

NÜKLEER TIBBA GİRİŞ

Doç. Dr. Cüneyt TÜRKMEN

Nükleer tıp, insan vücudundaki çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik süreçlere iştirak edebilen radyoaktif bileşikler (radyofarmasötik) aracılığıyla yapılan tanısal görüntüleme ve tedavi uygulamalarını kapsayan bir bilim dalıdır. Görüntüleme amacıyla elektromanyetik karakterde gama ışınımı yapan radyonüklidler kullanılırken, tedavide daha ağır ve iyonizasyon gücü yüksek, partiküler karakterdeki beta veya alfa ışınları saçarak bozunan radyoizotoplardan yararlanılmaktadır.

Radyasyon tıbbi amaçlar ile kullanımının yanı sıra yaşamın doğal bir parçasıdır. Dünyanın oluşumuyla birlikte doğada yerini alan çok uzun ömürlü radyoaktif elementler yaşadığımız çevrede normal ve kaçınılmaz olarak kabul edilen doğal bir radyasyon düzeyi oluşturmuşlardır. Isı ve ışık da güneşten gelen radyasyonun doğal formudur. İnsanlar, yaşamın bir parçası olarak uzay ve güneşten gelen kozmik ışınlar, yer kabuğunda bulunan radyoizotoplar dolayısıyla toprak ve yapı malzemeleri, su ve gıdalar gibi doğal kaynaklar aracılığı ile ışınlanmaktadır. Bunların yanı sıra mikrodalgalar, radyo dalgaları, radar, X-ışınları, gama ışınları radyasyonun diğer türleridir. Bunlar çevremizde doğal olarak bulunduğu gibi yapay olarak da elde edilmektedir.

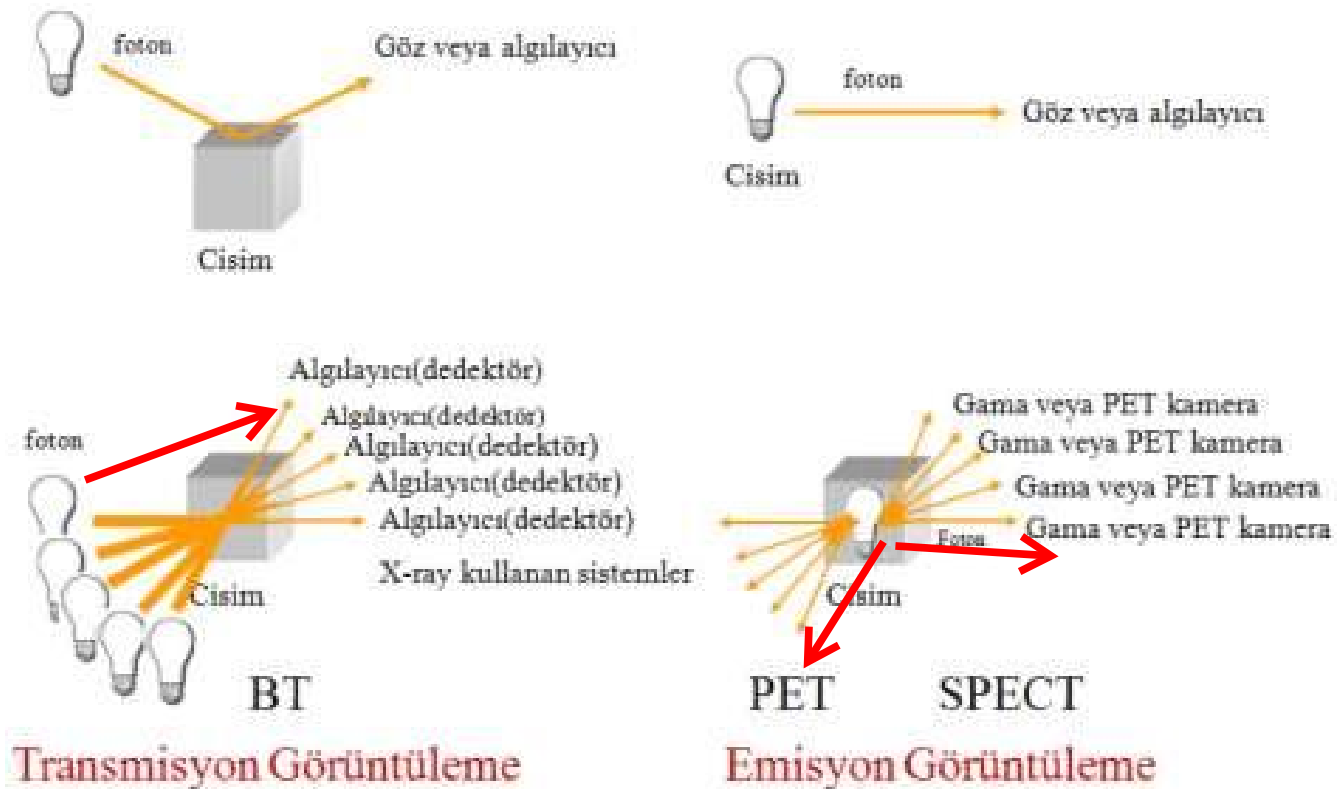
Nükleer tıpta bir enerji geçişinin ifadesi olan radyasyonun görüntüleme amacıyla dedekte edilebilmesi için madde ile etkileşime geçirilmesi şarttır. Radyasyon madde üzerinde meydana getirdiği etkilere göre 2 gruba ayrılır.

