tutan çevre dokular içerisinden ayırt edilebilmektedir.[5,6]

Radyofarmasi; nükleer tıpta kullanılan radyoaktif ilaçların hazırlanması, kalite kontrolleri, dağıtılması ve hastaya uygulanması ile ilgilenen eczacılığın özel bir alanıdır. Radyofarmasi, 1978 yılında Amerika'da Eczacılık Uzmanlık Kurulu tarafından, eczacılığın bir uzmanlık alanı olarak kurulmuştur.[7] Radyofarmasötikler ise nükleer tıpta tanı veya tedavi amacıyla kullanılan radyoaktif ilaçlardır. Günümüzde radyoizotoplar reaktör, jeneratör veya siklotron kullanarak üretilmektedir ve kanser dâhil olmak üzere bazı hastalıkların tedavisinde ve birçok hastalığın teşhisinde kullanılmaktadır. Radyofarmasötikler kullanılarak yapılan nükleer tıp çalışmaları, pek çok klinik durumun aydınlatılmasında önemli role sahiptir. Bu çalışmalarla incelenen sistemin fizyolojisi ve patolojisi hakkında, fonksiyonel ve metabolik bilgi elde etmek de mümkün olmaktadır.[8]

Bu çalışmada; nükleer tıp uygulama alanları, nükleer tıp görüntüleme yöntemleri, uygulamalarda kullanılan radyofarmasötiklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

NÜKLEER TIP UYGULAMALARI

Nükleer tıp pek çok hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır. Aşağıda nükleer tıp uygulamalarıyla ilgili genel bilgiler verilmiştir:

Kemik hastalıkları: Kemik hastalıkları, enfeksiyonlar veya yaralanmalar açıklanamayan kemik ağrısı nedeni olabilmektedir. Kemik taraması, bu ağrıların nedenini bulma için kullanılmaktadır. Kemik taramaları, önceden var olan bir tümörden kemiğe yayılmış kanseri teşhis etmek için de kullanılmaktadır.

Nörolojik hastalıklar: Alzheimer hastalığı, epilepsi, tümör içeren beyin bozukluklarını değerlendirmek için beyin taraması yapılmaktadır.

Hepatobiliyer taramalar: Hepatobiliyer tarama, safra kesesi hastalıklarının saptanmasına yardımcı olmaktadır. Safra yolu tıkanıklığını ve safra kesesi ameliyatı sonrası oluşan komplikasyonları değerlendirmek için de kullanılmaktadır.

Akciğer ventilasyonu ve perfüzyon taramaları: Bu taramalar, akciğerlerin içine ve dışına akan hava ve kan miktarını ölçmektedir. Pulmoner emboli varlığı olduğundan şüphelenilen hastalarda sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.

Lenfosintigrafi: Lenfatik sistemin görüntülenmesinde kullanılmaktadır; göğüs kanseri veya melanoma hastalarında, lenfatik drenajın bulunduğu yerlerin saptanmasına yardımcı olmaktadır. Lenfo-

sintigrafi ile elde edilen görüntüler cerrahi olarak çıkarılması gereken lenf düğümlerini tanımlamaya, ayrıca lenfatik sistem blokajlarının belirlenmesine de yardımcı olmaktadır.

Renal taramalar: Böbrekte üriner tıkanıklığın varlığını veya yokluğunu, enfeksiyonları değerlendirmede yararlıdır. Böbreklerin nakledilen böbrekler de dâhil olmak üzere, kan akışını ve işlevini değerlendirmeye yardımcı olmaktadır.

Paratiroid taramaları: Hiperparatiroidizme neden olan anormal paratiroid bezlerini lokalize ederek, hekimlerin bu bölgeleri bulmalarını ve çıkarmalarını kolaylaştırmakta, çabuklaştırmaktadır.

Onkolojik taramalar: Tümörlü bölgenin yerinin belirlenmesi, evrelenmesi, vücutta metastaz olup olmadığının değerlendirilmesinde çok sık kullanılmaktadır.

Kardiyolojik taramalar: Kardiyomiyopati ve koroner arter hastalıklarının tanısı, hipertansiyon nedeninin araştırılmasında kullanılmaktadır.[9-11]

NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Nükleer tıp; hastaların teşhisi ve tedavisi için radyofarmasötiklerin kullanımı, anatomik yöntemlerle sağlanamayan verilerin elde edilmesi ve dolayısıyla birçok hastalığın daha kolay bir şekilde tedavisine ve teşhisine olanak veren bir ana bilim dalıdır.[12,13] Bu alanda kullanılan görüntüleme yöntemleri, nükleer tıbbın içerdiklerinin çoğunu tanımlamak için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Belirli doku ve organ fonksiyonlarının durumunu ve işlevini temsil eden görüntüleri elde etmek ve değerlendirmek için çeşitli nükleer tıp uygulamaları kullanılmaktadır. Bu uygulamalar genel olarak ikiye ayrılır:

1. Görüntüsüz Tanı Uygulamaları: Burada, belli bir dokuya/organa özgü radyofarmasötik vücuda uygulanmaktadır. Radyofarmasötiğin hedef bölgeye ulaşmasından sonra dışarıdan radyoaktivite sayımı yapılmaktadır. Görüntüsüz tanı uygulamalarının en belirgin ve yaygın örneği; tiroid bezi hastalıklarının tanısında kullanılan radyoaktif iyot uygulamasıdır. Radyoaktif iyot tiroid bezinde toplanmaktadır. Belli süreçlerde tiroid bezi bölgesinden yapılan radyoaktivite ölçümleriyle tiroid bezinin metabolizması hakkında sayısal bilgiler elde edilmektedir. Görüntüsüz tanı uygulamalarına diğer bir örnek; tümörlü dokunun yerinin saptanması için radyofarmasötiklerin uygulanmasıdır. Özellikle meme, paratiroid ve kolon kanseri ameliyatları sırasında radyofarmasötiklerin uygulanması ile tümörlü dokunun yerinin saptanması, hekimlere büyük kolaylık sağlamaktadır.

