



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ  
Turkish Society of Nuclear Medicine

March 2023 Cilt: 9 Sayı: 1 [www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## Nuclear Medicine Seminars



### İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Tevfik Fikret Çermik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Editör / Editor

Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Yardımcı Editör / Associate Editor

Özlem Özmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

### Danışma Kurulu/Advisory Board

Gülin Uçmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Murat Fani Bozkurt

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

M. Özdeş Emer

Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Elif Özdemir

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

Elgin Özkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.  
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.



#### Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27 E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publication Date: Mart 2023/March 2023

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

The international scientific journal is published every four months.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ  
Turkish Society of Nuclear Medicine



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## Nuclear Medicine Seminars

### Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, **CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, DOAJ, Index Copernicus, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, J-Gate, IdealOnline**, ve **Türk Medline** tarafından indekslenmektedir.

Derginin yayın politikası Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıp çalışmaları konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlarlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerin görev ve sorumlulukları ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk Editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

#### Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

#### Baskı İzinleri

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

#### Telif Hakkı

Yazar (lar) makalesinin telif hakkını, makalenin yayına kabul edilip edilmediği durumlarda geçerli olacak şekilde Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'ne devreder. Telif hakkı, herhangi bir çoğaltma biçiminde (baskı, elektronik ortam veya başka herhangi bir şekilde) makalenin çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar. ABD yazarları için telif hakkı devredilebilecek ölçüde devredilmiştir.

Yayın kararını aldıktan ve kabul ettikten sonra, başvurulara "Telif Hakkı Devir Bildirimi" eşlik etmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden indirilebilir. Telif hakkı devir formu katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve ıslak imzalı belgenin taranmış bir sürümü sunulmalıdır.



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## *Nuclear Medicine Seminars*



### About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, DOAJ, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, ProQuest, Index Copernicus, J-Gate, IdealOnline, and Türk Medline.**

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

#### Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

#### Copyright

The author(s) transfer(s) the copyright to his/their article to The Nuclear Medicine Seminars effective if and when the article is accepted for publication. The copyright covers the exclusive and unlimited rights to reproduce and distribute the article in any form of reproduction (printing, electronic media or any other form); it also covers translation rights for all languages and countries. For U.S. authors the copyright is transferred to the extent transferable.

After receiving and accept decision for publication, submissions must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement". The form is available for download on the journal's manuscript submission and evaluation site. The copyright transfer form should be signed by all contributing authors and a scanned version of the wet signed document should be submitted.





# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## Nuclear Medicine Seminars

### Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazılar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiyeye gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmaz.

#### YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiyeye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderirler ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)). Yazılarının telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yazarın adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışmasını olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılımlıdır.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçime düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basmaları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

#### YAZIM KURALLARI

##### Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (!) birimleri ile bildirilmelidir. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

##### YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr) adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiyeye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım ve dilbilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

#### DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

\* Her makale için 3-4 kelimelik kısa başlık eklenmelidir.

\* Yazarların isimleri, kurumları, akademik ünvanları ve ORCID ID numaraları verilmelidir.

\* Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresi verilmelidir.

\* Metin, Times Roman yazı tipinde 12 puntluk yazı tipi kullanılarak her iki tarafta 2,5 cm kenar boşlukları olacak şekilde satırlar arasında çift boşluk bırakılarak yazılmalıdır.

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997;336:309-315); kısaca; "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar.

Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

##### Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır;

Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükme ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsa, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

##### İlginç Olgular

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme tedavîye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeyi kaynak sayısı 10'ı geçmemelidir.

#### Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme ve tedavîye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeyi kaynak sayısı 20'ı geçmemelidir.

#### Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerini başa yazılır, diğer üyeler yazar listesinde alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzun "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

#### Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaraları ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar" a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunmayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçıncı baskı olduğu. Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

#### Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer staging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

#### Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazarı kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Koroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

#### Şekil, Tablo ve Grafikler

\* Tüm figürleri (grafikler, çizelgeler, fotoğraflar ve çizimler) metindeki alıntı sırasına göre numaralandırın. Gönderim sırasında aşağıdaki dosya biçimleri kabul edilebilir: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Şekiller metin dosyasının sonuna yerleştirilebilir veya gönderilmek üzere ayrı dosyalar olarak yüklenilebilir. Tüm görüntüler aşağıdaki görüntü çözünürlüklerinde, hedeflenen boyutta veya üstünde olmalıdır ZORUNLU: Line Art 800 dpi, Kombinasyon (Line Art + Yarım Ton) 600 dpi, Yarım Ton 300 dpi. Görüntü dosyaları da gerçek görüntüye mümkün olduğunca yakın kırılmalıdır.

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özellikle olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekiller metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılacak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurması gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



## Instructions to Authors

## Nuclear Medicine Seminars

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal.

The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

### RULES FOR WRITING

#### Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by (!). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

#### LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the [www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr) web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

#### ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

- \* There must be a short title for each article containing 3-4 words
- \* There must be the author names, affiliations, education degrees and ORCID ids
- \* There must be the name, address, phone number, fax number and email address of the corresponding author,
- \* The text should be written in Times New Roman and 12 punto, and there must be 2,5 cm space (double space).

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style".

The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

#### Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

Introduction: It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

Review body: Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

Conclusion: A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

#### Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Case reports: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

#### Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Atlas presentations: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

#### Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7". They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceuticals, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

#### References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

Journal: Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

Book: Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

Samples for references

#### Journal Articles

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Institution as the Author: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Supplement: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

#### Books

Person as the Author(s): Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Institution as the Author: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Book Chapter: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editorler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde: 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Translation: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanınması ve Sayılması El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

#### Figure, Table, and Illustrations

\* Number all figures (graphs, charts, photographs, and illustrations) in the order of their citation in the text. At submission, the following file formats are acceptable: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Figures may be embedded at the end of the manuscript text file or loaded as separate files for submission. All images MUST be at or above intended display size, with the following image resolutions: Line Art 800 dpi, Combination (Line Art + Halftone) 600 dpi, Halftone 300 dpi. Image files also must be cropped as close to the actual image as possible.

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*

Editörden/Editorial

Değerli arkadaşlarım ve okurlar,

Günümüzde radyofarmasötiklerin tasarımı ve geliştirilmesinde önemli aşamalar kaydedilmektedir. Bu sayıda sizlere radyofarmasötiklerin klinik öncesi ve klinik uygulamalardaki güncel gelişmelerini içeren derlemeler ile birlikte uygulamada tamamlayıcı olacağını düşündüğümüz kalite kontrol, radyokorunum ve radyoaktif maddelerin güvenli taşınması konularını içeren derlemeleri hazırladık. Birbirini tamamlayan konuları içeren bu sayı fizik, kimya ve ecza bilim dallarından oluşan araştırmacı grubumuzla gerçekleştirilen bir takım çalışması olmuştur.

Bu sayının hazırlanmasında emeği geçen, güncel literatür bilgisini okuyucularımızla paylaşan arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bununla birlikte uzun yıllardır birlikte çalıştığımız, bize yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan ve bir dönem TNTD Radyofarmasi Çalışma Grubu Başkanlığı yapan Prof. Dr. Perihan Ünak hocamıza ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Editörlerimiz, Prof. Dr. Tamer Özülker ve Prof. Dr. Özlem Özmen'e bize bu olanağı sağladıkları için teşekkür ediyorum. Derginin bu sayısının, okuyuculara yararlı olacağını umuyorum.

**Prof. Dr. Serap Teksöz**

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*



Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Nükleer Tıp Seminerleri dergimizin 2023 yılı ilk sayısını yayınlarken yayın hayatında da 8 yılı doldurmuş bulunuyoruz. Branşımızın tanı ve tedavi alanındaki uygulamalarına ağırlık verdiğimiz geçmiş sayılarımızdan sonra, güncel sayıda Nükleer Tıp uygulamalarının temel taşı olan radyofarmasötiklerdeki yenilik ve gelişmeleri incelemek istedik.

Tanısal görüntüleme, Roentgen'in 1895'te X-ışınlarını keşfiyle başladı. Sonrasında, 1896'da Becquerel'in radyoaktiviteyi keşfi ve kısa bir süre sonra Marie Curie'nin "radyoaktivite" terimini kullanması bunu izledi; böylelikle tıpta radyasyon ve radyoaktivitenin hızla yaygınlaşan kullanımları başlamış oldu.

Kimilerince "Nükleer tıbbın babası" olarak anılan George de Hevesy, radyofarmasötiklerin biyolojik süreçlere, değişikliğe yol açmadan katılması olarak tanımlanan "Radyoizleyici" ilkesini tanımladı ve 1924 yılında hayvanlarda ilk radyoizleyici (kurşun-210 ve bizmut-210) çalışmalarını gerçekleştirdi (1). O günden bu yana ivmeli bir şekilde gelişen radyofarmaside en can alıcı nokta; görüntüleme probunun yüksek hedefleme verimliliği ve güvenlik profilleriyle klinik uygulamalara uygun olması. Sayımızın ilk yazısında; Dr. Serap Teksöz, 21. yüzyılın başından beri nanobilim ve nanoteknoloji alanlarındaki çalışmaların Nükleer Tıp alanında kullanılmasına yönelik çabalar sonucu geliştirilmekte olan radyoizletli nanopartiküllerle ilgili son gelişmeleri ve bu konuda geleceğe yönelik beklentileri inceledi (2).

Son yıllarda kullanımı giderek artan hedefe yönelik alfa tedavileri; kısa menzil mesafesine ve yüksek doğrusal enerji transferine sahip alfa ( $\alpha$ ) partikül yayıcı radyonüklidlerle çevredeki sağlıklı dokuyu korurken hedeflenen kanser hücrelerinin seçici olarak yok edilmesini sağladığından, beta veya gama radyasyonu veya kemoterapötik ilaçlarla tedaviye dirençli hastalar için tedavi seçeneği sunmaktadır. Dr. Perihan Ünak ve ark. (3), ile Dr. Meltem Ocak ve ark. (4),  $\alpha$  partikül yayıcı radyonüklidlerin avantajlarını ve başta temin edilme güçlüğü olmak üzere sınırlılıklarını ayrıntılı bir şekilde değerlendirerek, bu alanda gelecekteki beklentileri vurguladılar.

Radyonüklidlerin üretimi ve temini Nükleer Tıbbın yaygınlaşmasındaki sınırlayıcı basamaklardan birisi oldu. Tucker ve Greene'in 1958'de geliştirdiği ve Nükleer Tıp uygulamalarının temelini oluşturan Mo-99/Tc-99m jeneratörünün, yakın zamanlarda Molibden-99 (Mo-99) üreten reaktörlerde yaşanan arz sıkıntısı sonucu tüm dünyada temininde yaşanan aksamalar bu durumu açıkça gösterdi (5). Dr. Çiğdem İçhedef, Tc-99m jeneratörünün üretim ve çalışma prensiplerinin yanı sıra, halen üzerinde çalışılmakta olan Mo-99 ve Tc-99m için alternatif üretim yöntemleri üzerine güncel bilgiler verdi (6). F-18, C-11, O-15 ve N-13 gibi standart pozitron yayıcı radyoizotoplar medikal siklotronlarda sıvı ve gaz hedeflerde üretilmekte. Fazilet Zümrüt Biber Müftüler ve ark., katı hedeflerin proton ile ışınlanmasıyla elde edilen daha uzun ömürlü Zr-89, I-124, Ga-68, Cu-64 ve Sc-44 radyoizotoplarının üretimi ve kullanımıyla ilgili detaylı bilgilendirme yaptılar (7). F-18 FDG PET/BT'nin etkinliğinin düşük olduğu nöroendokrin tümör ve prostat kanserine yaklaşımda çığır açan Ga-68 işaretli bileşiklerin Ge-68/Ga-68 jeneratörleriyle üretimi ve bu radyofarmasötiklere güncel yaklaşımı Dr. Meltem Ocak değerlendirdi (8). Dr. Ayfer Asiye Akit, Ga-68 işaretli bileşiklerle görüntülemeye paralel olarak teranostik uygulamalar çerçevesinde geliştirilen Lu-177'nin üretim yöntemlerini ve yaygın kullanılan radyofarmasötikleri özetledi (9). Nükleer Tıp teranostik uygulamalarında kullanılan radyofarmasötiklerin biyodağılım profillerinde ilaca bağlı istenmeyen değişiklikler Dr. Zeliha Pala Kara tarafından incelendi (10). Enfeksiyon görüntülemesinde In-111 ve Tc-99m lökosit işaretli sintigrafi halen en etkin yöntem olarak yerini koruyor. Dr. Türkan Ertay, radyonüklidle in vivo lökosit ve eritrositlerin işaretlenerek yapıldığı görüntülemeleri değerlendirdiği yazısında bunların yanı sıra, daha seyrek olarak uygulanan işaretli trombosit görüntüleme uygulamalarından da söz etti (11). Dr. Ayfer Yurt Kılçar, radyofarmaside kalite temini ve kalite kontrol yöntemlerini uluslararası kılavuz ve yönetmelikler ışığında açıkladı (12). Dr. Fazilet Zümrüt Biber Müftüler, Nükleer Tıp teşhis ve tedavi uygulamalarında radyokorunum'u konu aldığı yazısında; radyasyonun biyolojik etkilerini özetleyerek radyasyondan korunmada alınması gereken önlemleri belirtti (13). Sayımızın son yazısında Dr. Yasemin Parlak, radyoaktif maddelerin paketlenmesi ve güvenli taşınması konusunu işledi (14).

Radyofarmasi konusunda başvuru kaynağı olarak kullanılabilecek yeterlikte olduğunu düşündüğümüz "Radyofarmasötik Bilimlerde Güncel Gelişmeler" başlıklı sayımızın hazırlanmasında emeği geçen konuk editörümüz Prof. Dr. Serap Teksöz başta olmak üzere değerli bilgilerinizi bizlerle paylaşan tüm hocalarımıza emekleri için teşekkür ediyor, meslektaşlarımızın da sayımızı beğeneceğini umuyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Tamer ÖZÜLKER

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ  
Turkish Society of Nuclear Medicine





# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*

Editörden/Editorial

## Kaynaklar

1. Anderson CJ, Ling X, Schlyer DJ, Cutler CS (2019). A Short History of Nuclear Medicine. In: Lewis, J., Windhorst, A., Zeglis, B. (eds) Radiopharmaceutical Chemistry. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-98947-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-98947-1_2)
2. Teksöz S. Klinik Öncesi ve Klinik Araştırmalarda Nano Boyutlu Radyofarmasötikler. Nucl Med Semin 2023;9:1-6.
3. Ünak P, Tutun E. Alfa Radyonüklid Tedavisi için Potansiyel Alfa Partikül Yayıcı Radyonüklidlere Güncel Yaklaşım. Nucl Med Semin 2023;9:7-15.
4. Ocak M, Akit AA, Ünak P. Hedefe Yönelik Alfa Radyonüklid Tedavisi (TAT)-Ac-225 Radyofarmasötikleri. Nucl Med Semin 2023;9:16-24.
5. Richards, Powell (1989). Technetium-99m: The Early Days. Vol. BNL-43197 CONF-8909193-1. New York: Brookhaven National Laboratory. OSTI 5612212.
6. İçhedef Ç. Radyoizotop Jeneratörlerinin Karakteristikleri ve Mo-99/Tc-99m Jeneratörü. Nucl Med Semin 2023;9:58-64.
7. Müftüler FZB. Medikal Siklotronlarda Katı Hedeflerle Elde Edilen Pozitron Yayıcılar. Nucl Med Semin 2023;9:25-30.
8. Ocak M. Ge-68/Ga-68 Jeneratörleri ve Ga-68 Radyofarmasötiklerine Güncel Yaklaşım Nucl Med Semin 2023;9:31-41.
9. Akit AA. Lutesyum- 177: Üretimi ve Radyofarmasötikleri Nucl Med Semin 2023;9:42-48.
10. Kara ZP, Şen M. Teranostik Radyofarmasötiklerin Biyodağılımlarında İlaça Bağlı Değişiklikler. Nucl Med Semin 2023;9:49-57.
11. Ertay T. Radyonüklid İşaretli Kan Hücreleri Nucl Med Semin 2023;9:65-75.
12. Kılçar AY. Radyofarmaside Kalite Temini ve Kalite Kontrol Yöntemleri Nucl Med Semin 2023;9:76-83.
13. Müftüler FZB. Nükleer Tıp Teşhis ve Tedavi Uygulamalarında Radyokorunum Nucl Med Semin 2023;9:84-89.
14. Parlak Y. Radyoaktif Maddelerin Paketlenmesi ve Güvenli Taşınması Nucl Med Semin 2023;9:90-95.



# Klinik Öncesi ve Klinik Araştırmalarda Nano Boyutlu Radyofarmasötikler

## Nanosized Radiopharmaceuticals in Preclinical and Clinical Research

© Serap Teksöz

Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Radyofarmasötikler başta kanser olmak üzere çeşitli hastalıkların teşhis ve tedavisinde Nükleer Tıpta başarıyla uygulanmaktadır. Radyofarmasötiklerin nanoteknoloji ile birleştirilmesi sonucunda sağlık hizmetlerinde nano boyutlu terapötik ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarımı en az yirmi yıldır klinik öncesi ve klinik çalışmalarda tercih edilen bir yaklaşım olmuştur. Nano boyutlu ilaç formülasyonları, kanser teşhisi ve tedavisinde büyük bir rol oynar ve diğer geleneksel kemoterapötik ilaç taşıma sistemlerine göre çeşitli avantajlara sahiptir. Bu derleme, yakın zamanda geliştirilen radyonüklid içeren ilaç taşıma sistemlerinin tasarımı ve bu sistemlerin modifikasyonlarını ve radyoişaretleme yaklaşımlarını kapsayan klinik öncesi ve klinik araştırmalardaki mevcut durumu veya bunların klinik uygulama potansiyellerini içermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoişaretleli nanoparçacıklar, SPECT ve PET görüntüleme nanoparçacıkları, ilaç taşıyıcı sistem

### Abstract

Radiopharmaceuticals can be successfully applied in nuclear medicine for the diagnosis and treatment of various diseases, especially cancer. As a result of combining of radiopharmaceuticals with nanotechnology, the design of nanosized therapeutic drug delivery systems in healthcare has been a preferred approach in preclinical and clinical studies for at least twenty years. Nanosized drug formulations play a large role in cancer diagnosis and treatment and have several advantages over other conventional chemotherapeutic drug delivery systems. This review describes the current state or clinical application potential of recently developed radionuclide-containing drug delivery systems in preclinical and clinical research, including the design and modifications of these systems and radiolabeling approaches.

**Keywords:** Radiolabelled nanoparticles, SPECT and PET imaging nanoparticles, drug delivery system

### Giriş

Radyoaktivitenin keşfedilmesinden bu yana, kanser ve diğer hastalıkların teşhisinde ve tedavisinde radyonüklidler Nükleer Tıp alanında etkili bir şekilde kullanılmaktadırlar. Nükleer teknolojilerde devam eden ilerlemeler, Nükleer Tıpta yüksek etkinlik gösteren radyofarmasötikler olarak adlandırılan ilgi çekici ilaçların ortaya çıkmasına yol açmıştır.

Nükleer Tıpta kullanılan radyofarmasötiklerin içerdikleri radyonüklidler tarafından üretilen parçacık radyasyonu ( $\alpha$ ,  $\beta$ , nötronlar, protonlar vb.) ile  $\gamma$ -ışınları gibi elektromanyetik dalgalar ve harici kaynaklardan

(hızlandırıcı, reaktör vb.) üretilen X-ışınlarının organizmadaki dağılımı teşhis ve tedavi amacıyla kullanılmak için tam olarak belirlenmektedir. Teşhis amacıyla organ ve dokuların geniş açılı görüntülenmesinde X-ışınları ve foton yayıcı radyonüklidler;  $\gamma$  ve  $\beta^+$  (pozitron) emisyonu kullanılır. Tedavi durumunda ise kanser hücresi ölümüne neden olmak için ya harici radyasyon kaynaklarının (örneğin; yüksek enerjili X-ışınları, iyon demeti) doğrudan tümörler üzerine odaklanması ya da dahili parçacık yayıcı terapötik radyonüklidler (örneğin;  $\alpha$ ,  $\beta^-$ , auger elektron salıcı) kullanılmaktadır. Radyasyona bağlı DNA hasarını başlatmak için doğrudan bir prob veya uygun taşıyıcılar (örneğin; peptitler, antikorlar)

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Serap Teksöz, Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 311 34 66 E-posta: steksoz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6780-5159

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

yoluyla radyonüklid tümöre iletilmekte ve bu sayede aktif olarak çoğalan kanser hücreleri seçilerek eliminasyonları sağlanmaktadır (1,2). Nükleer Tıpta uygulanan görüntüleme yöntemleri, son yıllarda olağanüstü bir ilerleme kaydederek tümörlerin teşhis ve tedavisi için kilit araçlardan biri haline gelmiştir. Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) tümörleri ve metastazları teşhis etmek için kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleridir (2).

Mevcut nükleer görüntüleme yöntemlerinde karşılaşılan en önemli zorluklardan biri klinik uygulamaya uygun bir görüntüleme probunun tasarımıdır. Optimal bir probun geliştirilmesinde ve tasarımında dikkate alınması gereken belirli kriterler vardır. İdeal bir görüntüleme probu biyoyumlu olmalı, vücuttan kolayca atılabilmeli, güçlü görüntüleme sinyali ve hassasiyeti sağlamalı, ilgili bölgeye özel hedeflenebilmeli, radyonüklidle ilişkili olarak da probun fizyokimyasal davranışı düşük toksisiteli ve iyi bir biyolojik dağılım göstermelidir. Bununla birlikte, radyoışaretleme için radyonüklid seçimi de prob tasarımında çok önemli faktörlerden biridir. Probların hazırlanmasında kullanılacak radyonüklidlerin uygun yarı ömre ve optimum enerjiye sahip olması kaliteli görüntüleme elde edilmesi için önemlidir. Örneğin, Ga-68 ve F-18 hızlı dağılım kinetiğine sahip ilaçlarla PET ile görüntüleme amaçlı kullanılan kısa yarı ömürlü radyonüklidlerdir. Öte yandan, Cu-64 gibi daha uzun yarı ömürlü radyonüklidler, belirli bir süre gerektiren bölgeye özgü hedefe ulaşmak için antikörlerle yaygın olarak kullanılır. Florodeoksiglukoz gibi küçük moleküller şu anda PET görüntüleme görüntüleme problemleri olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, küçük moleküller belirli tümörlerde özgül olmayan dağılım ve zayıf tutulum sergileme eğilimindedirler, bu da teşhis sonuçlarından sapmaya yol açabilir. Biyomoleküllerin %98'inden fazlası, nörolojik veya beyin ile ilgili hastalıkları hedeflemede kan-beyin bariyerini aşma yeteneğine sahip değildirler. Nanomalzemeler, avantajlı boyutları ve fizikokimyasal özellikleri nedeniyle potansiyel olarak bu zorlukların üstesinden gelebilir. Nanomalzemeler, problemlerin hastalık bölgelerinde lokalize olmalarına olanak vererek düşük böbrek atılımı ve yavaş karaciğer metabolizesi sayesinde vücutta uzun süreli dolaşımında kalırlar (3).

Son otuz yılda, kanser teşhis ve tedavilerini geliştirmek için yeni nanomalzemelerin ve radyonüklidlerin kullanımında hızlı bir artış olmuştur. Nanoparçacık (NP) ilaç taşıma sistemleri, radyoışaretleme ilaçların tümör bölgesine verilmesini hedefleyerek ve bunların toksik yan etkilerini azaltarak gelişmiş görüntüleme ve terapötik etkinliğe sahiptir. NP'lerin önemli avantajları,

<100 nm boyutlarında hazırlanabilmeleridir. Bu boyut, ilaçların ve radyonüklidlerin lokalizasyonunu, geçirgenliğini ve tutulumunu artırır. Nanomalzemelerin yüzeyi, biyoyumluluğu ve belirli hedeflerin seçimini iyileştirmek için genellikle polimerler veya ligandlarla kaplanır. Molekülleri hedeflerine yönlendirmek için ilaç taşıyıcı olarak polimerik NP'ler, liposom taşıyıcılar, dendrimerler, manyetik demir oksit NP'leri (IONP) karbon nanotüpler ve inorganik metal bazlı gibi çeşitli nanoformülasyonlar kullanılabilir. NP'lerin homojen dağılım gösterebilmeleri için uygun boyut ve şekilde olması ve uygun bir yüzey yüküne sahip olması gerekmektedir (4).

Radyonüklidlerin hedef bölgeye taşınması için NP'lerin kullanılması hastalıkların teşhis ve tedavisinde veya başka bir deyişle teranostikte çok yararlı olabilmektedir (3,4).

Tümör bölgelerine teşhis ve tedavi için NP taşıma sisteminin (i) özgül pasif hedefleme ve (ii) özgül aktif hedefleme olmak üzere iki mekanizması vardır. NP ilaç taşıma sistemleri, polimerlerden (polimerik nanopartiküller, miseller veya dendrimerler), lipitlerden (lipozomlar), virüslerden (viral nanopartiküller), organometalik bileşiklerden (nanotüpler), inorganik NP'lerden (fullerenler, karbon nanotüpler, kuantum noktaları veya manyetik NP'ler) oluşabilir. Nano hedefli radyonüklidler, NP çekirdeği, hedefleyici biyomolekül (belirli bir biyolojik hedefi tanıyabilmesi gerekir) ve radyonüklid olarak bu üç bileşeni içermektedir. NP'lerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, parçacık-hücre etkileşimlerini, hücre trafik mekanizmalarını, biyodağılımı, farmakokinetikleri ve optik özelliklerini belirlemede kritik bir rol oynar. Her bir NP türünün, belirli bir malzemenin doğal özellikleri olan çözünürlük, termal iletkenlik, kimyasal bileşiklerin biyomolekülleri veya bağlayıcıları bağlama yeteneğinin yanı sıra biyoyumluluk, toksisite, immünojenisite ve kontrollü ilaç salınım hızı, kararlılık ve ilaç salma kapasitesi gibi belirli avantajlar ve dezavantajları bulunmaktadır (2).

NP'lerin radyoışaretleme (i) radyonüklidin NP'lerin yüzeyine bağlanma, (ii) nanotaşıyıcı çekirdekte radyonüklidin kapsüllenmesi ve (iii) iki radyonüklid ile radyoışaretleme şeklinde yapılabilmektedir (4).

### **Radyonüklidin Nanoparçacıkların Yüzeyine Bağlanması**

NP yüzeyine bir radyonüklidin eklenmesi, doğrudan yüzey işaretleme ve dolaylı yüzey işaretleme olmak üzere ikiye ayrılır. Doğrudan işaretleme yönteminde, NP

yüzeyine bir radyonüklidin bağlanması için yüksek veya düşük sıcaklıklara veya kimyasalların eklenmesine ilişkin özel bir işlem gerektirmez.

Diğer yandan, dolaylı yüzey işaretleme yönteminde ise NP'ler ile radyonüklidin işaretlenmesinde 1, 4, 7, 10-tetraazasiklododekan-1, 4, 7, 10-tetraasetik asit (DOTA) veya deferoksamin (DFO) gibi şelatlayıcılar kullanılmaktadır.

### **Nanotaşıyıcı Çekirdekte Radyonüklidin Kapsüllemesi**

NP'lerin yüzey işaretleme yöntemi ile işaretlenmesi kovalent bağların enzimatik bozunması veya metal bağlayıcı proteinler tarafından radyonüklidlerin NP'den ayrılmasına neden olabilmektedir. Bu tür sorunların üstesinden gelmek için, NP'lerin çekirdek kısmının radyoışaretlenmesi etkili bir çözüm olarak tercih edilmektedir.

Kapsülleme, kaplama ve kimyasal doping, NP'nin çekirdek radyoışaretlenmesi için kullanılan en yaygın yöntemlerdir.

### **İki Radyonüklid ile Radyoışaretleme**

Bu radyoışaretleme yönteminde, iki radyonüklid kullanılır ve her ikisi de yüzeye veya biri yüzeyde ve biri çekirdekte veya her ikisi de çekirdekte bağlanır. Bu radyoışaretleme yöntemi kullanılan radyonüklidin türüne bağlı olarak şelatlayıcı grupların eklenmesini içerebilir veya içermeyebilir. İkili radyoışaretleme, iki radyonüklidin tek bir sistemde kullanılması için çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve sonuçlar, bu nanoformülasyonların biyodağılım gibi farmakokinetik parametreleri incelemek için etkili bir taşıyıcı olarak kabul edildiğini göstermiştir (4).

Son yirmi yılda, NP içeren tıbbi ürünleri (nanoilaçlar olarak adlandırılır) klinik kullanıma geçirebilmek için birçok çalışma yapılmıştır ancak halen çok az sayıda klinikte kullanılmak üzere onay alan ürün bulunmaktadır (5,6).

Hastalıkların tedavisinde en önemli dezavantajlardan biri terapötik ajanların, hedef olmayan organ ve dokulara giderek bu dokular üzerinde yan etki göstermeleridir. Bu sebeple özgül ilaç hedefleme sistemlerinde temel amaç hedef olmayan organ ve dokulardaki yan etkilerini önleyecek şekilde ilacın hedef bölgeye taşınmasıdır. Nano boyuttaki ilaç taşıyıcı sistemler aktif ve pasif hedefleme yapılarak sağlıklı hücreler toksik etkiye maruz kalmayacak şekilde ilacın kanser hücrelerindeki konsantrasyonu artırılabilir. Aktif molekülün hedef

bölgedeki tutulumunu fizikokimyasal özellikleri etkilemektedir. Ayrıca anti-kanser ajanların sudaki düşük çözünürlüğü, hücrelerdeki geçirgenlik ve dışarı sızma gibi problemleri terapötik etkinliklerini düşürmektedir. Bu sebeple ilaç taşıyıcı sistemlerin yüzey modifikasyonunun, hedefleme verimini geliştirebileceği, hedef olmayan bölgedeki zararı azaltabileceği ve ilacın kan dolaşımında kalma süresini arttırabileceği düşünülmektedir (7).

Geliştirilmekte olan birçok pasif ve aktif hedefli NP tedavisi vardır. Çoğu gelişme hala *in vitro* veya hayvan çalışması aşamasındadır. NP'ler kullanılarak çok sayıda radyonüklidin ilaç taşıyıcı sistemlere kullanılması üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu derlemede radyonüklidlerin lipozomlar, silika NP'ler, altın NP'ler (AuNP) Poli (laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA) NP'ler, IONP'ler, miseller ve dendrimerleri göz önünde bulundurarak NP'lerin Nükleer Tıpta kullanımında en son teknolojinin ne durumda olduğu özetlenmeye çalışılmıştır (6).

### **Lipozomlar**

Lipozomlar, hem hidrofilik ilaçları hem de hidrofobik ilaçları kapsüle edebilen ilaç taşıyıcılarıdır. Farmakokinetik özellikleri, boyutları ve lipit bilayer (iki tabakalı) tabakasının kimyasal bileşimleri, yüzey yükü ve diğer özelliklerin değiştirilerek modifiye edilebilir [örneğin; Polietilenglikol (PEG) veya belirli hücre hedefleme ajanları kullanılarak] olması ilaç taşıyıcı sistemlerde tercih sebebidir. Tüm NP'ler arasında lipozomlar, özellikle anti-kanser ilaç taşıma için klinik ortamlarda en sık kullanılanlardır. 1995 yılında, Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration - FDA), kanser tedavisi için Doxil adı verilen lipozomal bir doksorubisin formülasyonunu onaylamıştır.

Lipozomların biyolojik yarı ömürleri uzun olduğu için radyonüklid seçilirken bu özellikleri dikkate alınarak uzun yarılanma ömrüne sahip radyonüklidler teşhis amacıyla tercih edilmelidirler. Tablo 1'de radyoışaretili lipozomlar için klinik öncesi çalışmalar özetlenmiştir.

Klinik öncesi uygulamalarda olduğu gibi, klinik alanlarda da, lipozomal formülasyonları işaretlemek ve bunların tümör ve normal dokulardaki birikimlerini incelemek için radyoışaretleme kullanılmıştır. Doksorubisin tedavisine iyi yanıt verecek hastaları belirleyebilmek için damarlanma durumunu belirlemek amacıyla radyoışaretili lipozomal dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) kullanılmıştır. Bununla birlikte (Tc-99m) işaretli lipozomal doksorubisin, malign plevral mezotelyoma tedavisi için sisplatin ile kombine edildiğinde

tümörlerde bu lipozomların birikimini ve aktivitelerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu çalışma sonucunda lipozomal doksorubisin ve sisplatin bazlı kemoterapiye hangi hastaların daha iyi yanıt verebileceği belirlenmiştir. Klinik öncesi umut verici çalışmaların ardından, Cu-64 MM-302 nano-lipozomları insanlarda pratik uygulamaları açısından incelenmiştir. Cu-64 MM-302 lipozomlarının birikiminin, NP'lerden çok lezyonun özelliklerine bağlı olduğu görülmüştür. Bu çalışma, tedaviden yarar görme olasılığı en yüksek olan hastaları belirlemek için tedavi öncesi fazda radyoaktif olarak işaretlenmiş lipozomal ilaçların kullanılmasının uygulanabilirliğini doğrulamıştır (6). Radyoşaretli lipozomlar için klinik çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

### Silika NP'ler

Silika kökenli NP'ler, büyük ölçüde kemiklerde bulunan endojen bir madde olan silikanın iyi biyouyumluluğu sayesinde, ilaç taşıma sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Silika NP'ler, FDA tarafından "genel olarak güvenli kabul edilmektedir" ve klinikte çalışmalarda da kullanılmıştır.

Boyutlarına, morfolojilerine ve bileşimlerine göre silika NP'ler (SiNP'ler), mezogözenekli (MSN) veya biyolojik olarak bozunabilir mezogözenekli (bMSN) ve içi boş mezogözenekli (HMSN) olarak sınıflandırılabilir. Biyouyumluluklarının yanı sıra, SiNP'lerin yüzeyleri modifikasyonlara uygundur. Radyoşaretli SiNP'ler, moleküler görüntüleme için hedefleyici ligandlarla kolaylıkla konjüge edilebilirler. Klinik öncesi çalışmalara örnekler Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 1. Radyoşaretli lipozomlar için klinik öncesi çalışmalar (6)**

Yıl	Radyonüklid	Hastalık	İlaç	Görüntüleme yöntemi
2003	Tc-99m	Tümörlü fare modeli	Yok	Gama kamera
2012	In-111	Tümörlü fare modeli	Yok	Gama kamera
2015	Cu-64	Yok	Doxil and MM-302 (doksorubisin)	PET/BT
2015	Cu-64 Lu-177	Tümörlü fare modeli	Yok	PET/BT
2018	Cu-64 Mn-52	Tümörlü fare modeli	Yok	PET/BT
2020	Tc-99m	Yok	Yok	Gama kamera

PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

**Tablo 2. Radyoşaretli lipozomlar için klinik çalışmalar (6)**

Yıl	Radyonüklid	Hastalık	İlaç	Görüntüleme yöntemi
1979	Tc-99m	Farklı tümör türleri	Yok	Gama kamera
1988	In-111	Farklı tümör türleri	Yok	Gama kamera
1999	Tc-99m	Farklı tümör türleri	Caelyx (doksorubisin)	SPECT/BT
2001	In-111	Farklı tümör türleri	Yok	Gama kamera
2014	Tc-99m	Malign plevral mezotelyoma	Doksorubisin	SPECT/BT
2017	Cu-64	Meme kanseri	MM-302 (doksorubisin)	PET/BT

BT: Bilgisayarlı tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi

**Tablo 3. Radyoşaretli silika NP'ler için klinik öncesi çalışmalar (6)**

Yıl	Radyonüklid	Hastalık	İlaç	Görüntüleme yöntemi
2020	I-124 Zr-89	Glioblastoma fare modeli	Yok	PET
2020	Lu-177	Tümörlü fare modeli	Yok	SPECT/BT

BT: Bilgisayarlı tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi

Bununla birlikte, araştırmacılar tarafından biyolojik olarak uzun yarı ömre sahip olması nedeniyle silika NP'leri farklı radyonüklidlerle işaretlenerek görüntüleme amacıyla kullanıldığı birçok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalar arasında 2014 yılında metastatik melanom hastalarında I-124 işaretli ultra küçük SiNP'lerin (Cornell noktaları veya C' noktaları olarak bilinir) insanda ilk klinik denemesini bildirmişlerdir. Bu çalışma radyoaktif işaretli SiNP'lerin ve bu alandaki çalışmaların gelişimini hızlandırmıştır. İnsan üzerinde yapılan bu ilk denemeden sonra, daha da etkili hale getirmek için C' noktaları kullanılarak başka birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışma yapılmıştır (6,7,8).

### Altın NP'ler

AuNP'ler genellikle küreler, çubuklar, yıldızlar ve kümeler gibi farklı şekillere sahip biyoyumlu çok küçük parçacıklardır (<10 nm). Toksik değildirler ve hücrelere kolayca nüfuz edebilirler. Yüzeylerindeki negatif yük sayesinde, biyomoleküller veya ilaçları hedefleyen şelatörler gibi farklı kimyasal moleküller kullanılarak kolayca yüzey modifikasyonu yapılabilir.

Ayrıca AuNP'ler farklı yöntemlerle radyonüklidlerle işaretlenebilirler: (1) şelatlayıcı molekül kullanarak (2) özellikle AuNP'lerin yüzeyindeki amino ve tiyol gruplarından doğrudan radyonüklidi işaretleyerek (3) ligand değişimi yoluyla (4) AuNP'lerin yüzeyinde bulunan molekülleri kimyasal olarak değiştirerek. I-131 ve Cu-64 gibi bazı radyonüklidlerde ise radyonüklid absorpsiyon yoluyla NP'lerin yüzeyine bağlanabilirler. Radyoaktif AuNP'lerin, tümör görüntüleme için klinik öncesi uygulamaları ile ilgili çalışmalar Tablo 4'te özetlenmiştir (6).