A) İyonlaştırıcı radyasyon: Madde ile etkileştiğinde elektrik yüklü parçacıklar veya iyonlar oluşturarak iyonizasyon meydana getiren X-ışınları ile radyoaktif maddelerden yayılan alfa, beta, gama ışınları gibi partiküler radyasyonlar, kozmik ışınlar, iyonlaştırıcı radyasyon olarak tanımlanır.

B) İyonlaştırıcı olmayan radyasyon: Ultraviyole, kızılötesi, radyo dalgaları, mikrodalgalar, baz istasyonları, cep telefonları, yüksek gerilim hatları iyonlaştırıcı olmayan radyasyon kaynaklarıdır.

Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

Nükleer tıpta yapılan sintigrafik görüntülemelerde, vücut içine verilen radyofarmasötiklerden yayılan gama ışınları, dışarıdan özel deteksiyon sistemleri ile tespit edilerek görüntü oluşturulur (Resim 1). Bu tarz görüntülemeye aynı zamanda “emisyon görüntüleme” adı verilir. Emisyon görüntülemelerde vücut içindeki radyoaktivitenin, yarı ömürle ifade edilen, kontrol edilemez bozunması söz konusudur. Bu nedenle emisyon görüntülemelerde hastaya kısıtlı miktarda radyoaktivite verilebilmekte ve bu da elde edilen görüntü çözünürlüğünün (rezolüsyon) sınırlı olmasına neden olmaktadır. Karşılaştırmak gerekirse radyolojide kullanılan ve x-ışını ile yapılan transmisyon görüntülemelerde ışın tüpü kontrollü olarak açılıp kapanabilmekte ve yüksek çözünürlükte görüntüler sağlayabilecek ölçüde yüksek radyasyon (anlık olmak şartıyla) verilebilmektedir.



Resim 1: Görüntü elde etmenin farklı yolları.

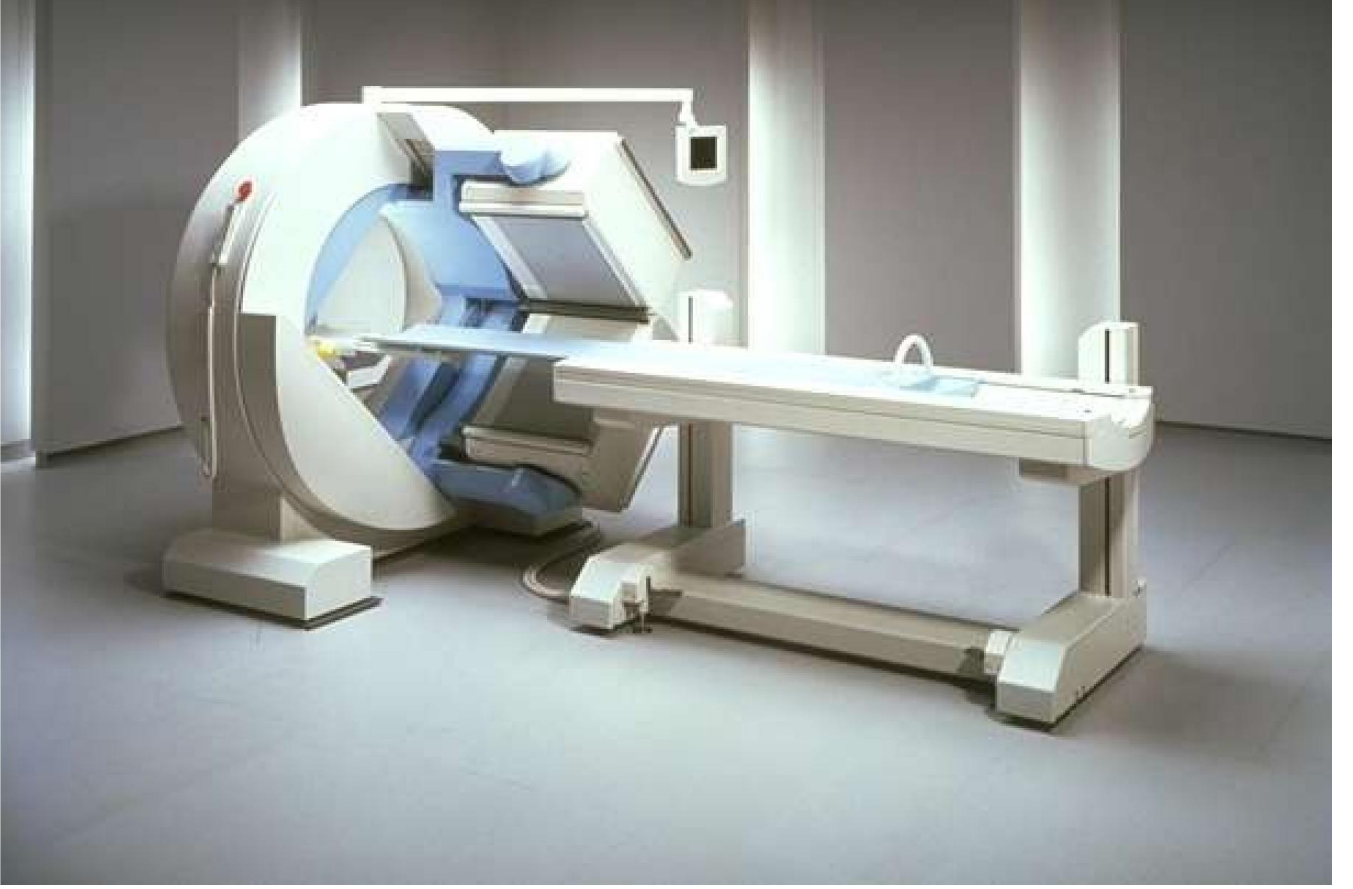
Gerek fiziksel özellikler (bozunma türü, enerji ve yarı ömür), gerekse kimyasal özelliklerin uygunluğu açısından nükleer tıpta kullanılabilen radyonüklidlerin sayısı kısıtlıdır. Fiziksel özellikler açısından öncelikle mevcut