Günümüzde sentinel lenf nodunu çıkarmak için yapılacak olan operasyonlar sırasında; radyofarmasötik hastaya uygulanmakta, gama prob ile hastanın koltuk altındaki lenf bezlerinin aktivitesi dedekte edilmekte ve yüksek sayım alınan bölge işaretlenerek açılmaktadır. Bu sırada hastaya tümörlü doku çevresinden mavi renkli boyar madde enjekte edilmekte, lenfatik yolla direne olan boyayı izleyen cerrah renklenen lenf bezini gama prob ile tarayarak aynı zamanda hem radyoaktif hem de ilk mavi olan sentinel lenf nodunu bulup patolojik incelemeye göndermektedir.[14] Bu uygulama da radyofarmasötiklerle yapılan görüntüsüz tanı yönteminin bir örneğidir.

2. Görüntülü Tanı Uygulamaları: Burada, belli bir dokuya/organa özgü radyofarmasötik vücuda uygulanmaktadır. Radyofarmasötiğin hedef bölgeye ulaşmasından sonra çeşitli görüntüleme cihazları kullanılarak görüntüleme yapılmaktadır. Uygulanan radyofarmasötiğin özelliklerine göre görüntülü tanı yöntemlerinde kullanılan cihazlar, gama kameralar, SPECT, PET, SPECT/CT ve PET/CT hibrid sistemler olmak üzere örneklendirilebilmektedir.[15,16]

GAMA KAMERALARI

Gama veya sintilasyon kameraları; sintigrafi taramalarına izin veren, vücudun tiroid, kalp, akciğerler ve diğer birçok bölümünün işleyişi hakkında detaylı teşhisler sağlayan sistemlerdir. Kolimatör, sintilasyon kristali, foton çoğaltıcı tüpler, dalga yükseklik analizcisi, katot ışın tüpü ve dedektörlerden oluşmaktadırlar. Gama kamerada, hastaya gama ışını yayan radyofarmasötik uygulanmaktadır. Radyofarmasötik hedef organ/dokuya ulaşmaktadır. Doku/organdan yayılan gama ışınları, kolimatör tarafından yönlendirilerek dedektör elementi olan sodyum kristali üzerine düşürülmekte-

dir. Kolimatörün bir görevi de çevreden gelen ve görüntü alanına girmesi istenmeyen fotonların durdurulmasını sağlamaktır. Kristal, üzerine düşen gama ışınlarını durdurarak enerjileri ile orantılı sintilasyon ışınlarına dönüştürülmesini sağlamaktadır. Bu ışınlar bilgisayar aracılığıyla işlenerek görüntü oluşturmaktadır.[16,17]

Genel olarak gama kamera uygulamalarında teknesyum-99m (Tc-99m), indiyum-111 (In-111), iyot-123 (I-123), I-131, talyum-201 (Tl-201) ve galyum-67 (Ga-67) gibi gama ışını yayan radyonüklidler kullanılmaktadır. Bu radyonüklidlerden yayılan gama ışınları, gama kameralar aracılığıyla saptanmakta ve böylelikle görüntü elde edilmektedir.[18]

POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ

PET, pozitron yayan radyonüklid veya radyofarmasötik uygulaması esas alınan ve emisyon tekniğine dayalı bir görüntüleme sistemidir. Tipik bir PET sistemi bir araya gelmiş halka şeklinde sintilasyon dedektörlerinden oluşmaktadır. Pozitronun doku ile etkileşimini takiben, 511 KeV enerjili zıt yönde ilerleyen iki annihilasyon fotonu oluşmakta, bu iki fotonun dedeksiyonu ile vücut içindeki dağılımları ölçülmekte, görüntüye çevrilmektedir.

PET'in diğer görüntüleme sistemlerine göre avantajları bulunmaktadır.

Hastalıkların oluşum sürecinde fizyolojik ve metabolik değişiklikler, yapısal değişikliklerden önce ortaya çıkmaktadır. PET çalışmaları fizyolojik ve metabolik değişiklikleri göstermektedir. Bu nedenle PET ile diğer görüntüleme yöntemlerine göre, erken tanı dolayısıyla etkin tedavi ve uzun sağkalım elde edilmektedir. PET ile moleküler düzeyde görüntü elde edilmektedir, görüntülerinin duyarlılığı diğer görüntüleme tekniklerinden daha yüksektir. Kısa yarı ömürlü radyonüklidler kullanılmaktadır. Karbon, oksijen ve azot gibi doğal olarak vücutta bulunan atomların radyoaktif olanları ile yer değiştirebilme imkânı olması da biyouyumluluk açısından üstünlüğüdür.

PET görüntülemede uygulanan radyofarmasötiğin istenilen bölgede daha fazla, diğer organlarda daha az bulunması beklenmektedir. Eğer bu şekilde bir tutulum sağlanamazsa, hedef bölge ile diğer bölgelerden elde edilen görüntüler arasındaki farkı görmek zorlaşmaktadır. Bununla birlikte radyofarmasötiğin yoğun olarak tutulduğu bölgelerin de çoğu kez anatomik ayrımı yapılamamaktadır. Bu aşamada, PET görüntülerinin yorumlanmasında PET ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üst üste getirilerek daha kaliteli görüntülerin elde edilmesi sağlanmaktadır. Bu sistemlere hibrid görüntüleme sistemleri de denmektedir.[19,20]