Frellsen ve ark. (9) Cu-64 radyonüklidini AuNP'lerin içine hapsederek işaretleme gerçekleştirmişlerdir. Böylece AuNP'lerin yüzeyini PEG molekülü ile modifiye ederek radyoaktif NP'lerin biyolojik sistemdeki dolaşım süresini artırmışlardır. Pulagam ve ark. (10) benzer bir düşünce ile bor nötron yakalama tedavisinde bor taşıyıcı olarak kullanmak üzere AuNP'leri sentezlemişlerdir. Bu NP'lerin yüzeyini PEG ile kaplayarak I-124 ile radyoaktiflemişler ve *in vivo* fare modelinde PET görüntüsü almışlardır.

**Tablo 4. Radyoaktif altın NP'ler için klinik öncesi çalışmalar (6)**

Yıl	Radyonüklid	Hastalık	İlaç	Görüntüleme yöntemi
2014	In-111	Glioblastoma modeli	Yok	SPECT/BT
2014	Cu-64	Tümörlü fare modeli	Yok	PET
2015	Au-198 In-111	Yok	Yok	Gama kamera
2016	Cu-64	Tümörlü fare modeli	Yok	PET
2019	I-124	Tümörlü fare modeli	Yok	PET
2020	Au-198	Yok	Yok	Gama kamera

BT: Bilgisayarlı tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi

**Tablo 5. Radyoaktif demir oksit NP'ler için klinik öncesi çalışmalar (6)**

Yıl	Radyonüklid	Hastalık	İlaç	Görüntüleme yöntemi
2008	Cu-64	Tümörlü hayvan modeli	Yok	PET/MR
2011	Cu-64	Tümörlü hayvan modeli	Doxorubicin	PET/BT
2012	Tc-99m	Yok	Yok	PET/MR
2015	In-111 Fe-59 C-14	Yok	Yok	Gama kamera
2019	I-125	Tümörlü hayvan modeli	Yok	SPECT/BT ve MR
2019	Fe-59 Cu-64	Yok	Yok	PET
2020	Cu-64	Yok	Yok	Yok

BT: Bilgisayarlı tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, MR: Manyetik rezonans

## Demir Oksit NP'ler

IONP'lerin son zamanlarda, hem manyetik rezonans (MR) görüntüleme kontrast maddeleri hem de PET izleyicileri olarak hareket etme yetenekleri, özellikle PET/MR tarayıcıların ortaya çıkışından bu yana bu parçacıkların Nükleer Tıpta kullanılması oldukça çekici hale gelmiştir. Bu parçacıklar genellikle bir polimer veya metal kaplama ile çevrelenmiş bir manyetik çekirdeğe sahiptir. Böylece IONP'ler dışarıdan harici bir manyetik alan etkisi ile tümörlü bölgeye yönlendirilerek sağlıklı dokuların korunması sağlanmış olur.

Bu IONP'leri PET/MR'de kullanmak üzere yüzeyleri Tc-99m, I-125, In-111, F-18, Cu-64 gibi radyonüklidlerle işaretlenebilir. Bu NP'ler için en yaygın olarak kullanılan radyoişaretleme stratejisi, radyonüklidin sentezin son aşamasında eklenmesini sağlayan eksojen şelatörleri içermesidir. Bununla birlikte şelatörlerin, karmaşık koordinasyon kimyası, değişen farmakokinetik riski ve görüntüleme sırasında radyonüklidlerin potansiyel ayrılması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Son zamanlarda IONP'lerin görüntüleme amaçlı kullanımına ilişkin birçok klinik öncesi çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar Tablo 5'te özetlenmiştir (6).

Madru ve ark. (11) tarafından 2012 yılında SPION'ları Tc-99m ile radyoişaretlenmiş ve radyoişaretleli bu NP'ler SPECT ve MR tekniklerini birleştirerek sentinel lenf düğümü görüntülenmesinde kullanılmıştır. Lenf düğümlerinde radyoaktif olarak işaretlenmiş SPION'ların tutulumu, meme kanseri ve malign melanomda bile bu nanopartiküllerin gelecekteki kullanımının yolunu açmıştır. Bilindiği kadarıyla, IONP'lerle ilgili klinik öncesi çalışmaların hiçbiri henüz klinik aşamaya geçememiştir.

## Sonuç

Biyouyumlu nanomalzemelerin çok yönlü yüzey kimyası, moleküler görüntüleme ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere yenilikçi nano ilaç taşıyıcı sistemlerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Son yirmi yılda, NP'ler kullanılarak çok sayıda radyonüklidin ilaç taşıyıcı sistemlere kullanılması üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda umut verici klinik öncesi sonuçlara rağmen, birçok NP bunun ötesine

geçememiştir. Bu derlemede lipozomlar, AuNP'ler, silika NP'ler ve IONP'ler göz önünde bulundurularak NP'lerin Nükleer Tıpta kullanımında en son teknolojinin ne olduğu özetlenmiştir.

## Kaynaklar

1. Roy I, Krishnan S, Kabashin AV, Zavestovskaya IN, Prasad PN. Transforming Nuclear Medicine with Nanoradiopharmaceuticals. *ACS Nano* 2022;16:5036-5061.
2. Salih S, Alkatheeri A, Alomaim W, Elliyanti A. Radiopharmaceutical Treatments for Cancer Therapy, Radionuclides Characteristics, Applications, and Challenges. *Molecules* 2022;27:5231.
3. Phua VJX, Yang CT, Xia B, et al. Nanomaterial Probes for Nuclear Imaging. *Nanomaterials (Basel)* 2022;12:582.
4. Shende P, Gandhi S. Current strategies of radiopharmaceuticals in theranostic applications. *J Drug Deliv Sci Technol* 2021;64:102594.
5. Pellico J, Gawne PJ, T M de Rosales R. Radiolabelling of nanomaterials for medical imaging and therapy. *Chem Soc Rev* 2021;50:3355-3423.
6. Poletto G, Evangelista L, Venturini F, et al. Nanoparticles and Radioisotopes: A Long Story in a Nutshell. *Pharmaceutics* 2022;14:2024.
7. Uçar E, Arı K, Ünak P, et al. Radyoişaretleli paklitaksel taşıyıcı katı lipid nanoparçacık formülasyonu ve radyofarmasötik potansiyelinin incelenmesi, Doktora Tezi, 2016, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
8. Ni D, Jiang D, Ehlerding EB, Huang P, Cai W. Radiolabeling Silica-Based Nanoparticles via Coordination Chemistry: Basic Principles, Strategies, and Applications. *Acc Chem Re* 2018;51:778-788.
9. Frellsen AF, Hansen AE, Jøck RI, et al. Mouse Positron Emission Tomography Study of the Biodistribution of Gold Nanoparticles with Different Surface Coatings Using Embedded Copper-64. *ACS Nano [Internet]* 2016;10:9887-9898.
10. Pulagam KR, Gona KB, Gómez-Vallejo V, et al. Gold Nanoparticles as Boron Carriers for Boron Neutron Capture Therapy: Synthesis, Radiolabelling and *In vivo* Evaluation. *Molecules* 2019;24:3609.
11. Madru R, Kjellman P, Olsson F, et al. 99mTc-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles for multimodality SPECT/MRI of sentinel lymph nodes. *J Nucl Med* 2012;53:459-463.



# Alfa Radyonüklid Tedavisi için Potansiyel Alfa Partikül Yayıcı Radyonüklidlere Güncel Yaklaşım

## Current Approach to Potential Alpha Particle Emitting Radionuclides for Alpha Radionuclide Therapy

Perihan Ünak, Elif Tutun

Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Alfa ( $\alpha$ ) partikül yayıcı radyonüklidler kısa menzil mesafeleri ve yüksek doğrusal enerji transferine sahip olmaları nedeniyle, yüksek hücre hasarı özelliklerine sahiptir.  $\alpha$ -partikül yayarak bozulan çok sayıda radyonüklidin varlığına rağmen, bunlardan sadece birkaçı terapötik amaçlar için kullanılabilir. Radyonüklidin temin edilebilirliği ve yarı ömür gibi fiziksel özelliklerine bağlı faktörler yaygın kullanımlarını sınırlayabilir. Bu makalede,  $\alpha$ -yayıcılarının çeşitliliği, temel radyokimyası, kısıtlayıcı faktörler ve kullanımlarındaki zorluklar üzerinde durulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoterapi,  $\alpha$ -yayıcılar, radyokimya, klinik uygulamalar

### Abstract

Having a short range and high linear energy transfer, alpha ( $\alpha$ )-particle-releasing radionuclides show high cell lethality. Despite the existence of a large number of radionuclides that decay by  $\alpha$ -particle release, only a few of them can be used for therapeutic purposes. Factors related to physical properties such as radionuclide availability and half-life may or may not limit their widespread use. This article will focus on the diversity of  $\alpha$ -emitters, their basic radiochemistry, limiting factors and difficulties in their use.

**Keywords:** Radiotherapy,  $\alpha$ -emitters, radiochemistry, clinical trials

### Giriş

Hedefe yönelik alfa ( $\alpha$ ) radyonüklid tedavisine (*targeted alpha therapy* - TAT), klinik öncesi ve klinik alanlarda ilgi giderek artmaktadır. Bilgi ağı (Web of Science) veri tabanına göre 1995'ten bu yana bu alandaki yayınlar yaklaşık %1.500 oranında artmıştır. TAT'ın radyokimya, klinik öncesi farklı yönlerini inceleyen pek çok rapor mevcuttur (1-8). Bu derleme makalesinde Aktinyum-225 (Ac-225) ve Toryum-227 (Th-227) kimyası, radyokimya, şelatlayıcılar, üretim şekilleri hakkında bir güncelleme sunulacaktır.

Hedefe yönelik  $\alpha$  terapisi,  $\alpha$  partikülü yayan radyoizotopların monoklonal antikorlar veya peptitler gibi tümör seçici taşıyıcı moleküllere bağlanmasına dayanır. Bu moleküller, tümör hücrelerini vücutta yayılmış olsalar bile seçici olarak hedefleme yeteneğine sahiptir. Hedeflenen kanser hücrelerini, hücre yüzeyinde eksprese edilen antijen gibi moleküler sistemler aracılığıyla tanırlar ve bu hücelere seçici olarak bağlanabilirler. Hedefli  $\alpha$  radyonüklid tedavisinde, bu taşıyıcı moleküller, radyonüklidleri tümör hücrelerine taşımak için araç görevi görür. Buna "sihirli mermi" yaklaşımı denir. 5-9 MeV (Megaelektron Volt) aralığında

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Perihan Ünak, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: perihan.unak@gmail.com/perihan.unak@ege.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5464-2987

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



yüksek bir enerjiye ve aynı zamanda insan dokusunda 0,1 mm'nin altında hücre çaplarına karşılık gelen çok kısa bir yol uzunluğuna sahip olan  $\alpha$  yayan radyonüklidler, kanser hücrelerini seçici olarak yok etme konusunda özellikle umut vericidir. Sonuç olarak,  $\alpha$  yayan radyonüklidlerin kullanımı, çevredeki sağlıklı dokuya olan toksisiteyi en aza indirirken, tek tek habis hücrelerin özgül olarak hedeflenmesine ve öldürülmesine izin verir.

$\alpha$  radyonüklid terapisinde optimize edilmiş bir terapötik etkinliğin sağlanması için:

- $\alpha$  partikül yayan radyonüklidin hedefteki hastalıklı dokuda seçici olarak birikmesi,
- $\alpha$  radyonüklidin diğer organlarda ve çevredeki sağlıklı dokuda en az tutulumu,
- $\alpha$  radyonüklidinden yayılan  $\alpha$  parçacığının sağlıklı dokuda bir hasar oluşturmadan tümör bölgelerine yeterli bir radyasyon dozu vermesi beklenir.

Yakın zamanda yapılan klinik çalışmalar,  $\alpha$  radyoterapinin beta ( $\beta$ ) partikül tedavisine karşı tedaviden direncinin üstesinden gelme yeteneğini vurgulayarak, radyonüklid tedavisine yönelik yaklaşımda bir yöntem oluşmasına yol açmıştır (2).

Küratif tedavi, hastalık kontrolü veya palyasyon için radyonüklid stratejileri, Nükleer Tıbbın önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.  $\alpha$ ,  $\beta$  veya Auger elektron salınımı dahil olmak üzere partiküler radyasyon alan terapötik radyonüklidlerin çeşitliliği geçen yüzyılda önemli ölçüde artmıştır (9). Radyonüklidin bozunma şeklinin, yarı ömrünün ve taşıyıcı molekülün göreceli biyolojik etkinliğinin tümör kütlesi, boyutu, radyo duyarlılığı ve heterojenliği ile eşleştirilmesi, terapötik etkinliği en üst düzeye çıkarmak için öncelikli öneme sahiptir.  $\beta$  partikül yayan radyonüklidler, nispeten orta ile büyük hacimli tümörlerde terapötik etkinliği destekleyen partiküler radyasyon olarak en uzun partikül yol uzunluğuna ( $\leq 12$  mm) ve  $\alpha$  partiküllerine göre çok daha düşük doğrusal enerji transferine (*Linear energy transfer* - LET) [ $\sim 0,2$  elektronvolt (keV)/ $\mu\text{m}$ ] sahiptir. Uzun  $\beta$  partikül menzili, heterojen tümörlerde radyasyon dozunu eşit olarak dağıtmada avantajlı olsa da, tümör bölgesini çevreleyen sağlıklı dokunun da ışınlanmasına neden olur. İç dönüşüm veya elektron yakalanması gibi olaylara eşlik eden Auger olayı sonucunda açığa çıkan Auger elektronları da yüksek LET'e (4-26 keV/ $\mu\text{m}$ ) sahiptir, ve düşük enerjileri nedeniyle 2-500 nm'lik sınırlı bir yol uzunluğuna sahiptir, bu da etkinliklerini hücre içi ile sınırlar, dolayısıyla etkili olabilmesi için moleküler hedefleme ile radyonüklidin hücre zarını geçmesi ve çekirdeğe ulaşmasını gerektirir. Son olarak,

$\alpha$  partikülleri orta yol uzunluğuna (50-100  $\mu\text{m}$ ) ve yüksek LET değerlerine (80 keV/ $\mu\text{m}$ ) sahiptir ve bu da onları özellikle küçük neoplazmalar veya mikrometastazlar için uygun yapar.

Bazı  $\alpha$  yayan radyonüklidler [örneğin; Radium-223 (Ra-223) diklorür] kemik hedefleme özellikleri gösterir, ancak çoğu radyonüklid, tümör hücrelerine özgül dağıtım için taşıyıcı moleküllere konjugasyon gerektirir. Hedefli  $\alpha$  radyonüklid terapisi,  $\alpha$  partikül yayan radyonüklidin moleküler hedefleme ile  $\alpha$  parçacığını hücre düzeyinde yüksek hasar oluşturuca etkisinin hücrelere iletmeye farklı hedefleme özelliklerine dayanır. Sonuç olarak,  $\alpha$  yayan radyonüklidler çok çeşitli biyomoleküllere, antikörelere, peptitlere, küçük moleküllü inhibitörlere ve nano taşıyıcılara konjuge edilebilir. Umut verici prelinik sonuçlar gösteren çok sayıda  $\alpha$  konjugat şimdi prelinik veya klinik tedavisi çalışmalarında değerlendirilmektedir (10).

### **$\alpha$ Partikül Yayıcı Radyonüklidlerin Kimyası**

Optimize edilmiş terapötik etkinlik için,  $\alpha$  sitotoksik yük hastalıklı dokuda seçici olarak birikmeli ve normal organları ve çevresindeki sağlıklı dokuyu korurken tümör bölgelerine uygun bir radyasyon dozu vermelidir. Optimize edilmiş terapötik etkinlik elde etmek için,  $\alpha$  parçacığının fiziksel yarı ömrünü ve göreceli biyolojik etkinliği tümör kütlesi, boyutu ve vektörün biyolojik yarı ömrü ile eşleştirmek önemlidir (11). Alfa partiküllerinin yüksek LET'i,  $\beta$  partiküllerinin aksine, oksijen kullanılmadan deoksiribo nükleik asit (DNA) çift iplikçik kırılmalarına neden olur ve bu nedenle hipoksik dokularda etkilidir. Hücre ölümü sadece tek bir  $\alpha$  parçacığından kaynaklanabilir ve doza bağımlı olabilir (12).  $\alpha$  partiküllerinin ek avantajları, mitozda bile ciddi kromozom hasarı, hücre döngüsünden bağımsız hücrelerin tahrip olması ve klinikte gösterildiği gibi, direncin üstesinden gelme potansiyelidir. Radium diklorür,  $^{223}\text{RaCl}_2$  kalsiyuma (vide infra) benzerliği nedeniyle kemik hedefleme özellikleri sergilerken, çoğu  $\alpha$  yayıcı, yüksek hedef konsantrasyonları ifade eden hücrelere  $\alpha$  sitotoksik yükü iletmek için hedefleme vektörlerine konjugasyon gerektirir (13,14). Elbette, Ac-225 ve Th-227, aktinit serisinin üyeleri olarak, stabilizasyon ve hedefleme moleküllerine bağlanma için şelatlayıcı moleküllere ihtiyaç duyar. Hedefleme molekülleri genellikle antikörelere, peptitler ve küçük moleküllerdir. Antikörelere, tümör hücrelerinde ekspres edilen antijenleri için mükemmel seçicidir, bu da yüksek tümör alımı ve sağlıklı dokuda düşük birikim ile sonuçlanır. Bununla birlikte, antikörelere hematotoksisite ve

miyelotoksisite riskini artıran uzun kan dolaşım süresine (genellikle günler) sahiptir. Alternatif olarak, küçük moleküller ve peptitler yüksek tümör penetrasyonu ve antikorlardan daha hızlı klirens gösterebilir (6).

TAT giderek artan bir ilgi ve araştırma alanı olmakla birlikte, şu anda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration* - FDA) tarafından tedavi için onaylanmış sadece bir  $\alpha$  yayan radyoizotop bulunmaktadır. Xofigo adı altında pazarlanan  $^{223}\text{RaCl}_2$ , kemikte kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri tümörlerinin palyatif tedavisi için onaylanmıştır (15). Bu durumda, iki işlevli ligand veya hedefleme vektörü gerekli değildir. Radium (II) bir kalsiyuma benzer özellikler gösterir ve bir metal iyonu olarak iskelet metastazlarında artmış kemik döngüsü alanlarına bağlanır (16); daha sonra çift sarmallı DNA kırılmaları apoptotik etkilere neden olur (17). Burada, yayılan  $\alpha$  partiküllerinin kısa menzili ve yüksek LET'i, optimize edilmiş hedefleme ile sonuçlanır ve çevredeki normal dokuya olumsuz etkileri azaltır (18,19).

## Aktinyum-225

### Genel Kimya ve Radyokimya

Aktinyum (Ac), sulu çözeltide +3 iyonu olarak bulunur ve Lantan III'e ( $\text{La}^{+3}$ ) benzer kimyasal özelliklere sahiptir. Aslında,  $\text{La}^{+3}$  genellikle Aktinyum III'ün ( $\text{Ac}^{+3}$ ) için radyoaktif olmayan eşdeğer bir iyon olarak kullanılır.  $\text{La}^{+3}$ 'e (1,03 Å) iyonik yarıçapı (6-koordinat)  $\text{Ac}^{+3}$ 'ten (1,12 Å) daha küçüktür (20). İlk hidroliz sabiti olan [piruvat kinaz (pK)1h], bir protonu serbest bırakmak ve asetik asit  $\text{AcOH}^{2+}$  oluşturmak için koordineli suyu polarize etmek için metal iyonu kapasitesini karakterize eder ve  $\text{Ac}^{+3}$  için ve bunun  $9,4 \pm 0,1$  olduğu belirlenmiştir (21). Bu çalışma aynı zamanda benzer koşullar altında  $\text{La}^{+3}$ 'ün pK1h'sini  $9,0 \pm 0,1$  olarak ölçmüştür. Diğer çalışmalar  $\text{La}^{+3}$ 'ün ilk hidroliz sabitinin 8,63 olduğunu göstermektedir (22). Bu ilk hidroliz sabitleri,  $\text{Ac}^{+3}$  ve  $\text{La}^{+3}$ 'ün düşük yük yoğunlukları ile tutarlıdır ve  $\text{Ac}^{+3}$ 'ün çok temel bir +3 metal iyonu olduğunu göstermektedir. Pratik anlamda, bu bilgi Ac komplekslerinin radyoışaretlenmesi için temel koşulların kullanılabilmesi anlamına gelir.

$\text{Ac-225}$ ,  $\alpha$  salınımı yoluyla 9,92 günlük bir yarı ömür ile altı ardışık kız izotopu ile kararlı Bizmut-209'a ( $\text{Bi-209}$ ) bozunur (Şekil 1). Bu izotoplar arasında [Fransiyum-221 ( $\text{Fr-221}$ );  $t_{1/2} = 4,9$  dk.  $\alpha$  bozunumu (%100)], [Astatin-217 ( $\text{At-217}$ );  $t_{1/2} = 32,2$  ms,  $\alpha$  bozunması (%99,99)], [Bizmut-213 ( $\text{Bi-213}$ );  $t_{1/2} = 45,6$  dakika,  $\alpha$  bozunması (%35,94),  $\beta$  bozunma (%64,06)], [Talyum-209 ( $\text{Tl-209}$ );  $t_{1/2} = 2,162$  dakika,  $\beta$  bozunma (%100)], [Kurşun-209

( $\text{Pb-209}$ );  $t_{1/2} = 3,23$  saat,  $\beta$  bozunma (%100)] ve kararlı  $\text{Bi-209}$  bulunmaktadır (23).  $\text{Ac-225}$ 'in kendisi yoğun bir gama ( $\gamma$ ) ışını yaymadığı için doğrudan  $\gamma$  spektroskopisi ile tespit edilemediğinden, tespit edilebilir hızın,  $\text{Bi-213}$ 'ün büyümesi ve  $\gamma$  tespiti ile gözlemlenmesi için gerekli zaman aralığı verilmelidir.

### Radyoışaretleme ve Şelatlayıcı Geliştirme

Tüm klinik testler ve çoğu klinik öncesi araştırma, Toryum-229 bozunmasından ve ardından radyokimyasal ekstraksiyondan elde edilen  $\text{Ac-225}$  kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Radyometalin karaciğer ve kemiğe toksisitesini azaltmak için *in vivo* amaçlar  $\text{Ac-225}$  için uygun şelatlayıcı moleküller araştırılmıştır (23). İlk olarak Beyer ve ark.'ları (24)  $^{225}\text{Ac}$ -sitrat'ın biyodağılımını  $^{169}\text{Yb}$ -sitrat dağılımı ile karşılaştırarak aktinyum sitrat kompleksinin genel olarak optimal tüm vücut klirensinden daha az olduğunu, ancak hızlı kan klirensi, düşük kemik alımı ve iterbiyum konjenerine kıyasla daha yüksek karaciğer alımına sahip olduğunu belirledi. Bu çalışmada,  $^{225}\text{Ac}$ , U3O8 bileşiğinin 650 MeV proton ile ışınlanarak, Ra'nın  $\text{BaSO}_4$  ile ayrılması ve katyon değişim kromatografisi kullanılarak saf  $^{225}\text{Ac}$ 'nin izolasyonu ile üretildi. Bu çalışmalar daha sonra  $\text{Ac-225}$ 'in etilendiamin tetra metilen fosfonik asit, etilendiamin tetra  $\text{AcOH}$  ve N-[(R)-2-amino-3-(4-nitrofenil) propil]-trans(S,S)-sikloheksan-1,2-diamin-pentasetik asit (CHX-A-DTPA) gibi konvansiyonel ligandlarla şelatlanması ile takip edildi. "Serbest"  $\text{Ac}$  (kolona bağlı) ve kompleks  $\text{Ac}$ 'yi belirlemek için katyon değişim kolonlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, sadece DOTA'nın (1,4,7,10-tetrazasiklododekan-N,N',N'',N'''-tetraasetik asit) yaklaşık %1 serbest  $\text{Ac}$  gösterdiğini, diğer şelatörlerin ise kararlı kompleksler oluşturmadığını (neredeyse tüm  $\text{Ac}$ 'nin kolona bağlı olduğunu) göstermektedir (25). *In vivo* stabilite fare modellerinde çalışıldı ve *in vitro* çalışmalarla izlendi. DOTA dışındaki tüm  $\text{Ac}$  ligand kompleksleri önemli karaciğer tutulumu sergilerken,  $\text{Ac-DOTA}$  kompleksi %3,29 $\pm$ 1,05 enfeksiyon dozu (ID)/gram karaciğer alımı sergiledi (24).

Bununla birlikte, dioktil tereftalat (DOTMP)  $\text{Ac-225}$  ile işaretlenmiş ve kemik hedefleme moleküllerinin biyodağılımını değerlendirmek için Henriksen ve ark. (26) tarafından değerlendirilmiştir. BALB/c farelerindeki biyodağılım,  $\text{Ac-225}$   $\text{Ac-DOTMP}$  komplekslerinin yumuşak dokulara karşı kemikte daha kolay lokalize olduğunu göstermiştir.

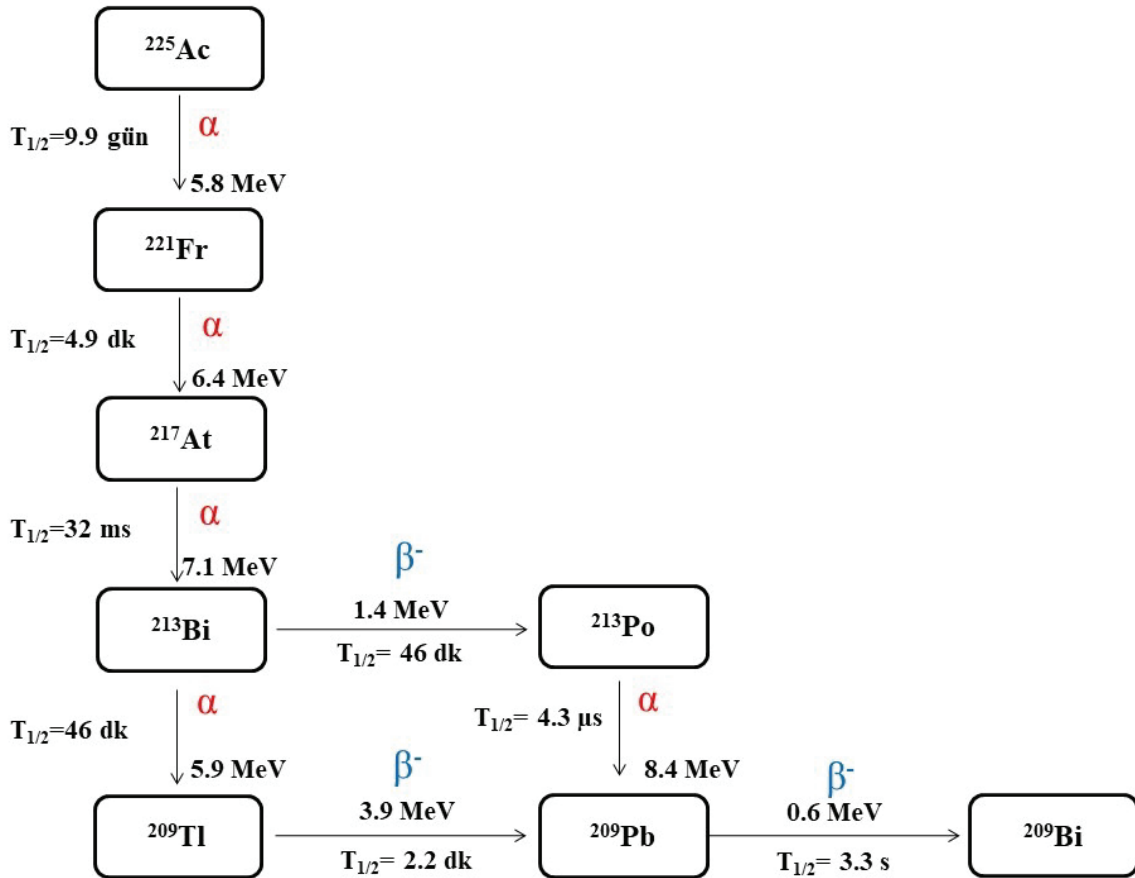
DOTA, aktinyum da dahil olmak üzere radyometaller için rutin bir şelatör olarak kullanılırken,  $\text{Ac-225}$  için ideal bir şelatör değildir. Günümüzde, p-SCN-Bn-DOTA gibi

ticari olarak temin edilebilen iki işlevli DOTA ligandları yaygın olarak kullanılmaktadır. McDevitt ve ark. (25), Ac-225 işaretli antikör yapısının sentezi için "2 adımlı" bir yöntem keşfetti. Bu yaklaşımda, p-SCN-Bn-DOTA ilk adımda Ac-225 ile radyo-işaretlendi. İkinci adımda,  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA'nın antikora konjuge edildi.

Birinci nesil Ac şelatörlerinin genel kararsızlığı ve DOTA'nın kompleksleşmesi için ısı gereksinimi, yeni şelatörlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Yeni bir şelat, 1,4,7,10,13,16-hekzaasikloheksadekan-N,N',N'',N''',N''''-hekza asetik asit (HEHA) (Şekil 2), Ac-225 kompleksinin *in vivo* stabilitesini artırmak amacıyla geliştirilmiştir. Şelat 18 üyeli makrosiklik bir halkadır ve Ac koordinasyon küresini karşılayan 12 koordinasyon bölgesinden oluşur. %90> radyo-işaretleme verimi elde etmek için, 100  $\mu\text{L}$  Ac stoğu (0,1 M  $\text{HNO}_3$ 'te 10 MBq), 40  $^\circ\text{C}$ 'de 20  $\mu\text{L}$  HEHA ligand ( $1 \times 10^{-2}$  M) ile 30 dakika boyunca

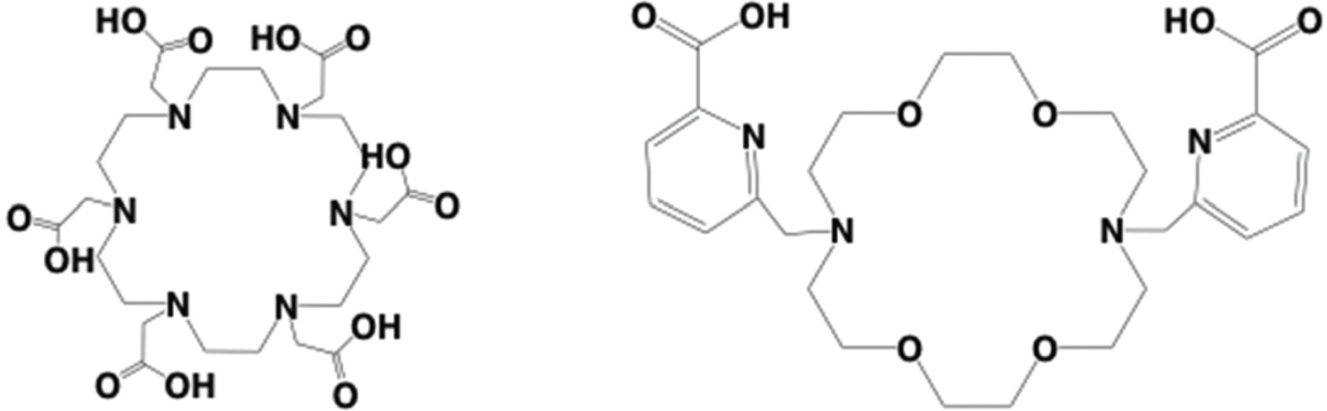
karıştırılırken, potansiyel hidrojen (pH) 1,0 M amonyum asetat  $\text{NH}_4\text{OAc}$  ile 5'te tutuldu. Kompleksi biyolojik olarak değerlendirmek için reaksiyon karışımı bir Chelex reçine kolonu üzerinde saflaştırıldı ve 2-etansülfonik asit (MES) tamponu ile seyreltildi. Elde edilen çözelti [(92,5 kilobekerel (kBq))] normal dişi BALB/c farelere intravenöz olarak enjekte edildi ve sonuçlar, Ac-225 ile radyo-işaretleme makrosiklik şelatörün, makrosiklik olmayan ligandlara kıyasla stabilizeyi artırdığını ve genel toksisiteyi azalttığını gösterdi.

Başka bir 18 üyeli makrosiklik ligand, N,N'-bis [(6-karboksi-2-piridil)metil]-4,13-diaza-18-kron-6 (H2makropa), Ac *in vivo* olarak daha da stabilize etmek için geliştirilmiştir (27). Bu çalışmada Ac-225, uranyum karbürden üretildi ve TRIUMF'daki izotop ayırıcı ve hızlandırıcı tesisi kullanılarak bir kütle spektrometresi ile ayrıldı. Burada, Ac-225, bir DGA sütünü kullanılarak



Şekil 1. Ac-225'in bozunma şeması

$\alpha$ : Alfa,  $\beta^-$ : Beta, 255-Ac: Aktinyum-225, 221-Fr: Fransiyum-221, 217-At: Astatin-217, 213-Bi: Bizmut-213, 209-Tl: Talyum-209, 213-Po: Polonyum-213, 209-Pb: Kurşun-209, 209-Bi: Bizmut-209, MeV: Mega elektron volt



**Şekil 2.** HEHA (solda) ve Macropa'nın (sağda) molekül yapıları  
HEHA: Hekza asetik asit

Radyum-225'ten ayrıldı ve radyoışaretleme deneyleri için 0,05 M  $\text{HNO}_3$ 'te izole edildi.  $\text{H}_2\text{Macropa}$  ligand (59  $\mu\text{M}$ ), 0,15 M  $\text{NH}_4\text{OAc}$  pH 5,5-6'da 26 kBq Ac-225 ile karıştırıldı ve radyokimyasal verim silika jel plakalar üzerinde hızlı ince tabaka kromatografisi tarafından değerlendirildi. Oda sıcaklığında 5 dakika içinde %98'lik bir radyokimyasal verim elde edildi. Ac oda sıcaklığında kompleksleştirme yeteneği, biyomoleküllerin Ac ile radyoışaretlenmesinin geleceği için çok umut vericidir (27).

#### Olgu Çalışmaları: Preklinik

Ac-225 ile yapılan en eski preklinik çalışmalardan bazıları, McDevitt ve ark. (25) tarafından, monoklonal antikoların içselleştirilmesine bağlı bir *in vivo*  $\alpha$  jeneratörü olarak Ac-225 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk ilgileri Bi-213'teydi, ancak bu kısa yarı ömrü radyonüklidin temin edilebilirliğini sınırlandırdı. *In vitro* olarak bu yapıların özellikle lösemi, lenfoma, meme, yumurtalık, nöroblastom ve prostat kanseri hücrelerini becquerel (picocurie) seviyelerinde etkinliği gösterilmiştir. Kilobecquerel (nanocurie) seviyelerindeki yapıların tek dozlarının, katı prostat karsinomu veya yayılmış insan lenfoması taşıyan farelere enjekte edilmesi, hayvanların önemli bir kısmında toksisite olmaksızın tümör regresyonuna ve uzun süreli sağkalmaya neden olmuştur (28).

Vasküler endotelial kadherini hedef alan Ac-225 ile radyoışaretlenmiş monoklonal antikor E4G10'a ile anti-anjiyojenik tedavi prostat tümör modelinde değerlendirildi (29). Ac-225'in ilk önce Meo-DOTA-NCS'ye işaretlendiği ve daha sonra radyoışaretli

konjugatın daha önce bildirildiği gibi antikora bağlandığı iki aşamalı bir radyoışaretleme yöntemi kullanılmıştır (25).  $^{225}\text{Ac-E4G10}$ , LNCaP prostat tümörü taşıyan farelerde değerlendirildi ve %1 insan serum albümini, E4G10 monoklonal antikoru ve Ac-225 radyoışaretleli immünooglobulin'den (IgG) oluşan kontrollerle karşılaştırıldı.  $^{225}\text{Ac-E4G10}$  50 Ulusal Kanser Enstitüsü ile tedavi 3., 5., 7. ve 10. günlerde uygulandı (30). Baskılanmış tümör büyümesi, artmış tümör hücresi apoptozu ve uzun süreli hayvan sağkalmı, normal dokularda veya vaskülatürlerinde brüt veya histopatolojik toksisite olmaksızın gözlemlendi.  $^{225}\text{Ac-E4G10}$  ve paklitakselin senkronize uygulanması, anti-tümör yanıtının artmasına neden olmuştur (29). Yapının kemik iliği kaynaklı endotel progenitörlerini eradike ettiği gösterilmiştir.

#### Ac-225-Prostat Spesifik Membran Antijeni (PMSA)-617

Bugüne kadarki en kapsamlı klinik deneyim,  $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$  ile 300'ün üzerinde prostat kanseri hastası ile kazanılmıştır. PMSA-617, prostat spesifik membran antijenine, glutamat karboksipeptidaz II'ye (PMSA), çoğu prostat tümöründe aşırı eksprese edilen bir enzime yüksek afiniteye sahip düşük moleküler ağırlıklı bir glu-üre sınıfı moleküldür. İnsanlarda  $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$  kullanılarak metastatik prostat kanseri tedavisinin ilk çalışması,  $\beta$  tedavisinin  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$  etkili olmadığı hastalar üzerinde yapılmıştır (2). İki metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastası geç evre hastalık ve yaygın metastaz ile başvurdu ve PSMA-pozitif tümör fenotipinin varlığı [ $^{67}\text{Ga-PMSA-11}$  pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT)] ile doğrulandıktan sonra

kurtarma tedavisi olarak  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 (100 kBq/kg, iki ayda bir) aldı. Üç doz tedaviden sonra, her iki hasta da tam bir yanıt gösterdi, yani tümörlerin varlığında ve hastanın kanındaki prostat spesifik antijen (PSA) konsantrasyonunda dramatik bir azalma oldu (2).  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 ile ilgili ciddi sorunlardan biri kserostomi, yani tükürük bezi toksisitesidir.