deteksiyon sistemleri ile tespit edilebilen, uygun enerji aralığında elektromanyetik radyasyon (gama ışını) yayan radyonüklidler görüntüleme amacı ile kullanılabilir. Bu maddelerin yarı ömrünün hastaya ve çevreye verilecek radyasyon dozu açısından çok uzun olmaması; buna karşılık organizmada yeterli dağılılması ve görüntüleme yapmayı sağlayacak kadar uzun yarı ömürlü olması gerekmektedir. Ayrıca, radyoaktif bozunmayla devamlı olarak kendiliğinden yok olan bu maddelerin sürekli el altında bulundurulması zorluğu da mevcuttur.

Nükleer tıp görüntülemelerinde kullanılan radyonüklidler iki temel grupta incelenebilir: 1. Tek foton yayıcılar (Single photon emitters), 2. Pozitron yayıcılar (Positron emitters).

1.1 Tek foton yayıcı radyonüklidler

Bunlar konvansiyonel nükleer tıp uygulamalarında kullanılan başta Teknesyum (Tc)-99m olmak üzere, İndiyum (In)-111, İyot (I)-123, I-131, Talyum (Tl)-201 ve Galyum (Ga)-67 gibi radyonüklidlerdir. Her biri kendisine özel değişik enerji seviyelerinde foton yayan bu radyoizotopların ortak özelliği her bir radyoaktif bozunma için bir gama fotonu yaymalarıdır. Bu nedenle bu radyonüklidlere genel olarak tek foton yayıcılar denmektedir. Bu izotoplar nükleer reaktörlerde ve/veya siklotronlarda üretilirler. Bu radyonüklidlerden yayılan gama ışınları, "gama kamera" denilen sistemler aracılığıyla tespit edilmekte ve görüntülenmektedir (Resim 2). Gama kameralarda organdan yayılan gama fotonları kolimatör tarafından yönlendirilerek dedektör elementi olan sodyum iyodür (NaI) kristali üzerine düşürülür. Kolimatörün bir görevi de çevreden gelen ve görüntü alanına girmesi istenmeyen fotonların durdurulmasını sağlamaktır. Kristal, üzerine düşen gama fotonlarını durdurarak enerjileri ile orantılı sintilasyon fotonlarına dönüştürülmesini sağlar. Bu fotonlar çeşitli elektronik ünitelerde şiddetlendirilip şekillendirildikten sonra bilgisayarlar aracılığı ile işlenerek görüntü oluşturulmaktadır.



Resim 2: Gama kamera.

Tek foton yayıcıların ortak bir özelliği de yarı ömürlerinin genel olarak kısmen uzun olması ve bu nedenle belli üretim merkezlerinden uç noktalardaki nükleer tıp merkezlerine nakledilebilmeleridir. Bunlar arasında Molibden (Mo)-99'un bozunmasından oluşan Tc-99m, 140 keV'de monoenerjitik bir ışıma yapması ve 6 saatlik uygun yarı ömrü nedeniyle nükleer tıp uygulamalarında en sık (>% 90) kullanılan radyonükliddir. Tc-99m'in Mo-99/Tc-99m jeneratöründen üretilmesi, her an el altında hazır bulundurulması açısından kullanımını yaygınlaştıran en önemli avantajıdır. Mo-99/Tc-99m jeneratörü 67 saat yarı ömürlü Mo-99 emdirilmiş alüminyum çubukları içerir (Resim 3). Bu çubuklar sağma işlemi sırasında serum fizyolojik ile yıkandığında Mo-99'un bozunması ile alüminyum kolonda biriken ve 6 saatlik yarı ömrü olan Tc-99m serum fizyolojik içerisine alınır. Nükleer tıp bölümlerinde hergün yapılan jeneratör sağma işlemi ile jeneratörün içerisindeki Mo-99'un miktarına bağlı olarak 7-10 gün süre ile gerekli olan Tc-99m, sodyum perteknetat formunda elde edilir. In-111, Tl-201 ve Ga-67 gibi jeneratör formunda üretilmeyen, ancak rutin uygulamalarda kullanılan diğer radyonüklidler ise gereksinim olduğunda Avrupa'daki üretim merkezlerinden 2-3 hafta öncesinden sipariş ile getirilebilmektedirler.