PET görüntüleme yöntemi, günümüzde ölüm nedenlerinin ilk sıralarında yer alan kanserlerin tanı, evreleme ve izleminde önemli rol oynamaktadır. Kanser hücreleri, tüm hızlı çoğalan hücrelerde olduğu gibi glukozu enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. PET görüntüleme sırasında, bu özellikten yola çıkılarak radyoaktif glukozdan (^{18}F-FDG) yararlanılmaktadır. Uygulanan maddeyi hızla alan kanser hücrelerini içeren kitlenin yeri, boyutu ve kanser hücrelerinin vücutta dağılımı saptanabilmektedir. Baştan ayağa tüm vücut görüntüsü alındığından, tedaviye başlanmadan önce hastalığın vücutta yaygınlığının değerlendirilmesi ve uygun tedavi yönteminin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Bazı hastalarda kanser odağı diğer yöntemlerle saptanamamaktadır; PET, bu hastalarda kanser odağının ve bulunduğu yerin saptanmasında faydalıdır.[21]

TEK FOTON EMİSYON TOMOGRAFİSİ

Çeşitli düzlemlerden alınmış verilerin tomografik olarak kolimatörlü sintilasyon detektörleriyle çözümlenmesi esasına dayanmakta, bu işlem gerçekleşirken bilgisayardan yararlanılmaktadır. Rutin klinik SPECT görüntüleme sistemlerinin çoğunda, 180° veya değişken açılı gama kameralar bulunmaktadır. Hastaya radyofarmasötik uygulanmakta, radyofarmasötikten hastanın etrafında birçok açıdan edinilen standart düzlemsel görüntüler; bir dilimin bir görüntüsünü elde etmek için matematiksel olarak işlenmekte, daha sonra tomografik çözümleme denilen işlem ile bilgisayarda üç boyutlu hâle getirilmektedir.

SPECT sistemlerinin avantajları bulunmaktadır: SPECT görüntüleme çalışmalarındaki en önemli varsayımlardan biri, tarama süresi boyunca

vücuttaki radyoaktivitenin dağılımının sabit kalmasıdır. Gama kamera ile görüntüleme yapılırken iki boyutlu görüntüler elde edilmekte ve bazen bu görüntüler üst üste gelebilmektedir. SPECT sistemlerinde ise üst üste düşmeyi ortadan kaldıran, belirli bir dilimin görüntüsünü düzlemsel olarak alan teknoloji (hasta etrafında dönebilen kamera ve bilgisayar sistemi) ilave edilmiştir. Böylece üst üste gelen yapıları ayırma ve çok küçük boyuttaki lezyonların SPECT ile belirlenmesi mümkün olmuştur.[22] SPECT görüntülemede, görüntü kalitesi gama kameralara göre artmış durumdadır. Taramaların görsel yorumunda bu artmış görüntü kalitesinden yararlanılmaktadır. Statik görüntülemede, farklı açılardan çoklu görüntü alınması gerekmektedir. SPECT görüntüleme ile buna gereksinim duyulmamaktadır. Ayrıca, gama ışını saçılması sorunları, statik görüntülemeye göre ortadan kalkmış durumdadır.[23,24]

SPECT tüm vücut görüntülemede, radyofarmasötik uygulandıktan sonra radyofarmasötikten yayılan yüksek enerjili fotonlar geniş bir alana yayıldığından, belli bölgenin görüntülenmesine göre zayıflama etkileri daha fazladır. Ek olarak, bu zayıflama etkisi her hasta için aynı değildir. Bu nedenle, standart zayıflama varsayımına dayanan düzeltme yöntemleri SPECT çalışmaları için geçerli olmayabilmektedir.

SPECT çalışmalarında kamera yörüngesinin yarıçapı (vücut-kolimatör mesafesi) arttıkça çözünürlük bozulmaktadır. Beyin görüntülemede SPECT kullanıldığında, tüm vücut SPECT görüntülemeden daha iyi çözünürlük görüntüleri elde edilmektedir.

Gama kameralarda dairesel yönde hareket eden tek başlı sistemler bulunmaktadır. SPECT teknolojisindeki gelişmeler; çok başlı gama kameraların kullanılmasını, dairesel olmayan yörüngeleri ve tek tip olmayan zayıflama düzeltme yöntemlerinin uygulanmasını sağlamıştır. Sonuç olarak, dairesel olmayan vücut şekillendirme yörüngeleriyle, dairesel yörüngelere göre daha iyi çözünürlük görüntüleri elde edilmiştir.

SPECT görüntülemesinde kamera, bilgisayar, sinyal sorunları veya teknik sorunlara dayanan anormalliklerin olabileceğinin farkında olunması gerekmektedir. Düzlemsel görüntüleme ile karşılaştırıldığında; genel olarak SPECT, daha düşük çözünürlükte görüntülerin elde edilmesine de neden olabilmektedir. Görüntü kalitesini artırmak için, SPECT sistemlere paralel delikli kolimatörler eklenmiştir. Kolimatörler 5.000 fotondan sadece birinin yüzeyine çarpıp, dedektöre aktarılmasına izin vermekte ve bu nedenle sayım hassasiyetini sınırlayabilmektedir. Ayrıca, vücut ve kolimatör arasındaki mesafe SPECT'de daha fazladır. Birçok yansıtma görüntüsü elde edildiğinden, sayımlar/çerçeve oranı SPECT ile daha azdır. Bununla birlikte, SPECT görüntüleri ile üst üste gelen dokulardaki çakışma ortadan kaldırıldığından, daha iyi kontrast ve daha düşük yapısal gürültü sağlanmaktadır.[25,26]