## Toryum-227

### Kimyasal Özellikler ve Bozunma

Toryum (Th), karmaşık koordinasyon kimyasına sahip oksofilik bir metaldir. Yüksek pH'ta (>7), toryum çeşitli suda çözünmeyen oksitler şeklinde çözüldü ve böylece koordinasyonu zorlaştırır. Th genellikle +4-oksidasyon durumunda bulunur. Th (IV)/Th (III) çiftinin standart indirgeme potansiyeli -3,7 V olup, bu da indirgemeyi zorlaştırır ve metali genellikle redoksi inaktif hale getirir (31).  $\text{Th}^{+4}$  metal iken, en yaygın koordinasyon numarası sekiz olmak üzere 4'ten 15'e kadar koordinasyon numaralarına sahip olabilir (32). Th-227, 18,7 günlük bir yarı ömre sahiptir ve  $\alpha$  partikül emisyonu yoluyla Ra-223'e ( $t_{1/2}=11,4$  gün), Radon-219'a ( $t_{1/2}=3,96$  s), Polonyum-215'e ( $t_{1/2}=1,78$  ms), Kurşun-211'e (Pb-211) ( $t_{1/2}=36,1$  dakika), Bizmut-211'e (Bi-211) ( $t_{1/2}=2,1$  dakika), Talyum-207'ye ( $t_{1/2}=4,77$  dakika) ve son olarak Kurşun-207'ye (Pb-207) (kararlı) bozunur. Bir yarılanmadan daha az yarılanma ömründe, Th-227 ve Ra-223 geçici dengede bulunur. Ra-223 bozunumunun kızlarından ikisi, bir radyoizotop reaksiyonunda ligandlar için toryum ile rekabet edebilen kurşun izotopları, Pb-211 ve Pb-207'dir. Hem kurşun hem de toryum +4 metal olarak bulunabilir ve aynı ligandla koordine edilebilir.

### Üretim

Th-227, Aktinyum-227'nin (Ac-227) ( $t_{1/2}=21,772$  yıl) bozunmasından elde edilir. Ac-227'nin ana kaynağı,  $\beta$  emisyonu yoluyla Ac-227'ye bozunan Radyum-227'yi (Ra-227) üretmek için termal nötronlarla Radyum-226'nın (Ra-226) ışınlamasıdır. Nötron ışınlaması ile gigabekerel aktivite miktarlarında (33) Ac-227 üretebilir ve verimli bir şekilde ayrılabilir. Ac-227'den elde edilen Th-227, ayrıca iyon kromatografisi reçineleri kullanılarak Th-227 elüsyonunu takiben ayrılan Ra-223'ü de içerir. Bu ayrımı gerçekleştirmek için Boll ve ark. (1) MP1 anyonik değişim reçinesini kullanırken, McAlister ve Horwitz (34) reçinelerin (UTEVA, DGA) ve bir ön filtre reçinesinin bir kombinasyonunu kullandılar.

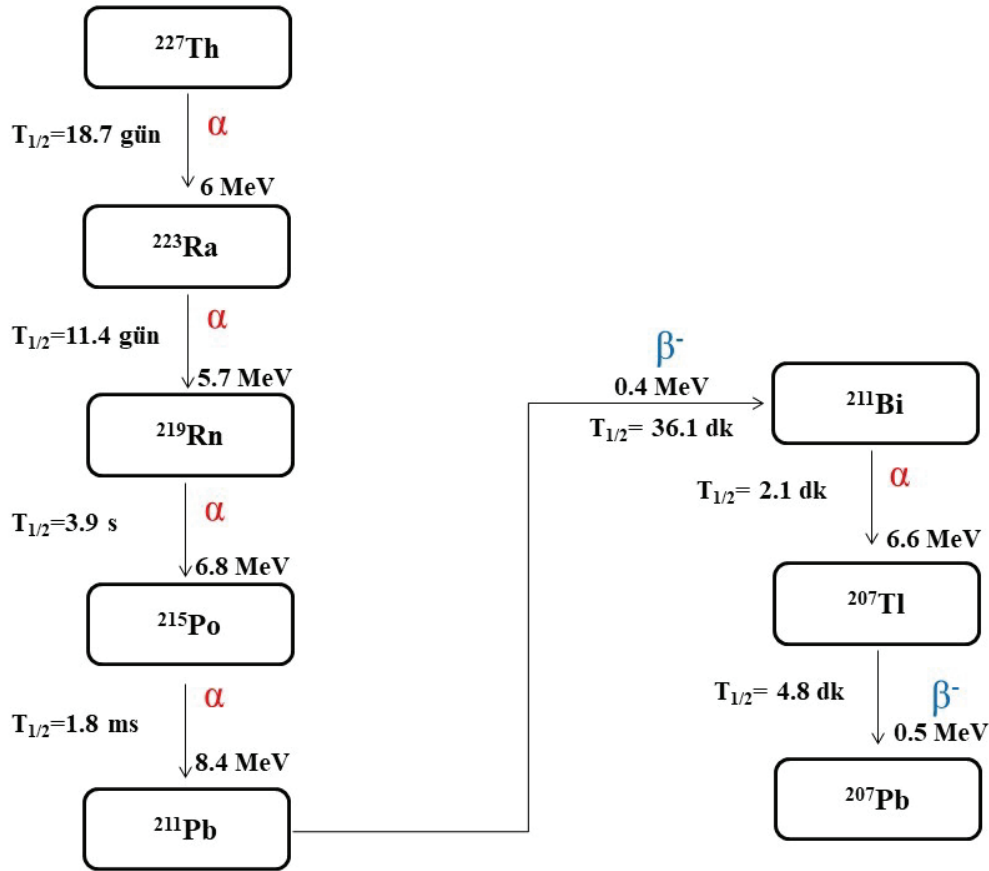
Optimum işaretleme ve sonraki analizler için Th-227, alındıktan hemen sonra şelatlanmalı

veya radyoizotop olmadan önce saflaştırılmalıdır. Bu şekilde kız radyonüklidlerle etkileşim ortadan kalkar ve radyoizotop için yalnızca Th-227'nin mevcut olmasını sağlar. Kısmen bozunmuş toryum ile radyoizotop, Th-227'nin radyoizotop verimini azaltır ve daha da önemlisi, radyoizotopun kız izotopları nedeniyle, *in vivo* toksisiteyi artırabilir. Th-227, bir anyon değişim sütunu kullanılarak saflaştırılabilir. Th, yüksek konsantrasyonlarda nitrik asit (>7 M) Th-227-Th- $[(\text{NO}_3)_6]_2$  kompleksini oluşturur ve anyon değişim reçinelerine güçlü bir şekilde bağlanır (15,35,36,37,38). Toryumun kızları (radyum, radon, polonyum, kurşun, bizmut, talyum), bu anyonik kompleksleri yüksek konsantrasyonlarda nitrik asit oluşturmazlar ve yüklem fraksiyonundaki kolondan serbest metaller olarak süzülürler. Toryum, asit konsantrasyonunu düşürerek ve Th-227 için Th- $[(\text{NO}_3)_6]_2$  kompleksini ayrıştırarak salınabilir. Toryumu saflaştırmak veya ayırmak için bir anyon değişim reçinesinin kullanılması, toryumun saflığını sağlamak için uygun ve önemli bir yaklaşımdır.

Th-227'nin ilk bozunma kızı, geleneksel ligandlarla radyoizotop olmayan Ra-223 (Şekil 3), ancak Ra-223, kemik lokalizasyonu yoluyla toksisiteye yol açabilecek radyoaktif bir safsızlık olarak katkıda bulunur. Ra-223, Pb-211'nin kızlarından biri [ $t_{1/2}=36$  dk., 1,38 MeV( $\beta^-$ )], geleneksel olarak kullanılan şelatörlerle, özellikle DOTA ile işaretleme için toryumla rekabet edebilir. Kurşun +2 veya +4 oksidasyon durumunda bulunabilir. Ligand DOTA,  $\text{Pb}^{+4}$ e çok iyi bağlanır ( $\log \beta = 24,3$ ) (34) ve bu durum da  $\text{Th}^{+4}$  DOTA ürününün verimini azaltacaktır. Pb-211'nin varlığı, Th-227 ile alım için rekabet edeceği ve bu nedenle hedef bölgeye giden Th-227 miktarını azaltacağı için bir sorun olabilir. Ra-223'ün diğer kızları DOTA'yı verimli bir şekilde bağlamaz ve *in vivo* toksisiteye yeniden katkıda bulunabilir. Radyoimmünoterapide Ra-223 kızının varlığını atlatmanın bir yolu, taze saflaştırılmış toryum kullanarak toryum işaretleme antikorlarıyla deneyler yapmak veya kompleks toryumu izole etmek için bir ayırma yapmaktır (39).

### Toryum ile Radyoizotop ve Klinik Öncesi Çalışmalar

Tüm klinik öncesi çalışmalar için Th-227, 12 M HCl'de bir Ac-227 jeneratöründen sağlandı, buharlaştırıldı ve kuruyan ürün 0,01 M HCl veya 0,1 M  $\text{HNO}_3$ 'te çözüldü ve kompleksleşme için tamponlandı. Dahle ve ark. (40) tarafından yapılan ilk çalışmada, Th-227 başlangıçta bir anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimab antikoruna konjuge edildi. Bu çalışmada Th-227'yi antikorla koordine etmek için p-SCN-Bn-DOTA adlı iki



**Şekil 3.** Th-227'nin bozunma şeması

$\alpha$ : Alfa,  $\beta^-$ : Beta, MeV: Mega elektron volt,  $^{227}\text{Th}$ : Toryum-227,  $^{223}\text{Ra}$ : Radyum-223,  $^{219}\text{Rn}$ : Radon-219,  $^{215}\text{Po}$ : Polonyum-215,  $^{211}\text{Pb}$ : Kurşun-211,  $^{211}\text{Bi}$ : Bizmut-211,  $^{207}\text{Tl}$ : Talyum-207,  $^{207}\text{Pb}$ : Kurşun-207

fonksiyonlu şelatör kullanılmıştır. Ac-227 jeneratöründen salınan Th-227, buharlaştırıldı ve ürün 0,01 M HCl'de yeniden askıya alındı. Daha sonra Th-227 süspansiyon, pH 5,5'te tamponlanmış p-SCN-Bn-DOTA'ya 55-60 °C'de 40 dakika boyunca eklendi.  $^{227}\text{Th}$ -p-SCN-Bn-DOTA kompleksi daha sonra 37 °C'ye soğutuldu ve 45 dakika boyunca pH 8-9'da rituksimab ile reaksiyona sokuldu. Toryum işaretli antikorlar *in vitro* ve *in vivo* stabilite gösterdi ve etiketli antikorumun  $\geq 75$ 'i 7 gün sonra bozulmadan kaldı (41). Genel radyoışaretleme verimi %17 idi ve  $^{227}\text{Th}$ -DOTA-rituksimab'ın immünoaktivitesi %56-65 idi. Özgül aktivite 500-1.000 kBq/ $\mu\text{g}$  idi. Bu çalışmanın zorluğu, yazarların düşük immünoaktiviteyi açıklayabilecek antikor başına kaç DOTA olduğunu söyleyememeleridir.

$^{227}\text{Th}$ -DOTA-rituksimab (200-1.000 kBq/kg), Raji lenfoma taşıyan farelere uygulandı. Soğuk rituksimab enjekte edilen bir kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tümör büyümesinde gecikme ve uzun süreli ortalama

sağkalım ile sonuçlandı. Fareler ciddi toksite yaşamadı. 200 kBq/kg (17 gün) dozuna kıyasla 1.000 kBq/kg'lık (40 gün) bir dozla önemli bir tümör büyüme gecikmesi elde edildi. Th-227'nin düşük doz stratejisinin makroskopik tümör ve tek tümör hücrelerinin tedavisinde etkili olduğu görülmüştür (42).

Düşük doz ve düşük doz oranlı  $\alpha$  radyasyonunun  $^{227}\text{Th}$ -DOTA-rituksimab 'dan Zevalin'e [İtriyum-90 (Y-90) antikoru] ve harici ışın radyasyonuna göreceli biyolojik etkilerini karşılaştıran bir çalışma tamamlandı. Th-227 ile yapılan tedavinin, tümör büyümesini inhibe etmede harici ışın radyasyonundan 2,5 ile 7,2 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir.  $^{90}\text{Y}$ -Zevalin ile  $\beta$  radyasyon tedavisi, harici ışın radyasyonundan 1 ile 1,3 kat daha etkiliydi (43). Abbas ve ark. (44) ayrıca Lu-177 ve Th-227'nin yumurtalık kanseri tümörlerini ifade eden insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 üzerindeki terapötik etkilerini karşılaştırdılar. Burada, Th-227, 4

Gy radyasyon kullanarak Lu-177'den daha büyük bir antitümör etki gösterdi. Tümör büyümesi Th-227 ile daha da gecikti ve farelerin ortalama sağkalımı daha uzundu (129 güne karşı 88 gün).

Th-227 işaretli PSMA-IgG antikorunun klinik öncesi araştırması, bu yapı ile gelecekteki klinik çalışmalar için cesaret vermektedir. <sup>227</sup>Th-PSMA-IgG, çeşitli prostat kanseri ksenograft modellerinde tolere edilebilirlik ve antitümör aktivite göstermiştir. Orta ve yüksek PMSA ekspresyonu olan prostat kanseri ksenograft modellerinde tek doz <sup>227</sup>Th-PSMA-IgG ile tümör büyüme inhibisyonu gözlemlendi. Kemik-metastatik PC modelinde, tek doz <sup>227</sup>Th-PSMA-IgG, tümör yükünü, anormal osteoblastik büyümeyi ve serum PSA düzeylerini azaltmıştır (45). Hormona duyarlı hasta kaynaklı PC ksenograft modellerinde doza bağımlı antitümör aktivite gözlemlenmiştir (46).

#### Klinik Çalışmalar

Bayer tarafından, Th-227 ile devam eden klinik çalışmalar yürütülmektedir, ancak bu çalışmaların sonuçları, denemeler devam ettiği veya yakın zamanda sona erdiği için yayınlanmamıştır.

#### Sonuç

$\alpha$  partiküllerinin daha kısa menzil ve yüksek LET'i, toksisiteyi azaltırken tümör hücrelerine önemli doz verme yeteneği sunar.  $\alpha$  yayan radyonüklidlerin kullanımındaki en önemli sorunlar; sınırlı üretim nedeniyle temin edilme güçlüğü, kompleks ve in vivo stabiliteilerinin sağlanması; tümöre iletilmelerinin sağlanması ve kompleks stabiliteilerinin sağlanması için geliştirilmiş şelatörlere veya radyoizotoplar yöntemlerine duyulan ihtiyaçtır. Toriyum-232'nin (Th-232) yüksek enerjili hızlandırıcıda ışınlanması yoluyla Ac-225'nin üretimi gibi yeni üretim yöntemleri çevrimiçi hale geldi ve bu da 10'lar ile 100 Curie üretim seviyesine neden olabilir.

İlaveten, yeni lipozomal veya nanopartikül dağıtım sistemlerinden bazıları, daha yüksek dozlar verme ve bozunma ürünü olarak oluşan yeni kız radyonüklidlerin komşu dokulara salınımını azaltma yeteneği sunabilir. Daha da ileri bir gelişme, kişiselleştirilmiş tıbbi daha da kolaylaştırabilecek  $\alpha$  partikül yayan radyonüklidler için dozimetri yöntemlerinin geliştirilmesidir.

#### Kaynaklar

- Boll RA, Malkemus D, Mirzadeh S. Production of actinium-225 for alpha particle mediated radioimmunotherapy. *Appl Radiat Isot* 2005;62:667-679.
- Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted  $\alpha$ -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:1941-1944.
- Baidoo KE, Yong K, Brechbiel MW. Molecular pathways: targeted  $\alpha$ -particle radiation therapy. *Clin Cancer Res* 2013;19:530-537.
- Søyland C, Hassfjell SP. Survival of human lung epithelial cells following in vitro alpha-particle irradiation with absolute determination of the number of alpha-particle traversals of individual cells. *Int J Radiat Biol* 2000;76:1315-1322.
- Zhou H, Hong M, Chai Y, Hei TK. Consequences of cytoplasmic irradiation: studies from microbeam. *J Radiat Res* 2009;50 Suppl A(0 0):A59-65.
- Haberkorn U, Giesel F, Morgenstern A, Kratochwil C. The Future of Radioligand Therapy:  $\alpha$ ,  $\beta$ , or Both? *J Nucl Med* 2017;58:1017-1018.
- Behling K, Maguire WF, Puebla JCL, et al. Vascular Targeted Radioimmunotherapy for the Treatment of Glioblastoma. *J Nucl Med* 2016;57:1576-1582.
- Behling K, Maguire WF, Di Galleonardo V, et al. Remodeling the Vascular Microenvironment of Glioblastoma with  $\alpha$ -Particles. *J Nucl Med* 2016;57:1771-1777.
- Blower PJ. A nuclear chocolate box: the periodic table of nuclear medicine. *Dalton Trans* 2015;44:4819-4844.
- Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, Morris MJ, Lewis JS.  $\alpha$ -Emitters for Radiotherapy: From Basic Radiochemistry to Clinical Studies-Part 1. *J Nucl Med* 2018;59:878-884.
- Hatcher-Lamarre JL, Sanders VA, Rahman M, Cutler CS, Francesconi LC. Alpha emitting nuclides for targeted therapy. *Nucl Med Biol* 2021;92:228-240.
- Kim YS, Brechbiel MW. An overview of targeted alpha therapy. *Tumour Biol* 2012;33:573-590.
- Sgouros G, Ballangrud ÅM, Jurcic JG, et al. Pharmacokinetics and dosimetry of an alpha-particle emitter labeled antibody: 213Bi-HuM195 (anti-CD33) in patients with leukemia. *J Nucl Med* 1999;40:1935-1946.
- Thiele NA, Wilson JJ. Actinium-225 for Targeted  $\alpha$  Therapy: Coordination Chemistry and Current Chelation Approaches. *Cancer Biother Radiopharm* 2018;33:336-348.
- Mastren T, Radchenko V, Owens A, et al. Simultaneous Separation of Actinium and Radium Isotopes from a Proton Irradiated Thorium Matrix. *Sci Rep* 2017;7:8216.
- Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, et al. Radium-223 Inhibits Osseous Prostate Cancer Growth by Dual Targeting of Cancer Cells and Bone Microenvironment in Mouse Models. *Clin Cancer Res* 2017;23:4335-4346.
- Ritter MA, Cleaver JE, Tobias CA. High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. *Nature* 1977;266:653-655.
- Pandit-Taskar N, Larson SM, Carrasquillo JA. Bone-seeking radiopharmaceuticals for treatment of osseous metastases, Part 1:  $\alpha$  therapy with 223Ra-dichloride. *J Nucl Med* 2014;55:268-274.

19. Du Y, Carrio I, De Vincentis G, et al. Practical recommendations for radium-223 treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1671-1678.
20. Bosley RB, Simpson JA. Choice of alpha-probe operating voltage to suit a wide range of conditions. *J Radiol Prot* 2002;22:293-303.
21. Shannon RD. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallographica* 1976;A32:751-767.
22. Zielińska B, Bilewicz A. The hydrolysis of actinium. *J Radioanal Nucl Chem* 2004;261: 195-198.
23. Ferrier MG, Stein BW, Batista ER, et al. Synthesis and Characterization of the Actinium Aquo Ion ACS Cent Sci 2017;3:176-185.
24. Beyer GJ, Bergmann R, Schomäcker K, et al. Comparison of the Biodistribution of 225Ac and Radio-Lanthanides as Citrate Complexes. *Isotopes Environmental and Health Studies* 1990;26:111-114.
25. McDevitt MR, Ma D, Simon J, Frank RK, Scheinberg DA. Design and synthesis of 225Ac radioimmunopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot* 2002;57:841-847.
26. Henriksen G, Bruland OS, Larsen RH. Thorium and actinium polyphosphonate compounds as bone-seeking alpha particle-emitting agents. *Anticancer Res* 2004;24:101-105.
27. Thiele NA, Brown V, Kelly JM, et al. An Eighteen-Membered Macrocyclic Ligand for Actinium-225 Targeted Alpha Therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2017;56:14712-14717.
28. McDevitt MR, Ma D, Lai LT, et al. Tumor therapy with targeted atomic nanogenerators. *Science* 2001;294:1537-1540.
29. Wu Ling S, Horrocks WD. Direct determination of stability constants of lanthanide ion chelates by laser-excited europium(III) luminescence spectroscopy: application to cyclic and acyclic aminocarboxylate complexes. *J. Am. Chem. Soc* 1997;9:1497-1502.
30. Chappell LL, Deal KA, Dadachova E, Brechbiel MW. Synthesis, conjugation, and radiolabeling of a novel bifunctional chelating agent for (225)Ac radioimmunotherapy applications. *Bioconjug Chem* 2000;11:510-519.
31. Miederer M, Henriksen G, Alke A, et al. Preclinical evaluation of the alpha-particle generator nuclide 225Ac for somatostatin receptor radiotherapy of neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14:3555-3561.
32. EANM'15, 28th Annual EANM Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2015, 10--14 October 2015, Hamburg, Germany. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42 Suppl 1:S1-924.
33. Majkowska-Pilip A, Rius M, Bruchertseifer F, et al. In vitro evaluation of 225 Ac-DOTA-substance P for targeted alpha therapy of glioblastoma multiforme. *Chem Biol Drug Des* 2018;92:1344-1356.
34. McAlister DR, Horwitz EP. Chromatographic generator systems for the actinides and natural decay series elements. *Radiochim Acta* 2011;99:151-159.
35. Davis IA, Glowienka KA, Boll RA, et al. Comparison of 225actinium chelates: tissue distribution and radiotoxicity. *Nucl Med Biol* 1999;26:581-589.
36. Natrajan LS, Swinburne AN, Andrews MB, Randall S, Heath SL. Redox and environmentally relevant aspects of actinide(IV) coordination chemistry. *Coord Chem Rev* 2014;266--267:171-193.
37. Tutson CD, Gorden AEV. Thorium coordination: A comprehensive review based on coordination number. *Coord Chem Rev* 2017;333:27-43.
38. Kukleva E, Kozempel J, Vlk M, Micolova P, Vopalka D. Preparation of 227Ac/223Ra by neutron irradiation of 226Ra. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 2014;304:263-266.
39. Hogle S, Boll RA, Murphy K, et al. Reactor production of Thorium-229. *Appl Radiat Isot* 2016;114:19-27.
40. Dahle J, Borrebæk J, Melhus KB, et al. Initial evaluation of (227)Th-p-benzyl-DOTA-rituximab for low-dose rate alpha-particle radioimmunotherapy. *Nucl Med Biol* 2006;33:271-279.
41. Webb OF, Boll RA, Lucero AJ, DePaoli DW. Purification of thorium from uranium-233 process residue. *Sep Sci Technol* 1999;34:975-985.
42. Pippin CG, McMurry TJ, Brechbiel MW, et al. Lead (II) complexes of 1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-N, N', N'', N'''- tetraacetate: solution chemistry and application to tumor localization with 203Pb labeled monoclonal antibodies. *Inorganica Chim. Acta* 1995, 239 (1-2), 43-51. 1995;239: 43--51.
43. Frenvik JO, Dyrstad K, Kristensen S, Ryan OB. Development of separation technology for the removal of radium-223 from targeted thorium conjugate formulations. Part II: purification of targeted thorium conjugates on cation exchange columns. *Drug Dev Ind Pharm* 2017;43:1440-1449.
44. Abbas N, Bruland ØS, Brevik EM, Dahle J. Preclinical evaluation of 227Th-labeled and 177Lu-labeled trastuzumab in mice with HER-2-positive ovarian cancer xenografts. *Nucl Med Commun* 2012;33:838-847.
45. Hagemann UB, Mihaylova D, Uran SR, et al. Targeted alpha therapy using a novel CD70 targeted thorium-227 conjugate in in vitro and in vivo models of renal cell carcinoma. *Oncotarget* 2017;8:56311-56326.
46. Hagemann UB, Wickstroem K, Wang E, et al. In Vitro and In Vivo Efficacy of a Novel CD33-Targeted Thorium-227 Conjugate for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Mol Cancer Ther* 2016;15:2422-2431.





# Hedefe Yönelik Alfa Radyonüklid Tedavisi (TAT)-Ac-225 Radyofarmasötikleri

## Targeted Alpha Radionuclide Therapy (TAT)-Ac-225 Radiopharmaceuticals

✉ Meltem Ocak<sup>1</sup>, ✉ Ayfer Asiye Akit<sup>2</sup>, ✉ Perihan Ünak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Hedefe yönelik alfa radyonüklid tedavisinin (TAT), çoklu mikrometastazı olan hastalara kolay uygulanması ve birden fazla lezyonu aynı anda tedavi etme yeteneği ile ve diğer tedavi yöntemleri ile kombine olarak kullanılabilmesinden dolayı son yıllarda kullanımı yaygınlaşmaktadır. TAT sıklıkla, alfa partiküler radyasyon yayan radyonüklidin hedeflenme yeteneği olan moleküllere (antikor, peptit vb.) bi-fonksiyonel şelatlar yardımı ile birleştirilmesi ve hastalara uygulanması ile gerçekleşmektedir. Aktinyum-225'in çeşitli şekillerde elde edilmesi mümkündür. Günümüzde yapılmış prelinik ve klinik çalışmaların çoğu Toryum-229'dan (7340 yıl) ayrıştırılması sonucu elde edilen Ac-225 ile gerçekleşmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hedefe yönelik alfa radyonüklid tedavi, Ac-225, Ac-225 radyofarmasötikleri

### Abstract

Targeted alpha therapy (TAT) has become increasingly popular in recent years due to its easy application in patients with multiple metastases, its ability to treat multiple lesions simultaneously, and its ability to be used in combination with other treatment methods. TAT is performed by chelate conjugated-targeting molecules such as small peptides, peptidomimetics, monoclonal antibodies, biomolecules and small inhibitor molecules tagged with alpha-emitting radionuclides. It is possible to obtain Actinium-225 in various ways. The majority of Ac-225 used for preclinical research and clinical administration is radiochemically isolated from build-up sources of thorium-229.

**Keywords:** Targeted alpha therapy, Ac-225, Ac-225 radiopharmaceuticals

### Giriş

Hedefe yönelik alfa ( $\alpha$ ) radyonüklid tedavisi (*targeted alpha-particle therapy* - TAT), özellikle çoklu mikrometastazları olan ileri dönem kanserlerin tedavisinde, hedefe yönelik beta ( $\beta^-$ ) radyonüklid tedavinin (TBT) etkinlik gösteremediği durumlarda, güçlü bir silah olarak tanımlanan tedavi yöntemidir (1,2). TBT tümör ablasyonu için kanıtlanabilir etkinlik göstermesine

rağmen sahip olduğu birtakım fiziksel özelliklerinden dolayı metastatik kanserlerin bazı formları için kullanımı sınırlı olabilmektedir. Enerjilerine bağlı olarak bazı  $\beta^-$  partiküler radyasyon tümör bölgesinden birkaç cm'ye kadar uzak bölgelere ilerleyebilirler ve hedeflenen maligniteye komşu sağlıklı dokuların özgül olmayan ışınlanmasına neden olurlar.  $\beta^-$  partiküler radyasyonun birim başına bıraktığı enerji miktarı lineer enerji

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Perihan Ünak, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

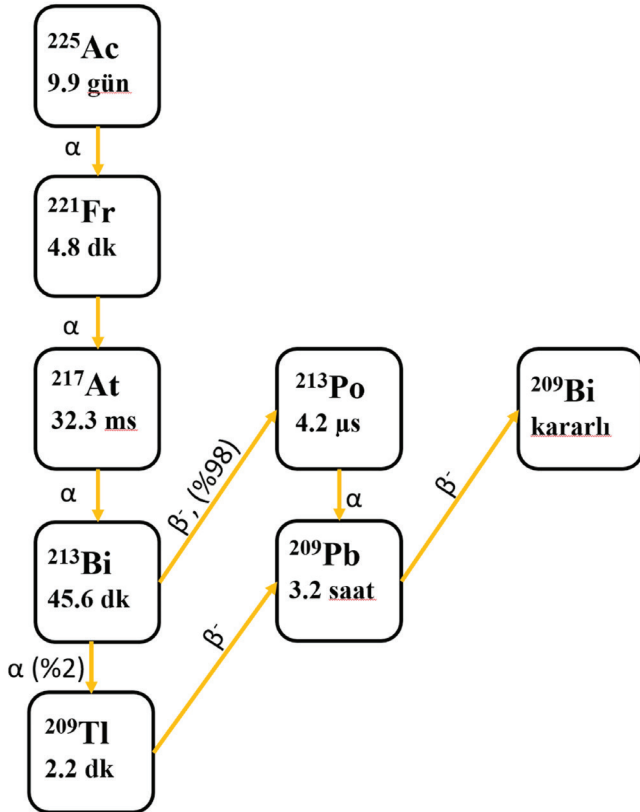
**E-posta:** perihan.unak@ege.edu.tr/perihan.unak@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5464-2987

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



nanopartikül gibi makromoleküller ile radyofarmasötik hazırlanmasına uygundur. Ac-225 toplamda 4 yüksek enerjili, kanser hücrelerine öldürücü radyasyon dozu veren  $\alpha$  partikülleri yayarak kararlı Bizmut-209'a bozunur (Şekil 2). Bozunma zincirindeki yüksek enerjili 4 adet  $\alpha$  partiküller radyasyondan dolayı Ac-225, *in vivo* nano-jeneratör olarak da tanımlanmaktadır.

Ac-225'in bozunma zincirindeki yavru radyonüklidlerin özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ac-225'in sahip olduğu  $\gamma$  radyasyondan dolayı radyofarmasötik biyodağılımı tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntülemeye elverişli olsa da çok düşük dozlarda uygulanmasından dolayı düzlemsel SPECT görüntüsü elde etmek zorlaşmaktadır (10). Ac-225'in bozunma ara ürünü olan Bi-213'ün de ayrıştırılarak tedavi amaçlı kullanım potansiyeli olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Fakat kısa yarı ömür (45,6 dk.) ayrıştırma prosesi, radyoışaretleme, hastaya



Şekil 2. Ac-225 in bozunma şeması

$\alpha$ : Alfa,  $\beta$ : Beta, <sup>225</sup>Ac: Aktinyum-225, <sup>221</sup>Fr: Fransiyum-221, <sup>217</sup>At: Astatin-217, <sup>213</sup>Bi: Bizmut-213, <sup>209</sup>Tl: Talyum-209, <sup>213</sup>Po: Polonyum-213, <sup>209</sup>Pb: Kurşun-209, <sup>209</sup>Pb: Kurşun-209 <sup>209</sup>Bi: Bizmut-209

uygulama sırasında vhwz kısıtlayıcı faktördür. Ek olarak hedeflenen terapötik etkinliğin dolaşımında kısa süre kalmasından kaynaklı sağlanamama durumu mevcuttur.

### Ac-225 Elde Edilme Yolları

Ac-225'in çeşitli şekillerde elde edilmesi mümkündür. En çok kullanılan yöntem, doğal Toryum-232'nin reaktörlerde ışınlanmasıyla oluşan depolanmış atıkların içerdiği Uranyum-233'ün (1,6 X 10<sup>5</sup> yıl) doğal yıkılımla oluşan Toryum-229'dan (Th-229) (7340 yıl) ayrıştırılmasıdır. Bu atıkların büyük bir kısmı, 1950-1970 yılları arasında gerçekleştirilen nükleer silah araştırmalarında oluşmuştur. Sonraki yıllarda Th-229'un bu stoklardan ekstrakte edilmesi için geliştirilen ayırma yöntemleriyle radyonüklid saflığı yüksek Ac-225 elde etmek mümkün olmuştur (Toryum Jeneratörü).

Uranyum-233 [(U-233) (1,6×10<sup>5</sup> y)] → Th-229 (7,9×10<sup>3</sup> y) → Radyum 225 [(Ra-225) (14,9 g)] → Ac-225

Bu maksatla kullanılabileceği bilinen belli başlı depolar Oak Ridge Ulusal Laboratuvarı (*Oak Ridge National Laboratory- ORNL*) (ORNL, Oak Ridge, TN, ABD), Transuranyum Elementleri Enstitüsü (*Institute for Transuranium Elements- ITU*) (ITU, Karlsruhe, Almanya) ve Leipunskii Fizik ve Güç Mühendisliği Enstitüsü'dür, (*Leipunskii Institute for Physics and Power Engineering- IPPE*) (IPPE, Obninsk, Rusya). Bu üç kaynaktan elde edilebilecek yıllık Ac-225 miktarı, yeni Ac-225 radyofarmasötiklerinin geliştirildiği ve aktinyum tedavisinin yaygınlaştığı günümüzde global ihtiyacı karşılamaktan çok uzaktır (11-16).

Th-229'un yıkılımla oluşan Ra-225 (14,9 gün) ve Ac-225'in (9,92 gün) seküler dengeye ulaşması beklendikten sonra (30-90 gün) bu jeneratörü sağlamak mümkündür. Sağım sonrası uygun ayırma ve kalite kontrol yöntemleri uygulanarak Ac-225 radyofarmasötiklerinin hazırlanması için kullanıma sunulabilir. Elde edilen Ac-225'in özgül aktivite değeri ve içerdiği kararlı metal miktarı U-233 kaynağına göre değişmektedir. Toryum jeneratörünün hangi sıklıkta sağılacağı depolama merkezlerinin elindeki Th-229 miktarına, kullanıcı ihtiyaçlarına ve operasyon maliyetlerine bağlı olarak tayin edilmektedir.

İkinci yöntem ise kolay bulunan, ucuz ve çalışılması kolay bir hedef olan Toryum-232'nin yüksek enerjili protonlarla ( $\geq 100$  MeV) ışınlanması şeklindedir (Spallation). Bu yöntemin en önemli sorunu Ac-225 ile birlikte yüzlerce yeni izotopun meydana gelmesidir. Bunların büyük bir kısmı kısa yarı ömürlü olduğundan bekletmeyle giderilmesine rağmen, uzun yarı ömürlü aktinyum izotopları ve aktinyum ile kimyasal benzerlik

Tablo 1. Ac-225 ve Ac-225 bozunmasından kaynaklı oluşan yavru radyonüklidlerin fiziksel özellikleri

Ana radyonüklid	Yavru radyonüklidler	Yarı-ömür	$\alpha$ -radyasyon	$\beta$ -radyasyon	$\gamma$ -radyasyon
Ac-225		9,9 gün	5,8 MeV, %50,7		100 keV, %1
	Fr-221	4,8 dk	6,3 MeV, %83,3		218 keV, %11,4
	At-217	32,3 ms	7,1 MeV, %99,9		
	Bi-213	45,6 dk	5,9 MeV, %1,9	492 keV, %66	440 keV, %26
	Po-213	4,2 $\mu$ s	8,4 MeV, %100		
	Tl-209	2,16 dk		178 keV, %0,4	1567 keV, %99,7
	Pb-209	3,23 saat		198 keV, %100	
	Bi-209	Kararlı			

Ac-225: Aktinyum-225,  $\alpha$ : Alfa,  $\beta$ : Beta,  $\gamma$ : Gama, Fr-221: Fransiyum-221, At-217: Astatin-217, Bi-213: Bizmut-213, Po-213: Polonyum-213, Tl-209: Talyum-209, Pb-209: Kurşun-209, Bi-209: Bizmut-209, MeV: mega elektron volt, keV: kiloelektron volt

gösteren lantanit grubu elementlerinin ayrılması için karmaşık kimyasal yöntemler gerekmektedir.

Aktinyum-227 (Ac-227), 21,8 yıl yarı ömrüyle en önemli radyonüklid safsızlıktır. Toplam aktivitenin %1-2'sini aşmadığı ve bu miktarın toksisite veya işaretleme verimi açısından sorun yaratmayacağı bildirilmekle birlikte daha fazla araştırılmaya açık bir konudur. Ayrıca radyoaktif atık ve lisanslama konularında da dikkate alınması gerekir. Proton enerjisi yükseldikçe bu oran Ac-225 lehine değişecektir (12,17).

Bu yöntemin optimizasyonu bir miktar Ac-225 (Ac-227 safsızlığı içermeyen) elde edilmesine olanak veren Ra-225 fraksiyonu oluşabildiği görülmektedir. Bu konuda çalışmalar yapılmakla birlikte yüksek proton enerjisine sahip yeterli sayıda merkezin bulunmaması önemli bir sorundur (12,17).

### Toryum-232 [(Th-232) (p, x)] Ra-225 (14,9 g) → Ac-225

Ac-225 üretiminde üçüncü yöntem Radyum-226'nın (1600 yıl) siklotronlarda düşük-orta enerjili protonlarla ışınlanmasıdır (12,13,18).

### Radyum 226 [(Ra-226) (p, 2n)] Ac-225

Teorik olarak medikal siklotronlarda gerçekleştirilebilecek bu yöntem uygun tasarımda hedef tutucu bulunmaması, diğer medikal radyoizotopların da üretildiği bir siklotronda yüksek radyoaktiviteye sahip bir hedefle çalışmayla ilgili çekinceler ve özellikle açığa çıkabilecek Radon-222 (3,8 gün) gazı kontaminasyonu gibi nedenlerle yaygınlaşmamıştır. Mevcut durumda, uzun süreli bekletmeye alınmış brakiterapi iğneleri ve kullanımı artık yasaklanmış olan radyoaktif paratonerler Ra-226 kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Uluslararası Atom

Enerjisi Ajansı (IAEA) tahminlerine göre 1 kg [(37 Terabekerel (TBq)] Ra-226 bu şekilde depolanmaktadır (18,19). Ama bu kaynaklardan saf Ra-226 elde etmek güç ve pahalı bir işlemdir. Buna karşılık radyumun aktinyuma dönüşüm hızının düşük olması nedeniyle Ra-226 hedef, ışınlama sonrası geri kazanım işlemleriyle tekrar saflaştırılarak defalarca kullanılabilir.

Ayrıca, meydana gelen Ra-225'in yıkılımla az miktarda, yüksek saflıkta Ac-225 elde edilmesi mümkün olmaktadır.