Resim 3: Mo-99/Tc-99m jeneratörü (A) ve radyofarmasötik hazırlamada kullanılan kit örneği (B)

Tc-99m, jeneratörden elde edilen perteknetat formunda tiroid, Meckel ve tükrük bezi sintigrafilerinde kullanılabileceği gibi, değişik formülasyonlarda işaretlemeye hazır liyofize bazı kitler ile işaretlenerek diğer sintigrafik tetkikler için de kullanılabilir. Tc-99m ile işaretlenmeye uygun kitlerden rutin uygulamalarda en yaygın kullanılanlar arasında difosfonat türevleri (**kemik sintigrafisi**), makroagregatlar (MAA; **akciğer perfüzyon sintigrafisi**), sülfür kolloid (**karaciğer-dalak sintigrafisi**), nanokoloidler (**kemik iliği sintigrafisi**), iminodiasetik asit (IDA) türevleri (**safra yolları sintigrafisi**), bazı şelatlar (**böbrek sintigrafisi**) ve heksametilenpropilaminoksin (HMPAO; beyin perfüzyon sintigrafisi) sayılabilir (Resim 3). Ancak, başta **Tc-99m olmak üzere bir çok tek foton yayıcının kimyasal yapısı biyolojik moleküllerle direkt işaretlemeye elverişli değildir**. Bu nedenle bu radyonüklidlerle, her zaman istenen nitelik ve nicelikte işaretli radyofarmasötikler elde edilememektedir.

1.2 Pozitron yayıcı radyonüklidler

Pozitron yayıcı radyonüklidler **genellikle düşük atom numaralı ve çok kısa yarı ömürlü elementlerdir**. Siklotron adı verilen **kapalı partikül hızlandırıcı sistemlerde** yapay olarak üretilebilen bu radyonüklidlerin **elementer orijinleri**

ne olursa olsun radyoaktif bozunmaları sonucunda birbirine 180 derece zıt hareket eden 511 keV sabit enerjide bir gama ışın çifti yayarlar. Oluşan yüksek enerjili bu foton çifti “koincidens (eş zamanlı) deteksiyon” yapabilen PET tarayıcılarda tespit edilebilir (Resim 4 ve 5). Gama kameralarda tek doğrultuda yayılan gama fotonu detekte edilirken, PET kamera da aynı anda aynı yerde oluşan ve zıt doğrultuda hareket eden fotonlar dedekte edilmektedir. Flor(F)-18, Karbon (C)-11, Nitrojen (N)-13 ve Oksijen (O)-15 insanda yaygın kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidlerdir. Pozitron yayıcı radyonüklidler son derece biyojenik elementler olmaları nedeniyle biyomoleküllere kolayca bağlanabilmekte ve böylece istenen biyokimyasal olaya yönelik etkin radyofarmasötikler oluşturularak vücut kimyasını invivo görüntüleme açısından büyük potansiyel sunmaktadırlar. Bunun yanı sıra PET tarayıcılardaki eş zamanlı deteksiyon teknolojisi daha iyi çözünürlük ve daha az saçılma sağladığı için elde edilen görüntü kalitesi, konvansiyonel gama kameralardaki tek foton yayıcılarla elde edilen sintigrafik görüntülere kıyasla belirgin üstünlük sağlamaktadır.



Resim 4: PET-BT

Pozitron yayıcı radyonüklidler çoğunlukla nakledilemeyecek kadar kısa yarı ömürlü oldukları için, PET kamera kullanan merkezlerin aynı zamanda siklotron bulundurma zorunlulukları doğmaktadır. Sadece F-18 nispeten uygun yarı ömrü (110 dk) nedeniyle bölgesel siklotron merkezlerinden 3-4 saatlik

mesafedeki yakın PET ünitelerine dağıtılabilmektedir. Son yıllarda tüm dünyada ve ülkemizde bu amaçla işletilen bölgesel siklotron birimlerinin sayısı hızla artmaktadır. Bugün için ülkemizde bölgesel siklotron ünitelerinden sadece F-18 ile işaretli radyofarmasötikler elde edilebilmektedir.



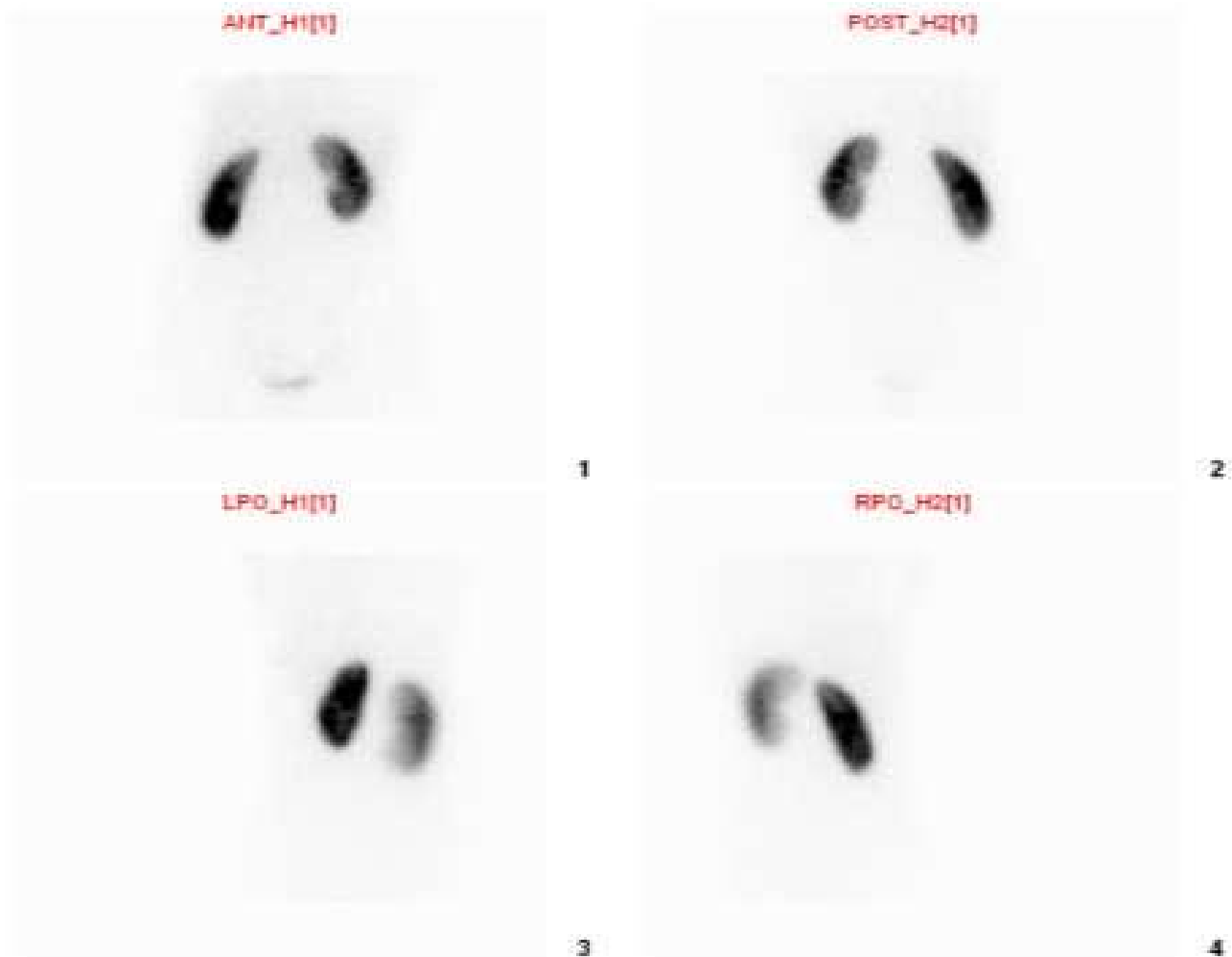
Resim 5: Pozitron yayıcı PET ajanlarının üretiminde kullanılan siklotron.

