



Nükleer Tıpta Kullanılan Radyoizotoplar ve Biyomedikal Uygulamaları

Radioisotopes and Biomedical Applications in Nuclear Medicine

● Serap Teksöz, ● F. Zümrüt Biber Müftüler

Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, İzmir, Türkiye

Öz

Nükleer görüntüleme, vücudun fizyolojisini ve metabolizmasını incelemek için radyofarmasötikleri veya radyoizleyicileri kullanan tanı amaçlı bir tıbbi görüntüleme yöntemidir. Bu tanı yönteminde hastalara radyofarmasötik olarak bilinen, bileşiminde radyonüklid içeren ilaçların uygulanması sonucu vücuttan yayılan radyasyonun oluşturduğu görüntüler kullanılmaktadır. Nükleer tıp çalışmalarında kullanılan en yaygın görüntüleme türlerinden biri pozitron emisyon tomografisi (PET) diğeri ise tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisidir (SPECT). Oluşan görüntü ile sadece fonksiyonel anormalliklerin saptanması veya tümörlerin erken görüntülenmesi gibi tanı amaçları için değil, aynı zamanda tedavi planlaması ve takibi için de yararlı bilgiler elde edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Radyofarmasötik, SPECT, PET

Abstract

Nuclear imaging is a diagnostic medical imaging method that uses radiopharmaceuticals or radiotracers to examine the physiology and metabolism of the body. This imaging modality is the result of radiation emitted from the body as a result of the application of radiopharmaceuticals, which are radionuclide-containing drugs, to patients. One of the most common imaging modalities in nuclear medicine studies is positron emission tomography (PET) and the other is single-photon emission computed tomography (SPECT). The produced imaging is used not only for diagnostic purposes such as detection of functional abnormalities or early imaging of tumors but also provides useful information for treatment planning and follow-up.

Keywords: Radiopharmaceutical, SPECT, PET

Giriş

Nükleer tıpta kullanılan radyonüklidlerin tümü sentetik olup, reaktörde fisyon yolu ile üretilen radyonüklidler, reaktörde termal nötronlarla üretilen radyonüklidler, jeneratörden üretilen radyonüklidler ve siklotronda üretilen radyonüklidler olmak üzere farklı üretim yöntemleri bulunmaktadır (1). Tablo 1’de nükleer tıpta kullanılan bazı radyonüklidler yer almaktadır.

Bileşiminde radyonüklid içeren, tanı ve tedavi amacı için kullanılabilen ve uygulandığı zaman hastada hiçbir fizyolojik değişiklik oluşturmayan radyoaktif ilaçlar radyofarmasötik olarak tanımlanmaktadır. Radyofarmasötiklerin tasarımında radyonüklidin türü, nükleer karakteristiği, yarı ömrü, üretim yöntemleri

önemli rol oynamaktadır (2). Nükleer tıpta kullanılan moleküler görüntüleme teknolojisi optik görüntüleme ve sintigrafi gibi spesifik görüntüleme yöntemlerini içermektedir. Sintigrafinin başlıca cihazları pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografisidir (SPECT). Bu görüntüleme yöntemleri hastalara radyofarmasötiklerin uygulanması sonucu vücutta yayılan radyasyonun oluşturduğu görüntüleri kullanılmaktadır. Elde edilen bu görüntü ile sadece fonksiyonel anormalliklerin saptanması veya tümörlerin erken görüntülenmesi gibi tanı amaçları için değil, aynı zamanda tedavi planlaması ve takibi için de yararlı bilgiler elde edilmektedir. Nükleer görüntüleme, vücudun fizyolojisini ve metabolizmasını

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Serap Teksöz, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, İzmir, Türkiye

E-posta: steksoz@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6780-5159

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Tablo 1. Moleküler görüntüleme radyonüklidleri (3)