RADYOFARMASÖTİKLER

Nükleer tıpta radyofarmasötiklerin %95'i teşhis, ancak %5'i tedavi amacıyla kullanılmaktadır.[26] Radyofarmasötikler radyonüklid ve farmasötik olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. Radyofarmasötiğin ne kadar etkili olabileceği bu iki kısma bağlıdır. Radyofarmasötik geliştirme çalışmalarında, önce belli bir organda lokalize olan veya o organın fizyolojik fonksiyonunda yer alan bir farmasötik seçilmektedir. Daha sonra o farmasötik uygun bir radyonüklidle kimyasal olarak bağlanır ki bu işleme "radyoişaretleme" denilmektedir. Radyofarmasötikleri diğer ilaçlardan ayıran farkı herhangi bir farmakolojik etkilerinin olmamasıdır. Çünkü hazırlanmaları sırasında eser miktarda farmasötik kısım kullanılmaktadır. Böyle bir durumda doz-yanıt ilişkisi gözlenmemektedir. Radyofarmasötikler Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından ilaç olarak sınıflandırılmaktadır ve insanlara uygulandıklarından diğer ilaçlarda yapılan tüm kalite kontroller (pirojenite, sterilite, toksisite gibi) radyofarmasötikler için de geçerlidir.[27,28] Bunlara ilaveten, radyoaktiviteye bağlı kalite kontrol testlerinin de (radyonüklidik saflık, radyokimyasal saflık, radyoişaretleme verimi, biyodağılım gibi) yapılması gerekmektedir.[29,30]

Günümüzde, her yıl birçok hastanede radyofarmasötik kullanılan 10 milyonlarca nükleer tıp iş-

lemi yapılmaktadır. Nükleer tıpta radyofarmasötikler vücuda uygulanarak; incelenecek doku veya organa ait anatomik, metabolik ve fizyolojik görüntüler elde edilmekte, sonuçlar hekimler tarafından değerlendirilmektedir. Kullanılan en yaygın radyonüklid ^{99m}Tc'dir. Teşhiste kullanılacak ideal radyoizotop saf gama ışını saçmalı, enerjisi 100-250 KeV arasında, kolay elde edilebilir, makul fiyatlı, efektif yarı ömrü kullanıma uygun, hedef/hedef olmayan oranı yüksek, steril, apirojen, izotonik ve izohidrik olmalıdır. Bütün bu özellikler göz önünde bulundurulduğunda ^{99m}Tc, fiziksel özellikleri bakımından nükleer tıpta teşhis amacıyla kullanılan radyoizotopların en idealidir. ^{99m}Tc'nin fiziksel yarılanma ömrü 6 saattir. ^{99m}Tc, sadece enerjisi 140 KeV olan gama radyasyonu yaymaktadır.[29] ^{99m}Tc dışında flor-18 (^{18}F), karbon-11 (^{11}C), azot-13 (^{13}N), oksijen-15 (^{15}O), galyum-68 (^{68}Ga) radyonüklidleri de radyofarmasötik hazırlanmasında ve bazı tümör ve inflamatuarlı hastalıkların belirlenmesinde kullanılmaktadır.[19,20] Birçok radyofarmasötik, vücuttaki metabolik işlemlerle ilgili bilgi sağlanmasında veya metabolik faaliyetlerde bulunan bir molekülün izlenmesinde kullanılmaktadır. Bunun en iyi örneği ^{18}F-2-floro-2-deoksi-glukoz (^{18}F-FDG)'dur. ^{18}F-FDG; onkoloji, nöroloji ve kardiyolojide yaygın olarak kullanılan glukoz alımı ve metabolizmasında rol oynayan bir belirteçtir.

Nükleer tıpta radyofarmasötiklerin çoğu tanı amaçlı kullanılsa da terapötik amaçla hazırlanan radyofarmasötikler de bulunmaktadır. Terapötik radyofarmasötikler, hastalıklı bölgelere terapötik dozda iyonlaştırıcı radyasyon vermek üzere tasarlanan ilaçlardır. Bazı terapötik radyofarmasötiklerin hazırlanması sırasında antikorlar, antijenler, proteinler, peptitler ve nükleik asitler gibi biyolojik moleküller farmasötik kısmı oluşturmaktadır. Biyolojik moleküller ile hazırlanan radyofarmasötikler diğer radyofarmasötiklere göre daha spesifiktirler ve hazırlanmaları sırasında daha fazla hassasiyet gösterilmelidir. Özellikle radyoimmün tedavide kullanılan radyofarmasötikler, tümör antijenine karşı geliştirilmiş antikorlardan ve ^{67}Cu, ^{188}Re, ^{211}At, ^{90}Y gibi radyonüklidlerden oluşmuştur.[31]

POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ RADYOFARMASÖTİKLERİ

PET radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında ve geliştirilmesinde siklotrondan elde edilen radyonüklidler kullanıldığı gibi, jeneratörden elde edilen radyonüklidler de kullanılmaktadır.[26] Siklorondan ve jeneratörden elde edilen radyonüklidler Tablo 1'de görülmektedir.

PET radyonüklidlerinden ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O vücuttaki bazı moleküllerle yapısal ve biyokimyasal olarak benzeşmektedir. Bahsi geçen radyonüklidler veya bu radyonüklidleri içeren radyofarmasötikler uygulandığı zaman moleküler, biyolojik, fonksiyonel ve biyokimyasal düzeyde inceleme yapılabilmektedir.[33]

PET radyonüklidlerinin yarılanma ömürlerinin kısa olması nedeni ile üretim yerinden uzak merkezlere taşınmaları her zaman gerçekleştirilemeyebilmekte ya da taşınsalar bile uygulamada sıkıntılara neden olabilmektedir. PET görüntülemede kullanılan radyonüklidler (+) yüklü beta ışını yani pozitron yaymaktadırlar. En yaygın PET radyonüklidleri ^{18}F, ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O ve ^{68}Ga'dır. Bu radyonüklidlerden sadece ^{18}F yarılanma ömrü 110 dk olduğu için üretim yerinden alınıp uygulama merkezine ulaştırılabilmektedir. ^{18}F'nin PET radyonüklidleri arasındaki bu üstünlüğü, daha çok tercih