PET görüntülemeye, canlı organizmadaki çeşitli organ sistemlerinde süregelen birçok biyokimyasal ve fizyopatolojik süreçleri izleyebilecek yüzlerce radyofarmasötik mevcuttur. Bu açıdan PET teknolojisi aynı zamanda moleküler görüntüleme yöntemlerinin öncüsü konumunu korumaktadır. Ancak literatürde rastlanan PET radyofarmasötiklerinin büyük çoğunluğu gerek klinik etkinlik gerekse elde etme zorlukları nedeniyle henüz deneysel olmaktan öteye geçememiştir. Buna karşılık F-18 ile işaretli fluorodeoksiglukoz (FDG) molekülünün invivo glukoz kullanımını göstermedeki başarısı ve başta kanser görüntülenmesi olmak üzere belirli endikasyonlarda sağladığı klinik kazançlar nedeniyle FDG rutin PET görüntülemeye kullanılan önemli bir radyofarmasötik

olmuştur. Klinik etkinliğinin yanısıra siklotron sistemlerinde FDG üretiminin tamamen otomatize edilmesi ve F-18'in nispeten uzun yarı ömrü nedeniyle bölgesel dağıtım yapılabilmesi de FDG kullanımı arttıran diğer faktörlerdir.

Sintigrafik Görüntüleme Teknikleri

Statik görüntüleme: Hastaya radyofarmasötik enjeksiyonu yapıldıktan ve radyofarmasötüğün hedef organ veya dokuda lokalize olması için gerekli süre (örneğin, kemik sintigrafisinde yaklaşık 3 saat) geçtikten sonra vücudun belirli bir bölgesinden yapılan sintigrafik görüntülemedir. Görüntüleme belirli bir süre ya da sayıma ulaşınca sonlandırılabilir. Statik böbrek sintigrafisi (DMSA), akciğer perfüzyon sintigrafisi veya kemik sintigrafisinin de alınan statik görüntüler örnek olarak verilebilir.



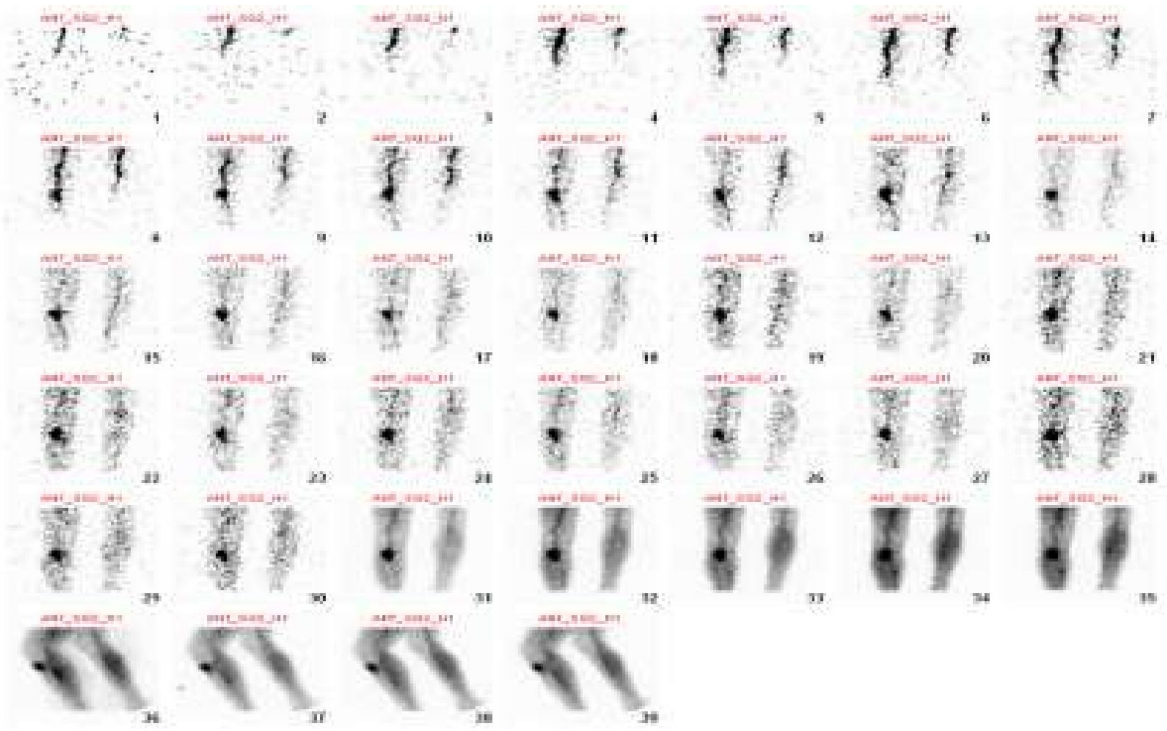
Resim 6: Tc-99m DMSA statik böbrek sintigrafisi.