Radyoizotop	Atom numarası	Yarı ömür	Bozunma türü (%)	γ ışını enerjisi (keV)	Üretim yöntemi
C-11	6	20,4 dk	$\beta^+(100)$	511	Siklotron
N-13	7	9,96 dk	$\beta^+(100)$	511	Siklotron
O-15	8	2,03 dk	$\beta^+(100)$	511	Siklotron
F-18	9	109,8 dk	$\beta^+(97)$	511	Siklotron
Cu-62	29	9,76 dk	$\beta^+(97)$, EC(3)	511	Siklotron
Cu-64	29	12,8 sa	β^+ veya β^+ , EC	511	Siklotron
Ga-67	31	3,3 g	EC (100)	93;184;300	Siklotron
Ga-68	31	68 dk	$\beta^+(89)$, EC (11)	511	Jeneratör
Rb-82	37	75 sn	$\beta^+(95)$, EC (5)	511	Jeneratör
Zr-89	40	78,4 sa	$\beta^+(23)$	900	Siklotron
Tc-94m	43	52 dk	$\beta^+(72)$, EC (3)	511	Siklotron
Tc-99m	43	6,05 sa	IT (100)	140	Jeneratör
In-111	49	2,8 g	EC (100)	171;245	Siklotron
I-123	53	13,2 sa	EC (100)	159	Siklotron
I-124	53	4,2 g	$\beta^+(23)$, EC (77)	511	Siklotron
I-125	53	60 g	EC (100)	35	Reaktör

dk: Dakika, sa: Saat, g: Gün, EC: Elektron yakalanması

incelemek için radyonüklitleri kullanan tanı amaçlı bir tıbbi görüntüleme yöntemidir (2,3). Bir radyofarmasötik seçmek veya spesifik bir biyolojik hedef veya hastalık için yeni bir radyofarmasötik geliştirmek için birkaç faktör göz önünde bulundurulmalıdır. İlk olarak, radyonüklid seçimi, her bir biyolojik veya hastalık sürecinin ve her bir radyonüklidin yarı ömrünün farklı olması nedeniyle çok önemlidir. Tablo 1’de listelenen radyonüklidlerin tamamı tanılma amaçları için kullanılan pozitron veya gama fotonu yayan radyonüklidlerdir. Her bir radyonüklid, kendine özgü bozunma türüne, yarı ömre, kimyasal özelliklere ve bir üretim yöntemine sahiptir. Bir radyonüklidin bozunma türü ve yarı ömrü herhangi bir fizikokimyasal durumdan bağımsızdır yani karakteristiktir ve fizikokimyasal modifikasyon gibi başka herhangi bir yöntemle değiştirilemez. Bu nedenle, biyolojik süreç veya hastalık görüntülenmesi, karakterize edilmesi veya ölçülmesi için hangi radyonüklidin uygun olduğuna karar vermelidir. İkinci faktör, molekülün boyutu veya yükü, afinite, spesifik aktivite, lipofilit, stabilite ve radyoşaretli molekülün metabolizması dahil olmak üzere, her bir biyolojik veya hastalık hedefinin özgüllüğü ile ilgilidir. Ayrıca, hasta kullanımına yönelik radyofarmasötikler, steril, pirojeniz, güvenli ve spesifik endikasyonlar için etkili olmalıdır. Bu

nedenle, sentezden sonra her bir radyofarmasötik için fizikokimyasal, radyokimyasal veya biyolojik test içeren kalite kontrol prosedürleri gerçekleştirilmelidir (3).

Günümüzde her yıl yaklaşık 12 milyon yeni kanser olgusu tespit edilmekte ve 8 ölümden birinin kanser yüzünden olduğu bilinmektedir. Yeni kanser yaklaşımlarından biri; temel bilimlerle klinik uygulamalar arasında bir köprü olan kanser görüntüleme yöntemlerinin moleküler görüntüleme yöntemleri kullanılarak geliştirilmesidir. Moleküler görüntüleme; yeni reseptör hedefli terapilerin geliştirilmesinde, reseptör hedefleme, gen terapileri ve kanser kök hücre araştırmalarında önemli bir role sahiptir (4). Kan akışı veya perfüzyon, metabolizma ve spesifik reseptörler gibi bir dizi biyokimyasal süreci hedeflemek için moleküler görüntülemede çeşitli türlerde radyofarmasötikler bulunmaktadır (Tablo 2). Her bir radyofarmasötik, her biyokimyasal veya biyolojik sürecin spesifik hedefine odaklanır. Örneğin; F-18 florodeoksiglukoz (FDG), heksokinaz enzimi hedefleyebilir ve spesifik olarak glukoz metabolizmasını *in vivo* olarak değerlendirebilir. Radyofarmasötikleri kullanarak metabolizma görüntüleme, *in vivo* olarak dokuların veya hücrelerin hiperaktivitesinin önemli bir bilgisini sağlar (3).