TABLO 1: Siklotron ve jeneratörden üretilen radyonüklidler.[32]

Radyonüklid	Yarı ömür (dakika)	Pozitron enerjisi (MeV)	Üretim şekli
^{11}C	20,5	0,96	Siklotron
^{13}N	10,0	0,12	Siklotron
^{15}O	2,0	0,173	Siklotron
^{18}F	110	0,634	Siklotron
^{82}Rb	1,2	0,336	Jeneratör
^{68}Ga	68	0,19	Jeneratör

edilmesi nedeni ile ticari yönden de üstünlüğünü sağlamaktadır. Diğerlerinin yarılanma ömürleri 2-20 dk olduğundan, elde edildikleri siklotronun da uygulama yerinde olmasını gerektirmektedir.[33,34]

Tümör dokusunun görüntülenmesinde kullanılan ^{18}F-FDG, aynı zamanda kanser evrelemesinde ve tedaviye yanıtların değerlendirilmesinde geniş kullanıma sahiptir. FDG bir glukoz analoğudur. Dokuda FDG birikimi glukoz kullanımı ile orantılıdır. Pek çok malignitede, membranda glukoz taşıyan proteinler [glucose transporter-1 (GLUT-1)]'in üretimi ve hekzokinaz aktivitesi artmaktadır. Buna bağlı olarak da glukoz kullanımı artmaktadır. ^{18}F-FDG'nin en önemli dezavantajı, tutulumunun GLUT-1 ile gerçekleşmesi ve GLUT-1'in hipoksik durum, damar yoğunluğunun çok olması gibi durumlardan etkilenmesidir.[35]

^{68}Ga, son yıllarda rutine giren jeneratörden elde edilen bir PET görüntüleme ajanıdır. ^{68}Ga radyoizotopunun yarı ömrü 68 dk'dır. Germanyum-68/galyum-68 jeneratöründen temin edilmektedir. Klinik pratikte ^{68}Ga işaretli üç farklı somatostatin analoğu rutin olarak kullanılmaktadır. ^{68}Ga ile peptitlerin stabil kompleks oluşturmasını sağlayan şelatör ajan DOTA'dır. Buna göre pratikte sıklıkla kullanılan ^{68}Ga işaretli somatostatin analogları; DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotid (DOTA-TOC), DOTA-1-NaI(3)-octreotid (DOTA-NOC) ve DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotate (DOTA-TATE) olarak adlandırılmaktadır. Hazırlanan bu radyofarmasötikler nöroendokrin tümörlerin saptanmasında kullanılmaktadır.[36]

PET yöntemi ile prostat kanseri görüntülemede, prostat kanser hücrelerinin glukozu az kullanmasından dolayı ^{18}F-FDG uygulaması prostat kanserini değerlendirmede başarılı bulunmamaktadır. Bu yüzden prostat kanseri hücreleri üzerinde bulunan prostat spesifik membran antijenini (PSMA) yakalayan antikor, ^{68}Ga ile radyoişaretlenerek yeni bir radyofarmasötik geliştirilmiştir. Bu radyofarmasötiğin hazırlanması sırasında antikor PSMA'ya bağlanmaktadır, antikora bağlı ^{68}Ga ile prostat kanser hücrelerinin PET ile daha iyi görüntülenmesi sağlanmıştır.[37]

TEK FOTON EMİSYON TOMOGRAFİ RADYOFARMASÖTİKLERİ

SPECT görüntülemede, tek foton yayılımı yapan ^{133}Xe, ^{111}In, ^{123}I ve ^{99m}Tc radyonüklidler veya bu radyonüklidlerle işaretlenmiş radyofarmasötikler kullanılmaktadır.[38] SPECT radyonüklidleri ile işaretlenmiş peptitler, antibiyotikler, antigranülosit antikorlar, sitokinler;

- Enfeksiyon/inflamasyon odaklarının belirlenmesinde,

- Miyokard perfüzyon sintigrafisinde,

- Nöroendokrin tümörler başta olmak üzere, birçok tümörlü dokuların görüntülenmesinde kullanılmaktadır.[39]

Enfeksiyon/inflamasyon tanısında tek foton yayılımı yapan radyonüklidlerle işaretli lökositler altın standart olarak kabul edilmektedir. SPECT görüntülemede bu radyofarmasötikler sıklıkla kullanılmaktadır. Örneğin, ^{111}In-8-hidroksikinolin ve ^{99m}Tc- hekza metil propil amin oksim ile in vitro olarak lökositler ve nötrofiller işaretlenmektedir. İşaretli lökositler, bakteriyel enfeksiyonların ve nedeni bilinmeyen enfeksiyonların tanısında kullanılmaktadır. İşaretli nötrofiller ise nötrofil ağırlıklı enfeksiyonların tanısında kullanılmaktadır.[40]

SPECT görüntülemede kullanılan bir başka radyonüklid ^{67}Ga sitrattır. ^{67}Ga sitrat, özellikle enfeksiyon/inflamasyon odaklarının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

^{67}Ga-sitrat işaretli poliklonal insan immünglobulinler hazırlanıp hastalara uygulandığında, inflamatuar odaklarında radyofarmasötiğin lokalize olduğu gözlenmiştir.[41-43]

Octreoscan™ FDA tarafından onaylanmış, somatostatin analoğu içeren nöroendokrin tümörlerinin SPECT ile görüntülenmesinde kullanılan kit halinde bir radyofarmasötiktir. İçeriğinde pentetreotide [N-(dietilene triamine-N,N,N',N"-tetra asetik asit-N"-asetil)-D-fenilalanil-L-hemisistil-L-fenilalanil-D-triptofil-L-lisil-L-tireonil-L-hemisistil-L-tireoninol siklik (2→7) disülfid], ve ^{111}In içermektedir.[44]

Türkiye İlaç Endüstrisi'nde SPECT ve PET uygulamalarında kullanılan radyofarmasötikler Tablo 2 ve 3'te görülmektedir.