Dinamik görüntüleme: Hastaya radyofarmasötik uygulamasının hemen ardından kamera altında radyofarmasötik zaman içerisinde ilgili vücut alanındaki seyrini görüntülemek amacıyla yapılan ardışık görüntüleme biçimidir. Radyofarmasötik uygulama şekline göre belirli bir organ veya dokudan transit geçişi ya da organ ve dokunun kanlanması hakkında fonksiyonel bilgiler sağlar. Dinamik böbrek sintigrafisi, özofagus transit zamanı, gastrointestinal kanama yeri tayini, üç fazlı kemik sintigrafisi gibi sintigrafik görüntüleme yöntemleri dinamik teknik ile yapılmaktadır (Resim 7).

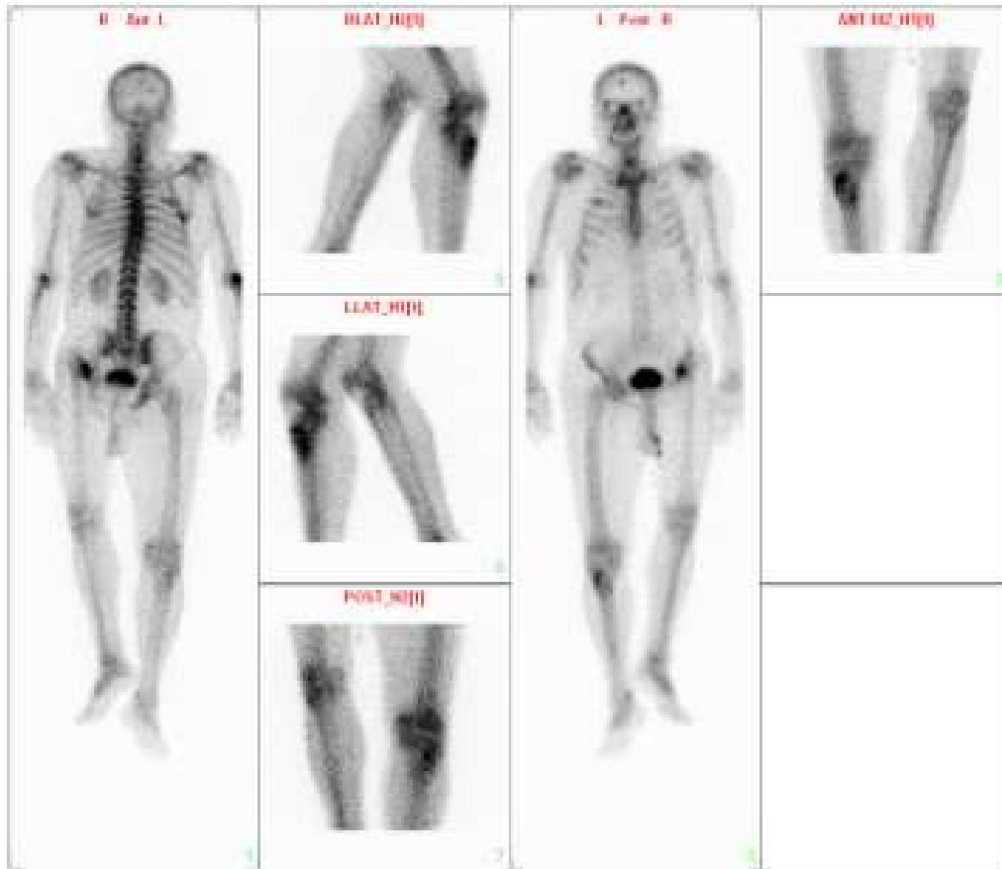
Tüm vücut görüntüleme: Dedektörlerin vücudun uzun eksenini boyunca hareket ederek tek düzlemde ilgi alanından görüntü toplamasını ifade eder. Sintigrafik görüntülemenin tüm vücut yapılabilmesi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri arasında önemli bir avantajdır. Tüm vücut kemik sintigrafisi ve tüm vücut iyot tarama sintigrafisi örnek olarak verilebilir (Resim 7).