### Ra-226 ( $\gamma$ , n) Ra-225 → Ac-225

Bu yöntemde fisyon ürünlerinin oluşmaması ve Radyum II ile Aktinyum III'ün ( $Ac^{+3}$ ) kimyasal farklılıkları nedeniyle ışınlama sonrası saflaştırma işlemi oldukça basittir.

Benzer şekilde Ra-226'nın elektronlarla ışınlanmasıyla da Ac-225 elde edilmesi mümkündür. Bu maksatla da çalışmalar yapılmaktadır (18).

### Ac-225 Kimyası ve Şelatlama Ajanları

Aktinyumun bilinen kararlı izotopu yoktur ve bu yüzden kimyasını açıklamaya yönelik çalışmalarda limitasyonlar mevcuttur. Fakat  $Ac^{+3}$  iyonunun kimyasal özellikleri Lantan III ( $La^{+3}$ ) iyonu ile karşılaştırılabilir düzeyde benzer olmasından dolayı çeşitli analitik prosedürlerde "Ac" yerine "La" kullanılmaktadır. Ek olarak son yıllarda radyoaktif  $Ac^{+3}$  izotopları ile koordinasyon kimyasını aydınlatmaya yönelik çalışmaların da yapıldığını görmekteyiz (20,21). Aktinyum sulu bir çözelti içerisinde +3 oksidasyon basamağında kararlıdır. Yüz on iki prokerozis mibelli iyonik yarıçapa sahiptir ve büyük yapısından dolayı yüksek koordinasyon sayılarına (8-12) şelatlar ile daha kararlı kompleksler oluşturur (22).

Ac-225 radyonüklidi ile hedefe yönelik  $\alpha$  tedavisinin başarısı Ac-225'in nükleer parçalanma sırasında yüksek

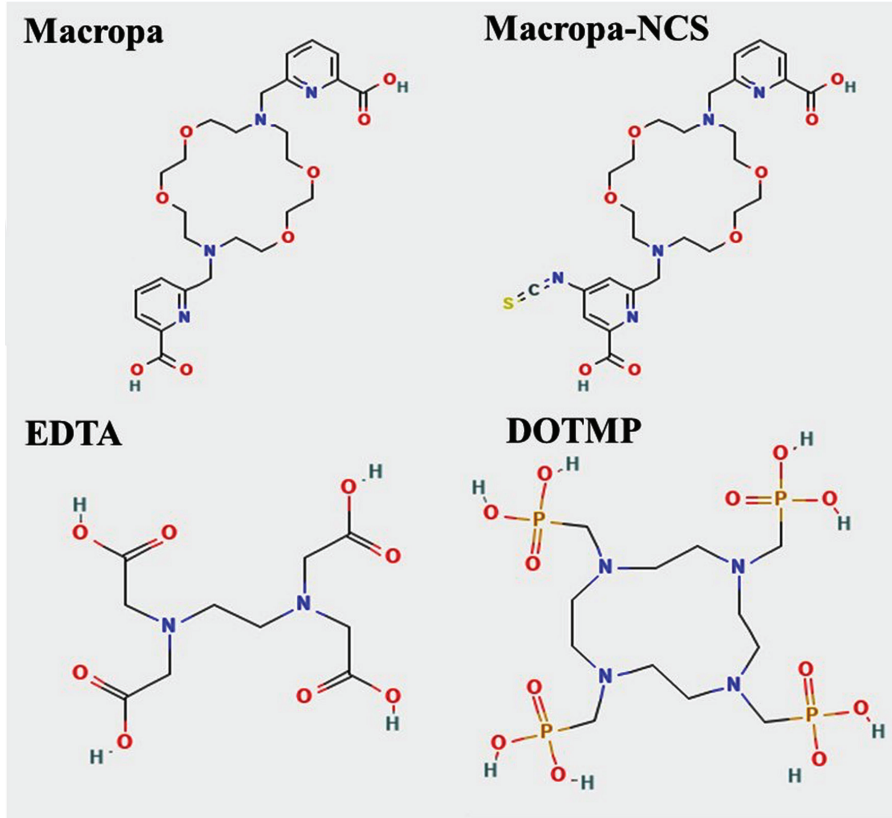
özgüllükte hedef alan içerisinde kalarak enerjisini bırakmasına bağlıdır. Bu koşulu sağlamak için  $^{225}\text{Ac}^{3+}$  iyonun bifonksiyonel şelat vasıtası ile hedefleyici moleküle termodinamik ve kinetik olarak kararlı kompleks yapı oluşturması gerekir (5). Bir radyofarmasötüğün termodinamik kararlılığı çok genel anlamda belirli koşullar altında bir çözelti içerisinde radyometal+şelat-molekül kompleksinin kararlılığını ifade etmektedir. Nükleer Tıp uygulamalarında radyometal+şelat kompleksinin yüksek termodinamik kararlılıkta olması diğer metal iyonları veya inkübasyon ortamında/kanda bulunan doğal şelatlar (albümin, transferrin gibi) ile başka kompleks yapıların meydana gelmesini engellemektedir. Yüksek kinetik kararlılık (kinetic inertness) ise çok genel olarak *in vivo* koşullarda (örneğin; kanda çok seyreltik halde bulunma durumu) radyometalin şelattan ayrılmamasını ifade etmektedir (23,24).

Günümüze kadar radyometaller ile kararlı kompleksler oluşturmak adına doğrusal veya halka (siklik) şeklinde çeşitli bifonksiyonel şelatların tasarlandığını görmekteyiz. Bunların arasında DOTA şelatı,  $^{68}\text{Ga}^{+3}$ ,  $^{111}\text{In}^{+3}$ ,  $^{177}\text{Lu}^{+3}$ ,  $^{86/90}\text{Y}^{+3}$  ve  $^{44/47}\text{Sc}^{+3}$  değerlikli radyometaller ile kararlı kompleks yapı oluşturması ve *in vivo* koşullarda termodinamik ve kinetik kararlılığını koruduğundan dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. DOTA, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration*- FDA) onaylı ve NET'lerin görüntüleme ve tedavisinde ( $^{68}\text{GaDOTA/TATE}$ ,  $^{177}\text{LuDOTA-TATE}$ ) kullanılan peptit bazlı radyofarmasötiklerin temel bileşenidir. +3 iyonlu radyonüklitler ile kararlı kordinasyon kimyasına sahip DOTA şelatının  $^{225}\text{Ac}^{+3}$  radyonüklidi için de uygun şelat özelliği göstermesi beklenmektedir. Deal ve ark.'nın (25)  $^{225}\text{AcDOTA}$  kompleksi ile BALB/c farelerinde yapılan biyodağılım çalışması sonucunda kompleksin hızla kandan temizlendiği ve 5 gün sonra farelerin karaciğer ve kemiğinde az miktarda, sırası ile %3,29 ve %2,87 enjekte edilen doz/g, radyoaktivite biriktiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar  $^{225}\text{AcDOTA}$  kompleksinin *in vivo* olarak yeterince kararlı olduğunu göstermiş olup DOTA şelatı ile Ac-225 radyonüklidinin peptit ve antikor bazlı radyofarmasötik geliştirmede ileri çalışmalara yol açmıştır ve çok sayıda prelinik çalışmada çeşitli kanserlerin tedavisinde umut verici sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (26-29). Ek olarak lösemi, prostat kanseri, NET tedavilerinde klinik çalışmalar da devam etmektedir (30-32). Yapılan çalışmalarda ilerlemelere rağmen DOTA şelatı, Ac-225'in hedeflendirilmiş  $\alpha$  tedavilerinde kullanımı için tam optimal değildir. DOTA şelatı metal kompleksinin termodinamik kararlılığı metal iyonunun yarıçapı ile ters orantılıdır. DOTA şelatı Ac-225 gibi yarıçapı diğer

metallere göre büyük metaller ile termodinamik olarak daha az kararlı kompleksler meydana getirir. Ek olarak Ac-225'in kinetik kararlı kompleksler oluşturması Ac-225 radyonüklidinin hedeflendirilmiş  $\alpha$  tedavilerinde kullanılabilmesi için bir ön koşuldur. Radyofarmasötikler çok düşük miktarlarda hastalara uygulanırlar ve *in vivo* olarak oldukça düşük seyreltik koşullara tabidir. Ac-225 radyofarmasötiklerinin uygun şelatlar kullanılmadan hazırlanması kaynaklı *in vivo* stabilite sorunundan dolayı serbest Ac-225'in karaciğer ve kemikte birikerek akut radyotoksik etkilere rol açtığı gösterilmiştir (22).  $^{225}\text{Ac}^{+3}$  iyonuna uygun şelat geliştirme çalışmaları devam etmektedir. İlk çalışmalar doğrusal polyaminekarkoboksilat, polyaminfosfonat ve sitrat gibi düşük molekül ağırlıklı bileşikler üzerine yapılmıştır. Doğrusal şelatlar, radyometal ile oda ısısında dakikalar içerisinde kompleks yapılar oluşturma yönünden avantajlı olsalar bile Ac-225 ile  $^{225}\text{Ac}$ -etilendiamintetraasetik asit ve  $^{225}\text{Ac}$ -dietilen triamin penta asetat kinetik kararlılık gösteremediklerinden dolayı tercih edilmemişlerdir (22). Doğrusal şelatlarla göre halka (siklik) yapıdaki şelatlar Ac-225 radyofarmasötiklerinin stabiliteelerini artırmışlardır. Yapı olarak DOTA'ya benzeyen HEHA, DOTA'ya göre daha yüksek *in vivo* stabilite göstermiştir. Bu durum 12 tane donör atoma sahip olan HEHA'nın 8 donör atoma sahip DOTA'ya göre koordinasyon siklusunu daha efektif sature etmesi ile açıklanabilir. DOTA ve HEHA dışında PEPA, TETA, TETPA ve DOTPA gibi birçok makrosiklik yapıda şelatlar geliştirilmiştir. Ama hiçbir klinik uygulamalar için uygun *in vivo* stabiliteye sahip olamamıştır (3).

Son yapılan çalışmalarda Macropa (Şekil 3) (33) adlı makrosiklik şelatın, küçük lantanitlere göre büyük lantanitler ile daha kararlı kompleks yapılar oluşturması Ac-225 gibi büyük radyometaller ile denemelerin yolunu açmıştır. Yirmi altı kBq Ac-225, 5 dakikada oda ısısında olabilecek en düşük konsantrasyonda (0,59  $\mu\text{M}$ ) macropa ile yüksek verimle kompleks oluşturabilmiştir. Elli kat daha fazla La+3 iyonu içeren çözeltide veya serumda yapılan stabilite çalışmasında  $^{225}\text{Ac}$ -macropa kompleksi 7 gün üzere bozulmadan kalabilmiştir. Farelerde yapılan  $^{225}\text{Ac}$ -macropa enjeksiyonu sonucunda kompleksin kararsızlığından kaynaklı kemiklerde veya karaciğerde herhangi bir radyoaktivite tutulumu tespit edilmemiştir (34). Devamında macropa-NSC sentezlenerek trastuzumab ile konjuge edilerek oda ısısında Ac-225 ile yüksek işaretleme verimi elde edilmiştir. Böylelikle antikoların Ac-225 ile radyoışaretlenmesinde DOTA yerine kullanılabilirliği gösterilmiştir (34).

Ac-225 radyonüklidi için bifonksiyonel şelat tasarlarırken ek olarak recoil etki (geri tepme etkisi) de



**Şekil 3.** Son zamanlarda Ac-225 ile stabil kompleks meydana getiren şelat yapısı  
255-Ac: Aktinyum-225 (33)

dikkate alınmalıdır. Ac-225 radyofarmasötikleri Ac-225'in  $\alpha$  bozunması ile Fransiyum-221'e (Fr-221) dönüşümü sırasında geri tepen yavru Fr-221 radyonüklidinin Ac-225'in bağlı olduğu molekül ile yaptığı kimyasal bağ enerjisinin çok üzerinde olan yaklaşık 3 kiloelektronvolt'luk (keV) bir geri tepilme enerjisi nedeniyle bağlı olduğu ligand ile kimyasal bağlarını kırar. Bu şekilde radyofarmasötikten ayrılan yavru radyonüklidler hedef dışı organlarında (örneğin; böbrekler) ışınlanmasına yol açarak ciddi radyotoksik etkilere neden olurlar. Yeni şelat tasarımlarının geri tepme sorununu çözmesi pek mümkün olmasa da (şelatların dayanması gereken geri tepme enerjisinin büyüklüğünden kaynaklı)  $\alpha$  partiküler yayan radyonüklidleri içerisine hapseden nanopartiküler sistemler çözüm olabilir (35).

### Ac-225 Radyofarmasötiklerinin Hazırlanması

Ac-225 radyofarmasötiklerinin ilk klinik uygulamaları 2011 yılında JRC Karlsruhe ve Heidelberg Üniversite Hastanesi iş birliği içerisinde  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TOC'un nöroendokrin tümörlü hastaların tedavisi ile başlamıştır

(36). Devamında prostat kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen [ $^{225}\text{Ac}$ -prostat spesifik membran antijeni (PSMA)-617], Ac-225'in hedefe yönelik  $\alpha$ -parçacık tedavisinde kullanılmasının kilometre taşı olmuştur. PSMA-617 sahip olduğu farmakokinetik özellikleri (birkaç saat içerisinde tümör tarafından uptake olması, uzun süreli tümör tutulumu göstermesi ve radyonüklidle bağlanmamış PSMA-617'nin böbrekler yoluyla hızlı atılım göstermesi) ile Ac-225'in bozunma karakteristiklerinin mükemmel uyum göstermesinin rolü büyüktür.

Günümüzde tüm klinik çalışmalarda DOTA şelatı Ac-225 radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında altın standart olmaya devam etmektedir. Genel olarak Ac-225 radyofarmasötikleri, DOTA-hedefleyici molekül ile Ac-225'in [ $^{225}\text{Ac}$ AcCl<sub>3</sub> veya ( $^{225}\text{Ac}$ ) Ac(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] asidik ortamda (pH) ve 90-95 °C'de 20-25 dk. inkübasyonu ve devamında enjekte edilebilir formülasyonun hazırlanması ve sterilizasyonu ile hazırlanmaktadır (9). Süreyi kısaltmak adına mikrodalga sentez üniteleri de kullanılabilir (31). Bazı durumlarda, radyoaktif

işaretli bileşiğin kompleksleşmemiş Ac-225'ten saflaştırılması gerekebilir. 2021 yılında Pretze ve ark. (37) iyi üretim teknikleri uyumlu bir modüler sentez ünitesinde klinik uygulamalarda kullanılmak üzere Ac-225 DOTA-peptitlerinin hazırlanması üzerine yaptıkları çalışmada Ac-225'in DOTA ile yüksek verimlilikle kompleks oluşturabilmeleri için reaksiyon pH'ın 5,0-5,5 olması gerektiğini, daha yüksek pH kullanıldığında Ac-225-hidroksitlerinin oluştuğu, daha düşük pH da ise düşük verimlilikle kompleksleşme meydana geldiğini belirtmişlerdir (38).

### Ac-225 Radyofarmasötiklerinin Kalite Kontrolü

Bir radyofarmasötiğin her seri üretiminden sonra hastaya verilmeden önce salım kriterlerini karşılayıp karşılamadığını belirlemek için kalite kontrol testlerinin (fizikokimyasal, biyolojik saflık ve farmasötik özelliğe bağlı testler) yapılması gerekmektedir. Bir radyofarmasötiğin radyokimyasal saflık değeri önemli bir salım kriteridir. Günümüzde klinik uygulamalarda kullanılan Ac-225 radyofarmasötiklerinin radyokimyasal saflık analizleri hızlı ince tabaka kromatografisi (ITLC) ile yapılmaktadır. Radyokimyasal saflık değeri  $\gamma$  spektrometre kullanılarak dolaylı yoldan Fr-221'in 218 keV'lik ( $t_{1/2}$  4,8 dk.)  $\gamma$  emisyonun ölçülmesi belirlenmektedir. Ölçüm işlemi Ac-225 ile Fr-221 arasındaki denge oluşması için en az 60 dakika bekledikten sonra gerçekleşmektedir (9,31).

Ac-225 radyofarmasötiklerinin radyokimyasal saflığını belirlemedeki diğer bir yöntem de ITLC plaklarının ITLC tarayıcı (fosfor görüntüleme, phosphor imaging) ile değerlendirilmesidir. ITLC tarayıcı kullanıldığında tüm radyasyon türleri ( $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ) tespit edilmekte ve işlemin hassasiyeti artmaktadır. Bu yöntemin Ac-225'in kompleks şekilde bozunmasından kaynaklı oluşan yavru radyonüklidlerin hedefleyici molekül ile kompleks oluşturmama veya kromatografik plaka boyunca farklı dağılım gösterebilme eğilimi ve yavru radyonüklidlerin seküler dengeye ulaşmadan oranlarının sürekli değişmesinden kaynaklı zorlukları bulunmaktadır. Özet olarak Fr-221'in 55 dakikada Bi-213'ün 6,5 saatte seküler dengeye gelmesi ölçümü komplike hale getirmektedir. Radyonüklidler arasındaki seküler dengede radyokimyasal saflığın doğru hesaplanması mümkündür. Ac-225 ve yavru radyonüklidleri arasında seküler dengeye 20 saat sonra ulaşılmaktadır (39,40). Klinik uygulamalarda kullanılmak üzere hazırlanan Ac-225 radyofarmasötiğinin radyokimyasal saflığını belirlemek için 20 saatten fazla bekletilmesi pratik bir uygulama değildir.

Yapılan çalışmalarda Ac-225 radyofarmasötiklerinin radyokimyasal saflığını belirlemek için TLC kağıtlarının 1-12 saat arasında bekletilerek ölçüldüğü belirtilmektedir (25,31,41). Bu tür uygulama farklı merkezlerde yapılan çalışmaların kıyaslamalı değerlendirilmesinde ve

**Tablo 2. Preklinik ve klinik aşamada olan Ac-225 radyofarmasötikleri (5)**

Radyofarmasötik	Taşıyıcı molekül	Hedef	Geliştirme aşaması
Ac-225-BC8	mAb	CD45	Preklinik
Ac-225-2Rs15d-nanobody	Nanobody	HER2	Preklinik
Ac-225-MC1RL	Peptit	MC1R	Preklinik
Ac-225-Cyc-MSH	Peptit	MC1R	Preklinik
Ac-225-Cixutumumab	mAb	IGF-1R	Preklinik
Ac-225-E4G10	mAb	VE cadherin	Preklinik
Ac-225-Pr-PRIT	mAb	HER2/GPA33	Preklinik
Ac-225-Au Nanoparticles	nanopartikül	Glioblastoma	Preklinik
Ac-225-RPS-027	Peptit	PSMA	Preklinik
Ac-225-DOTATATE/TOC	Peptit	SSTR	Klinik
Ac-225-PSMA-617	Peptit	PSMA	Klinik
Ac-225-FPI-1434	mAb	IGF-1R	Faz-I
Ac-225-DOTA-Substance P	Peptit	NK 1R	Faz-I/II
Ac-225-Lintuzumab (Hum195)	mAb	CD33	Faz-II
Ac-225-J591	mAb	PSMA	Faz-I

PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, SSTR: Radyoişaretli somatostatin reseptör

radyofarmasötikleri düzenleyici kurumların karar verme mekanizmalarında sorunlara neden olmaktadır.

2021 yılında Ac-225 radyofarmasötiklerinin radyokimyasal saflığını doğru bir şekilde en erken ölçülecek zamanı belirlemek ve standart bir ölçüm yöntemi geliştirmek amaçlı fosfor görüntüleme ile bir çalışma yapılmış ve 6 farklı Ac-225 radyofarmasötiği için 0,5, 2, 3,5, 6,5 ve 26. saatlerde 585 ITLC plak okuması sonucu ilk yarım saatte (0,5 saat) yapılan ölçümlerin daha sonraki zaman noktalarında yapılan ölçümlerden daha güvenilir olduğu ve en güvenilir sonuçların 2. saatte alındığı tespit edilmiştir (9).

### Ac-225 Radyofarmasötikleri

Ac-225 radyofarmasötikleri ile günümüzde birçok prelinik ve klinik çalışma yürütülmektedir (Tablo 2) (5). <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 ve <sup>225</sup>Ac-DOTA-TATE ile elde edilen başarılı tedavi sonuçları ile bu alandaki çalışma sayısını artırmak ile Ac-225'in sınırlı üretimi Ac-225'in tam potansiyeli ile uygulanmasında sınırlayıcı faktör olmaya devam etmektedir. Ac-225 üretimi için birçok üretim yöntemi geliştirilmesine rağmen bu yöntemlerin klinik uygulamalara transferinde kat edilecek çok yol bulunmaktadır. Ac-225 radyofarmasötiklerinin *in vivo* stabiliteğini artırmak ve yavru radyonüklidlerin radyofarmasötikten ayrılarak dolaşıma katılmasından kaynaklı oluşan toksisiteyi azaltmak yönünde daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmalara ek olarak Ac-225 radyofarmasötiklerinin uzun dönem yan etkilerini belirlemek ve dozimetrisi hakkında bilgi sahip olmak adına kapsamlı daha çok hayvan çalışmasına ihtiyaç vardır.

### Tartışma ve Sonuç

TAT, kanser hücrelerine ölümcül olan yüksek, lokalize enerji sağlarken, yakındaki sağlıklı dokuya verilen hasarı en aza indirir. TAT, tümör tipleri arasında geniş uygulanabilirliğe sahiptir. <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>, metastatik hastalık kastrasyona dirençli prostat kanserinin yükü de (mCRPC) FDA ve EMA onaylı ilk TAT'dir ve klinik uygulamada bu terapötik yaklaşım için "kavram kanıtı" göstermiştir. mCRPC'de <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> monoterapisinin etkinliği ve güvenliği, çeşitli klinik çalışmalarda, alt analizlerde, Post doc analizlerde ve gerçek dünya çalışmalarında gösterilmiştir ve bu tedavinin hedeflenen doğasını desteklemektedir. TAT terapinin Ac-225, Bi-213, At-211, Pb-212 ve Th-227 ile de çeşitli tümör tiplerinde mevcut ve gelişmekte olan tedavilerle çeşitli kombinasyonları devam eden çalışmalarda araştırılmaktadır. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 ve <sup>225</sup>Ac-DOTA-TATE sırası ile prostat kanseri ve nöroendokrin kanseri tedavilerinde alanında

uzmanlaşmış merkezlerde kullanılmaktadır. Günümüzde hedefe yönelik radyonüklid kombinasyon tedavileri de klinik fayda açısından potansiyel tedavi fırsatı olarak anılmaktadır.

### Teşekkür

Yazarlar şekil düzenlemesi ve referansların dizimi aşamasındaki katkılarından dolayı doktora öğrencisi Elif Tutun'a teşekkürlerini sunar.

### Kaynaklar

1. Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, et al. Alpha Emitters for Radiotherapy: Basic Radiochemistry to Clinical Studies Part 2. J Nucl Med 2018;59:1020-1027.
2. Guerra Liberal FDC, O'Sullivan JM, McMahon SJ, Prise KM. Targeted Alpha Therapy: Current Clinical Applications. Cancer Biother Radiopharm 2020;35:404-417.
3. Thiele NA, Wilson JJ. Actinium-225 for Targeted  $\alpha$  Therapy: Coordination Chemistry and Current Chelation Approaches. Cancer Biother Radiopharm 2018;33:336-348.
4. Thorek DLJ, Ku AT, Mitsiades N, et al. Harnessing Androgen Receptor Pathway Activation for Targeted Alpha Particle Radioimmunotherapy of Breast Cancer. Clin Cancer Res 2019;25:881-891.
5. Dhiman D, Vatsa R, Sood A. Challenges and opportunities in developing Actinium-225 radiopharmaceuticals. Nucl Med Commun 2022;43:970-977.
6. Staudacher AH, Liapis V, Brown MP. Therapeutic targeting of tumor hypoxia and necrosis with antibody  $\alpha$ -radioconjugates. Antibody Therapeutics 2018;1:75-83.
7. Sindhu KK, Nehlsen AD, Stock RG. Radium-223 for Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. Pract Radiat Oncol 2022;12:312-316.
8. Dizdarevic S, McCreedy R, Vinjamuri S. Radium-223 dichloride in prostate cancer: proof of principle for the use of targeted alpha treatment in clinical practice. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020;47:192-217.
9. Kelly JM, Amor-Coarasa A, Sweeney E, Wilson JJ, Causey PW, Babich JW. A suitable time point for quantifying the radiochemical purity of <sup>225</sup>Ac-labeled radiopharmaceuticals. EJNMMI Radiopharm Chem 2021;6:38.
10. Scheinberg DA, McDevitt MR. Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. Curr Radiopharm 2011;4:306-320.
11. Radchenko V, Engle JW, Wilson JJ, et al. Application of ion exchange and extraction chromatography to the separation of actinium from proton-irradiated thorium metal for analytical purposes. J Chromatogr A 2015;1380:55-63.
12. Radchenko V, Morgenstern A, Jalilian AR, et al. Production and Supply of  $\alpha$ -Particle-Emitting Radionuclides for Targeted  $\alpha$ -Therapy. J Nucl Med 2021;62:1495-1503.



13. Robertson AKH, Ramogida CF, Schaffer P, Radchenko V. Development of <sup>225</sup>Ac Radiopharmaceuticals: TRIUMF Perspectives and Experiences. *Curr Radiopharm* 2018;11:156-172.
14. I. A. E. Agency, "Report of a Technical Meeting on "Alpha emitting radionuclides and radiopharmaceuticals for therapy," International Atomic Energy Agency (IAEA), 2013. [Online]. Available: [https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/\\_Public/45/091/45091405.pdf?r=1](https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/45/091/45091405.pdf?r=1)
15. Morgenstern A, Bruchertseifer F, Apostolidis C. Bismuth-213 and actinium-225 -- generator performance and evolving therapeutic applications of two generator-derived alpha-emitting radioisotopes. *Curr Radiopharm* 2012;5:221-227.
16. Aliev R, Vasiliev A, Ostapenko V, et al. Isolation of Medicine-Applicable Actinium-225 from Thorium Targets Irradiated by Medium-Energy Protons. *Solvent Extraction and Ion Exchange* 2014;32:pp 468-477.
17. Ferrier MG, Radchenko V, Wilbur DS. Radiochemical aspects of alpha emitting radionuclides for medical application. *Radiochimica Acta* 2019;107:1065-1085.
18. Junior JAO, Starovoitova V, Jalilian A, et al. Report on Joint IAEA-JRC Workshop: Supply of Ac-225. No: October; 2018.
19. Publication IAEA, Management of Disused Radioactive Lightning Conductors and Their Associated Radioactive Sources, no. NW-T-1.15. Vienna: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2022.
20. Ferrier MG, Batista ER, Berg JM, et al. Spectroscopic and computational investigation of actinium coordination chemistry. *Nat Commun* 2016;7:12312.
21. Ferrier MG, Stein BW, Batista ER, et al. Synthesis and Characterization of the Actinium Aquo Ion. *ACS Cent Sci* 2017;3:176-185.
22. Davis IA, Glowienka KA, Boll RA, et al. Comparison of <sup>225</sup>actinium chelates: tissue distribution and radiotoxicity. *Nucl Med Biol* 1999;26:581-589.
23. Cole WC, DeNardo SJ, Meares CF, et al. Comparative serum stability of radiochelates for antibody radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 1987;28:83-90.
24. Meares CF, Moi MK, Diril, H et al. Macrocyclic chelates of radiometals for diagnosis and therapy. *Br J Cancer Suppl* 1990;10:21-26.
25. Deal KA, Davis IA, Mirzadeh S, Kennel SJ, Brechbiel MW. Improved in vivo stability of actinium-225 macrocyclic complexes. *J Med Chem* 1999;42:2988-2992.
26. Borchardt PE, Yuan RR, Miederer M, McDevitt MR, Scheinberg DA. Targeted actinium-225 in vivo generators for therapy of ovarian cancer. *Cancer Res* 2003;63:5084-5090.
27. Singh Jaggi J, Henke E, Seshan SV, et al. Selective alpha-particle mediated depletion of tumor vasculature with vascular normalization. *PLoS One* 2007;2:e267.
28. Miederer M, Henriksen G, Alke A, et al. Preclinical evaluation of the alpha-particle generator nuclide <sup>225</sup>Ac for somatostatin receptor radiotherapy of neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14:3555-3561.
29. Essler M, Gärtner FC, Neff F, et al. Therapeutic efficacy and toxicity of <sup>225</sup>Ac-labelled vs. <sup>213</sup>Bi-labelled tumour-homing peptides in a preclinical mouse model of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:602-612.
30. Rosenblat TL, McDevitt MR, Carrasquillo JA, et al. Treatment of Patients with Acute Myeloid Leukemia with the Targeted Alpha-Particle Nanogenerator Actinium-225-Lintuzumab. *Clin Cancer Res* 2022;28:2030-2037.
31. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted  $\alpha$ -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:1941-1944.
32. Ballal S, Yadav MP, Bal C, Sahoo RK, Tripathi M. Broadening horizons with <sup>225</sup>Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to <sup>177</sup>Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020 ;47:934-946.
33. Thiele NA, Brown V, Kelly JM, et al. An Eighteen-Membered Macrocyclic Ligand for Actinium-225 Targeted Alpha Therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2017;56:14712-14717.
34. Pallares RM, Abergel RJ. Development of radiopharmaceuticals for targeted alpha therapy: Where do we stand? *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1020188.
35. de Kruijff RM, Wolterbeek HT, Denkova AG. A Critical Review of Alpha Radionuclide Therapy-How to Deal with Recoiling Daughters? *Pharmaceuticals (Basel)* 2015;8:321-336.
36. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel F, Apostolidis C, Haberkorn U, Morgenstern A, Ac-225-DOTATOC - an empiric dose finding for alpha particle emitter based radionuclide therapy of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2015;56: supplement p.1232.
37. Pretze M, Kunkel F, Runge R, et al. Ac-EAZY! Towards GMP-Compliant Module Syntheses of <sup>225</sup>Ac-Labeled Peptides for Clinical Application. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14:652.
38. Poty S, Membreno R, Glaser JM, et al. The inverse electron-demand Diels-Alder reaction as a new methodology for the synthesis of <sup>225</sup>Ac-labelled radioimmunoconjugates. *Chem Commun (Camb)* 2018;54:2599-2602.
39. Kruijff RM, Raavé R, Kip A, et al. The in vivo fate of <sup>225</sup>Ac daughter nuclides using polymersomes as a model carrier. *Sci Rep* 2019;9:11671.
40. Ramogida CF, Robertson AKH, Jermilova U, et al. Evaluation of polydentate picolinic acid chelating ligands and an  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone derivative for targeted alpha therapy using ISOL-produced <sup>225</sup>Ac. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2019;4:21.
41. Shukurov R, Veliyev M, Dadashov Z, Isayev J, Novruzov F, Labeling process and quality control results of <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 for targeted alpha particle therapy for metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2019;60: supplement 1 p. 1611. [Online]. Available: [https://jnm.snmjournals.org/content/60/supplement\\_1/1611](https://jnm.snmjournals.org/content/60/supplement_1/1611).



# Medikal Siklotronlarda Katı Hedeflerle Elde Edilen Pozitron Yayıncılar

## Positron Emitters Obtained From Solid Targets in Medical Cyclotrons

© Fazilet Zümrüt Biber Müftüler<sup>1</sup>, © Ayfer Asiye Akit<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş., Kocaeli, Türkiye

### Öz

Radyofarmasötikler, vücutta takip edilmesi amaçlanan mekanizmaya uygun biyoaktif bir molekül ile bir radyoizotoptan oluşur. Doğada bulunan radyoizotoplar Nükleer Tıpta kullanılmaya uygun olmadığı için nükleer reaktörler, siklotronlar ve radyonüklid jeneratörler gibi yapay yollarla elde edilmeleri gerekir. Bu bilgiler doğrultusunda bu makalede; medikal siklotronlarda katı hedeflerin protonla ışınlanmasıyla oluşan pozitron yayıcı radyoizotopların (Zr-89, I-124, Ga-68, Cu-64 ve Sc-44), üretimi ve kullanımıyla ilgili özet bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Pozitron yayıcı, siklotron, radyoizotop, katı hedef, radyofarmasötik

### Abstract

Radiopharmaceuticals consist of a radioisotope and a bioactive molecule. Since radioisotopes found in nature are not suitable to be used in nuclear medicine, they must be produced by nuclear reactors, cyclotrons and radionuclide generators. The aim of this article is to give summary information about the production and usage of positron emitting radioisotopes (Zr-89, I-124, Ga-68, Cu-64 and Sc-44) which are formed by proton irradiation of solid targets in medical cyclotrons.

**Keywords:** Positron emission, cyclotron, radioisotope, solid target, radiopharmaceutical

### Giriş

Nükleer Tıpta kullanılan birçok radyoizotop; nükleer reaktörler, siklotronlar ve radyonüklid jeneratörlerinden elde edilmektedir. Reaktör, siklotron veya jeneratörlerden elde edilen ana radyonüklid ile ürün radyonüklidi kromatografik olarak ayıran bir sistem olup, tek başına bir üretim aracı değildir. Siklotronlarda ise gaz, sıvı ya da katı hedeflerin proton, döteron, helyum (alfa), elektron gibi yüklü parçacıklar ile ışınlanmasıyla çeşitli radyonüklidler üretilebilmektedir. Siklotronları enerjisine göre düşük (<20 MeV), orta (20-35 MeV) ve yüksek enerjili (>35 MeV) olarak sınıflandırmak mümkündür. Düşük enerjili siklotronlar "medikal siklotron" olarak da anılmakta ve bu cihazlarda daha çok protonlar hızlandırılmaktadır. Dünyadaki siklotron

sayısının, 2020 rakamlarıyla, 1.200'ün üzerinde olduğu bildirilmektedir (1).

Nükleer Tıpta yaygın kullanımı olan Flor-18 (F-18) (109,7 dakika), Karbon-11 (C-11) (20,4 dakika), Azot-13 (N-13) (9,9 dakika) ve Oksijen-15 (O-15) (2,05 dakika) gibi standart pozitron yayıcı radyonüklidler genellikle medikal siklotronlarda sıvı ve gaz hedeflerde üretilirler. Bu hedeflerin hazırlanması, ışınlanması, ışınlama nedeniyle oluşan ısının giderilmesi ve elde edilen radyoizotopun radyofarmasötik sentez hücresine taşınması oldukça basit ve hızlıdır. Bu radyonüklidlerle işaretlenen peptit, protein ve antikor gibi moleküller görüntüleme yaygın olarak kullanılmaktadır.

Antikorlar, son yıllarda, kanser tanı ve tedavisinde geniş kullanım alanı bulan özgül yapılardır. Genel

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Fazilet Zümrüt Biber Müftüler, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**E-posta:** fazilet.zumrut.biber@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-00018184-9660

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

olarak antikorların farmakokinetiği yavaştır ve vücuttaki biyodağılımlarının tamamlanması birkaç günü bulabilir. Bu durum, görüntüleme için kullanılacak radyonüklidin fiziksel yarı ömrünün ligandın farmakokinetik yarı ömrüyle uyumlu olmasını gerektirir. Kısa yarı ömürlü standart radyonüklidler bu anlamda uygun değildir. Nükleer Tıpta kullanımı göreceli olarak yeni sayılabilecek, daha uzun yarı ömürlü İyot-124 (I-124) (4,2 gün), Bakır-64 (Cu-64) (12,7 saat), Zirkonyum-89 (Zr-89) (3,27 gün), Sc-44 (Sc-44) (4,04 saat) gibi radyoizotoplar medikal siklotronlarda katı hedeflerden elde edilebilmektedir. Katı hedef kullanımının gaz ve sıvı hedeflere kıyasla içerdiği bazı zorluklar nedeniyle bu radyoizotopların büyük bir kısmının üretimi henüz standartlaşmamıştır.

Katı hedeflerle radyonüklid elde edilmesi aşamaları: hedef hazırlama, ışınlama, ayırma, hedefin geri kazanılması olarak özetlenebilir.

Katı hedeflerin hazırlanmasında çeşitli mekanik, fiziksel ve kimyasal metotlar bulunmakla birlikte en çok toz halindeki malzemenin metal bir taşıyıcı üzerine preslenmesi veya katı materyalin folyo, disk gibi formlarda kullanılması yöntemleri yaygınlaşmıştır. Hedef materyalinin seçiminde mekanik, ısı ve radyasyon dayanıklılığı, yüksek ısı iletkenliği, saflığı ve ışınlama sonrası işlemlere uygun kimyasal formda olması gibi kriterlere dikkat edilmelidir. Hedefin içereceği kimyasal ve izotopik safsızlıkların, ışınlama sonucunda, istenmeyen yan ürünleri meydana getirerek hem radyonüklid saflığı düşüreceği hem de molekül işaretlemeye sorun yaratacağı göz önüne alınarak, mümkün olan en saf malzeme kullanılmalıdır. Enerjinin ve hedef kalınlığının optimize edilmesiyle bu yan reaksiyonların en aza indirilmesi mümkün olabilir (2).

Işınlama sırasında açığa çıkacak ısı nedeniyle hedef bütünlüğünün bozulmasını, erimesini veya buharlaştırmasını önlemek için uygun bir soğutma sisteminin bulunması şarttır. Bu maksatla genellikle su ve helyum gazı kullanılmaktadır. Aksi halde, ısınmayı önlemek için, düşük akımla daha uzun süre ışınlama yapmak gerekebilir ki bu da ortaya çıkabilecek bazı teknik sorunlara ek olarak zaman kaybına da sebep olacağı için tercih edilen bir uygulama değildir (3).

Hedef tutucu da benzer şekilde dayanıklı ve kolay kimyasal etkileşim yapmayacak, altın, platin, titanyum gibi bir metalden yapılmış olmalıdır. Gerekirse, açığa çıkacak ısının daha büyük bir alana dağılması amacıyla, gelen ışınla birkaç derecelik açı yapacak şekilde eğimli bir tutucu tasarımı kullanılabilir (4).