TABLO 2: Türkiye İlaç Endüstrisi'nde kullanılan bazı PET radyofarmasötikleri.[45,46]

Radyofarmasötik	Kullanım alanı
Sodyum florür (^{18}F) enjeksiyonluk çözelti	Tanı amacıyla prostat, meme ve akciğer kanserlerinin kemiklerdeki metastazlarının teşhisinde ve lokalizasyonunda kullanılan bir radyofarmasötiktir
2-[^{18}F)-floro-2-deoksi-D-glukoz (^{18}F) FDG] enjeksiyonluk çözelti	Kanser tanısında, benign/malign ayrımında, kanser evrelemesinde, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve yeniden evrelemede kardiyolojide; kalbin fonksiyonel ve metabolik aktivitesinin belirlenmesinde kullanılır Nörolojide; demans, epilepsi, Alzheimer, demans ve Alzheimer ayrımı, epileptojenik odakların glukoz hipometabolizmasının gösterilmesi yoluyla belirlenmesinde kullanılır
(^{18}F) florotimidin çözeltisi	Yalnızca tanı amacıyla, malign hücrelerin mitotik aktivitesini belirlemek için kanser teşhisinde kullanılan bir radyofarmasötiktir. Pozitron emisyon tomografisi kullanılarak bu hücrelerin topografik teşhisi yapılabilir
^{68}Ga-PSMA	Prostat kanseri taraması ve izleminde kullanılmaktadır. Nükleer tıp ünitelerinde PET/BT cihazları ile kanser hücrelerinin varlığı, başka organlara yayılıp yayılmadığının saptanmasında kullanılır
^{68}Ga-DOTATATE	Nöroendokrin tümörlerin (pankreas, karaciğer) görüntülenmesinde kullanılır. Dotatate, nöroendokrin tümörlerinin yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanabilen bir peptiddir. Galyum-68 ile işaretlenmiş DOTA-TATE, PET/CT görüntülemesi sayesinde tümör hücrelerinin bulunduğu dokular %90 oranında saptanmaktadır

PET: Pozitron emisyon tomografi, PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, BT: Bilgisayarlı tomografi.

TABLO 3: Türkiye İlaç Endüstrisi'nde kullanılan bazı SPECT radyofarmasötikleri.[45,46]

Radyofarmasötik	Kullanım alanı
(^{99m}Tc) sodyum perteknetat (Na^{99m}TcO4) çözelti hâlinde radyonüklidtir. Pek çok kimyasal bileşik (farmasötik kısım) ile kompleks hâline getirilerek radyofarmasötikleri elde edilir	Onkoloji, kardiyoloji, nöroloji gibi farklı alanlarda pek çok hastalığın tanısında kullanılır
Sodyum iyodür (Na^{131}I) sert jelatin kapsül, terkibinde disodyum hidrojen fosfat, sodyum tiyosülfat ve sodyum karbonat-bikarbonat bulunur.	Tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılır
Sodyum iyodür (Na^{131}I) çözeltisi, terkibinde sodyum tiyosülfat ve sodyum karbonat-bikarbonat bulunur	Tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılır
Talyum klorür (^{201}TlCl) çözelti, %0,9 sodyum klorür çözeltisi bulunur	Tanı amacıyla kalp, kas ve tiroid bezi görüntülemede, kanser teşhisinde kullanılır
(^{131}I) İobenguane sülfat çözeltisi	Primer veya metastatik feokromositoma ve nöroblastomaların tanısı, evrelenmesi, tedavi sonrası izleme ve nükslerin erken saptanması, MIBG-I-131 ile tedavinin planlanması amacıyla kullanılır
(^{123}I) İobenguane çözeltisi	Böbrek ve tiroid bezlerinde bulunabilecek bazı tümörlerin teşhisi veya kalp çalışmasının kontrolü amacıyla kullanılan bir radyofarmasötiktir. Onkolojide nöral krest orijinli tümörlerin teşhisi ve evrelenmesi; kardiyolojide sempatik miyokardiyal inervasyon görüntülenmesi amacıyla kullanılır

SONUÇ

Ultrasonografi, radyografi, BT gibi anatomik görüntüleme teknikleri morfolojik değişikliklere dayandığı için hastalığın ilk aşamasındaki görüntüleme için yeterli değildir. Sintigrafik görüntüleme ise fizyolojik değişikliklerin saptanmasına dayanan bir görüntüleme tekniği olduğundan, kanser hüc-