Tomografik (SPECT ve PET) görüntüleme: Modern gama kameraları ile planar (iki boyutlu) yapılabilen görüntülemenin yanısıra tomografik görüntüleme tekniği ile SPECT görüntüleri de elde edilebilir. Bu işlem için dedektörün hasta etrafında dönmesi ve her bir dönüş açısında veri toplaması gereklidir. Toplanan projeksiyon görüntülerinin işleminden geçirilmesi ile transaksiyel, koronal ve sagittal kesitlerde tomografik görüntüler oluşturulur. Myokard ve beyin perfüzyon sintigrafileri gibi rutin olarak SPECT görüntüleme yapılan sintigrafik tetkiklerin yanısıra günümüzde birçok sintigrafik incelemede duyarlılığı artırmak amacıyla tamamlayıcı SPECT görüntülemeye başvurulmaktadır (Resim 8).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) de özel dedektör yapısı ile tomografik görüntüleme için tasarlanmış bir nükleer tıp görüntüleme tekniğidir. PET ile yapılan onkolojik amaçlı standart tüm vücut görüntüleme de kafa tabanından uyluk üst kısmına vücudun tomografik PET imajları oluşturulur. Beyin ve kardiyak PET gibi özel amaçlı görüntülemelerde ise sadece ilgili organın tomografik görüntüleri oluşturulmaktadır.