Tablo 2. Moleküler görüntüleme için yaygın olarak kullanılan radyofarmasötikler (3)

Biyokimyasal proses	Spesifik bağlanma	Görüntüleme ajanı	Bağlanılan organ ya da doku
Kan akışı	Basit difüzyon	Tc-99m kırmızı kan hücreleri	GI kanama, ventrikül
		I N-13 amonyak	Ventrikül
Perfüzyon	Perfüzyon	Rb-82, (O-15) su	Miyokard, beyin
		Tc-99m-MIBI, Tl-201	Miyokard
		Tc-99m-HMPAO	Beyin
		Tc-99m-MAG3 Tc-99m-DTPA Tc-99m-DMSA	Böbrek
Metabolizma			
Glukoz	Heksokinaz	(F-18) FDG	Tümörler, beyin, miyokardiyum
Amino asitler	Protein sentezi	(C-11) Metinonin (F-18) FMT	Tümörler
DNA sentezi	Timidin kinaz	(C-11) Thymidine (F-18) FLT	Tümörler
Lipidler	Kolin kinaz	(C-11) Choline (F-18) Choline (C-11) Acetate	Tümörler
Anjiyogenez	α , β_3 integrin	Ga-68-NOTA-RGD (F-18) Galacto-RGD	Tümörler
Hipoksi	Asidik pH ve indirgeyici potansiyel	(F-18) FMISO (F-18) FAZA Cu-64-ATSM	Tümörde hipoksi
Apoptoz	Fosfatidilserin	Tc-99m-Annexin-V (I-124) Annexin-V	Akciğer tümörleri
Tümör reseptörleri	Estrojen reseptörü	(F-18) Fluoroestradiol	Endometriyal kanser
	Somatostatin reseptörü	Ga-68-DOTA-TOC In-111-Octreotide Tc-99m-TOC, Tc-99m-TATE	Nöroendokrin tümörler
Nöroreseptörler			
Dopamin metabolizması	Aromatik amino asit dekarboksilaz	(F-18) FDOPA	Hareket bozukluğu
Dopamin reseptörü	Dopamin D2 reseptör	(C-11) Raclopride (I-123) IBZM	Hareket bozukluğu
Dopamin salınımı	Dopamin presinaptik taşıyıcı	(F-18) FP-CIT (I-123)- β -CIT	Hareket bozukluğu
Reseptör geni görüntülenmesi	HSV1-TK	(F-18) FHBG	Gen tedavisi
	Dopamin D2 reseptör	(F-18) FESP	Gen tedavisi
	Sodyum/iyodür simporter	I-123	Gen tedavisi
Amiloid bağı	B-amiloid	(C-11) PIB	Alzheimer demans
Makrofaj	Periferel benzodiazefin reseptör	(C-11) PK11195	Nöroenflamasyon

Radyoizotopların Biyomedikal Uygulamaları

Nükleer tıpta radyoizotopların biyomedikal uygulamaları (*in vitro*, *in vivo*) için dünyada ve ülkemizde radyoşaretli ilaç, molekül veya çok fonksiyonlu taşıyıcı sistemlerle ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. *In vitro*; bir araştırmancının organ, doku, hücre, hücresel bileşen, protein veya biyomoleküller üzerinde yapılmasıdır. *In vivo* ise bir araştırmancının bütün bir organizmanın üzerinde incelenmesidir.