Bu koşulları sağlayabilecek katı hedef tutucular uzun yıllar "in-house" olarak tasarlandığından yerleşik üretim yöntemleri ve standart ürünlerden bahsetmek mümkün olmamışsa da günümüzde ticari olarak geliştirilen, takip çıkarması ve bakımı kolay, otomasyona izin veren optimum tasarımlarla bu radyoizotopların üretim ve kullanımını yaygınlık kazanmaya başlamıştır.

Ürünü ışınlanan hedeften ve oluşan safsızlıklardan hızlı ve yüksek verimle ayırabilmek için bir çözelti içinde eritip istenen radyonüklidi ekstrakte etmek yolu takip edilir. Genellikle, bu işlemin ürünün yarı ömründen kısa sürede tamamlanması tercih edilir (3-5).

Ürün saflığını sağlamak üzere kullanılması gereken yüksek oranda zenginleştirilmiş ham maddelerin pahalılığı nedeniyle ışınlama sonrası arta kalan hedef materyalinin geri kazanılarak tekrar kullanılmasını gündeme getirmiştir. Sıvı ve gaz hedeflerde söz konusu olmayan bu seçenekle, her ışınlamada çok az bir miktarın kaybolması şartıyla, bir katı hedef materyaliyle defalarca ışınlama yapmak mümkün olabilmektedir. Aşağıda medikal siklotronlarda katı hedeflerin proton ile ışınlanmasıyla elde edilen Zr-89, I-124, Ga-68, Cu-64 ve Sc-44 radyoizotoplarının üretimi ve kullanımıyla ilgili detaylar verilmiştir.

### Zirkonyum-89 (Zr-89)

Bu radyoizotop, 3,27 günlük yarı ömrünün antikorların optimum biyodağılım süresine yakın olması nedeniyle, antikor bazlı görüntüleme çalışmalarında önemli bir yer kazanmıştır. Yüzde 77 elektron yakalama ve yüzde 23 pozitron yayımı ile yıkılan Zr-89, düşük pozitron enerjisiyle (0,395 MeV) yüksek rezolüsyonlu pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüsü vermektedir. Söz konusu fiziksel özellikleri nedeniyle sadece antikorların değil yavaş farmakokinetiği olan nanoparçacıkların ve geç görüntülemenin yararlı olduğu bazı peptitlerin işaretlemesinde de ümit verici bir metalik radyonüklid olmuştur (6).

Zr-89'un siklotronda sıvı ve katı hedeflerle, proton ve döteron bombardmanı ile elde edilmesi mümkün olmakla birlikte en çok tercih edilen yöntem Y-89 katı hedefin, düşük enerjili siklotronlarda Y-89 (p,n) Zr-89 reaksiyonuna uygun olarak protonla ışınlanmasıdır. Ucuz bir ham madde olan doğal Y-89, folyo, pellet, metal üzerine püskürtme veya kaplama yoluyla, ergime noktası yüksek ve kolay kimyasal reaksiyona girmeyen niobyum gibi bir tutucuya sabitlenir. Açığa çıkacak ısıyı gidermek için su ve helyum kullanılır (5,7).

Işınlama sırasında istenmeyen yan reaksiyonlar sonucu Zr-89 dışında bazı İtiryum, Stronsiyum ve Zirkonyum izotopları da meydana gelecektir. Bunlar arasında Zr-88 (83,4 gün), Zr-89 (4,16 dakika) ve Zr-90 aynı elementin izotopları olduğundan ortamdaki kimyasal yollarla uzaklaştırılmaları mümkün değildir. Zr-90 kararlı bir izotop olduğundan hastaya verilen bir radyofarmasötik içinde radyasyon dozunu artıracak bir etkisi olmaz. Uzun yarı ömürlü Zr-88'in (ve onun yıkılım ürünü olan 106 gün yarı ömürlü Y-88'in) oluşması ise ışınlama enerjisi 13,5 MeV'nin altında tutularak büyük oranda engellenebilir. Buna karşılık, çok kısa yarı ömürlü Zr-89m yıkılarak Zr-89 ve Y-89m oluştururken yayacağı 0,59 MeV gama ışını nedeniyle görüntü kalitesini etkileyebilir, hasta dozunu artırabilir. Bunu engellemek için ışınlama sonrası ürünü bir saat kadar soğutmak tavsiye edilmektedir (8,9). Hedef tutucu metalden gelebilecek Zn-65, V-48, Co-56 ve Tb-156 gibi safsızlıklar da ışınlama sonrası iyon değişim kolonlarından geçirilerek giderilebilir. Genellikle, kullanıma hazır şekilde bulunabilen hidroksimat reçine kolonlar bu safsızlıkları kuvvetli bir şekilde tutarken bitmiş ürünlerdeki oranı %0,02'yi, Zr-89m oranı ise %0,00015'i geçmediğinde yeterli saflığa ulaşıldığı kabul edilebilir. İşlem sonucu elde edilen Zr-89 Oksalat, işaretlemeye uygun olan Zr-89 klorür formuna getirilir (6,7,9). Klinik olarak kabul görmüş olan Zr-89 işaretli antikordlarda şelatör olarak en çok deferoxamin (DFO) kullanılmaktadır. Fakat bazı çalışmalarda bildirilen *in vivo* kopma nedeniyle, farklı şelat ajanları (DFO türevleri, DOTA vb.) ile de çalışılmaktadır (9-11).

### **İyot-124 (I-124)**

İyot-124 (I-124) (4,2 gün) yüksek enerjili gama ışını yayması nedeniyle yüksek radyasyon dozuna sebep olmasına rağmen hem pozitron hem de Auger elektronları yayması nedeniyle teranostik bir radyonüklid olarak ilgi çekmektedir. Elde edilmesi için çeşitli nükleer yollar mevcutsa da en başarılı yöntem olarak 14-17 MeV enerjili siklotronlarda Te-124 (p,n) I-124 reaksiyonu görülmüştür. Te-124'te zenginleştirilmiş katı hedeflerin platin, tantal, çelik gibi ısıya dayanıklı metallere tasarlanan tutuculara sabitlenmesiyle, uygun soğutma koşullarında, yüksek radyonüklidik saflıkla elde edilebilmektedir. Elemental telleryum ışınlama koşullarında kolayca buharlaşabildiği için ergime noktası 733 °C olan telleryum dioksit (TeO<sub>2</sub>) formunda kullanılmaktadır. Metal yüzey üzerinde camlaşmayı sağlamak, ışınlama sırasında ısı transferini kolaylaştırmak ve buharlaşmayı önlemek için düşük oranda alüminyum oksit (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) de ilave edilmektedir (3-5).

Elde edilen I-124'ün hedeften ayrıştırılması için "dry distillation" yöntemi kullanılarak NaOH çözeltisi içinde Na I-124 olarak elde edilir. Bu kimyasal formda tiroid hastalıklarında PET görüntülemesi ve dozimetre hesaplarında kullanıldığı gibi çeşitli moleküllerin işaretlenmesinde özellikle immünPET çalışmalarında da yer almaktadır. Saf ham maddenin yüksek maliyetli olması geri kazanım yöntemlerinin geliştirilmesini ve diğer üretim alternatiflerini anlamlı hale getirmektedir (12-14).

### **Galyum-68 (Ga-68)**

Galyum-68 (Ga-68), yarı ömrü 67,7 dakika olan bir pozitron yayıcıdır. Ge-68'in (271 gün) yıkılım ürünüdür ve Ge-68/Ga-68 radyonüklid jeneratörlerinden elde edilerek Nükleer Tıpta gittikçe artan bir oranda kullanılmaktadır. Jeneratörden seyreltik hidroklorik asit ile klorür formunda sağılan Ga-68, ligandlara bağlanıp PET görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötikler elde edilir. Jeneratör raf ömrünün sonlarına doğru, ihtiyacı karşılayacak miktarda aktivite alınamadığından alternatif üretim yolları araştırılmıştır. Standart PET radyoizotoplarının elde edilmesi için kullanılan medikal siklotronların sayısının artması ve dünyanın çeşitli yerlerine yayılması da kısa yarı ömürlü bu radyoizotopun katı ve sıvı hedeflerle yerel olarak üretilip hasta kullanımına sunulmasını cazip hale getirmiştir. Sıvı hedefler kullanıldığında çinko klorür ve çinko nitrat gibi kimyasallar ve yüksek konsantrasyonda asitlerle çalışma zorunluluğu, yüksek basınç gibi problemler gündeme gelmektedir.

Doğal çinko veya Zn-68 ile zenginleştirilmiş katı hedeflerin medikal siklotronlarda protonla ışınlanmasıyla Zn-68 (p,n) Ga-68 reaksiyonu ile oluşturulabilmektedir. Fakat bu ışınlama sonucu Ga-66 (9,5 saat) ve Ga-67 (3,2 gün) safsızlıklarının oluşması engellenememektedir. Bu iki safsızlık da galyum elementinin izotopları olduğu için ortamdaki kimyasal yolla uzaklaştırılmaları mümkün değildir fakat ışınlama enerjisinin ~12 MeV civarında tutulmasıyla düşük düzeye indirilebilir (<%0,2) (2,3,15,16). Çinko hedefin, ısı iletkenliği düşük ama pahalı bir metal olan, platin disk üzerine elektrokaplama yapılmasıyla, uzun yarı ömürlü safsızlıklar [Zn-65 (255 gün) ve Cd-104 (453 gün)] engellenerek, Ga-68'i saf olarak elde etmek mümkün olmaktadır.

Işınlanmış hedeften Ga-68'i saf olarak ayırmak, özellikle metalik safsızlıkları gidermek ve gerektiğinde çinkoyu geri kazanmak için iyon değişimi kromatografisi, solvent ekstraksiyonu, termal difüzyon ve çöktürme gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır.

Elde edilen Ga-68 klorür çözeltisinin kalite kontrolü, ilgili EP monograflarına göre yapıldıktan sonra radyofarmasötik hazırlanmasında kullanılabilir. Jeneratör ve siklotron ürünü Ga-68 klorür için bu monograflarda belirtilen spesifikasyonlar benzerdir. Sadece radyonüklidlik saflıkta ayrışmaktadır (15-17).

### Bakır-64 (Cu-64)

Bakır-64 (Cu-64); en yaygın olarak kullanılan radyoizotop olup, kısa ortalama doku giriciliği ve düşük pozitron enerjisi nedeniyle yüksek çözünürlüklü PET görüntüleme ve radyoteranostikler için idealdir (18,19). Cu-64 sırasıyla; %18  $\beta^+$ (0,65 MeV), %38  $\beta^-$  (0,58 MeV) ve %44 EC bozunumları yapmaktadır (6,20). Cu-64'ün  $\beta^+$  enerjisi (ortalama: 278 keV, maks: 653 keV); F-18 (ortalama: 250 keV, maks: 634 keV) ile karşılaştırıldığında, benzer  $\beta^+$  enerji aralıkları nedeniyle mükemmel (spatial) uzamsal çözünürlüğe yol açtığı bilinmektedir (21). Cu-64'ün 12,7 saatlik uzun yarı ömrü radyoimmünoterapide monoklonal antikorların ve oligopeptidlerin *in vivo* kinetiği ve biyodağılımlarının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (22).

Günümüzde Cu-64 için en yaygın üretim metodu, siklotronda Ni-64 (p,n) Cu-64 reaksiyonudur. Üretim için kullanılan katı hedef zenginleştirilmiş Ni-64 (%99,6) olup, Ni-64 altın bir disk üzerine elektroliz ile kaplanır. Bombardıman sonrasında, Cu-64 bir iyon değişim kolonu ile tek basamakta Nikel hedeften ayrılır. Zenginleştirilmiş Ni-64; %85-95'e kadar geri kazanılabilir ve sonraki bombardımanlarda tekrar kullanılabilir. Bu durum Cu-64 üretimini daha uygun maliyetli hale getirir ve yüksek saflıkta, yüksek verimde, >185 GBq (5 Ci) ve yüksek öngün aktivitede Cu-64 üretimine izin verir (3,6,22).

### Skandiyum-44 (Sc-44)

Skandiyum-44 (Sc-44); 3,97 saatlik yarı ömrü ile %94,3 pozitron bozunumu yapan ( $E\beta=0,632$  MeV) ve PET/bilgisayarlı tomografide (BT) (DOTA, DTPA, NOTA gibi) bifonksiyonel şelatlayıcı ajanlar içeren radyofarmasötiklerin hazırlanmasında kullanılan bir radyonüklid (23). Sc-44 radyoizotopu; Ti-44/Sc-44 jeneratörü ve siklotron olmak üzere iki farklı sistemden üretilmektedir (24,25). Jeneratör sisteminde kullanılan Ti-44; Sc-45 (p, 2n) Ti-44 reaksiyonu ile elde edilir ve elektron yakalama ile Sc-44'e bozunur. Ancak yarı ömrü 60 yıl olan Ti-44, yüksek maliyette ve limitli bir verim ile üretilebilir (26). İlk kez Filosofov ve ark. (27) tarafından yüksek radyokimyasal saflık ve konsantrasyonda 20 mL hacimde ~185 MBq (5 mCi) Sc-44 elüsyonu sağlayan bir jeneratör sistemi geliştirilmiştir.

GBq aralığındaki aktivitelerde Sc-44 sağlayan üretim rotaları için çeşitli araştırmalar yapılmış, siklotronda zenginleştirilmiş kalsiyum (Ca) yanı sıra doğal kalsiyum (Ca) hedeflerinin siklotronda proton ışınlanmasıyla [Ca-44 (p,n) Sc-44] yüksek radyonüklidlik saflık ve verimle elde edilebilirliği tanımlanmıştır (26). Doğal kalsiyum hedeflerinin 1 saat ışınlanmasından sonra %95,8 radyonüklidlik saflıkta 650 MBq'den fazla aktivitede Sc-44 elde edilmiş, ancak üründe Sc-44m, Sc-47 ve Sc-48 gibi uzun yarı ömürlü radyonüklidiksafsızlıklar görüldüğünden, hastada kullanılabilirliğinin sınırlı olduğu vurgulanmıştır (27). Daha yüksek radyonüklidlik saflıkta Sc-44 elde etmek için ticari olarak karbonat formunda bulunan zenginleştirilmiş Ca-44 hedefleri [ $^{44}\text{Ca}$ ]CaCO<sub>3</sub>] 9 MeV protonlar ile ışınlanmış ve GBq mertebesinde verim alınmıştır (28). Siklotron yoluyla üretimde, ürünün hedef malzemedan verimli bir şekilde ayrılması için filtrasyon veya şelatlayıcı reçinelerin (UTEVA, Chelex 100 ve DGA reçineleri gibi) farklı iyon değiştiricilerin kullanıldığı iyon değişimi temeline dayanan farklı yöntemler araştırılmıştır (29-31). Siklotronda zenginleştirilmiş Ca-44'ten üretilen Sc-44 ile yapılan ilk preklinik uygulama; İsviçre'deki Paul Scherrer Institut'ta tümör oluşturulmuş fareler üzerinde  $^{44}\text{Sc}$ -DOTA-folat konjugatının uygulamasıdır (32). Bunun yanı sıra siklotronda üretilen Sc-44'ün ilk klinik uygulaması ise metastatik nöroendokrin tümörlerine  $^{44}\text{Sc}$ -DOTATOC ile PET/BT uygulamasıdır (33). Siklotron ile jeneratör ürünü Sc-44 kıyaslandığında, >%99 radyonüklidlik saflıkta yüksek aktivitelerin elde edildiği ve Ti-44 atık yönetimi sorununun ortadan kalktığı dolayısıyla siklotron üretim yönteminin daha avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır (34).

### Tartışma ve Sonuç

Nükleer Tıp uygulamalarında PET sistemlerinin yeri oldukça önemli olup, bu sebeple günümüzde yeni PET ajanlarının geliştirilmesi üzerine pre-klinik ve klinik çalışmaların sayısının arttığı görülmektedir. Medikal siklotronlarda sıvı ve gaz hedeflerde üretilen F-18, C-11, O-15 ve N-13 gibi standart pozitron yayıcı radyoizotoplar, fiziksel yarı ömürlerinin kısıtlılığı nedeniyle, kanser tanı ve tedavisinde geniş kullanım alanı bulan antikorlar gibi farmakokinetiği yavaş olan ligandların görüntülenmesi için uygun değildir. Daha uzun yarı ömürlü Zr-89, I-124, Ga-68, Cu-64 ve Sc-44 gibi radyoizotoplar medikal siklotronlarda katı hedeflerden elde edilebilmektedir. Bu makalede bu radyoizotoplara yönelik üretim ve kullanım alanları detaylı olarak verilmiş ve konunun önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

## Kaynaklar

- MEDraysintell report, Cyclotrons used in Nuclear Medicine, World Market Report & Directory, Edition 2020.
- Talip Z, Favaretto C, Geistlich S, Meulen NPV. A Step-by-Step Guide for the Novel Radiometal Production for Medical Applications: Case Studies with <sup>68</sup>Ga, <sup>44</sup>Sc, <sup>177</sup>Lu and <sup>161</sup>Tb. *Molecules* 2020;25:966.
- Synowiecki MA, Perk LR, Nijsen JFW. Production of novel diagnostic radionuclides in small medical cyclotrons. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2018;3:3.
- Standardized high current solid targets for cyclotron production of diagnostic and therapeutic radionuclides. Technical reports series No. 432, Vienna 2004.
- International Atomic Energy Agency. Alternative radionuclide production with a cyclotron. *Radioisotopes and radiopharmaceuticals reports* No. 4.
- Ikotun OF, Lapi SE. The rise of metal radionuclides in medical imaging: copper-64, zirconium-89 and yttrium-86. *Future Med Chem* 2011;3:599-621.
- Pandey MK, Bansal A, Ellinghuysen JR, Vail DJ, Berg HM, DeGrado TR. A new solid target design for the production of <sup>89</sup>Zr and radiosynthesis of high molar activity [<sup>89</sup>Zr]Zr-DBN. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2022;12:15-24.
- Alfuraih A, Alzaimi K, Andy KM, Alghamdi A, Al Jammaz I. Effective dose to immuno-PET patients due to metastable impurities in cyclotron produced zirconium-89. *Radiat Phys Chem* 2014;104:145-149.
- Jalilian AR, and Osso JA. Production, applications and status of zirconium-89 immunoPET agents. *J Radioanal Nucl Chem* 2017;314:7-21.
- Novel Chelating Agents for Zirconium-89-Positron Emission Tomography (PET) Imaging: Synthesis, DFT Calculation, Radiolabeling, and In Vitro and In Vivo Complex Stability. *ACS Omega* 2022;7:37229-37236.
- Holik HA, Ibrahim FM, Elaine AA, Putra BD, Achmad A, Kartamihardja AHS. The Chemical Scaffold of Theranostic Radiopharmaceuticals: Radionuclide, Bifunctional Chelator, and Pharmacokinetics Modifying Linker. *Molecules* 2022;27:3062.
- Braghirolli AM, Waissmann W, da Silva JB, dos Santos GR. Production of iodine-124 and its applications in nuclear medicine. *Appl Radiat Isot* 2014;90:138-148.
- Bzowski P, Borys D, Gorczewski K, et al. Efficiency of <sup>124</sup>I radioisotope production from natural and enriched tellurium dioxide using <sup>124</sup>Te(p,xn)<sup>124</sup>I reaction. *EJNMMI Phys* 2022;9:41.
- Fonslet J, and Kozirowski J. Dry distillation of radioiodine from TeO<sub>2</sub> targets. *Appl Sci* 2013;3:675-683.
- International Atomic Energy Agency. Gallium-68 cyclotron production. *Tecdoc-1863*, Vienna 2019.
- Gallium (<sup>68</sup>Ga) chloride (accelerator-produced) solution for radiolabeling. *European Pharmacopoeia* 04/2023/3109.
- Gallium chloride (<sup>68</sup>Ga) solution for radiolabelling. *European Pharmacopoeia* 07/2013/2464.
- Follacchio GA, De Feo MS, De Vincenti G, et al. Radiopharmaceuticals Labelled with Copper Radionuclides: Clinical Results in Human Beings. *Curr Radiopharm* 2018;11:22-33.
- Boschi A, Martini P, Janevik-Ivanovska E, Duatti A. The emerging role of copper-64 radiopharmaceuticals as cancer theranostics. *Drug Discov Today* 2018;23:1489-1501.
- Zhou Y, Li J, Xu X, et al. <sup>64</sup>Cu-based Radiopharmaceuticals in Molecular Imaging. *Technol Cancer Res Treat* 2019;18:1533033819830758.
- George JH, Borjian S, Cross MC, et al. Expanding the PET radioisotope universe utilizing solid targets on small medical cyclotrons. *RSC Adv* 2021;11:31098-31123.
- Ahmedova A, Todorov B, Burdzhiev N, Goze C. Copper radiopharmaceuticals for theranostic applications. *Eur J Med Chem* 2018;157:1406-1425.
- van der Meulen NP, Hasler R, Talip Z, et al. Developments toward the Implementation of <sup>44</sup>Sc Production at a Medical Cyclotron *Molecules* 2020;25:4706.
- Pruszyński M, Majkowska-Pilip A, Loktionova NS, Eppard E, Roesch F. Radiolabeling of DOTATOC with the long-lived positron emitter <sup>44</sup>Sc. *Appl Radiat Isot* 2012;70:974-979.
- Müller C, Domnanich KA, Umbricht CA, van der Meulen NP. Scandium and terbium radionuclides for radiotheranostics: current state of development towards clinical application. *Br J Radiol* 2018;91:20180074.
- Eppard E. Pre-Therapeutic Dosimetry Employing Scandium-44 for Radiolabeling PSMA-617. *Prostatectomy* 2018:1-20.
- Filosofov DV, Loktionova NS, Rösch F. A <sup>44</sup>Ti/<sup>44</sup>Sc radionuclide generator for potential application of <sup>44</sup>Sc-based PET-radiopharmaceuticals. *Radiochim Acta* 2010;98:149-156.
- Severin GW, Engle JW, Valdovinos HF, Barnhart TE, Nickles RJ. Cyclotron produced <sup>44</sup>gSc from natural calcium. *Appl Radiat Isot* 2012;70:1526-1530.
- Krajewski S, Cydzik I, Abbas K, et al. Cyclotron production of <sup>44</sup>Sc for clinical application. *Radiochim Acta* 2013;101:333-338.
- Valdovinos HF, Hernandez R, Barnhart TE, Graves S, Cai W, Nickles RJ. Separation of cyclotron-produced <sup>44</sup>Sc from a natural calcium target using a dipentyl pentylphosphonate functionalized extraction resin. *Appl Radiat Isot* 2015;95:23-29.
- van der Meulen NP, Bunka M, Domnanich KA, et al. Cyclotron production of (<sup>44</sup>)Sc: From bench to bedside. *Nucl Med Biol* 2015;42:745-751.
- Müller C, Bunka M, Reber J, et al. Promises of cyclotron-produced <sup>44</sup>Sc as a diagnostic match for trivalent β<sup>-</sup>-emitters:

- in vitro and in vivo study of a  $^{44}\text{Sc}$ -DOTA-folate conjugate. *J Nucl Med* 2013;54:2168-2174.
33. Singh A, van der Meulen NP, Müller C, et al. First-in-Human PET/CT Imaging of Metastatic Neuroendocrine Neoplasms with Cyclotron-Produced  $^{44}\text{Sc}$ -DOTATOC: A Proof-of-Concept Study. *Cancer Biother Radiopharm* 2017;32:124-132.
34. Eppard E, de la Fuente A, Benešová M, et al. Clinical Translation and First In-Human Use of [ $^{44}\text{Sc}$ ]Sc-PSMA-617 for PET Imaging of Metastasized Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Theranostics* 2017;7:4359-4369.



# Ge-68/Ga-68 Jeneratörleri ve Ga-68 Radyofarmasötiklerine Güncel Yaklaşım

## Ge-68/Ga-68 Generators and Current Approach to Ga-68 Radiopharmaceuticals

© Meltem Ocak

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Son yıllarda Galyum-68 (Ga-68) radyofarmasötikleri ile hedefe yönelik pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntüleme klinik uygulamalarda yaygın olarak yer almaktadır. Bu duruma Ga-68'in fiziksel özellikleri, daha basit bir şelasyon kimyasına sahip olması, [Germanyum-68 (Ge-68)/Ga-68] jeneratör sisteminden elde edilebilmesi, tam otomatik sentez ünitelerinde veya kit bazlı hazırlanabilmesi ile birlikte radyonüklid tedavide kullanılan İtiryum-90 ve Lutesyum-177'nin teranostik çifti olarak kullanılabilmesinin etkisi büyüktür. Bu derleme Ge-68/Ga-68 jeneratör sistemlerinin özellikleri, Ga-68 radyoşaretlemelerinde kullanılan bifonksiyonel şelatları, Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanma şekillerini ve kalite kontrollerini kapsamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ge-68/Ga-68 jeneratörleri, Ga-68, Ga-68 radyofarmasötiklerin hazırlanması

### Abstract

The short half-life, favourable nuclear decay properties, convenient availability through [Germanium-68 (Ge-68)/Gallium-68 (Ga-68)] generators, ease of radiolabeling through automated synthesis module and kit methodology and possible combination with Lutetium-177/Yttrium-90 as a theranostic pair for treatment, the radiometal Gallium-68 is increasingly used in diagnostic positron emission tomography. This review discusses the properties of Ge-68/Ga-68 generators, bifunctional chelators that can be efficiently radiolabeled with Ga-68, the way of preparation of Ga-68 radiopharmaceuticals with their quality control.

**Keywords:** Ge-68/Ga-68 generators, Ga-68, preparation of Ga-68 radiopharmaceuticals

### Giriş

#### Ge-68/Ga-68 Jeneratörleri

Galyum-68 (Ga-68), Germanyum-68'in [(Ge-68), ana radyonüklid] radyoaktif bozunma ürünüdür. Ge-68, kararlı Galyum-69 (Ga-69) izotopundan [Ga-69 (p,2n) Ge-68] yüksek enerjili siklotronun elde edilir. Günümüzde Ga-68 radyoizotopunu elde etmenin en yaygın yöntemi Ge-68/Ga-68 jeneratör sistemleridir. Ge-68'in 270.93 günlük yarı ömrü bir yıla kadar Ga-68 [t<sub>1/2</sub> = 68 dakika (dk.), %89, E<sub>β</sub>max: 1.899 kiloelektronvolt (keV), E<sub>β</sub>mean: 890 keV] erişimini garanti etmektedir (1). Radyonüklid jeneratör sistemlerinde ana ve yavru

radyonüklidleri arasında yarı ömür farklarına bağlı olarak geçici (transient equilibrium) veya daimi, seküler (secular equilibrium) denge oluşmaktadır. [Molibden-99 (Mo-99)/Teknesyum-99m (Tc-99m)] jeneratörlerinde radyonüklidlerin yarı ömürleri arasındaki fark çok büyük olmadığından geçici bir denge söz konusudur. Fakat ana ve yavru radyonüklidin yarı ömürleri arasındaki fark çok fazla ise aralarında seküler denge oluşmaktadır (2). Ge-68 bozunması ve Ga-68 birikimi arasındaki denge ilişkisi, Ge-68'in yarı ömrünün Ga-68'inkinden 100 kat daha uzun olmasından dolayı seküler denge ile tanımlanmaktadır (Şekil 1).

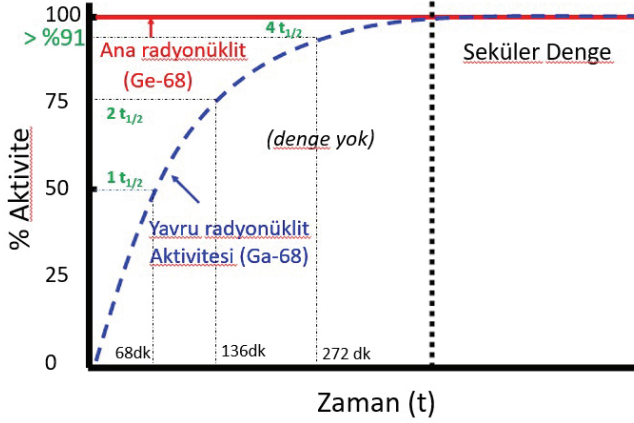
#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Meltem Ocak, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** melocak@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9214-3938

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.





**Şekil 1.** Ge-68 bozunması ve Ga-68 birikimi ile oluşan seküler dengenin grafiği

Ge-68/Ga-68 jeneratör sisteminde seküler dengeye ilk jeneratör sağımından (elüsyonundan) 14,1 saat sonra ulaşılır. Bu an aynı zamanda maksimum teorik Ga-68 aktivitesine ulaşıldığı andır (2). Bu durum ile birlikte jeneratörün ilk sağımından (elüsyon) 68 dakika sonra jeneratörden maksimum elde edilebilecek Ga-68 aktivitesinin %50'sine, 4 saat sonra da >%91'ine ulaşılır (Şekil 1). Böylece Ge-68/Ga-68 jeneratörünün aktivitesine ve yaşına bağlı olarak ihtiyaç anında jeneratör saatte bir veya bir iş günü içerisinde 3 kez (dört saatte bir olacak şekilde) elue edilerek Ga-68 radyofarmasötik hazırlanmasında kullanılabilir (3). Ge-68'den Ga-68 radyonüklidinin eldesi 1950'li yıllardan beri bilinmektedir. Literatür kayıtlarına bakıldığında Ge-68'den Ga-68'i ayırmanın iki temel yöntemi olduğu görülmektedir. Bir tanesi sıvı-sıvı ekstraksiyonu diğeri ise çeşitli eluentler ile (alkali, asidik veya kompleksleme ajanları) kolondan ekstraksiyondur. İlk Ge-68/Ga-68 jeneratör sistemi 1960'lı yıllarda sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemine dayanmaktadır (4). Mevcut ilk jeneratör sisteminden Ga-68, Ga-68 etilendiamin tetraasetik asit kompleksi halinde elde edilmiştir ve iyonik formda ( $Ga-68^{+3}$ ) elde edilen Ga-68 işaretlemelerde (Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında) doğrudan kullanılamamıştır. Ek olarak 1970'li yıllarda Tc-99m ve Flor-18 (F-18) radyofarmasötiklerinin ortaya çıkışı ve kullanımının yaygınlaşması Ga-68 radyofarmasötiklerinin geliştirilmesini yavaşlatmıştır. Sonraki yıllarda radyokimya alanındaki gelişmeler hidroklorik asit (HCl) içerisinde iyonik formda ( $Ga-68^{+3}$ ) eldesini sağlayan yeni jeneratör sistemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır (5). Yeni jeneratör sistemleri kolondan Ga-68 ekstraksiyon yöntemine dayalıdır. Bu jeneratörlerden elde edilen

$68GaCl_3$  ( $Ga-68^{+3}$ ) radyoişaretlemelemlerde doğrudan kullanılarak hedefe yönelik pozitron emisyon tomografi radyofarmasötiklerinin geliştirilmesinde büyük rol almıştır.

Günümüzde ticari olarak katı matris (organik veya inorganik) kolon dolgu maddesinden oluşan birçok Ge-68/Ga-68 jeneratör sistemleri bulunmaktadır (Şekil 2). Araştırmalarda kullanılmak üzere ilk ticari Ge-68/Ga-68 jeneratör 1990'lı yıllarda, farmasötik kalitedeki ilk ticari jeneratör ise 2014 yılında piyasada yer almaya başlamıştır (6). Ticari jeneratörlerin hepsinde Ga-68,  $Ga-68^{+3}$  formunda HCl asit (0,01-1M) ile elue edilerek elde edilmektedir. Ticari jeneratörlerin her birinin birbirinden farklı belirli özellikleri vardır. Jeneratörlerin performansını; kullanılan HCl konsantrasyonunun kimyasal ayırım özgüllüğü, kolon dolgu maddesinin radyasyona dayanıklılığı ve kimyasal stabilitesi, eluat sterilitesi, apirojenite, Ge-68 sızıntısı (breakthrough), eluent tipi ve elüsyon profili etkilemektedir (2). İnorganik kolon dolgu maddeleri radyolize karşı daha az duyarlı oldukları için yaygın olarak tercih edilmektedir.

Şu anda, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration - FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency) tarafından klinik uygulamalarda kullanılmak üzere  $TiO_2$  kolon materyalli 2 tane Ge-68/Ga-68 jeneratörünün (GalliaPharm®, Eckert & Ziegler AG, Berlin, Almanya ve GalliAd®, IRE Elit, Fleurus, Belçika) pazarlama izni bulunmaktadır. Dodesigallat ile modifiye edilmiş  $SiO_2$  reçinesi içeren jeneratör (GeGant, ITG, Almanya) FDA tarafından Tip II İlaç Ana Dosyası (Type II Drug Master File) kapsamında desteklenmektedir.

Ticari olarak temin edilebilen Ge-68/Ga-68 jeneratörlerinin çok genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm jeneratörlerin Ge-68 sızıntısı eluatın %0,001'inden azdır ve eluatlar minimum düzeyde metalik safsızlık içerir (7).



**Şekil 2.** Ticari olarak temin edilebilen Ge-68/Ga-68 jeneratörlerinin bazılarına örnek

Her ne kadar mevcut jeneratörlerden elde edilen Ga-68 eluatının metalik safsızlıkları ( $Zn^{+2}$ ,  $Sn^{+4}$ ,  $Ti^{+4}$  ve  $Fe^{+3/+4}$ ) düşük olsa da hala Ga-68 konsantrasyonundan daha fazladır. +4 değerlikli metallerin Ga-68<sup>+3'</sup>ün DOTA ile radyoışaretleme etkisi olmazken  $Fe^{+3}$  gibi +3 değerlikli metallere Ga-68<sup>+3</sup> ile yarışarak radyoışaretleme verimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

### Ge-68/Ga-68 Jeneratör Eluat Kalitesi

Eluat hacmi (5-6 mL), düşük Ga-68 konsantrasyonu, HCl molaritesi, Ge-68 kontaminasyonu, metalik safsızlıkların konsantrasyonu gibi jeneratör kalitesi ve karakteristik özellikleri Ga-68 ile radyoışaretleme kimyasını etkilemektedir. Jeneratörlerden doğrudan elde edilen eluat hacmin radyoışaretleme kullanılması, yüksek miktarda ligand ve yüksek ısı da inkübasyon gerektirmektedir. Dolayısı ile jeneratörden elde edilen Ga-68 eluatının doğrudan radyoışaretleme kullanılması özellikle yüksek spesifik aktivitede Ga-68 radyofarmasötici elde edilmesi durumlarında uygun olmamaktadır. Mevcut olumsuzlukları gidermek amaçlı Ge-68/Ga-68 jeneratörlerinden Ga-68 eldesi sırasında elüsyon fraksiyonlaması, anyon değişim kromatografisi, katyon değişim kromatografisi veya bunların kombinasyonu olacak şekilde daha küçük hacimlerde daha konsantre Ga-68 elde edebilmek adına ön işlemler uygulanmaktadır (5,8).

Fraksiyonlama yönteminde jeneratör fraksiyonlar halinde sağlanmaktadır. Yüksek radyoaktiviteye ait fraksiyonlar radyoışaretleme sırasında kullanılır (9). Bu yöntemle azaltılmış hacimde önemli miktarda Ga-68 elde edilebilirken önemli miktarda da Ga-68 aktivitesi kaybedilebilmektedir. Diğer saflaştırma yöntemlerine göre metalik safsızlıkta daha fazla olabilir ve radyoışaretleme daha fazla ligand kullanılması gerekebilir.

**Tablo 1. Piyasada bulunan Ge-68/Ga-68 jeneratörlerinin genel özellikleri**

Üretici	GMP	Kolon materyali	Sağım çözeltisi
IRE elit	Evet	TiO <sub>2</sub>	0,1 M HCl
ITG	Evet	Octadecyl silica	0,05 M HCl
Eckert & ziegler	Evet	TiO <sub>2</sub>	0,1 M HCl
iThemba labs	Hayır	SnO <sub>2</sub>	0,6 M HCl
Obninsk cyclotron co ltd	Hayır	TiO <sub>2</sub>	0,1 M HCl
Pars isotopes	Hayır	nano-SnO <sub>2</sub>	1 M HCl

TiO<sub>2</sub>: Titanyum dioksit, SnO<sub>2</sub>: Kalay oksit, HCl: Hidroklorik asit

Anyon değişim kromatografisi yönteminde jeneratör >5,5 M HCl asit ile sağılarak Ga-68,  $[Ga-68Cl_4]^-$  formunda anyon değiştirici reçine içine emdirilir. Sonrasında Ga-68, H<sub>2</sub>O ile Ga-68<sup>+3</sup> formunda reaksiyon vialine aktarılır (10).

Katyon değişim kromatografisinde ise pozitif yüklü iyonları bağlayan SCX gibi katyon değiştirici reçineler jeneratör sağım sırasında kullanılır. Jeneratör eluati içerisindeki metalik safsızlıklar ( $Zn^{+2}$ ,  $Sn^{+4}$ ,  $Ti^{+4}$  ve  $Fe^{+3/+4}$ ) belirli konsantrasyonlarda aseton kullanılarak saflaştırılır (8). Bu yöntemin en büyük dezavantajı son üründe intravenöz enjeksiyona uygun olmadığından dolayı aseton içeriğinin olmamasının gerekliliğidir. Sonraki çalışmalarda katyon değişim kromatografisinde sodyum klorür çözeltisinin daha uygun eluat olduğu gösterilmiştir (2).