resi oluşumunda erken evrede teşhise imkân vermektedir.[47,48] Sintigrafik görüntüleme çalışmalarında; uygun radyonüklid, farmasötik kısım ile bağlanarak, radyonüklidin yaydığı radyasyon uygulamayı takiben bir gama kamera ile görüntülenmektedir. Verilen radyoaktif bileşikten yayılan gama ışınlarını kaydeden kamera ile elde edilen sintigrafik görüntüler, vücudumuzdaki sistemlerin fonksiyonları ve anatomisi hakkında bilgi vermektedir. Bu tetkikler güvenli ve ağrısızdır. Bu nedenle tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla düşük dozda radyoaktif madde içeren ilaçlar çoğunlukla intravenöz yolla, daha az sıklıkla oral yoldan veya solunum yoluyla vücuda verilmektedir.[47,49,50] Nükleer onkolojik tanı; PET görüntüleme cihazı kullanılarak en çok ^{18}F veya SPECT görüntüleme cihazı kullanılarak en çok ^{99m}Tc radyonüklidi ile işaretli radyofarmasötikler ile yapılmaktadır. PET sistemleri daha yüksek çözünürlük ve daha kesin atenüasyon düzeltmesine sahip olmasına rağmen, PET görüntüleme oldukça pahalı bir yöntemdir ve radyonüklidi ülkemizde her bölüm tarafından kolaylıkla temin edilememektedir. Buna karşın, SPECT görüntüleme cihazları oldukça yaygın bir kullanım alanına sahiptir. ^{99m}Tc radyonüklidi nükleer tıp bölümlerindeki jeneratörlerden günlük olarak yapılan sağımlar ile elde edilmektedir. Bu nedenle SPECT görüntüleme PET görüntülemeye kıyasla oldukça ekonomik ve ulaşılabilir bir yöntemdir. Klinik olarak, SPECT ve PET, in vivo olarak fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyon ve patolojilerin noninvaziv moleküler görüntülemesine olanak sağlamaktadır. Bu görüntüleme çalışmaları hastaya ağrı vermemektedir ve uygulama kolaylığı sağlamaktadır. Ayrıca, hastalıklı dokuların veya herhangi bir fizyolojik anormalliklerde erken tanı olanağı sağlamaktadır ve yüksek çözünürlüğe sahiptir. Sintigrafik görüntüleme yöntemlerinin kullanımı dünya çapında dramatik bir şekilde artmaktadır. Bu görüntüleme yöntemlerinin avantajlarını daha fazla uygulayabilmek için klinik olarak onay almış daha çok radyofarmasötik gerekmektedir. Günümüzde hâlen daha fazla radyofarmasötiğin kullanılabilirliğini artırmak için yeni ve daha iyi radyokimyasal hazırlama yöntemleri geliştirilmekte ve bununla ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Bu bilgilere ek olarak, radyofarmasötiklerin ülkemizdeki kalite denetimleri ve ruhsatlandırma prosedürleri T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yapılmaktadır. Radyonüklid jeneratörler, radyonüklid prekürsörler, radyofarmasötikler ve endüstriyel olarak hazırlanmış radyofarmasötikler bakanlık tarafından hazırlanan "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği" kapsamında incelenip, değerlendirilmektedir. Bu yönetmelikte yer alan maddelere göre, radyofarmasötik tıbbi ürünleri kullanmaya yetkili bir sağlık kuruluşunda, bu kuruluş veya yetkili kişi tarafından kullanımları sırasında üretim talimatlarına göre özellikle ruhsatlı radyonüklid jeneratörler, kitler veya radyonüklid prekürsörlerden hazırlanan radyofarmasötikler için ruhsat aranmamaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Fahey FH, Goodking A, Treves ST, Grant FD. Nuclear medicine and radiation protection. J Radiol Nurs 2016;35(1):5-11.
2. Treves ST, Fahey FH. Dose optimization in pediatric nuclear medicine. Pediatric Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 4th ed. New York: Springer; 2014. p.683-94.
3. Başağaoğlu I. [History of Cerrahpasa nuclear medicine branch]. Turkish J Nucl Med 1994;3(4):141-4.
4. Cutler CS, Lewis JS, Anderson CJ. Utilization of metabolic, transport and receptor-mediated processes to deliver agents for cancer diagnosis. Adv Drug Deliv Rev 1999;37(1-3):189-211.
5. Bozkurt MF, Çermik TF, Sarı O, Çapa Kaya G, Sayit Bilgin E, Güngör F, et al. [Turning points in nuclear medicine historical journey in Turkey]. 27. Ulusal Nükleer Nuclear Medicine Seminars 2015;1(Suppl).
6. Akın A. [Ankara University Faculty of Medicine Nuclear Medicine Department of history]. Turkish J Nucl Med 1995;4(1):31-5.
7. Schommer JC, Brown LM, Sogol EM. Career pathway evaluation program. Pharmacist Profile Survey 2007;3(1):12-4.
8. Naki Sivri N, Özer Y. Radyonüklidik tedavi. Ecza Akademi Yayınları 2011;2(1):13-21.
9. Lind P, Gallowitsch HJ. Nuclear medicine and oncology. Wien Med Wochenschr 2012; 162(19-20):405-6.
10. Higuchi T, Wester HJ, Schwaiger M. Imaging of angiogenesis in cardiology. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34 Suppl 1: S9-19.
11. Henriksen G, Yousefi BH, Drzezga A, Wester HJ. Development and evaluation of compounds for imaging of beta-amyloid plaque by means of positron emission tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35 Suppl 1:75-81.
12. Wagner HN. Nuclear medicine: what it is and what it does. In: Wagner HN Jr, Szabo Z, Buchanan JW, eds. Principles of Nuclear Medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p.59-78.
13. Vallabhajosula S. Molecular imaging radiopharmaceuticals for PET and SPECT. Radiopharmaceuticals. 4. baskı. New York: Springer; 2009. p.133-49.
14. Beenen E, De Rou Van Zuidewijn DB. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. Surg Oncol 2005;14(4):151-4.
15. Turkmen C. [Basic principles in nuclear medicine imaging methods]. Adalet I, Mudun A, Ünal SN, Turkmen C, editörler. Nükleer Tıp. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları; 2012. p.1-12.
16. Sharp PF, Goatman KA. Cardiology. In: Fishman MC, Hoffman AR, Klausner RD, Thaler MS, eds. Medicine. 3rd ed. London: Springer; 2004. p.1-20.
17. Digenisa GA, Sandefera EP, Pagea RC, Dollb WJ. Gamma scintigraphy: an evolving technology in pharmaceutical formulation nuclear medicine imaging. Pharm Sci Technol Today 1998;1(3):100-8.
18. Khalil MM. Basic Positron Emission Tomography (PET): Basic Principles. Science of Nuclear Medicine. Khalil MM, ed. 8. baskı. Berlin: Springer Verlag; 2008. p.179-217.
19. International Atomic Energy Agency Human Health Series. Quality assurance for PET and PET/CT systems. In: El Fakhri G, Fulton R, Gray JE, Marengo M, Zimmerman B, Dondi M, et al; eds. Facts about the IAEA. 1st ed. Vienna: Division of Public Information, International Atomic Energy Agency; 2009. p.27-39.
20. Demir M. [The physics of positron emission tomograhy]. Toraks Derg 2015;146-53.
21. Westerterp M, Pruim J, Oyen W, Hoekstra O, Paans A, Visser E, et al. Quantifcation of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34(3):392-404.
22. Vandenberghe S, D'Asseler Y, Van de Walle R, Kauppinen T, Koole M, Bouwens L, et al. Iterative reconstruction algorithms in nuclear medicine. Comput Med Imaging Graph 2001;25(2):105-11.
23. Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, Kim EE, Flotats A, Israel O, et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37(10):1959-85.
24. Chowdhury FU, Scarsbrook AF. The role of hybrid SPECT-CT in oncology: current and emerging clinical applications. Clin Radiol 2008;63(3):241-51.
25. Lyra M, Ploussi A. Filtering in SPECT image reconstruction. Int J Biomed Imaging 2011;1-14.
26. Smith NB, Webb A. Nuclear medicine: planar scintigraphy, SPECT and PET/CT. Introduction to Medical Imaging: Physics, Engineering and Clinical Applications. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press the Edinburgh Building; 2011. p.89-139.
27. Saha GB. Production of radionuclides. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 6th ed. New York: Springer; 2010. p.49-66.
28. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Compounding and Repackaging of Radiopharmaceuticals by State-Licensed Nuclear Pharmacies and Federal Facilities. Rockville, MD 20852; 2016. p.10.
29. UK Radiopharmacy Group. Quality assurance of radiopharmaceuticals. Report of a joint working party: the UK Radiopharmacy Group and the NHS Pharmaceutical Quality Control Committee. Nucl Med Commun 2001;22(8): 909-16.
30. Aşıkoğlu M. [Radiopharmaceuticals]. Gürsoy AZ, editör. Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri. Kontrollü Salım Sistemleri Derneği. 1. baskı. İstanbul: Piksel Bilişim Matbaacılık; 2004. p.355-65.
31. Gijs M, Aerts A, Impens N, Baatout S, Luxen A. Aptamers as radiopharmaceuticals for nuclear imaging and therapy. Nucl Med Biol 2016;43(4):253-71.
32. Jacobson MS, Steichen RA, Peller PJ. PET radiochemistry and radiopharmacy. In: Peller P, Subramaniam R, Guermazi A, eds. PET-CT and PET-MRI in Oncology: A Practical Guide. Medical Radiology. Diagnostic Imaging. 1st ed. Berlin: Springer Verlag Heidelberg; 2012. p.19-25.
33. Saha GB, Macintyre WJ, Go RT. Cyclotrons and positron emisson tomography radiopharmaceuticals for clinical imaging. Semin Nucl Med 1992;22(3):150-61.
34. Rob TL, Ametamey SM. PET chemistry: an introduction. In: Khalil MM, ed. Basic Sciences of Nuclear Medicine. 1. baskı. Berlin: Springer; 2007. p.65-91.
35. Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Afinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotacers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. Eur J Nucl Med 2000;27(3):273-82.
36. Özkan E, Soydal Ç. Teranostics in neuroendocrine tumors. Nucl Med Semin 2015;1:103-8.
37. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41(1):11-20.
38. International Atomic Energy Agnency (IAEA). Clinical Applications of SPECT/CT: New Hybrid Nuclear Medicine Imaging System. IAEA-TECDOC-1597. Vienna: IAEA; 2008.
39. Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. Semin Nucl Med 2003;33(3):205-18.