Son yıllarda içeriğindeki bileşenlerden dolayı çeşitli kanser türlerine ve bazı hastalıklara karşı koruyucu olarak bilinen bitki kökenli ürünlerin kullanımını gündeme gelmektedir. Moleküler görüntüleme bazı radyonüklidler, kanserli dokular tarafından seçici olan moleküller ile bu dokulara yönlendirilebilirler. Literatürde radyoşaretli bitkisel kökenli bileşiklerin sentezi ve *in vivo* ve *in vitro* yöntemlerle biyoetkinliğini değerlendirmek üzere çeşitli bitki türlerinin kök, yaprak, gövde, tohum, çiçek kısımlarından ekstraksiyon ile elde edilen biyoaktif bileşenlerin (flavonoidler, polifenolikler) uygun radyonüklidlerle radyoşaretlenerek, anti kanser özellikleri inceleyen derlemeler bulunmaktadır (5,6).

F-18 FDG ile radyoşaretlenen nan-obyoteknolojik yaklaşımlarla hazırlanmış modifiye altın nanopartiküllerin (AuNP) hücre kültürüne dayalı meme kanseri araştırmalarında kullanılması ve biyoafinitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Meme kanseri hücrelerinin (MCF-7) yüzeyinde aşırı miktarda metadherin (MTDH) olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada sonuç olarak FDG-18, AuNP ve Anti-MDHT'den oluşan kompleks, MCF-7 kanser hücrelerine uygulandığında AuNP'lerden ve Anti-MDHT'den kaynaklanan hücre tutulumundaki artış olduğu rapor edilmiştir (7). Güldü ve ark., bor nötron yakalama tedavisi için potansiyel ajan olabilecek bor nitür nanotüplerin (BNNTs) kimyasal buhar biriktirme yöntemi ile sentezini gerçekleştirmişlerdir (8). Sonrasında BNNT'ler ticari bir ilaç olarak kullanılan 4-borono-L-fenalanine kıyasla I-125/131 ile yüksek verimde radyoşaretlenmesi sağlanmıştır. Hazırlanan BNNT'lerin yeni teranostik ajanların oluşumunda umut veren nan-obiokonjugatlar olabileceği rapor edilmiştir.

Grubumuz tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise sentezlenen manyetik nanoparçacıkların guanin ile konjugasyonunun ardından Tc-99m trikarbonil kuru ile radyoşaretlenmesi sağlanmıştır. Biyolojik davranışı *in vivo* ve *in vitro* olarak incelenen

radyoşaretli manyetik nanoparçacıkların tüm hücre hatlarında (A-549, NHBE, MCF-7, Caco-2) tutulumun yüksek olduğu ve manyetik alan uygulandığında ise iki kat arttığı rapor edilmiştir. Çalışmada erkek Yeni Zelanda tavşanları kullanılarak SPECT görüntüleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir (9). Bir başka çalışmada ise, hidroksiüre, Tc-99m trikarbonil kuru ile radyoşaretlenerek *in vivo* biyolojik davranışı incelenmiştir. Biyodağılım çalışması erkek Wistar albino sıçanlar üzerinde gerçekleştirilmiş ve elde edilen verilere göre ince barsak, kalın barsak, mide ve mesanede anlamlı bir tutulum sağlandığı rapor edilmiştir (10).

Alan ve ark. bifonksiyonel alkilleyici ajanlar sınıfında yer alan nitrojen mustardların önemli bir analogu olan melfalanin (L-PAM) Tc-99m ile radyoşaretlenmesi ve oluşan yeni kompleksin biyolojik etkinliğinin *in vitro* ve *in vivo* olarak incelemişlerdir (11). Tc-99m-L-PAM'nin DNA ve RNA replikasyonuna seçici bir görüntüleme ajanı gelişimine ve etkili bir radyokemoterapötik tasarlanmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Ucar ve ark., katı lipid nanoparçacıklarla oluşturulan radyoşaretli paklitaksel taşıyıcı sistemin radyofarmasötik potansiyelini *in vivo* ve *in vitro* olarak incelemişlerdir (12). Uçar ve ark., *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar sonucunda geliştirilen paklitaksel yüklü radyoşaretli katı lipid nanoparçacıkların hazırlanması kolay, folat reseptörlerine karşı spesifiteye sahip olduğu, hedefe yönelik, biyouyumlu ve terapi potansiyeline sahip bir teşhis ajanı geliştirilmesine katkı sağlayacağını bildirilmektedir (12).