Son yıllarda jeneratör eluatının konsantrasyonu ve saflaştırılması yönünde yapılan çalışmalara ek olarak klinik kullanım performansını etkilemeden mevcut Ge-68/Ga-68 jeneratör aktivitesini 3,7 GBq'ye (100 mCi) ölçeklendirmenin mümkün olup olmayacağı konusunda da çalışmalar başlamıştır (11). Özellikle  $[Ga-68$  prostat spesifik membran antijeni (PSMA)-11] ile prostat kanseri görüntülemesindeki başarı, Ga-68'in yaygın kullanımının önünü açmıştır. Artan hasta sayısı, ya jeneratör üretimindeki artışı ya da yüksek başlangıç aktivitesine sahip jeneratörlerin üretimini veya her ikisini birden gerektirmektedir. Bu durum için Ga-68'i doğrudan siklotrondan elde etmek üzere çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Fakat radyasyon güvenliği için özel ayrılmış alanlar, nitelikli personel, yüksek enerji tüketimi ve işletme maliyeti gibi birçok teknik ve mali zorluklar (12) mevcuttur. Hala günümüzde Ge-68/Ga-68 jeneratör sistemi, Ga-68 eldesinde en güvenilir ve erişilebilir araç olmaya devam etmektedir. Bugüne kadar piyasada bulunan Ge-68/Ga-68 jeneratörleri 1,85 GBq'lık (50 mCi) aktiviteyi geçmemektedir. Bir çalışmada Isotopen firmasının ürettiği 4,04 GBq'lık (109 mCi) Ge-68/Ga-68 jeneratörü kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Aynı çalışmada rutin klinik uygulamalar için Ga-68 PSMA-11 sentezleri de başarı ile gerçekleştirilmiştir (11). Bu çalışmanın neticesinde yüksek aktiviteli jeneratör geliştirme çalışmalarının başka firmalar tarafından da ilgi göreceği öngörülmektedir.

### Ga-68 Şelatları

F-18, Karbon-11, Oksijen-15, İyot-131 gibi organik radyoaktif izotopların aksine, Ga-68<sup>+3</sup> gibi inorganik radyoaktif izotoplar (radyometaller) hedefleyici moleküllere (ligandlara) kovalent bağlar ile bağlanamaz.

Dolayısı ile radyometaller ile konjuge olabilen şelatlarla gereksinim vardır. Şelatların (bifunctional chelators) bir yandan liganda bir yandan da radyometale bağlanabilmesi için iki yönlü işleve sahip olması gerekmektedir. İdeal bir şelat, kolay sentezlenebilmeli, düşük sıcaklıklarda ve nötr potansiyel hidrojeninde (pH) yüksek radyoışaretleme verimi gösterebilmelidir. Şelat bağlandığı ligandın farmakokinetik özelliklerini değiştirmemelidir. Her radyometalin kimyasal özelliklerinin farklılığından dolayı her radyometale uygun tek bir şelat yoktur. Şelatlar tüm gereksinimleri karşılarsa da klinik uygulamalarda başarıları garanti edilemez. Şelat + metal kompleksinin nihai *in vivo* uygulama sırasındaki toplam yükü, lipofilitesi ve kararlılığı da çok önemlidir.

Ga-68 radyofarmasötikleri, Ga-68'in yarı ömrünün kısalığından dolayı hastaya enjekte edilmeden hemen önce hazırlanmaktadır. Ga-68<sup>+3</sup> iyonik formu Ga-68'in fizyolojik koşullarda en kararlı halidir ve bu formda liganda konjuge edilmiş veya serbest halde bulunan şelatlar ile kompleks oluşturabilir (13,14). Ga-68<sup>+3</sup> ile şelatın birleşme kinetiği (association kinetics) hızlı olması ve reaksiyonun oda ısısında gerçekleşmesi tercih edilir. Diğer yandan ise ayrışma kinetiğinin (dissociation kinetics) yavaş olması istenir (15). Yeni oluşan Ga-68-kompleksleri, hidrolize karşı dirençli olmalı (kinetik kararlılık) ve termodinamik stabilitesi yüksek olmalı, kanda yüksek oranda bulunan transferrin gibi ligandlar ile yer değiştirmemelidir (16). Son yıllarda Ga-68<sup>+3</sup>'e yüksek seçicilikle ve kararlılıkla kompleksler oluşturabilecek makrosiklik ve asiklik (düz) zincirli yapıda birçok şelatın geliştirildiğini görmekteyiz. DOTA, DOTAGA, NOTA, TRAP ve NOPO (Şekil 3) üzerinde çok çalışmalar yapılmış olup, Ga-68 ile termodinamik açıdan kararlı kompleksler oluşturan siklik şelatlarla örnektir.

Ga-68 radyoışaretlemelelerinde oda sıcaklığında, nötr pH ve düşük ligand konsantrasyonunda hızlı sürede yüksek radyoışaretleme verimi ve kinetik kararlılık sağlayan asiklik şelatlar hala günümüzde de tercih edilmektedir. HBED-CC, H<sub>2</sub>dedpa, THP, DFO (Şekil 4) AAZTA ve DATA bu tip asiklik şelatlarla örnek olarak verilebilir.

Şelat seçimindeki çeşitlilik Ga-68-radyofarmasötiklerinin yükü ve lipofilitesinde ayarlamalara olanak sağlayarak radyofarmasötüğün farmakokinetiği, biyodağılımı, kandan atılımı düzenlenebilmektedir (17).

### Ga-68 Radyofarmasötiklerini Hazırlama Teknikleri

Ga-68 radyofarmasötikleri manuel, otomatik (veya yarı otomatik) sentez ünitesi ve kit kullanılması olmak üzere üç şekilde hazırlanmaktadır (1).

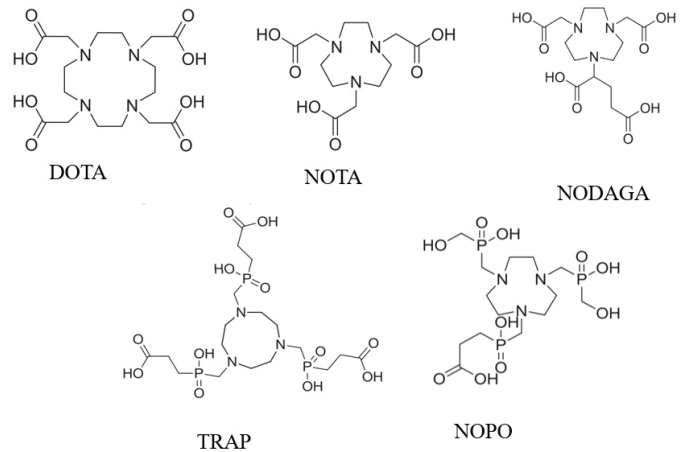
### Ga-68 Radyofarmasötiklerinin Manuel Olarak Hazırlanması

İlk klinik uygulamalarda Ga-68 radyofarmasötikleri, alanında uzmanlaşmış bölümlerde manuel olarak hazırlanıp hastalara uygulanmaktaydı. Bu yöntemde, ilk başta DOTA-ligand içeren reaksiyon çözeltisi Ga-68 eluatu ilave edilerek belli süre ve ısıda Ga-68 DOTA kompleksleşmesi için inkübasyona bırakılır. İnkübasyon süresi bitince reaksiyon çözeltisi katı-faz ekstraksiyonu (SPE) kullanılarak saflaştırılır. Saflaştırma işlemi sırasında ilk başta Ga-68 DOTA-ligand (Ga-68 radyofarmasötüğü) kolonda kalır, serbest Ga-68 atığa gider. En son aseptik koşullarda Ga-68 ligand SPE kolonundan etanol ve devamında serum fizyolojik ile steril filtrasyon ile steril viallere aktarılır (18,19). Bu yöntem radyofarmasötüğü hazırlayan personelin hem parmak hem vücut radyasyon dozunu artırdığı, iyi üretim koşullarına (GMP) uymadığı, tekrarlanabilirliği olmadığı, tutarsız radyokimyasal verim ve safsızlıklara yol açtığı için klinik uygulamalar için artık kabul edilemez bir yöntemdir.

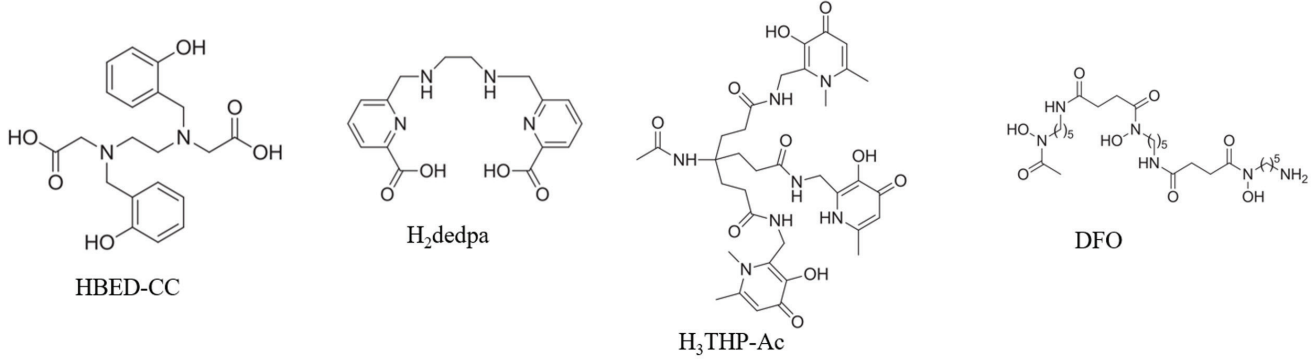
Günümüzde klinik öncesi çalışmalarda ve Ga-68 radyofarmasötik araştırma & geliştirme çalışmalarında reaksiyon parametrelerinin optimizasyonunda tercih edilmektedir.

### Ga-68 Radyofarmasötiklerinin Otomatik Sentez Üniteleri ile Hazırlanması

Bir önceki bölümde bahsedildiği gibi klinik öncesi ve klinik araştırmalarda Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanması ve hazırlanma koşullarının optimizasyonu manuel olarak yapılmaktaydı. Sonraki yıllarda hem



Şekil 3. Ga-68 radyoışaretlemelelerinde kullanılan bazı siklik şelatların kimyasal yapısı



**Şekil 4.** Ga-68 radyoışaretlemede kullanılan bazı asiklik şelatların kimyasal yapısı

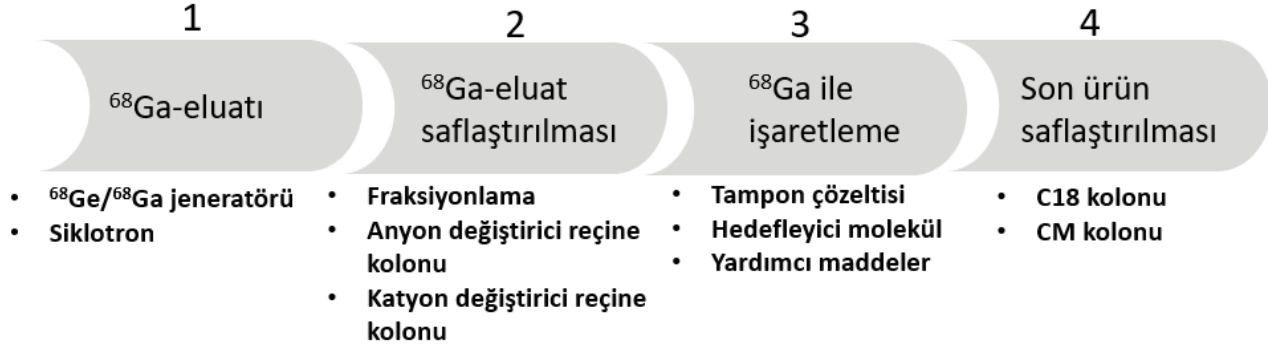
GMP'nin gerekliliklerinden hem de personelin radyasyondan korunmasını sağlamak adına Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında otomatik modüler sentez üniteleri geliştirilmiştir. Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanma basamakları sentez ünitesi içerisinde uzaktan kontrol edilebilen yazılım programı ile yönetilmektedir. Otomatik sentez ünitelerinde Ge-68/Ga-68 jeneratörünün sağım ve Ga-68 eluatının konsantrasyonu/saflaştırılması gibi kritik işlem basamakları yüksek tekrarlanabilirlikle gerçekleştirilebilmektedir. Sentez sırasında tüm parametreler kontrol edilir ve veriler depolanır. Böylelikle hastane içinde kullanılmak üzere hazırlanan radyofarmasötiklerin denetlenmesi için ilgili düzenleyici kurumlara gerekli dokümantasyon da sağlanmış olmaktadır (20,21). Jeneratör eluatının saflaştırılması amaçlı geliştirilen yöntemlerin (fraksiyonlama, anyonik ve katyonik saflaştırma) adapte edildiği ve son ürünün saflaştırılabildiği birçok sentez ünitesi ticari olarak elde edilebilmektedir. Sentez ünitelerinde Ga-68 radyofarmasötik hazırlama basamakları genel olarak Şekil 5'de özetlenmiştir.

Ga-68 eluatının Avrupa farmakopesinde nasıl olması gerektiği tanımlanmıştır. Ga-68 eluatının elde edilme yöntemine göre (siklotron veya jeneratör) farklı saflaştırma yöntemleri uygulanmaktadır. Jeneratör sistemlerinde kullanılan farklı dolgu maddelerine göre (organik/inorganik) 0,05-2 M HCl asit Ga-68<sup>+3</sup>'ü, Ge-68'den ayırmak için kullanılır (2). Kullanılacak HCl molaritesi ve miktarı bilgisi jeneratör üreticisi tarafından verilir ve genellikle 5-10 mL arasında Ga-68 eluatı elde edilir (22). Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlandığı otomatik sentez üniteleri sahip oldukları teknolojiye göre sabit boru (fixed tubing) veya kaset sistemi şeklinde olabilmektedir. Her iki sistemde kendi içerisinde avantajı ve dezavantajı vardır. Sabit boru sistemine dayalı sentez ünitesinin kullanımı daha esneklik sağlar. Radyoışaretleme

koşullarının optimizasyonu sırasında parametreler daha kolay değiştirilir, sarfiyat malzemelere ihtiyaç daha azdır ve daha uygun maliyetlerde radyofarmasötik hazırlanabilmektedir (23). Belirtilen avantajlarının yanında hazırlanan radyofarmasötüğün sterilitesini sağlamak ve korumak için her sentez sonrasında ek özel yıkama ve dezenfeksiyon prosedürleri gereklidir. Aynı sentez ünitesinde farklı radyofarmasötikler çapraz kontaminasyon riskinden dolayı hazırlanamazlar. Dolayısı ile tubing sistemine dayalı otomatik sentez üniteleri günümüzde sıklıkla radyofarmasötik araştırma & geliştirme ve klinik öncesi radyofarmasötiklerin hazırlanmasında yaygın olarak tercih edilmektedir. Kaset sistemine dayalı sentez ünitelerinde ilgili radyofarmasötik hazırlanmasında steril, ajirojen tek kullanımlık kasetler kullanılmaktadır. Bu nedenle hem mikrobiyolojik hem de çapraz kontaminasyon riski ortadan kalkarak mevcut iyi üretim uygulamalarının gerekliliklerine uyum sağlanır. Farklı radyofarmasötikler yalnızca kaseti değiştirerek hazırlanabilmektedir (24). Fakat kasete dayalı sentez ünitelerinin de bazı dezavantajları vardır. Sabit boru yöntemi gibi sentez parametrelerini değiştirmede esneklik yoktur. Radyofarmasötik hazırlanmasında kullanılan tek kullanımlık kasetlerin göz ardı edilmeyecek bir maliyeti vardır ve kaset üreticilerine bağımlılık söz konusudur. Yeni kaset sistemlerinin geliştirilmesi büyük ölçüde pazarlanabilirliğine bağlıdır. Günümüzde NET'lere, prostat kanserine ve kemokin reseptörlerine hedefli Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanması için piyasada bulunan her sentez ünitesine uyumlu tek kullanımlık kasetler bulunmaktadır.

#### **Ga-68 Radyofarmasötiklerinin Liyofilize Kit Kullanılarak Hazırlanması**

Hasta hacmi az olan Nükleer Tıp departmanlarında Ga-68 radyofarmasötiklerinin otomatik sentez



**Şekil 5.** Otomatik sentez ünitelerinde Ga-68 radyofarmasötik hazırlama genel basamakları

üniteleri ile hazırlanmaları kolayca erişemeyecekleri alt yapı yatırımını gerektirmektedir (sıcak hücreler, sentez modülleri, kalite kontrol ekipmanları vb). Bu durum ekonomik olarak Ga-68 pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntülemenin yaygın kullanımını engelleyici faktördür. Dolayısı ile son yıllarda Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında kit bazlı formülasyonların geliştirilmesine ilginin arttığını görmekteyiz. Bir kit belirli bir radyofarmasötüğün hazırlanması için tasarlanmış önceden paketlenmiş steril, liyofilize bileşenler (hedefleyici molekül veya ligand, tampon, gerektiğinde indirgeyici ve stabilize edici madde) olarak tanımlanmaktadır.

Ga-68 radyofarmasötikleri için kit formülasyonu geliştirilmesi Tc-99m radyofarmasötikleri için geliştirilenden daha zorlu bir iştir. Nedeni ise Ge-68/Ga-68 ile Mo-99/Tc-99m jeneratörlerinden elde edilen eluat farklılığıdır. Günümüz Nükleer Tıp departmanlarında ticari olarak bulunan tüm Mo-99/Tc-99m jeneratörlerinin kolon materyali Alüminyum Oksit'dir ve normal serum fizyolojik (%0,9 NaCl) çözeltisi ile Tc-99m elde edilir. Jeneratör eluatı, Tc-99mO<sub>4</sub><sup>-</sup>, radyoişaretleme sırasında liyofilize kit içerisine eklendiğinde kit içeriğinde önemli bir pH değişikliğine neden olmaz. Bu nedenle Tc-99m kitlerinde hacim veya jeneratörlere özgü değişiklik yoktur. Klinik uygulamalar için temin edilen bir Tc-99m kiti kullanılacak Mo-99/Tc-99m jeneratörünün markasına bakılmaksızın tüm jeneratörler ile dünya çapında kullanılabilir. Mo-99/Tc-99m jeneratörlerinin aksine ticari olarak temin edilen Ge-68/Ga-68 jeneratörleri yüksek hacimde (5-10 mL) farklı molaritede HCl asit (pH 1-2) ile sağılırlar. Ga-68 kimyası pH'a çok duyarlıdır. Dolayısıyla Ga-68 radyofarmasötik hazırlamalarında Ga-68<sup>+3</sup> iyonunu stabilize etmek ve belli pH aralığında tutmak için uygun tampon çözeltiyi formüle etmek gerekir. Kullanılacak tampon çözeltisi radyoişaretleme

sırasında Ga-68<sup>+3</sup> iyonu ile zayıf kompleksler oluşturarak Ga-68 kolloid oluşumunu engellemektedir. Ek olarak radyoişaretleme işleminin belirli pH arasında (pH 3-4) kalmasını sağlamaktadır. Liyofilizasyon veya dondurarak kurutma işlemi bu kitlerin üretiminde çok önemli bir adımdır. İşlem sırasında ürün moleküllerinden su ve nem giderilerek kuru bir toz elde edilir. Böylelikle ürün stabilitesi artar, raf ömrü uzar, kolay depolanır, transport kolaylaşır ve liyofilize kit radyoişaretleme sırasında sulu çözeltide çözünmeye hazır hale gelir. Liyofilize kit formülasyonlarında kullanılan ligand miktarı, tampon çözeltinin pH'ı kadar önemlidir. Çok fazla ligand kullanılması çözünürlük ve hedef reseptörlerin doyurulmasına yol açarken az kullanıldığında ise düşük radyokimyasal saflığa neden olmaktadır. Günümüzde geliştirilen Ga-68 kitlerin çoğu kullanılan jeneratör sistemine uygun şekilde valide edilmiştir. Ga-68 ile radyoişaretleme sırasında pH'ın 3-4 arasında olması istenmektedir. Dolayısı ile farklı jeneratörlerden farklı hacimlerde Ga-68 eluatı elde edildiğinden Ga-68 kitleri çoğunlukla ligand ve tampon çözeltisi olmak üzere 2 flakon içermektedir. Ticari olarak temin edilen kitlerde kullanılan ligand miktarına göre tekli hasta dozu veya çoklu hasta dozu hazırlanabilmektedir.

Ticari kitlere örnek olarak nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesinde kullanılan Ga-68 DOTA-TOC'un (SomaKit TOC®, Novartis) GalliaPharm® (Eckert & Ziegler, Bazel, İsviçre) ve GalliaAd® (IRE Elit) jeneratörlerinden hazırlanması verilebilir.

SomaKit TOC kiti iki adet flakon içermektedir. Flakon 1, 40 µg ligand, flakon 2 ise pH ayarı için tampon çözeltisi içermektedir. GalliaAd ve GalliaPharm jeneratörleri SomaKit TOC kitlerinden radyoişaretleme sırasında kullanılması için onaylıdır. Ga-68 DOTA-TOC, GalliaPharm jeneratöründen (maksimum; 1,110 MBq) 3 basamakta hazırlanmaktadır (Şekil 6). İlk basamakta jeneratörden

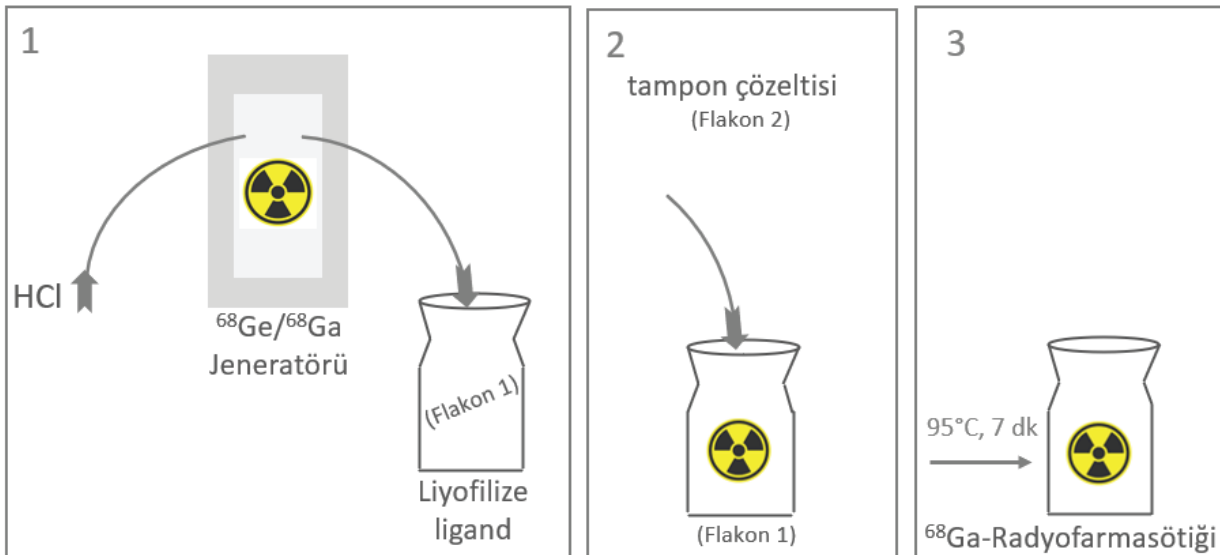
elde edilen  $Ga-68Cl_3$  (5 mL, 0.1 N HCl) liyofilize halde ligand ve yardımcı maddelerin bulunduğu flakon 1 içerisine aktarılır. Devamında flakon 2 içerisinde bulunan 0,5 mL tampon çözeltisi flakon 1 içerisine aktarılır. Son işlemde ise son karışım  $95^\circ C$ 'de 7-10 dk. inkübasyona bırakılır. Bir diğer örnek olan NETSPOT kiti 2016 yılında FDA tarafından Ga-68 DOTA-TATE hazırlanmasında kullanılmak üzere onaylanmıştır. NETSPOT kiti de SomaKit TOC gibi 2 flakondan oluşmaktadır. Sadece GalliaPharm Ge-68/Ga-68 jeneratörü NETSPOT kitleri için onay almıştır ve hazırlanışı SomaKit TOC'a benzerdir. Fakat kullanılan jeneratör farklılığından dolayı kullanılacak tampon çözelti miktarı kullanılan jeneratöre göre ayarlanmaktadır.

Ga-68 DOTA-TOC/DOTA-TATE liyofilize kitlerden hazırlandığında Ga-68 jeneratör eluatının ve son ürünün saflaştırılmasına gerek yoktur. Hazırlama ve kalite kontrol işlemleri 20 dk. içerisinde tamamlanır (19). Aynı radyofarmasötikler tam otomatik sentez ünitesi ile hazırlandığında >30 dk. gerekmektedir.

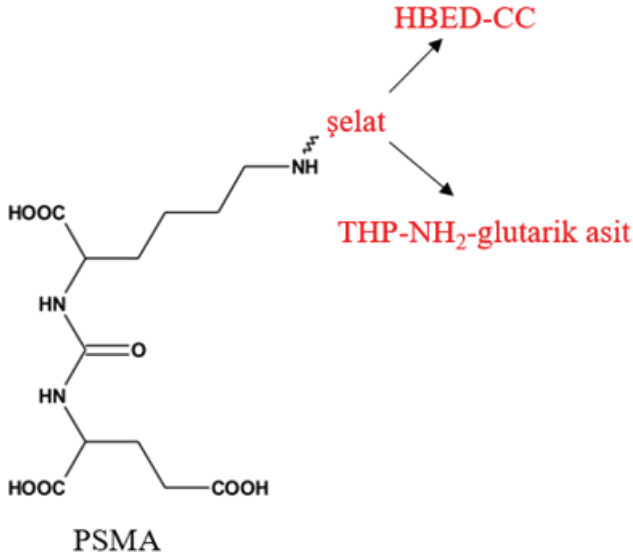
Prostat kanseri görüntülenmesinde GMP uyumlu ilk liyofilize kit TLX591-CDx (illumet) adı ile Telix firması tarafından piyasaya sürülmüştür. Eckert & Zeigler, IRE and ITG firmalarına ait jeneratörlere uygun 3 farklı konfigürasyonda 1 hasta dozluk hazırlanmak üzere geliştirilmiştir. Illumet kiti, Ga-68 eluatı, tampon çözeltisi ve ligand (PSMA-11) için olmak üzere 3 farklı flakondan oluşmaktadır ve tek bir işlemle hazırlanamamaktadır. PSMA-11 ligandı Ga-68 radyoışaretlemelerinde sık kullanılan DOTA şelatı yerine HBED-CC şelatı içermektedir.

Son yıllarda Ga-68 PSMA-11 hazırlanması için GMP ile uyumlu tek flakonlu, tek bir işlem ile hazırlanabilen isoPROtrace-11 kiti (ISOTOPIA, Isotopia Molecular Imaging Ltd, İsrail) geliştirilmiştir. Kit Eckert & Ziegler jeneratörü ile kullanılmaktadır ve her bir vialden 3 hasta dozu çıkmaktadır. Ga-68 PSMA-11 ile prostat kanseri görüntülenmesindeki klinik başarı PSMA-11'de bulunan HBED-CC dışında başka şelatlar ile yapılan çalışmaları da devamında getirmiştir.

Yapılan bir çalışmada tris (hydroxypyridinone), THP, şelatının (Şekil 7) oda ısısında, nötral pH'da yüksek radyokimyasal saflık ve verimde Ga-68 ile kompleks olduğu belirlenmiştir (25). Young ve ark. (26) ile PSMA'nın tek bir adımla Ga-68 ile işaretlenebilmesi için THP-PSMA'yı liyofilize kit formülasyonunu hazırlamıştır. Kit içeriğini sodyum bikarbonat, sodyum fosfat monobazik, sodyum fosfat dibazik heptahidrat ve THP-PSMA (40  $\mu g$ ) içermektedir. Ga-68 radyoışaretleme işlemi Eckert & Ziegler veya IRE Elit jeneratörleri ile yapılabilmektedir. THP-PSMA'nın Ga-68 ile 5 dk.'da oda ısısında (pH 6-7) decay-corrected radyokimyasal verimi >%95 olarak bulunmuştur. Geliştirilen kit ile Ge-68/Ga-68 jeneratör eluatı doğrudan (herhangi bir ön işleme tabi tutulmadan) kite ilave edilerek ve son ürünün SEP-PAK gibi kartuş kullanılarak saflaştırılmasına gerek kalmadan hazırlanabilmektedir (Şekil 8), GMP uyumlu Ga-68 THP-PSMA'nın tek işlem ile ticari olarak Galliprost (ROTOP Pharmaka GmbH, Dresden, Almanya) kitinden hazırlanmasını göstermektedir.



Şekil 6. GalliaPharm jeneratörü ve Somakit TOC kiti kullanılarak Ga-68 DOTA-TOC hazırlanması



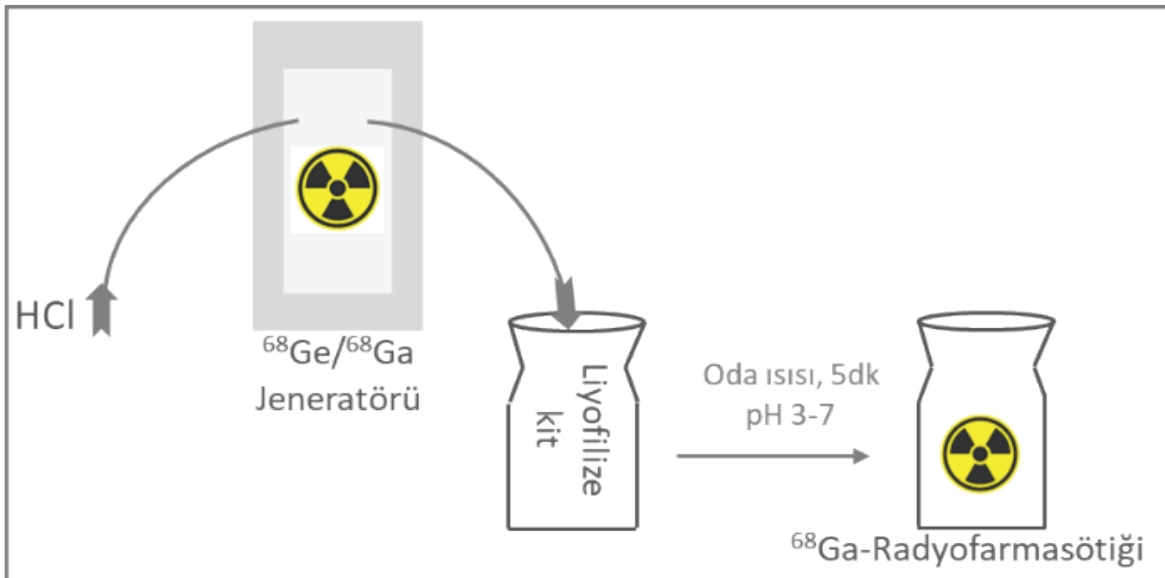
**Şekil 7.** PSMA ligandı ve liganda HBED-CC ile THP şelatların bağlanma yeri

PSMA: Prostat spesifik membran antijeni

Kit temelli Ga-68 radyofarmasötik hazırlama yöntemi diğer yöntemlere göre ucuzdur, işlem süresi kısa ve basittir, nihai ürün saflaştırmasına gerek yoktur, dolayısı ile nihai ürün etanol içermez ve nihai ürün diğer yöntemlere göre daha küçük hacimlerde elde

edilir. Belirtilen avantajlarının yanında dezavantajları radyasyona maruziyetin fazla olması, diğer yöntemlere göre yüksek miktarda ligand içermesi gerekliliği, eluat saflaştırma basamağı olmadığı için yüksek kalitede Ge-68/Ga-68 jeneratör kullanılması gerekliliği şeklinde özetlenebilir (3). Kleynhans ve ark. (27) bir çalışmada Ga-68 PSMA-11'yı kaset bazlı tam otomatik sentez ünitesinde hazırladıklarında 274 Euro'ya, in-house üretilen kitle hazırladıklarında ligand da dahil 10 Euro'ya elde ettiklerini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Ga-68 RM2'i kaset sisteminde 282.1 Euro'ya, manuel kit formülasyonunda 65.7 Euro'ya hazırladıkları belirtilmiştir. Hatta kit formülasyonunda daha kısa sürede daha yüksek radyoışaretleme verimi elde ettikleri için en az 2 hastaya enjeksiyonluk doz çıktığı belirtilmiştir (28). Fakat yüksek hasta hacmine sahip büyük merkezlerde, radyasyon güvenliği ve GMP uyumluluk ile yeni keşfedilmiş ligandların kliniğe geçişini hızlı sağlaması açısından hala otomatik sentez üniteleri daha avantajlı olabilmektedir. Kit bazlı radyofarmasötikler yalnızca klinik etkinliği gösterilmiş ligandlar için geliştirildiğinden dolayı formülasyon geliştirme süreci ve ticarileşme süresi daha uzun olabilmektedir.

Sonuç olarak yapılan klinik çalışmalarda ve rutin uygulamalarda Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlama prosedürlerini kolaylaştırmak adına kurumların birçok konuda detaylı bilgiler vermeleri önemlidir. Bu bilgiler arasında Ga-68 radyofarmasötik hazırlanmada kullanılan



**Şekil 8.** Tek flakon GalliProst kiti (ROTOP Pharmaka GmbH, Dresden, Germany) ve Ga-68 THP-PSMA hazırlanışı

yöntem (manuel, sentez ünitesi, kit), eğer ticari bir sentez ünitesi veya kit kullanılıyor ise markası, kullanılan Ga-68 eluatının hacmi, HCl asit molaritesi, kullanılan tampon çözeltisinin molaritesi, miktarı, adı, reaksiyon pH'ı, kullanılan peptit veya ligand miktarı, reaksiyon ısı, süresi, radyokimyasal verimi (decay corrected and non-decay corrected), toplam sentez süresi (siklotron veya jeneratörden Ga-68 elde ettikten sonra), görünen molar aktivite (apparent molar activity) sayılabilir (1).

### Ga-68 Radyofarmasötiklerinin Kalite Kontrolleri

Hastaya uygulanacak nihai radyofarmasötiğin hazırlanma yöntemi ne olursa olsun (manuel, otomatik veya kit bazlı) mutlaka ilgili mevzuat veya farmakope tarafından verilen tüm özgüllükleri karşılamalıdır. Avrupa Farmakopesi'nde Ga-68 ile alakalı olarak 3 adet özgül monograf bulunmaktadır. Bunlar: "Gallium-68 for radiolabelling", "Galliumedotretotide solution for injection" ve "Gallium (Ga-68) PSMA-11 injection" dur. Yaygın olarak Ga-68 DOTA-TOC ve Ga-68 PSMA-11 olarak bilinen radyofarmasötikler için Avrupa Farmakopesi'nde bulunan özgüllükler Tablo 2'de özetlenmiştir (1).

İntravenöz uygulanan Ga-68 radyofarmasötiklerinin partikül içermesi istenmez. Avrupa Farmakopesi'nde önerilen test yöntemi görsel incelemedir. Analiz sırasında gözlerin ve ellerin alacağı radyasyonu azaltmak adına test edilecek vialin ışık demetine doğru uzun maşalar

ile tutulması ve kurşun cam arkasından vialin yavaşça çalkalanarak görsel teste tabi tutulması önerilmektedir (29). Radyokimyasal tanınırlık (radiochemical identity) ve safsızlık testleri ile serbest/kolloidal Ga-68 miktarları radyo-yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve ITLC kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Kolloidal Ga-68 ayrıca bitmiş ürünün Karbon-18 (C-18) kartuşları ile saflaştırılması sırasında kartuşta kalan aktivitenin hesaplanması yolu ile de tespit edilebilmektedir. Bir Ge-68/Ga-68 jeneratörün radyonüklidik saflığı tedarikçi tarafından test edilmektedir. Jeneratör kullanımında olduğunda, belirli aralıklar ile herhangi bir Ge-68 atılımı olup olmadığını belirlemek için yüksek saflıkta germanyum dedektörü içeren gamma spektroskopisi ile firma tarafından düzenli olarak kontrol edilmesi önerilmektedir. Gama spektroskopisinde kalite kontrol yapmak için Ga-68 eluatının en az 48 saat bozunmasına izin verilmelidir. Ga-68 radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında radyolizi önlemek veya C-18 kartuşlarından son ürünü elde etmek adına etanol kullanılmaktadır. Son ürünün maksimum etanol içeriği %10 veya 2,5 g/doz olmalıdır. Etanol içeriği gaz kromatografisi (GC) kullanılarak kesin olarak tespit edilebilmektedir. Her laboratuvarında GC'si olmayacağından sentez sonunda bitmiş ürün hacmine göre etanol miktarı teorik olarak hesaplanabilir veya başka bir laboratuvar tarafından GC ile analiz edilebilir. Bazı ligandlar yüksek miktarlarda kullanıldığında farmakolojik etkiye veya toksik etkiye yol açabilmektedir.

**Tablo 2. Ga-68 DOTA-TOC ve Ga-68 PSMA-11'in Avrupa Farmakopesi'ndeki spesifikasyonları**

Test	Ga-68 DOTA-TOC	Ga-68 PSMA-11	Yöntem
Görünüş	Berrak, renksiz	Berrak, renksiz	Görsel
pH	4 ve 8 arası	4 ve 8 arası	pH kağıdı
Endotoksin	<175I.E./V (maks. doz/mL)	<175I.E./V (maks. doz/mL)	
Radyokimyasal tanınırlık ve radyokimyasal safsızlık	Genel saflığın >%91 olması Kolloidal Ga-68 <%3 Serbest Ga-68-Cl <sub>3</sub> <%2	Genel saflığın >%91 olması Kolloidal Ga-68 < %3, Serbest Ga-68-Cl <sub>3</sub> <%2	TLC
Radyonüklidik tanınırlık	0,511 MeV, 1,077 MeV, Toplam pik 1,022 MeV, 62-74 dk	0,511 MeV, 1,077 MeV, Toplam pik 1,022 MeV, 61-75 dk	Gamma spektroskopisi ve yarı ömür
Radyonüklidik saflık	Ge-68<%0,001	Ge-68<%0,001	Gamma spektrometri
Kalıntı çözücüler	Etanol maks. %10 (V/V) veya 2,5 g/doz	Etanol maks. %10 (V/V) veya 2,5 g/doz	Gaz kromatografisi
Kimyasal saflık	Edotreotide, Galliumedotretotide ve diğerleri <50 µg/V, HEPES <200 µg/V	PSMA-11, Gallium PSMA-11, ve diğerleri <30 µg/V HEPES <500 µg/V	HPLC 220 nm (DOTA-TOC), HPLC 280 nm (PSMA-11), TLC (HEPES)
Sterilite	Steril	Steril	Membran filtrasyonu

Ga-68: Galyum-68, pH: Potansiyel hidrojen, maks.: Maksimum, MeV: Elektronvolt, HEPES: 4-(2-hidroksietil)-1-piperazineetansulfonik asit, TLC: Total akciğer kapasitesi



Dolayısı ile kimyasal saflık analizi böyle durumlarda mutlaka gerçekleştirilmelidir.