40. Palestro CJ, Brown ML, Forstrom LA, JMcAfee JG, Royal HD, Schauwecker DS, et al. Society of nuclear medicine procedure guideline for 111In-leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation. Soc Nucl Med 2005;3(1):1-6.
41. Kapucu LÖ, Akdemir ÜÖ. [Basic principles in radionuclide imaging: SPECT imaging]. Turkiye Klinikleri J Psychiatry 2003;4(1): 6-12.
42. Ballinger JR. Pitfalls and limitations of SPECT, PET, and therapeutic radiopharmaceuticals. Semin Nucl Med 2015;45(5):470-8.
43. Yeh R, Miloushev VZ, Ichise M. Positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT) imaging. Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging. 2nd ed. Academic Press; 2016. p.359-70.
44. Kumar M, Broline S, Amerinia R, Thamake S, Ranganathan D, Tworowska I, et al. Comparison of sensitivity of 68Ga-DOTATATE PET/CT and 111In-octreotide SPECT in somatostatin positive neuroendocrine tumors. J Nucl Med 2014;55(1):559.
45. Council of Europe. Radiopharmaceutical preparations. Volume 2. European Pharmacopoeia. Strassburg. EDQM. 9th ed. 2014. p.759-1110.
46. Ozer AY. Radiopharmacy Experience in Turkey. World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Science; 2006. p.11-3.
47. Elgazzar HA. Inflammation. The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine. 3rd ed. Berlin: Springer; 2006. p.34-48.
48. Diniz SOF, Siqueira CF, Nelson DL, Martin CJ, Cardoso VN. Technetium-99m ceftizoxime kit preparation. Braz Arch Biol Technol 2005;48(2):89-96.
49. Özen E, Kargı A. [Acute and chronic inflammation]. Temel Patoloji. Çevikbas U, editör. 3. baskı. İstanbul: Nobel; 1992. p.25-41.
50. Palestro JC, Love C, Tomas MB. Infection and inflammation. In: Treves ST, ed. Pediatric Nuclear Medicine/PET. 3rd ed. New York: Springer; 2007. p.19-445.