Sonuç

Dünyada ve ülkemizde radyoizotop üretimi, radyometallerin koordinasyon kimyası, canlı dokulardaki davranışlarıyla ilişkili olan metal tabanlı radyofarmasötiklerin kimyasal yapısı ile ilgili büyük adımlar atılmaktadır. Radyofarmasötik kullanılarak yapılan moleküler görüntüleme, insan hastalıklarını kompartman (bir insana veya herhangi bir canlı organizmaya uygulanan radyofarmasötüğün dağılım gösterdiği veya lokalize olabileceği biyolojik boşluklar), organ, doku ve hatta gen düzeylerinde araştırmak için büyük fırsatlar sağlamıştır. Yapılan tüm deneysel araştırmalardan alınan başarı çok disiplinli olarak fizik, kimya, biyoloji, eczacılık, mühendislik ve tıp alanlarındaki ortak çabaların bir sonucudur.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Ünak P. Uygulamalı Temel Radyofarmasi. İçinde: Ünak P, Durmuş Altun G, Teksöz S, Müftüler FZB, editörler. Radyasyon ve Radyoaktivite. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2017:3-32.
2. Ünak P, Teksöz S. Uygulamalı Temel Radyofarmasi. İçinde: Ünak P, Durmuş Altun G, Teksöz S, Müftüler FZB, editörler. SPECT Radyofarmasötikleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2017:33-70.
3. Lee YS. Radiopharmaceuticals for molecular imaging. Open Nucl Med J 2010;2:178-185.
4. Mahajan A, Goh V, Basu S, et al. Bench to bedside molecular functional imaging in translational cancer medicine: to image or to imagine? Clin Radiol 2015;70:1060-1082.
5. Muftuler FZB, Kilcar AY, Ünak P. A perspective on plant origin radiolabeled compounds, their biological affinities and interaction between plant extracts with radiopharmaceuticals. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 2015;306:1-9.
6. Muftuler FZB, Ünak P. A perspective on ^{99m}Tc and ¹²⁵/¹³¹I labeled receptor targeted compounds and their in vitro/ in vivo affinities. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 2017;314:1-6.
7. Ünak G, Ozkaya F, Medine EI, et al. Gold nanoparticle probes: Design and in vitro applications in cancer cell culture. Colloids Surf B Biointerfaces 2012;90:217-226.
8. Guldu OK, Ünak P, Timur S. A novel theranostic nanobioconjugate: ¹²⁵/¹³¹I labeled phenylalanine conjugated boron nitride nanotubes. J Radioanal Nucl Chem 2017;311:1751-1762.
9. İçhedef Ç, Teksöz S, Ünak P, et al. Bioevaluation of ^{99m}Tc(CO)₃-Guanine in vitro and in vivo. J Radioanal Nucl Chem 2012;292:739-743.
10. Yılmaz B, Teksoz S, Kilcar AY, et al. In vitro/in vivo evaluation of radiolabeled [(^{99m}Tc(CO)₃](+)-hydroxyurea and fluorescein isothiocyanate-hydroxyurea. Cancer Biother Radiopharm 2016;31:14-19.
11. Alan ŞAA, İçhedef Ç, Medine E İ, et al. Preparation and in vivo-in vitro evaluation of technetium-^{99m}-labeled melphalan as a potential imaging agent. Asian Journal of Biomaterial Research 2017;3:39-50.
12. Ucar E, Teksoz S, İçhedef C, et al. Synthesis, characterization and radiolabeling of folic acid modified nanostructured lipid carriers as a contrast agent and drug delivery system. Appl Radiat and Isot 2017;119:72-79.