Ga-68 radyofarmasötığının raf ömrünü fiziksel ve kimyasal işlemlerden sonra kararlı kalabilmesi belirlemektedir. Bu durum için oksidasyon kadar radyolitik parçalanma da önemli faktörler arasındadır. Askorbik asit ve/veya etanol gibi stabilizatörler uygun bir raf ömrü sağlamak adına kullanılabilir. Son ürünün (serum fizyolojik veya %10 etanol + serum fizyolojik içerisinde) raf ömrü kararlılığı 4 saat boyunca belirli aralıklar ile oda ısısında bekletilerek HPLC analizleri ile tespit edilebilir. Ayrıca 4 °C'de stabilite testleri önerilmektedir. Test sırasında radyoliz tespit edilir ise son ürüne askorbik asit veya gentisik asit radyoliz şiddetini azaltmak adına eklenebilir (30).

### Kaynaklar

- Nelson BJB, Andersson JD, Wuest F, Spreckelmeyer S. Good practices for 68Ga radiopharmaceutical production. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2022;7:27.
- Velikyan I. 68Ga-Based radiopharmaceuticals: production and application relationship. *Molecules* 2015;20:12913-12943.
- Lepareur N. Cold Kit Labeling: The Future of 68Ga Radiopharmaceuticals? *Front Med* 2022;9:812050.
- Gleason GI. A positron cow. *Int J Appl Radiat Isot* 1960;8:90-94.
- Rösch F. Past, present and future of 68Ge/68Ga generators. *Appl Radiat Isot* 2013;76:24-30.
- Velikyan I. Prospective of 68Ga-Radiopharmaceutical Development. *Theranostics* 2014;4:47-80.
- Romero E, Martínez A, Oteo M, Ibañez M, Santos M, Morcillo MÁ. Development and long-term evaluation of a new 68Ge/68Ga generator based on nano-SnO<sub>2</sub> for PET imaging. *Sci Rep* 2020;10:12756.
- Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, et al. Processing of generator-produced 68Ga for medical application. *J Nucl Med* 2007;48:1741-1748.
- Breeman WA, de Jong M, de Blois E, Bernard BF, Konijnenberg M, Krenning EP. Radiolabelling DOTA-peptides with 68Ga. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:478-485.
- Meyer GJ, Mäcke H, Schuhmacher J, Knapp WH, Hofmann M. 68Ga-labelled DOTA-derivatised peptide ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1097-1104.
- Waterhouse NN, Amor-Coarasa A, Nikolopoulou A, Babich JW. Otto: a 4.04 GBq (109 mCi) 68Ge/68Ga generator, first of its kind - extended quality control and performance evaluation in the clinical production of [68Ga]Ga-PSMA-11. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2020;5:5.
- Pandey MK, Byrne JF, Jiang H, Packard AB, DeGrado TR. Cyclotron production of (68)Ga via the (68)Zn(p,n)(68)Ga reaction in aqueous solution. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4:303-310.
- Shetty D, Lee YS, Jeong JM. (68)Ga-labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography. *Nucl Med Mol Imaging* 2010;44:233-240.
- Parker D. Tumour targeting with radiolabelled macrocycle-antibody conjugates. *Chem Soc Rev* [Internet]. The Royal Society of Chemistry 1990;19:271-291. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/CS9901900271>
- Velikyan I. Positron emitting [68Ga]Ga-based imaging agents: chemistry and diversity. *Med Chem* 2011;7:345-379.
- Jeong JM, Seelam SR, Lee Y-S. Chelators for 68 Ga radiopharmaceuticals. *J Radiopharm Mol Probes* 2016;2:22-36.
- Satpati D. Recent Breakthrough in 68Ga-Radiopharmaceuticals Cold Kits for Convenient PET Radiopharmacy. *Bioconjug Chem* 2021;32:430-447.
- De Decker M, Turner JH. Automated module radiolabeling of peptides and antibodies with gallium-68, lutetium-177 and iodine-131. *Cancer Biother Radiopharm* 2012;27:72-76.
- Meisenheimer M, Saenko Y, Eppard E. Gallium-68: Radiolabeling of Radiopharmaceuticals for PET Imaging - A Lot to Consider. In: Naqvi SAR, Imrani MB, editors. *Med Isot*. Rijeka: IntechOpen; 2019.
- Kolenc Peitl P, Rangger C, Garnuszek P, et al. Clinical translation of theranostic radiopharmaceuticals: Current regulatory status and recent examples. *J Labelled Comp Radiopharm* 2019;62:673-683.
- Decristoforo C, Neels O, Patt M. Emerging Radionuclides in a Regulatory Framework for Medicinal Products - How Do They Fit? *Front Med (Lausanne)* 2021;8:678452.
- Decristoforo C. Gallium-68 -- a new opportunity for PET available from a long shelf-life generator - automation and applications. *Curr Radiopharm* 2012;5:212-220.
- Decristoforo C, Knopp R, von Guggenberg E, et al. A fully automated synthesis for the preparation of 68Ga-labelled peptides. *Nucl Med Commun* 2007;28:870-875.
- Petrik M, Knetsch PA, Knopp R, et al. Radiolabelling of peptides for PET, SPECT and therapeutic applications using a fully automated disposable cassette system. *Nucl Med Commun* 2011;32:887-895.
- Tsionou MI, Knapp CE, Foley CA, et al. Comparison of macrocyclic and acyclic chelators for gallium-68 radiolabelling. *RSC Adv* 2017;7:49586-49599.
- Young JD, Abbate V, Imberti C, et al. 68Ga-THP-PSMA: A PET Imaging Agent for Prostate Cancer Offering Rapid, Room-Temperature, 1-Step Kit-Based Radiolabeling. *J Nucl Med* 2017;58:1270-1277.
- Kleynhans J, Rubow S, le Roux J, Marjanovic-Painter B, Zeevaert JR, Ebenhan T. Production of [68 Ga]Ga-PSMA: Comparing a manual kit-based method with a module-based

- automated synthesis approach. *J Labelled Comp Radiopharm* 2020;63:553-563.
28. Chastel A, Vimont D, Claverol S, et al. 68Ga-Radiolabeling and Pharmacological Characterization of a Kit-Based Formulation of the Gastrin-Releasing Peptide Receptor (GRP-R) Antagonist RM2 for Convenient Preparation of [68Ga]Ga-RM2. *Pharmaceutics* 2021;13:1160.
  29. International Atomic Energy Agency. Quality control in the production of radiopharmaceuticals. *laea Tecdoc* 2018;150.
  30. Pisaneschi F, Viola NT. Development and Validation of a PET/SPECT Radiopharmaceutical in Oncology. *Mol Imaging Biol* 2022;24:1-7.



# Lutesyum- 177: Üretimi ve Radyofarmasötikleri

## Lutetium-177: Production and Radiopharmaceuticals

©Ayfer Asiye Akit

Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye

### Öz

Lutesyum-177 (Lu-177), uygun fiziksel özellikleri nedeniyle tedavi ve görüntüleme olanağı sunduğu için Nükleer Tıpta son yıllarda çok kullanılmaya başlanmış bir radyoizotoptur. Bu derlemede, Lu-177'nin üretim yöntemleri, kimyası ve yaygın kullanılan radyofarmasötikleri özetlenmiştir. Yeni Lu-177 radyofarmasötikleriyle ilgili araştırmalar genişledikçe ulaşılabilirliğinin artacağı ve pek çok radyofarmasötüğün regülasyon aşamalarını geçerek ruhsatlı olarak hasta kullanımına sunulacağı tahmin edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Lutesyum, lutesyum-177, lutesyum kimyası, lutesyum radyofarmasötikleri

### Abstract

Lutetium-177 (Lu-177) is being widely used in nuclear medicine due to its physical properties suitable for therapy and imaging. In this review production methods, fundamental chemistry and common radiopharmaceuticals of Lu-177 is presented. As research on Lu-177 radiopharmaceuticals expand; it is predicted that availability of Lu-177 will increase and new Lu-177 radiopharmaceuticals will go through regulatory steps to be registered and made available for patient use.

**Keywords:** Lutetium, lutetium-177, chemistry of lutetium, lutetium radiopharmaceuticals

### Giriş

Lutesyum nadir toprak elementler grubundandır. Bu grup "Lantanitler" veya "Lantanoidler" olarak da adlandırılır ve periyodik tablonun üçüncü grubunu teşkil ederler (1,2). Bu serinin en ağır elementi olan Lutesyum'un 35 izotopu vardır. Lutesyum doğada Lutesyum-175 (Lu-175) ve Lutesyum-176 (Lu-176) (%97,4 ve %2,6) karışımı olarak bulunur. Lu-176 kararlı sayılabilecek kadar uzun yarı ömürlü bir radyoaktif izotoptur ( $3,76 \times 10^{10}$  yıl). Lutesyum grubun diğer elementleri gibi en çok +3 oksidasyon seviyesinde bileşik yapar. Lutesyum klorür ( $\text{LuCl}_3$ ) de bu bileşiklerden biridir. Molekül ağırlığı 283,294 gramdır.

Lutesyum-177 (Lu-177) yarı ömrü 6,65 gün olan radyoaktif bir izotoptur. Beta ( $\beta$ ) emisyonu bozunarak, kararlı Hafnyum-177'yi (Hf-177) meydana getirir. Maksimum enerjileri 497 kiloelektron (keV) (%78,6), 384 keV (%9,1) ve 176 keV (%12,2) olan  $\beta^-$

yayımına ek olarak 113 keV (%6,2) ve 208 keV (%11) enerjilerinde gama ( $\gamma$ ) ışınması da yapar.  $\beta$  ışınlarının yumuşak dokudaki giriciliğinin 670  $\mu\text{m}$  olması nedeniyle çevre dokuyu etkilemeden küçük tümör ve metastazlara (<3 mm) lokalize olabilir.  $\gamma$  enerjisi seviyesinin tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi görüntülemeye uygun olması tedavi sonrası biyodağılımı görüntülemeye ve görüntülerden yararlanarak dozimetre hesaplarının yapılmasına olanak vermektedir. Bu özelliklerinden dolayı Lu-177 Nükleer Tıpta kullanımı yaygınlaşan bir radyoizotop olmuştur (3).

### Elde Edilmesi

Lu-177, reaktörde Lu-176 veya İterbiyum-176'nın (Yb-176) nötronla ışınlanmasıyla üretilen bir radyoizotoptur. En az  $10^{14}$  n/cm<sup>2</sup>/sn nötron akısına sahip bir reaktörde yüksek verimle, özgül aktivitesi yüksek Lu-177 elde etmek mümkündür (4).

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ayfer Asiye Akit, Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye

E-posta: ayfer.soylu@monrol.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4176-5969

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Lu-176 (n,  $\gamma$ ) Lu-177

Direkt Metod

Yb-176 (n,  $\gamma$ ) Yb-177 $\xrightarrow{\beta^-}$ Lu-177

İndirekt Metod

Her iki yöntemde de uygun miktarda ham madde kuvars ampullere koyulup ağzı ısıyla kapatıldıktan sonra ışınlanması için uygun akıdaki reaktörlere gönderilir. Kuvarsın seçilme nedeni termal ve radyasyon dayanıklılığının yanı sıra metal kontaminasyonuna yol açmamasıdır. Reaktördeki ışınlamadan sonra ampul ortama istenmeyen metallerin girmesini engelleyecek şekilde mekanik olarak kırılarak içindeki aktivitenin tamamı alınır. Bir dizi ayırma ve saflaştırma işlemleri sonucu Lu-177 triklorür formunda elde edilir ve çeşitli moleküllerin işaretlenmesinde kullanılır.

Direkt metotta üretim sadece hedefin uygun sıvı ortama alınmasıyla basit ve hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilir. Bu yolla elde edilen Lutesyum "Carrier Added-CA" olarak anılmaktadır. Lu-176 doğada %2,6 oranında bulunduğu için bu yöntemde kabul edilebilir bir özgül aktiviteye ulaşabilmek amacıyla zenginleştirilmiş (>%70) Lu-176 oksit kullanılmaktadır. Nükleer reaksiyonun kesiti yeterince büyük olduğundan tipik bir üretimde kullanılan hedef miktarı oldukça düşüktür. Reaktörün akısına bağlı olarak 25-100  $\mu$ g Lu-176'nın ışınlanmasıyla 37 gigabekerel (GBq) Lu-177 elde edilebileceği bildirilmektedir (5). Bu ışınlamada Lu-176 (n, $\gamma$ ) Lu-177 reaksiyonuyla birlikte meydana gelen Lu-176 (n, $\gamma$ ) Lutesyum-177-m (Lu-177m) yan reaksiyonunun ve dolayısıyla 160,4 gün yarı ömre sahip Lu-177m radyonüklidik safsızlığının oluşmasını engellemek mümkün değildir. Radyofarmasötik hazırlanmasında bu radyoizotop Lu-177'ye benzer şekilde liganda bağlanacak ve insan vücudunda aynı dokuda tutulacak ama çok daha uzun süre burada kalacaktır. Radyofarmasötiğin metabolize olması durumunda ise Lu-177m'nin serbest hale geçerek kemikte tutulması veya böbrek yoluyla atılması söz konusu olabilir. Hastanın fazladan alacağı radyasyon dozunun (%0,01-0,02) ihmal edilebilir seviyede olacağı hesaplanmış olmakla birlikte (6-8) radyoaktif atık yönetiminde yaratacağı sorunlar nedeniyle bu safsızlığın miktarı sınırlanmalıdır (9-11). Avrupa Farmakopesi'nin (*European Pharmacopoeia-EP*) ilgili monografında bu limit toplam radyoaktivitenin %0,07'si olarak belirtilmiştir (12).

İndirekt metotta yüksek Yb-176 zenginleştirme oranına sahip (genellikle >%98) ham maddenin kullanılmasına rağmen; elde edilen "Non-Carrier Added - NCA" Lu-177'yi ışınlama sırasında meydana gelen radyonüklidik safsızlıklardan arındırmak ise oldukça

karmaşıktır. Bu maksatla iyon değişim kromatografisi, solvent ekstraksiyonu, ekstraksiyon kromatografisi ve elektrokimyasal yöntemler gibi çeşitli yollar veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır (4,13-17).

Bu yöntemde üretim verimi oldukça düşük olduğu için mikroskopik düzeydeki lutesyumu makroskopik düzeydeki iterbiyumdan ayırmak ve yüksek aktivitelere ulaşmak oldukça güçtür, zaman alıcıdır ve çok miktarda radyoaktif atıkla sonuçlanır. Ayrıca zenginleştirilmiş Yb-176 hedef pahalı bir ham madde olduğu için tekrar kullanım amacıyla safsızlıklardan arındırılarak geri kazanım işlemlerinin de gerçekleştirilmesi gerekmektedir (4,18,19). Bu zorluklara rağmen, radyonüklidik safsızlık oranının ihmal edilebilir seviyede olması ve direkt yöntemle kıyasla çok daha yüksek özgül aktivite elde edilebilmesi ve buna bağlı olarak raf ömrünün daha uzun olması nedeniyle tercih edilen üretim yöntemidir.

### Safsızlıklar

İşaretlenmiş molekülün medikal kullanımı için [Lutesyum-177 (III) klorür (Lu-177 Cl<sub>3</sub>)]'ün uygun bir özgül aktivitede olması önemlidir. Çünkü işaretlenecek moleküllerin hedeflediği enzim, reseptör, antijen gibi biyolojik yapılar vücutta az miktarda bulunur. Özgül aktivitenin "söz konusu elementin birim kütlesi başına düşen radyoaktivite miktarının Bq/mg veya Bq/mol cinsinden ifadesi" olarak tanımlandığı göz önünde bulundurulduğunda (20) işaretleme sürecinde ortamda Lu-177 ile rekabete girecek, kararlı veya kararsız, başka lutesyum izotoplarının bulunması istenmeyen bir durumdur. Reaktördeki ışınlama prosesi sonucu olarak elde edilen Lu-177 içinde bir miktar Lu-175 ve Lu-176 (direkt metotta ayrıca az miktarda Lu-177m) olması kaçınılmazsa da uygun özgül aktiviteyi elde etmek için optimum koşullar sağlanabilir. Nötron yakalama özellikleri, hedefteki safsızlıklar, yan nükleer reaksiyonlar, hedefin yanma durumu, ışınlama sonrası işlemler ve soğutma süresi gibi parametreler özgül aktiviteyi belirler. Her iki yöntemle de işaretlemeye uygun özgül aktiviteyi elde etmek mümkün olmakla birlikte, indirekt yöntemle çok daha yüksek değerlere ulaşabilmektedir. İşaretlemeye uygun Lu-177 Cl<sub>3</sub> çözeltisinin özellikleri ve kalite kontrol yöntemleri EP'de verilmiştir (12). Özgül aktivitenin yüksekliği ayrıca, radyofarmasötik hazırlanmasında kullanılacak ligand miktarının da az olmasını sağladığından hastanın böbrek fonksiyonuna yapacağı etki de göreceli olarak düşük olacaktır (4,15,21,22).

Lutesyum (III) klorür (LuCl<sub>3</sub>) +3 değerlikli lutesyum içeren bir inorganik bileşiktir. LuCl<sub>3</sub> içinde bulunan

veya ortama herhangi bir şekilde giren bakır, demir, kurşun, çinko, kalsiyum ve alüminyum gibi metal iyonları işaretleme esnasında rekabet dolayısıyla bağlanma verimini düşüreceği için bu safsızlıklar da, EP'de belirtilen, düşük seviyelerde olmalıdır (4,23).

Toksisite çalışmalarında, üç ay süreyle günde 20 µg kararlı lutesyum verilen kişilerde (toplam 1.800 µg) herhangi bir olumsuz durum görülmediğinden hareketle radyonüklid tedavi dozuyla (genellikle <7,4 GBq) hastaya verilecek 2-3 µg lutesyum miktarının, tamamı *in vivo* olarak serbest hale geçse bile, toksisite açısından endişe yaratacak bir seviyede olmayacağı açıktır (4,5). Ayrıca, çeşitli Lu-177 radyofarmasötikleri enjekte edilen hastaların kan ve idrarının yüksek performanslı sıvı kromatografisi analizinde radyofarmasötüğün bütünlüğünün bozulmadan atıldığı gösterilmiştir (24).

Literatürde, Lu-177 DOTATATE yerine, uygun sıcaklığın sağlanamaması nedeniyle, liganda bağlanmayan 7,4 GBq LuCl<sub>3</sub> enjekte edilen beş hastayla ilgili bir bildiri yer almaktadır. Hastaların aldığı efektif radyasyon dozu 4,5 Sv, kemik iliği dozu 14,6 Gy olarak hesaplanmış ve hastaların hepsinin çok ciddi sonuçlarla karşılaştığı bildirilmiştir. Benzer bir durumun olması veya liganda bağlı lutesyumun *in vivo* olarak serbest hale geçmesi ihtimaline karşı tedavi öncesi hastaya dietilen triamin tetraasetik asit (DTPA) veya benzeri bir şelat ajanı verilmesi önerilmiştir (25).

Lu-177 bozduğunda meydana gelen Hf-177 doğada bulunabilen kararlı bir izotoptur ve insan vücuduna su, gıda veya hava yoluyla, az miktarda da olsa, girebilir. Lu-177 ile hazırlanan radyofarmasötiklerle tedavi gören hastalarda da bir miktar hafniyum bulunacağı öngörülebilir ama 2-3 µg gibi küçük bir miktarda olacağı ve işaretleme işlemlerinde lutesyum ile rekabete girmedeği için bağlanma verimini etkilemeyen bir element olarak değerlendirilmelidir (23,26,27).

Yüksek radyoaktifiteli Lu-177 radyofarmasötiklerinin radyolize uğramasını engellemek amacıyla işaretleme sırasında ortama bazı serbest radikal yakalayıcılar (askorbik asit, gentsik asit, etanol, metiyonin vb.) eklenebilir. Bu bileşiklerin, lutesyumun liganda bağlanmasını etkilemediği gösterilmiştir (28,29).

### Lu-177 Kimyası

Lutesyum (+3) küçük moleküllerin, peptitlerin, proteinlerin ve antikorların radyoaktif işaretlenmesine uygundur. Lu-177'nin fiziksel yarı ömrünün (6,65 gün) işaretleme, saflaştırma, kalite kontrolü ve lojistiği gibi işlemlere izin verecek; ayrıca işaretli antikorların

hedefe ulaşmadaki yavaş kinetiğini de tolere edecek seviyede olması önemli bir tedavi radyonüklidi olarak yaygınlaşmasına yol açmıştır.

Radyoaktif metale bağlanabilecek bir şelatlama ucu ve peptide kovalent olarak bağlanmayı sağlayan bir fonksiyonel grup taşıyan ligandlar bifonksiyonel şelat ajanları olarak adlandırılırlar. Uygun bir farmakokinetik profil sergileyen 1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7,10-tetraasetik asit (DOTA) türevleri, peptitlerin Lu-177 ile işaretlenmesinde yaygın olarak kullanılan bu grup ajanlardandır (5,30-33).

İşaretlemede düşük konsantrasyonda Lu-177 (+3) kullanıldığından, yüksek bağlanma verimi elde etmek için, hızlı kinetiğe sahip olan bir şelat ajanı seçilmelidir. Oluşan bileşik, fizyolojik koşullarda hidrolize olmamalı ve şelatörün *in vivo* transferin, albümin gibi proteinlere olan afinitesi lutesyuma olan afinitesinden düşük olmalıdır. Ayrıca, şelatör, fizyolojik Na<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Co<sup>2+</sup> ve Zn<sup>2+</sup> gibi metal iyonlarının mevcudiyetinde selektif olarak Lu<sup>+3</sup>a bağlanmalıdır.

Lu-177 ile DOTA eşliğinde yapılan işaretlemelerde ortam potansiyel hidrojeni (pH) arttıkça kompleks oluşma hızı artar fakat pH >6 değerinde çözünür olmayan Lu(OH)<sub>3</sub> oluşur. Bu durumu önlemek ve pH'yı 5-6 arasında tutmak için ortama asetat veya benzeri tamponlar eklenebilir.

Buna ek olarak DOTA ile bileşik oluşturma hızı oda sıcaklığında yavaş olduğundan yüksek sıcaklıklara ihtiyaç vardır (90-95 °C, 25-30 dakika). Bu durum özellikle monoklonal antikorlar ve fragmanları gibi ısıya duyarlı biyomoleküllerin DOTA ile bağlanmasında önemli bir sorundur. Oda sıcaklığında bağlanabilen DTPA gibi ajanlar denenmişse de *in vivo* stabiliteyi sağlamak mümkün olmamıştır (4,5,9,33,34).

### Lu-177 Radyofarmasötikleri

LuCl<sub>3</sub> ile yapılan ilk hasta çalışması, 1960 yılında, myelomatozlu üç hastaya doğrudan enjekte edilmesiyle karşımıza çıkmaktadır. Hastalar ağrılarında hafifleme olduğunu bildirmesine rağmen sağkalıma bir katkısı gözlenmediği için Lutesyum ile tedavi üzerindeki ilgi uzunca bir süre kaybolmuştur (9). 1995 yılında Mulligan ve ark. (35), tümör ilişkili glikoprotein 72 antikorunu olan CC49'u Lu-177 ile işaretleyip, bu glikoprotein 72 antijenini eksprese eden bir tümör taşıyan ve standart tedaviye cevap vermeyen adenokarsinomlu hastalara uygulamış ve kabul edilebilir hematolojik toksisite ile maksimum tolere edilebilir dozu hesaplamışlardır. Hayvanlarda kemik tümörlerinin Lu-177 etilen diamin tetra metilen

fosfonik asit (*ethylene diamine tetra methylene phosphonic acid* - EDTMP) ile tedavisinin başarılı sonuçlarını takiben bu radyofarmasötüğün insanlarda ağrılı kemik metastazlarında kullanımının da yolu açılmıştır. Bu gelişmelerden sonra Lu-177 ile işaretli radyofarmasötükler daha fazla ilgi çekmeye başlamış ve özellikle nöroendokrin tümörlerin tedavisinde Lu-177 ile işaretli DOTA peptitlerin başarılı sonuçlar vermesiyle antikorlar, peptitler, fosfonat grupları, steroidler, partiküler maddeler ve çeşitli küçük moleküller Lu-177 ile işaretlenerek hedeflenmiş tedavide yeni bir çığır açılmıştır.

### Nöroendokrin Tümörler (NET)

De Jong ve ark.'nın (36) somatostatin reseptörü pozitif CA20948 pankreatik tümörlü sıçanlarda Lu- [DOTA(0), Tyr(3)] Octreotate tedavisindeki başarılı sonuçlarından sonra Lu-177 işaretli somatostatin türevlerinin NET'li hastalarda kullanımına hızla geçilmiştir. İlk çalışmalar aynı yıl gene Hollanda'dan çıkmış olup Kwekkeboom grubu Lu-177 ile işaretli somatostatin türevlerini somatostatin eksprese eden tümörlerin tedavisinde kullanarak yan etkiler, tümör cevabı, progresyonsuz yaşam süresi, sağkalım süresi gibi tedavi etkinliği parametrelerini incelemiştir (24,37,38).

Takibeden yıllarda peptit reseptörü radyonüklid tedavisi (*peptide receptor radionuclide therapy* - PRRT) olarak adlandırılan bu tedavi şekli DOTA yardımıyla işaretlenen çeşitli somatostatin analoglarının kullanımıyla yaygınlanmıştır. Bunlar arasında Lu-177 DOTATATE, "LUTATHERA" ticari adıyla yetişkinlerde somatostatin reseptörü pozitif tümörlerin tedavisi için Avrupa ve ABD'de ruhsatlanmıştır (39,40). Ayrıca PRRT uygulamalarında yol gösterici olmak amacıyla çeşitli kılavuzlar da yayımlanmıştır (41,42,43).

### Prostat Kanseri

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) 750 amino asitten oluşan bir prostat transmembran glikoproteinidir. Normal prostat epitelinde düşük seviyelerde eksprese edilirken; yüksek dereceli, metastatik ve hormon tedavisine dirençli prostat kanserinde çok daha fazla eksprese edilir. Bazı radyoaktif işaretli küçük moleküller PSMA'ya yüksek afiniteyle bağlanarak tanı ve tedavide kullanılabilecek ajanlar elde edilmiştir (44).

Önceleri lineer bir şelat olan N,N'-bis-[2-hidroksi-5-(karboksietil)benzil]etilendiamin-N,N'-diasetik asit içeren DKFZ-PSMA-11, Galyum-68 ile işaretlenerek görüntüleme başarıyla kullanılmıştır. Aynı ligandın Lu-177 ile işaretlenmesi de denenmiş fakat yüksek kararlılık

sağlanamamıştır. Daha sonra düşük molekül ağırlıklı bir teranostik ligand olan DKFZ-PSMA-617 Lu-177 ile işaretlenmiş ve tedavide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (45-47).

Öte yandan üre tabanlı bir PSMA inhibitörü olan PSMA görüntüleme ve terapide çeşitli şelat ajanları kullanılarak, Lu-177 ile işaretlenmiş, tedavide başarılı ve güvenli sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (48-50).

Lu-177 PSMA tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği ispat edildikten ve tekrar dozlarının verilmesinde bir sakınca olmadığını gösteren çalışmaların da yayınlanmasından sonra pek çok merkezde bu tedavi uygulanmaya başlamış ve halen çok sayıda merkezde kullanılmaktadır (50-55). Çok merkezli klinik araştırmaların bir sonucu olarak Lu-177 PSMA-617 radyofarmasötüğü ABD ve Avrupa'da ruhsatlanmıştır (Pluvicto: Lu-177 vipivotide tetraxetan) (56).

### Kemik Tümörleri

Lu-177'nin de tedavi ve görüntülemeye uygun olduğu bilinen özelliklerinden dolayı, P-32, Sr-89, Sm-153, Re-186 işaretli fosfonat grupları gibi, ağrı palyasyonu için kullanılabileceği düşünülmüş ve EDTMP, 1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7,10-tetrametilen fosfonik asit (DOTMP), hidroksietilen di fosfonat, metilen di fosfonat gibi gruplar Lu-177 ile işaretlenmiştir (5,9,57).

Lu-177'nin artmış osteoblastik aktivite gösteren odaklarda tutulduğunun görülmesi ve başarılı hayvan çalışmalarından sonra Lu-177 ile işaretli kemik ajanlarının insanlarda ağrı palyasyonu amacıyla kullanımı başlamış ve hepsi bu radyofarmasötüklerin etkin bir ağrı palyasyonu ajanı olarak güvenle kullanılabileceği sonucunda birleşmiştir (58-64).

Genel olarak Lu-177 ile DOTA bazlı işaretlemelerde, Lu(OH)<sub>3</sub> çökmesini engellemek amacıyla, tampon kullanılarak pH değeri 5-6 arasında tutulması gerektiği bilinmektedir. Buna karşılık fosfonat guruplarının Lu-177 ile, şelatör kullanmadan, direkt olarak da işaretlenebildiği ve daha kararlı bir ürün elde edildiği bildirilmektedir. DOTMP ve EDTMP'nin işaretlenmesinde bikarbonat tamponu kullanılarak pH değeri >8 olması sağlanmakta ve işaretleme başarısı ligand miktarının çok yüksek tutularak Lu +3'e bağlanmayan kısmının hızla ara bileşikler oluşturması, dolayısıyla Lu-177 hidroksi türevlerinin çökmesine fırsat vermemesi şeklinde açıklanmaktadır (5,9). Bu yöntemle hazırlanan Lu-177 kemik ajanlarının mükemmel *in vitro* ve *in vivo* stabilite gösterdiği, kandan hızla temizlenerek büyük oranda kemik dokusundaki hidroksiapetit kristallerinde tutulduğu bildirilmektedir (63,64).

## Radyasyon Güvenliği

LuCl<sub>3</sub> prekürsörü hastaya doğrudan enjekte edilmez. İşaretlenen liganda bağlı olarak vücuttaki dağılımı değişeceği için de çeşitli organ ve dokuların alacağı radyasyon dozu radyofarmasötiğe göre değişir. Lu-177 radyofarmasötiklerinin tedavide başarıyla kullanıldığını bildiren çok sayıda çalışmanın yanı sıra ruhsatlı radyofarmasötik LUTATHERA'nın 7,4 GBq'lık dört seans (toplam 29,6 GBq) ve PLUVICTO'nun altı seans (toplam 44,4 GBq) için onaylanmış olması hasta radyasyon güvenliğinin de sağlandığının bir göstergesi olarak değerlendirilmelidir (39,56).

Her durumda, radyonüklid tedaviler Nükleer Tıp bölümlerindeki eğitimli personel tarafından hasta, personel ve toplumun radyasyon maruziyetini en aza indirecek önlemler alınarak verilmelidir. Lu-177 tedavisi alan hastaların hastanede tutulması gereği ve süresiyle ilgili çeşitli ülkelerde farklı uygulamalar bulunmaktadır. Genel olarak, çok az miktarda olsa da, uzun yarı ömürlü radyonüklidik safsızlıklar dolayısıyla hastaların idrarının belli bir süre toplanarak radyoaktif atık olarak işlem görmesi kuralı kabul görmüştür. Son zamanlarda Lu-177-DOTATATE ve Lu-177-PSMA tedavisi alan hastaların seyahat koşulları, tuvaletleri kontamine etme oranlarının farklılığı ve klozetlerin emici kağıtla kaplanması gibi ayrıntılı konularda incelemelere yer veren yayınlara rastlanmaktadır (6,7,65-69). Türkiye'de bu konu "Radyonüklid Tedavisi Gören Hastaların Taburcu Edilmesine İlişkin Kılavuz" (65) dokümanı ile düzenlenmiştir.

## Sonuç

Bu yazıda Lu-177'nin üretim yöntemleri ve yaygın kullanılan radyofarmasötikleri özetlenmiştir. İndirekt yöntemle çok daha yüksek özgül aktivite değerlerine ulaşılabilmesine rağmen her iki yöntemle üretilen LuCl<sub>3</sub> de kabul görmekte ve hatta sayıları gittikçe artan tedavi merkezlerinin ihtiyaçlarının karşılanmasında zaman zaman güçlük çekilmektedir. Ülkemizde, bilinen tedarikçilerin ürünlerinin yanı sıra, yerli üretim CA Lu-177 ve NCA Lu-177 (Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler A.Ş) de kullanılarak, çok sayıda radyonüklid tedavi merkezinde, yüzlerce hastanın yararlanması sağlanmaktadır. Ayrıca, yeni Lu-177 radyofarmasötikleriyle ilgili araştırmalar genişledikçe daha fazla üreticinin devreye gireceği ve pek çok radyofarmasötiğin regülasyon aşamalarını geçerek ruhsatlı olarak hasta kullanımına sunulacağı tahmin edilebilir.