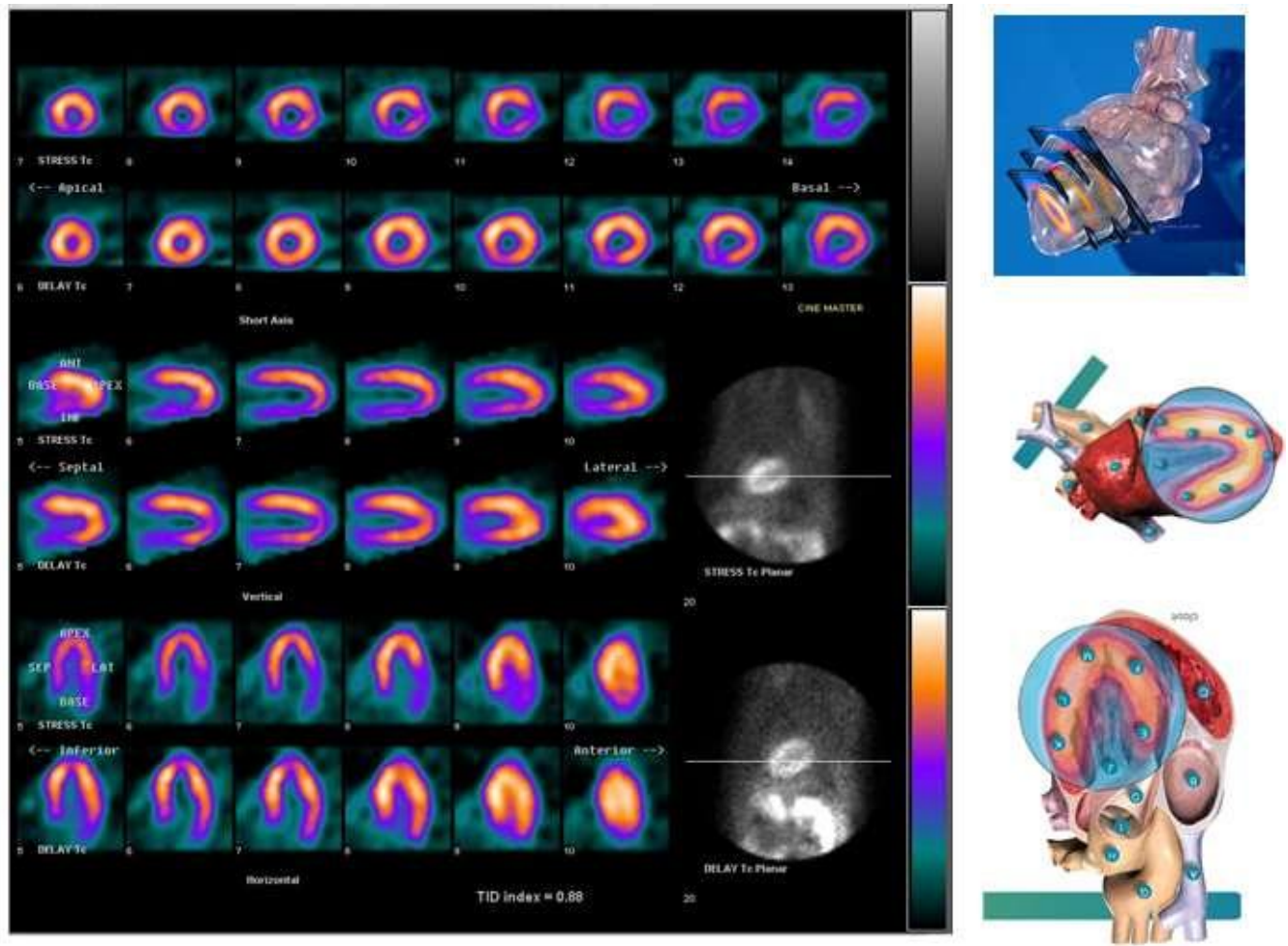


A



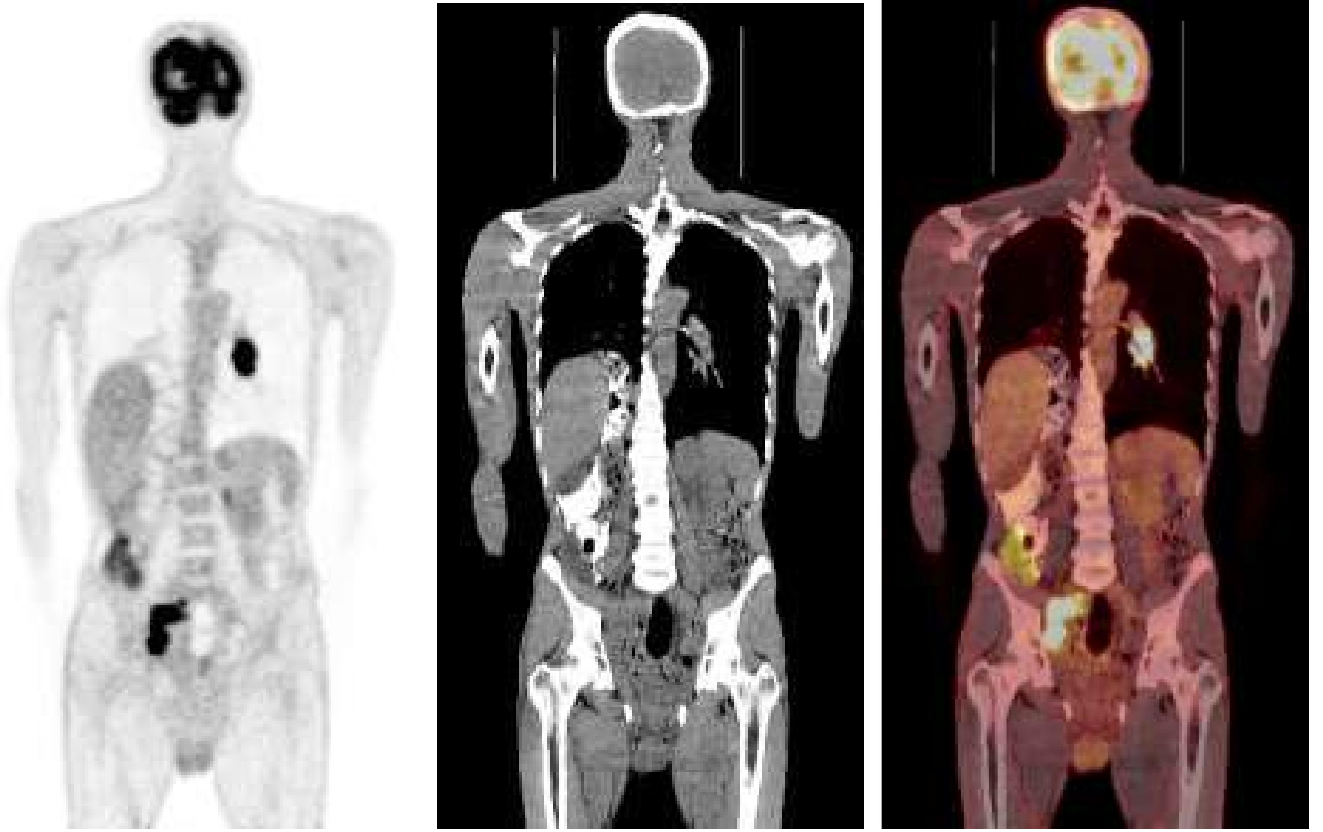
B

Resim 7: 3 Fazlı kemik sintigrafisi; alt ekstremiteden alınan dinamik kanlanma ve kan havuzu görüntüleri (A) ve geç fazda alınan tüm vücut ve statik görüntüler (B).



Resim 8: Myokard Perfüzyon SPECT görüntüleme ile oluşturulan tomografik kesitler.

Hibrid görüntüleme: Fonksiyonel ve anatomik bilgileri bir arada değerlendirme imkanı sağlayan hibrid görüntüleme modern nükleer tıp görüntüleme teknolojisidir. İki ayrı görüntüleme cihazının bir araya getirilmesi ile oluşan PET/BT ve SPECT/BT cihazlarında aynı anda PET veya SPECT görüntülemenin yanısıra BT görüntüleri de oluşturulabilmektedir. Bu hibrid görüntüleme sistemlerinde fonksiyonel görüntüleme ile eş zamanlı elde edilen düşük doz BT görüntüleri sayesinde lezyonların anatomik lokalizasyonu doğru bir şekilde belirlenebilmekte ve her organın yoğunluğuna göre ayrı bir atenuasyon düzeltmesi yapılabilmektedir. PET kameraların MR görüntüleme üniteleri ile kombine edildiği PET/MR cihazları da kullanıma sunulmuş olup fonksiyonel ve anatomik bilgileri bir arada sunan bu hibrid cihazlar sayesinde nükleer tıp da tanısal görüntülemenin duyarlılık ve özgüllüğü giderek artmaktadır.



PET-Koronal

BT-Koronal

PET-BT Füzyon Koronal

Resim 9: PET-BT görüntüleme sistemi ile oluşturulmuş PET, BT ve füzyon görüntüleri.

KAYNAKLAR

1. Demir M.: Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları, İstanbul, Bayrak, 2008, 1-108.
2. Görpe A, Cantez S.: Pratik Nükleer Tıp, İstanbul, Nobel, 1992, 1-42.
3. Metter AF.: Essentials of Nuclear Medicine Imaging, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, 1-37.
4. Sharp FP, Gemmell HG, Murray AD.: Practical Nuclear Medicine, London, Springer, 2005, 1-35.
5. Bor D.: Nükleer Tıp Sayısal Görüntüleme Yöntemleri, Ankara, Bilim, 2009, 43-49.