## Kaynaklar

1. "Lutetium." Chemicool Periodic Table. Chemicool.com. 17 Oct. 2012 <https://www.chemicool.com/elements/lutetium.html>.
2. "Lutetium" Pubchem- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71587001>.
3. Nuclide Safety Data Sheet Lutetium-177 [www.nchps.org](http://www.nchps.org).
4. Dash A, Pillai MR, Knapp FF Jr. Production of (177)Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49:85-107.
5. Chakravarty R, Chakraborty S. A review of advances in the last decade on targeted cancer therapy using 177Lu: focusing on 177Lu produced by the direct neutron activation route. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2021;11:443-475.
6. Gersman J, Kleehammer D, Letteri R, Dillehay G. Radiation safety evaluation for Lu177 therapies in the outpatient hospital setting. *J Nucl Med* 2020;61(Suppl 1):3023.
7. Webb C, Frye S, Muzaffar R, Osman M. Radiation safety challenges in Lu-177 PSMA: A technologist's prospective. *J Nucl Med* 2020;61(Suppl 1):3035.
8. Konijnenberg MW. Consequences of meta-stable (177m)Lu admixture in (177)Lu for patient dosimetry. *Curr Radiopharm* 2015;8:145-149.
9. Banerjee S, Pillai MR, Knapp FF. Lutetium-177 therapeutic radiopharmaceuticals: linking chemistry, radiochemistry, and practical applications. *Chem Rev* 2015;115:2934-2974.
10. Gleisner KS, Brolin G, Sundlöv A, et al. Long-Term Retention of 177Lu/177mLu-DOTATATE in Patients Investigated by  $\gamma$ -Spectrometry and  $\gamma$ -Camera Imaging. *J Nucl Med* 2015;56:976-984.
11. Müller WA, Linzner U, Schäffer EH. Organ distribution studies of Lutetium-177 in mouse. *Int J Nucl Med Biol* 1978;5:29-31.
12. Lutetium (Lu-177) Solution for Radiolabelling 07/2017/2798 European Pharmacopoeia; 9.2- s.4436.
13. Hashimoto K, Matsuoka H, Uchida S. Production of no-carrier-added 177Lu via the 176Yb (n,  $\gamma$ ) 177Yb $\rightarrow$ 177Lu process. *J Radioanal Nucl Chem* 2003;255:575-579.
14. Horwitz EP, McAlister DR, Bond AH, Barrans RE, Williamson JM. A process for the separation of 177Lu from neutron irradiated 176Yb targets. *Appl Radiat Isot* 2005;63:23-36.
15. Lebedev NA, Novgorodov AF, Misiak R, Brockmann J, Rösch F. Radiochemical separation of no-carrier-added 177Lu as produced via the 176Yb(n, $\gamma$ )177Yb $\rightarrow$ 177Lu process. *Appl Radiat Isot* 2000;53:421-425.
16. Marx S, Harfensteller M, Zhernosekov K and Nikula T. Method of manufacturing non carrier added high purity 177Lu compounds as well as non-carrier added 177Lu compounds. U.S. Patent. US 2014/0294700 A1.
17. Park H, Kwon D, Cha Y, et al. Laser isotope separation of 176Yb for medical applications. *J Korean Phys Soc* 2006;49:382-386.
18. Knapp FF. Lutetium-177 - Broad production capabilities are expected to stimulate clinical applications of this

- important therapeutic radioisotope. International Atomic Energy Agency (IAEA), Technical Meeting on Therapeutic Radiopharmaceuticals; 2010.
19. Dash A, Chakravarty R, Knapp FF Jr, Pillai AM. Indirect Production of No Carrier Added (NCA) ( $^{177}\text{Lu}$ ) from Irradiation of Enriched ( $^{176}\text{Yb}$ ): Options for Ytterbium/Lutetium Separation. *Curr Radiopharm* 2015;8:107-118.
  20. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006).
  21. Le VS. Specific radioactivity of neutron induced radioisotopes: assessment methods and application for medically useful  $^{177}\text{Lu}$  production as a case. *Molecules* 2011;16:818-846.
  22. Breeman WA, de Zanger RM, Chan HS, de Blois E. Alternative method to determine Specific Activity of ( $^{177}\text{Lu}$ ) by HPLC. *Curr Radiopharm* 2015;8:119-122.
  23. Breeman WA, De Jong M, Visser TJ, Erion JL, Krenning EP. Optimising conditions for radiolabelling of DOTA-peptides with  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$  and  $^{177}\text{Lu}$  at high specific activities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:917-920.
  24. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PPM, et al. [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sub>0</sub>, Tyr<sub>3</sub>] octreotate: comparison with [ $^{111}\text{In}$ -DTPA<sub>0</sub>] octreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1319-1325.
  25. Kang KWA, Song YSB, Kwon TEC, Ha WHC, Jin YWC. Accidental injection of unlabeled Lu-177 caused catastrophic consequences in patients with neuroendocrine tumor. 17th Annual ENETS Conference, Abstract #2838, 2020.
  26. Chakraborty S, Vimalnath KV, Sharad PL, et al. On the practical aspects of large-scale production of  $^{177}\text{Lu}$  for peptide receptor radionuclide therapy using direct neutron activation of  $^{176}\text{Lu}$  in a medium flux research reactor: the Indian experience. *J Radioanal Nucl Chem* 2014;302:233-243.
  27. Guidelines on the Limits of Genotoxic Impurities (EMA / CHMP / SWP431994 / 2007 Rev.3).
  28. Trindade V, Balter H. Oxidant and Antioxidant Effects of Gentisic Acid in a  $^{177}\text{Lu}$ -Labelled Methionine-Containing Minigastrin Analogue. *Curr Radiopharm* 2020;13:107-119.
  29. Zanger RMS, Chan HS, Breeman WAP, de Blois E. Maintaining radiochemical purity of [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-PSMA-617 for PRRT by reducing radiolysis. *J Radioanal Nucl Chem* 2019;321:285-291.
  30. Jamous M, Haberkorn U, Mier W. Synthesis of peptide radiopharmaceuticals for the therapy and diagnosis of tumor diseases. *Molecules* 2013;18:3379-3409.
  31. Breeman WA, de Blois E, Sze Chan H, Konijnenberg M, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. ( $^{68}\text{Ga}$ )-labeled DOTA-peptides and ( $^{68}\text{Ga}$ )-labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography: current status of research, clinical applications, and future perspectives. *Semin Nucl Med* 2011;41:314-321.
  32. Breeman WA, Chan HS, de Zanger RM, Konijnenberg MK, de Blois E. Overview of Development and Formulation of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE for PRRT. *Curr Radiopharm* 2016;9:8-18.
  33. Parus JL, Pawlak D, Mikolajczak R, Duatti A. Chemistry and bifunctional chelating agents for binding ( $^{177}\text{Lu}$ ). *Curr Radiopharm* 2015;8:86-94.
  34. Rangger C, Haubner R. Radiolabelled Peptides for Positron Emission Tomography and Endoradiotherapy in Oncology. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13:22.
  35. Mulligan T, Carrasquillo JA, Chung Y, et al. Phase I study of intravenous Lu-labeled CC49 murine monoclonal antibody in patients with advanced adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 1995;1:1447-1454.
  36. De Jong M, Breeman WA, Bernard BF, et al. [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA(0), Tyr<sub>3</sub>] octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy. *Int J Cancer* 2001;92:628-633.
  37. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabeled somatostatin analogue [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sub>0</sub>, Tyr<sub>3</sub>] octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:417-422.
  38. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sub>0</sub>, Tyr<sub>3</sub>] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
  39. LUTATHERA® (lutetium Lu 177 dotate) injection, for intravenous use. Prescribing Information. Advanced Accelerator Applications. Initial U.S. 2018.
  40. Hennrich U, Kopka K. Lutathera®: The First FDA- and EMA-Approved Radiopharmaceutical for Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2019;12:114.
  41. Kam BLR, DJ Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy using  $^{177}\text{Lu}$  Octreotide-Dutch Guideline PART II. 2013;439-443.
  42. Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:693-702.
  43. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
  44. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* 2017;64:52-60.
  45. Kelly JM, Amor-Coarasa A, Nikolopoulou A, et al. Assessment of PSMA targeting ligands bearing novel chelates with application to theranostics: Stability and complexation kinetics of  $^{68}\text{Ga}^{3+}$ ,  $^{111}\text{In}^{3+}$ ,  $^{177}\text{Lu}^{3+}$  and  $^{225}\text{Ac}^{3+}$ . *Nucl Med Biol* 201;55:38-46.
  46. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, et al. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics* 2015;5:1388-1401.
  47. Kopka K. A short history of transforming the diagnostic tracer PSMA-11 into the theranostic variant PSMA-617. 4th



- Theranostics World Congress. Endocrine Abstracts 2016;47 OC29.
48. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med* 2016;57:1006-1113.
  49. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, et al. Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol* 2016;196:382-391.
  50. Hartrampf PE, Weinzierl FX, Buck AK, et al. Matched-pair analysis of [177Lu]Lu-PSMA I&T and [177Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:3269-3276.
  51. Donin NM, Reiter RE. Why Targeting PSMA Is a Game Changer in the Management of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2018;59:177-182.
  52. Gafita A, Heck MM, Rauscher I, et al. Early Prostate-Specific Antigen Changes and Clinical Outcome After 177Lu-PSMA Radionuclide Treatment in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2020;61:1476-1483.
  53. Violet J, Sandhu S, Irvani A, et al. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of 177Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2020;61:857-865.
  54. Mader N, Nguyen Ngoc C, Kirkgöze B, et al. Extended therapy with [177Lu]Lu-PSMA-617 in responding patients with high-volume metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;27.
  55. Mirshahvalad SA, Farzanefer S, Abbasi M. Therapeutic Outcomes of 177Lu-PSMA Targeted Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Single-Center Study. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2023;11:23-29.
  56. Pluvicto (Lu-177 vipivotide tetraxetan) injection for intravenous use. Prescribing Information. Advanced Accelerator Applications USA; 2022.
  57. Araz M, Akkuş P. Radionuclide methods for pain palliation. *Nucl Med Semin* 2020;6:20-27.
  58. Bahrami-Samani A, Anvari A, Jalilian AR, et al. Production, Quality Control and Pharmacokinetic Studies of (177)Lu-EDTMP for Human Bone Pain Palliation Therapy Trials. *Iran J Pharm Res* 2012;11:137-144.
  59. Yuan J, Liu C, Liu X, et al. Efficacy and safety of 177Lu-EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate cancer: a phase II study. *Clin Nucl Med* 2013;38:88-92.
  60. Agarwal KK, Singla S, Arora G, Bal C. (177)Lu-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:79-88.
  61. Shinto AS, Shibu D, Kamaleshwaran KK, et al. 177Lu-EDTMP for treatment of bone pain in patients with disseminated skeletal metastases. *J Nucl Med Technol* 2014;42:55-61.
  62. Sharma S, Singh B, Koul A, Mittal BR. Comparative Therapeutic Efficacy of 153Sm-EDTMP and 177Lu-EDTMP for Bone Pain Palliation in Patients with Skeletal Metastases: Patients' Pain Score Analysis and Personalized Dosimetry. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:46.
  63. Chakraborty S, Das T, Sarma HD, Venkatesh M, Banerjee S. Comparative studies of 177Lu-EDTMP and 177Lu-DOTMP as potential agents for palliative radiotherapy of bone metastasis. *Appl Radiat Isot* 2008;66:1196-1205.
  64. Salek N, Shirvani Arani S, Bahrami Samani A, Vosoghi S, Mehrabi M. Feasibility study for production and quality control of Yb-175 as a byproduct of no carrier added Lu-177 preparation for radiolabeling of DOTMP. *Australas Phys Eng Sci Med* 2018;41:69-79.
  65. TAEK. Radyonüklit Tedavisi Gören Hastaların Taburcu Edilmesine İlişkin Kılavuz (RSGD-KLV-009/Rev-2); 2018.
  66. Calais PJ, Turner JH. Radiation safety of outpatient 177Lu-octreotate radiopeptide therapy of neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med* 2014;28:531-539.
  67. Demir M, Abuqbeith M, Uslu-Beşli L, et al. Evaluation of radiation safety in (177)Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. *J Radiol Prot* 2016;36:269-278.
  68. Levarit D, Kalogianni E, Corcoran B, Mulholland N, Vivian G. Radiation precautions for inpatient and outpatient 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Phys* 2019;6:7.
  69. Kendi AT, Mailman JA, Naraev BG, Mercer DJ, Underwood JK, Halfdanarson TR. Patient Travel Concerns After Treatment with 177Lu-DOTATATE. *J Nucl Med* 2020;61:496-497.



# Teranostik Radyofarmasötiklerin Biyodağılımlarında İlaça Bağlı Değişiklikler

## Drug-induced Changes on the Biodistribution of Theranostic Radiopharmaceuticals

© Zeliha Pala Kara, © Meliha Şen

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Teranostik kavramı, hastalıkların teşhis ve tedavi yönteminin kombinasyonunu ifade etmektedir. Reseptörler, zar taşıyıcıları, ya da hastalıklara özgü spesifik antijenler gibi hedeflerin ekspresyonu ve özgül moleküller ile bağlanmış radyoaktif izotoplar aracılığı ile temel fizyolojik yolları ve hastalıkların patofizyolojisini görüntülemek ve sonrasında iyonlaştırıcı radyasyon ile tedaviyi gerçekleştirmek, teranostik yaklaşımın mekanizmasıdır. Klinikte ilaçların eş zamanlı kullanımı sık karşılaşılan bir durumdur ve onkolojideki yaygın kullanımlarıyla beraber Nükleer Tıp teranostikleri ile ilgili en yaygın problemlerden biri biyodağılım profillerinde ilaçlara bağlı istenmeyen ve beklenmeyen değişikliklerdir. İlaçların farmakolojik etkileri, ya da ilaçlar ile teranostik ajanlar arasındaki fizikokimyasal ve biyokimyasal etkileşimler sonucu biyodağılım değişebilir ve bu değişiklikler proses güvenliğini, tanısal görüntüleme sonuçlarının doğruluğunu ve tedavi sürecini etkileyebilecek klinik öneme sahip olabilir. Potansiyel etkileşimler hakkındaki bilgi birikimi arttıkça teşhis ve tedavi sürecinde meydana gelebilecek istenmeyen etkileşimler minimuma indirilir. Amacımız, teranostik radyofarmasötiklerin biyodağılımında ilaca bağlı değişiklikleri derleyerek potansiyel etkileşimleri, mekanizmalarını, olası sonuçlarını ve bu etkileşimlerin nasıl elimine edilebileceğini sunmak ve böylelikle doğru teşhis ve tedavi ile süreç boyunca hasta güvenliğine katkıda bulunmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Teranostik, radyofarmasötik, biyodağılım, ilaç etkileşimleri

### Abstract

The concept of theranostic refers to the combination of diagnosis and treatment of diseases. The mechanism of the theranostic approach is to visualize the basic physiological pathways and pathophysiology of diseases through the expression of targets such as receptors, membrane transporters or specific antigens and to perform treatment with ionizing radiation to the target. Concomitant use of drugs is a common occurrence in the clinic, and one of the most common problems with nuclear medicine theranostics, with their widespread use in oncology, is undesirable and unexpected drug-induced changes in biodistribution profiles. Biodistribution may change as a result of the pharmacological effects of drugs or physicochemical and biochemical interactions between drugs and theranostic agents, and these changes may have clinical significance that may affect process safety, accuracy of diagnostic imaging results, and treatment process. As the knowledge about potential interaction mechanism increases, undesirable interactions that may occur during the diagnosis and treatment process can be minimized. Our aim is to compile drug-related changes on the biodistribution of theranostic radiopharmaceuticals and to show potential interactions, mechanisms, possible consequences and how these interactions can be eliminated, thus contributing to patient safety throughout the process with accurate diagnosis and treatment.

**Keywords:** Theranostic, radiopharmaceutical, biodistribution, drug interactions

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Zeliha Pala Kara, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: zpala@istanbul.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7898-5602

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

## Giriş

Yeni ilaç ve tedavi modellerinin keşfiyle beraber hastalıkların teşhisi, kategorizasyonu, hasta seçimi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, organ toksisitesi ve prognozun belirlenmesi gibi pek çok konu için görüntüleme bir teşhis aracından güçlü bir kılavuza dönüşmüş ve bunun sonucunda da görüntüleme ve tedavinin entegrasyonunu içeren “teranostik” kavramı karşımıza çıkmıştır (1,2,3). Teranostik kavramı “tedavi” ve “teşhis” kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş hibrit bir kavramdır ve bir hastalık için teşhis ve tedavi yönteminin kombinasyonunu ifade etmektedir (3,4). 1941 yılında Saul Hertz’in ilk radyoyodin tedavisini uygulamasından bu yana Nükleer Tıp ile teranostik biliminin entegrasyonunda epeyce yol kat edilmiştir. Teranostik bilimi, immünoloji, immünoterapi, genomik, farmakogenomik, moleküler biyoloji, metabolomik, radyomik, yapay zeka ve diğer rafine alanların geliştiği bir çağın parçasıdır. Modern teranostik kavramı daha çok *in vivo* Nükleer Tıbbın onkolojideki uygulamalarıyla ilişkilendirilmektedir (4).

Radyofarmasötikler, iyonlaştırıcı radyasyon kaynağıyla yani radyonüklidlerle işaretlenmiş, hastalıkların teşhisi ve tedavisinde kullanılan aktif biyolojik bileşiklerdir. Radyofarmasötiklerin onkoloji, nöroloji, kardiyoloji ve endokrinoloji gibi çeşitli alanlarda kullanımı günden güne artmaktadır (5). Nükleer Tıp görüntülemesi, özgül radyofarmasötik ajanlar veya radyoizleyiciler gibi özgül moleküller ile bağlanmış radyoaktif izotoplar aracılığı ile temel fizyolojik yolları ve özellikle de hastalıkların patofizyolojik karakteristiklerini değerlendirmede başvurulan bir prensiptir (6). Nükleer tıpta tedavi ise

görüntüleme ile temelde aynı yol üzerinden sağlanır. Tedavide radyofarmasötik ajanlar, özgül kimyasallar ya da biyolojik afinite aracılığı ile hücresele düzeyde radyasyon uygulayarak hastalıklı dokuları hedeflemek için kullanılmaktadır. Teşhis ve tedavi kapasitesine gelindiğinde ise radyofarmasötiklerin yaydıkları radyasyon çeşidinin belirleyici olduğu görülmektedir (4). Radyoizotoplar alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) veya gama ( $\gamma$ ) parçacıkları yayarlar.  $\gamma$  ışını gibi elektromanyetik radyasyon yayan radyoizotoplar sintigrafi, tek foton emisyon tomografisi (SPECT) gibi görüntüleme sistemleri tarafından dedekte edilebildiklerinden teşhis için kullanılırken;  $\alpha$  veya  $\beta$  yayıcılar sitotoksik özelliği olan parçacıklı ışınlama ile tedavi edici etkinlik göstermektedir (4,5). Bununla beraber Lutesyum-177 (Lu-177) gibi bazı izotoplar görüntüleme ve tedaviyi mümkün kılan hem elektromanyetik hem de parçacıklı radyasyon yayabilmektedir (4).

Teranostik kavramının bir hastalığın teşhisi ve tedavi yönteminin kombinasyonunu ifade ettiğini belirtmiştik, dolayısı ile farklı emisyon karakterli radyoizotopların hastalıkların teşhisi ve tedavisi için temel hücresele yolları hedefleyen özgül moleküller ile kombinasyonunun Nükleer Tıp teranostiklerinin etki mekanizması olarak söyleyebiliriz. Aynı biyolojik ve hücresele yapıyı hedefleyen, teşhis ve tedavi edici radyofarmasötikler “teranostik çiftler” olarak adlandırılmaktadır (Tablo 1) (7). Nükleer tıpta kullanılan teranostik çiftlerin çoğu sadece radyofarmasötiklerden oluşmaktadır. Bununla beraber hibrit teranostik çiftler de mevcuttur. Hibrit teranostik çiftler bir radyofarmasötik ajan ve immünohistokimyasal boyama ya da hedeflendirilmiş radyoaktif olmayan tedaviler gibi teşhis ve terapötik

**Tablo 1. Klinikte kullanılan güncel nükleer teranostik yaklaşımlar [Czernin ve ark. (7) 2019'dan değiştirilerek]**

Nükleer teranostik çifti	Hedef	Uygulama
Ga-68 ve Lu-177 DOTATATE	Somatostatin reseptörleri	NET'ler
Ga-68 ve Lu-177 PSMA	PSMA	Prostat kanseri
I-123 ve I-131-MIBG	Norepinefrin geri alım taşıyıcı proteini	Nöroblastom, paraganglioma feokromositoma
Ga-68 ve Lu-177 FAPI	Fibroblast aktivasyon proteini	Multipl kanserler
Ga-68 ve Lu-177-3BP-227 NTR1 antagonisti	Nörotensin reseptör 1	Pankreas kanseri
I-123 ve I-131-girentuksimab	Karbonik anhidraz 9	Renal hücreli kanser
I-123 ve I-131-iyodin	Sodyum/iyot simporteri	Tiroid hastalıkları
Tc-99m ve Sr-89, Re-186-HEDP	Kemik matriksi	Metastatik kemik ağrıları

NET'ler: Nörendokrin tümörler, Ga-68 DOTATATE: Galyum-68- tetraazasiklododekan tetraasetik asit-oktreotat, Lu-177 DOTATATE: Lutesyum-177-tetraazasiklododekan tetraasetik asit-oktreotat, PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, Ga-68 PSMA: Galyum-68-Prostat spesifik membran antijeni, Lu-177-PSMA: Lutesyum-177-prostat spesifik membran antijeni, I-123-iobenguane: İyot-123-iobenguane, I-131-iobenguane: İyot-131-iobenguane, FAPI: Fibroblast aktivasyon protein inhibitörü, Ga-68 FAPI: Galyum-68-fibroblast aktivasyon protein inhibitörü, Lu-177 FAPI: Lutesyum-177-Fibroblast aktivasyon protein inhibitörü, NTR1: Nörotensin reseptör 1, Ga-68-3BP-227 NTR1 antagonisti: Ga-68-3BP-227 Nörotensin reseptör 1 antagonisti, Lu-177-3BP-227 NTR1 antagonisti: Lutesyum-177-3BP-227 Nörotensin reseptör 1 antagonisti, I-123-girentuksimab: İyot-123-girentuksimab, I-131-girentuksimab: İyot-131-girentuksimab, I-123-iyodin: İyot-123-iyodin, I-131-iyodin: İyot-131-iyodin, MIBG: Metaiyodobetilguanidin

bileşenin kombinasyonu ile oluşmaktadır, bu sayede farklı tedavi modelleri hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılabilir (4).

Radyofarmasötiklerle ilgili en yaygın problemlerden biri proses güvenliğini, tanısal görüntüleme sonuçlarının doğruluğunu ve tedavi sürecini etkileyebilecek klinik öneme sahip beklenmeyen ya da değişmiş biyodağılımdır. Hazırlanma ve formülasyon süreçleri, uygulama teknikleri ve prosedürden kaynaklanan faktörler, biyokimyasal ve patofizyolojik değişiklikler ve hastanın cerrahi geçmişi gibi pek çok faktör biyodağılımını etkileyebilmektedir. Biyodağılımda meydana gelebilecek potansiyel değişiklikler ne kadar doğrulukla tahmin edilirse süreç o kadar başarılı yönetilir ve teşhis, görüntüleme ve tedavi sürecinde meydana gelebilecek istenmeyen etkileşimler minimuma indirilir, bu sayede prosese olan güven ve verim artar (8). Radyofarmasötiklerin biyodağılımının ve farmakokinetiğinin kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişebileceğini gösteren önemli kanıtlar mevcuttur (9-13).

İlaçların eş zamanlı kullanımında bir ilacın diğerinin aktivitesini etkilemesi ilaç-ilaç etkileşimleri olarak tanımlanır. Etkileşimler aynı ve farklı tedavi rejimlerinde bulunan ilaçlar arasında görülebileceği gibi hastanın fizyolojik durumu, var olan hastalıklar, kullanılan bitkisel ürünler ve gıdalar da dahil olmak üzere pek çok faktör de ilaç etkileşimlerine neden olur. İlaç etkileşimleri beklenmeyen veya beklenenden daha şiddetli yan etkilere neden olabilirken birbirlerinin etkilerini azaltabilir ya da amaçlanan etkinin oluşmasını engelleyebilir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin yönetimi büyük ölçüde etkileşimin klinik sonuçlarına ve ciddiyetine bağlıdır.

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin ciddiyetini ve olasılığını ölçmek için tutarlı bir derecelendirme sistemi olmasa da temel olarak kontrendike, majör, orta düzeyde ve minör etkileşimler olarak sınıflandırılmaktadır. Klinikte görülen çoğu ilaç-ilaç etkileşimi minör ve orta düzeydedir ve uygulamada minör değişikliklerle bazı hastalarda ve klinik durumlarda bu tür ilaçların birlikte kullanımına devam edilir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin ön görülebilmesi için kanıtlar bilimsel yayınlar, ilaç ürün bilgileri ve olgu raporları gibi kaynaklardan oluşturulur (14).

Teranostik radyofarmasötiklerin biyodağılımları da eş zamanlı kullanılan ilaçlar, mevcut hastalık durumu ya da cerrahi işlemler nedeni ile değişebilir ve klinikte güvenlik, tarama sonuçlarının yorumlanması, tedavi için etkin doku dağılımının sağlanamaması gibi sorunlara neden olabilir. İlaç ve radyofarmasötik

arasındaki etkileşim ilacın farmakolojik etkisi ya da ilaç ile radyofarmasötik arasındaki fizikokimyasal etkileşim sonucu ortaya çıkabilir. Özellikle kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanlar gibi organların fonksiyonel yapısını değiştiren ilaçlar biyodağılımının değişmesinde oldukça önemli etkenlerdir (15). İlaç/radyofarmasötik etkileşimlerine ilişkin birçok rapor anekdot niteliğindedir ve bazı durumlarda doğrudan bir neden-sonuç ilişkisi kesin olarak kurulmamıştır (11). Yapılan PubMed taraması sonucu radyofarmasötikler ile etkileşimin gösterildiği yaklaşık 400 tane makalenin yayınladığı fakat bunlar arasında *in vitro* veya pre-klinik çalışmaların da bulunduğu görülmektedir. Bu da olası bir etkileşimin klinikte öngörülmesi için oldukça kısıtlı bir nesnel veri sağlamaktadır. Bu bağlamda eş zamanlı kullanılacak ilaçlar ile potansiyel etkileşimlerinin ön görülebilmesi için radyofarmasötik teranostiklerin hedef dokulardaki lokalizasyon mekanizmalarının bilinmesi önemli bir yaklaşımdır.

Bu derlemede klinikte yaygın olarak kullanılan teranostik radyofarmasötiklerin tedavide kullanım alanlarına değinilmiş ve biyodağılımında ilaçlara bağlı gözlenen değişiklikler değerlendirilmiştir.

### **Teranostik Radyofarmasötiklerin Klinikte Kullanım Alanları ve Potansiyel İlaç Etkileşimleri**

Teranostikler uzun yıllardır Nükleer Tıpta kullanılmaktadır. Modern tıpta klinik geçerliliği devam eden ve diferansiye tiroid kanseri için kullanılan radyoyodin bazlı teşhis, tedavi ve değerlendirme ilk başarılı teranostik sistemdir ve klasik teranostik metotların en güzel örneğidir (16). Radyoyodinin tiroid hastalıklarında kullanımı uzun süredir tüm dünyada uygulama standardı haline gelmiştir (17). Bununla beraber metastatik kemik lezyonlarını, prostat kanserini ve NET'leri hedef alan farmasötikleri içeren teranostik sistemler de bulunmaktadır. Bu sistemler gelişmiş görüntüleme teknikleri ve moleküler biyolojik faktörlerin avantajı ile multidisipliner bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır (4).

### **Tiroid Hastalıklarında Radyoyodin Tedavisi**

Sodyum iyodin radyoizotopları, özellikle de İyot 131 (I-131), diferansiye tiroid kanserinin teşhis ve tedavisinde kullanılan klasik bir teranostik ajandır (18,19). İyodür, tiroid hormonunun üretilmesi için kullanılan temel bileşendir ve tiroid folikül hücreleri ile farklılaşmış neoplastik tiroid hücrelerinde sodyum iyodür simportu (NIS) tarafından yakalanarak hücre içine taşınır. Bu

özelliği ile NIS diferansiye tiroid kanserinin tedavisi için bir hedef haline gelmektedir. NIS, I-131 ile "eşleşebilen" diğer iyot izotopları ve teşhis edici radyoizotoplar (örneğin; Teknesyum-99m-perteknetat) ile ortak hedef haline getirilir (20,21).

Kalan tiroid dokusunun saptanmasında ve metastatik tiroid kanserinde taramada ve terapide I-131 kullanılmaktadır. Fakat taramada görüntü kalitesinin düşük olması, nispeten yüksek hasta radyasyon dozu ve uzun yarılanma ömrü nedeni ile I-131 ideal bir teşhis izotopu değildir. İyot-123 (I-123) saf bir  $\gamma$  ışını yayıcısıdır, I-131 ile karşılaştırıldığında daha iyi görüntü kalitesi ve daha düşük radyasyon yükü ile teşhis için tercih edilen iyot izotopu haline gelmiştir (4).

#### **Nöral Krest Kaynaklı Tümörlerin Tedavisi için I-131-Metayodobenzilguanidin (MIBG)**

I-123/I-131 ile etiketlenmiş metayodobenzilguanidin (MIBG) bir norepinefrin analogudur;  $\gamma$  kamera ve SPECT görüntüleme için uygundur ve uzun yıllardır klinikte kullanılan klasik bir teranostik ajandır. I-131-MIBG, sempatik sinir sisteminin nöroendokrin hücrelerine endositoz veya difüzyon yolu ile girer, nörosekretuar veziküllerde depolanır.

Nöral krest kaynaklı (nöroektodermik) tümörlerin ve bunların sekonder lezyonlarının (nöroblastom, feokromositoma, paraganglioma) tespitinde yüksek hassasiyet ve özgüllük gösterir, böylece konvansiyonel görüntüleme tamamlanır ve hangi tümörlerin radyoizotop tedavisinden fayda görebileceği öngörülür (20,21). Yüksek riskli veya refrakter ya da nüksetmiş nöroblastom, inoperabl ya da metastatik feokromositoma, paraganglioma, karsinoid tümörler ve metastatik ya da tekrarlayan medüller tiroid karsinomu MIBG hedefli teranostik yaklaşımın endikasyonlarından (22,23).

#### **Olası İlaç Etkileşimleri**

Formülasyonlarında iyodür bulunan ilaçlar, vitamin takviyeleri radyofarmasötik ajanların emilimini ve dokular tarafından alımını doğrudan etkileyebilir. Tiroid tarafından radyoiodin alımı dolaşımdaki iyot yükü ile ters orantılıdır (24). Yarışmalı iyot taşıma mekanizması (NIS) inhibitörleri olan perklorat ve perteknetat gibi iyonlar I-131 alımını azaltır. Lugol gibi inorganik iyot içeren ilaçlar iyot seviyesini artırarak tiroid bezinde radyoiodin alımının azalmasına sebep olmaktadır (25). Tiroid hücrelerinde radyoiodin alımını maksimize etmek için tedaviden 2 hafta öncesine ve tedaviden 1 ila 2 gün sonrasına kadar hastalarda düşük iyot içeren diyet uygulanmalıdır (26). İyotlu kontrast maddeler

veya amiodaron gibi iyot içeriği yüksek ilaçlar ile birlikte kullanımlarda radyoiodinin tiroid kalıntısı tarafından alımı azalacaktır. Bu sebeple dolaşımdaki kararlı iyot yükü fazla olan hastalarda iyot atılana kadar radyoiodin ile tanısal tarama önerilmez ve radyoiodin tedavisi uygulanamaz. İyotlu kontrast bir ay sonra kandan temizlenir fakat radyoiodin tedavisi genellikle 2 ile 3 ay ertelenir. Bu durumda hastalarda aşırı iyot yükünün azaldığını teyit etmek için yirmi dört saatlik idrar iyot ölçümleri kullanılmaktadır. Radyoiodin tarama ve tedavilerinin kullanılabilmesi için hastalarda 24 saatlik idrar iyot içeriğinin yaklaşık 100 mikrograma kadar düştüğü gösterilmelidir (27). Tiroid hormonları olan tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) ile radyoiodinin ile eş zamanlı kullanımında radyoiodinin tiroid bezine dağılımı engellenmektedir. Bu nedenle T-4 kullanımına 4 ile 6, T3 kullanımına ise 2 ile 3 hafta ara verilmelidir. Antitiroid ilaçlar ise radyoaktif iyot uygulanmasından 8 gün önce kesilmelidir (28).

Tiroid dokusunun radyoiodin alımı tiroid stimüle edici hormon (TSH) tarafından uyarılmaktadır, bu durumda radyoiodin alımını artırmak için TSH miktarını artırma yoluna gitmek mantıklıdır. Tiroid hormonunun kesilmesi ile ya da rekombinant insan TSH uygulanarak TSH seviyesi artırılabilir (27).

Lityum tiroid dokusunda I-131 tutulum süresini artırabilir. Küçük bir çalışmada lityum alımlarından 1 ile 2 gün önce ve sonra hastalarda I-131 taraması yapılmıştır. Çoğu hastada metastatik lezyonlarda ve tiroid kalıntılarında lityum uygulaması sırasında I-131 tutulumunun daha yüksek ve daha uzun süreli olduğu görülmüştür (29).

MIBG'nin norepinefrin analogu olması nedeni ile farmakolojik etkisi norepinefrin üzerinden olan ilaç grupları ile birlikte kullanıldığında biyodağılımı değişir. Bu bağlamda 4 temel etkileşim mekanizması bulunmaktadır. Bunlar, aktif sodyum bağımlı taşıyıcı sistemin inhibisyonu, granüllere taşınmanın ve depolanmanın inhibisyonu, granül/veziküllerde depolanmış içeriğin tüketilmesi ve kalsiyum bağımlı olarak bu içeriğin salıverilmesinin engellenmesi şeklinde sıralanabilir (30). Bu mekanizmalar üzerinden etki eden ve klinik olarak anlamlı etkileşime neden olan ilaç grupları trisiklik antidepressanlar, serotonin/norepinefrin geri alım, semptomimetik aminler ve benzeri monoaminler, seçici olmayan  $\alpha$  ve  $\beta$  reseptör bloke edici ajanlardır. MIBG'nin tanısal ve terapötik performansına etki edebilecek potansiyel ilaçlarla tedavi, ilacın yarı ömrü (4-5 katı kadar önce) veya etki süresine göre (depo preparatlarda 1 hafta-ay önce) kesilmesi önerilmektedir (31).

I-123-/I-131-MIBG ile yapılacak olan tarama ve/veya tedaviden önce tiroid gibi iyot tutulumu bulunan dokuların korumak ve hedeflenen doku dışındaki lokalizasyonu engellemek için iyot içeren bileşikler hastaya eş zamanlı olarak uygulanmalıdır.

### **Kemik Üzerine Etkili Teranöstik Radyofarmasötikler**

Ağrıyı azaltmak veya hafifletmek için kullanılan ajanlar Stronsiyum-89 (Sr-89) gibi kalsiyum analogları ile hidroksiapatit kristallerine dolaylı bir absorpsiyon yoluyla metastatik kemik lezyonlarına bağlanan Renyum-186 ve Renyum-188 hidroksietiliden difosfonik asit (HEDP) ve Samaryum-153 etilendiamintetrametilen fosfonik asit gibi radyoaktif işaretli fosfonatları içermektedir. Bahsedilen ajanların tümü  $\beta$  parçacık yayıcıdır. Metastatik lezyonlar sonucu artmış kemik döngüsü nedeniyle kemik matriksi bu radyofarmasötikler ile birleşir. Kemik matriksi tarafından metastazların etrafına dahil edildikten sonra izotoplar malign lezyonlarda hücre ölümüne sebebiyet veren  $\beta$  partikülleri yayar. Teranostik süreçte görüntülenme genellikle lezyonların varlığını ve radyofarmasötiklerin lezyonlar tarafından alınımı doğrulamak için tedaviden önce uygulanan Teknesyum Tc-99m medronat (Tc-99m-medronat) veya Tc-99m medronat hidroksietiliden difosfonik asit gibi Teknesyum ile işaretlenmiş fosfonatların kullanıldığı kemik sintigrafisi ile gerçekleştirilmektedir (20,32).

### **Olası İlaç Etkileşmeleri**

Birçok çalışma ve rapor bifosfonat grubundan olan etidronik asit (etidronat) alan hastalarda Tc-99m-medronat'ın kemik tarafından alınımının azaldığını ve/veya kemik sintigrafisinde yanlış negatif sonuçlara sebebiyet verdiğini göstermiştir (33-38). Etkileşim mekanizmasının etidronat aracılı kemik metabolizmasındaki azalma ve Tc-99m-medronat ile etidronat arasında doğrudan bağlanma bölgesi için rekabet olduğu düşünülmektedir (39). D vitamini ve türevleri de Tc-99m-metilendifosfonat'nin (Tc-99m-MDP) kemiklerdeki tutulumu değiştirebilmektedir. Görüntümeden 8-19 gün önce etidronat ve D vitamininin kullanımı kesilmelidir. Bununla beraber alendronat, pamidronat, inkandronat ve klodronat gibi diğer bisfosfonatlar ile böyle bir etki görülmemiştir (40-43).

İntramusküler demir dekstranın Tc-99m-MDP'nin biyodağılımını değiştirdiği ile ilgili pek çok rapor yayınlanmıştır. Tc-99m-MDP'nin iskelet boyunca lokalize

olması gerekirken intramusküler demir dekstran ile eş zamanlı kullanıldığında enjeksiyon bölgesinde yaygın bir aktivite konsantrasyonu görülmektedir ve sonuçta tümörlerin iskelet sintigrafisinde görüntüleme sonuçları etkilenmektedir (12,44). Fakat klinikte güncel yaklaşımlar doğrultusunda intramusküler demir enjeksiyonu tercih edilen bir uygulama değildir.

Spirinolakton gibi jinekomastiye neden olan bazı ilaçların kullanımı Tc-99m-MDP'nin meme dokusunda tutulumunun artmasına neden olabilir. Nefrotoksik etkileri nedeni ile siklofosamid, metotreksat, gentamisin, amfoterasin, vinkristin ve doksorubusin gibi sitotoksik ilaçlar Tc-99m-MDP renal retansiyonunu artırır. Kortikosteroidler, Tc-99m-MDP'nin kemik tutulumunu azaltmaktadır (8).

Sr-89 klorit ve ibrutinib birlikte kullanımının aditif miyelosüpresif etkilere neden olabileceğinden birlikte kullanımlarında hastaların yakından takibi önerilmektedir. Kemik bağlama bölgelerinin kalsiyum ile doygunluğu, Sr-89 klorit alımını azaltabilir. Kalsiyum içeren multivitamin ve gıda takviyeli ile aynı anda kullanılmamalıdır (8).

### **Somatostatin Analog Radyoligandları**

Teranostik yaklaşımda bir sonraki büyük adım nöroendokrin tümörlü (NET'li) hastalar için somatostatin reseptör hedefleme ajanlarının geliştirilmesi ile atılmıştır. 1994 yılında klinik kullanımı onaylı görüntüleme ajanı olan İndiyum-111 (In-111) pentetrotid'in geliştirilmesiyle somatostatin reseptör-2'yi özgül olarak hedefleyen somatostatin analog peptitlerin In-111'in NET hücrelerine hedeflendirilmiş olarak bağlanması sağlamıştır (45). Bu tedavi peptit reseptör radyonüklid tedavisi (PRRT) olarak adlandırılmıştır. Fakat In-111 pentetrotid uygulamada yüksek radyoaktivite içermesine rağmen orta düzeyde etkililik göstermiştir ve yüksek maliyeti bir dezavantajdır. Bu sınırlı etkinlik sebebi ile hedef moleküle tetraazasiklododekan tetraasetik asit (DOTA) gibi makrosiklik şelatörlere bağlanan  $\beta$  yayıcılara [İtriyum-90 (Y-90) ve Lu-177] ilgi artmıştır (46-48). Çeşitli ligandlar arasında [DOTA Phe1-Tyr3-oktreotid (DOTATOC), DOTATATE, DOTA NaI<sup>3</sup>-oktreotid (DOTANOC)] Lu-177 işaretli bileşikler yüksek cevap oranları, Y-90 peptitlerine kıyasla  $\gamma$  görüntüleme olasılığı ve azalmış toksisite gibi avantajları sayesinde hızla yaygın kullanım kazanmıştır. NETTER-1 çalışmasının çığır açıcı sonuçları ışığında Lu-177 DOTATATE Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration - FDA) tarafından onaylanmıştır ve PRRT'nin ilk kullanımından yaklaşık 25 yıl sonra lokal olarak ilerlemiş ve/veya inoperabl

somatostatin reseptörü pozitif gastroenteropankreatik NET'li hastaların bakım standartlarında önemli iyileşmeler sağlanmıştır (48-50). FDA, somatostatin reseptörü pozitif olan yetişkin ve pediatrik NET'li hastalarda tümörlerin PET tabanlı görüntülenmesi için Ga-68 DOTATATE'ı da onaylamıştır. Ga-68 DOTATATE veya Ga-68 DOTATOC ve Lu-177 DOTATATE'in radyoteranostik ortaklığı ile "gördüğünü tedavi et" paradigması gerçeğe dönüşmüştür (48).

### Olası İlaç Etkileşmeleri

Miyosit nekrozuna spesifik olan In-111 etiketli antimiyozin, kalp krizi, miyokardit ve kardiyak reddini belirlemede kullanılmıştır. Doksorubisin gibi kardiyotoksik kemoterapötik ilaçların miyokartta ilaçların alımını artırdığı bilinmektedir (51). Buna ek olarak doksorubisin ile In-111 işaretli antimiyozin kullanımı sonucunda böbreklerden alımın azaldığı gösterilmiştir (52).

Karsinoid sendromda tedavi edici ajan olarak kullanılan işaretlenmemiş oktreetid gibi somatostatin analogları In-111 pentetretid ile birlikte kullanıldığında reseptör için yarışmaya girerler ve sonuçta yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir (11,53).

Lanreotid, oktreetid, pasireotid ve somatostatin asetat gibi somatostatin analoglarının Ga-68 DOTATATE veya Ga-68 DOTATOC ile aynı somatostatin reseptörlerine bağlanmak için yarışmaya girmesi nedeni ile radyofarmasötiklerle eş zamanlı kullanımına bağlı olarak radyofarmasötiklerin dokulara alımını önleyeceğini ve görüntüleme sonuçlarının etkileneceği belirtilmektedir. Ga-68 DOTATATE veya Ga-68 DOTATOC ile PET uzun etkili somatostatin analogları kullanılmadan hemen önce yapılmalıdır, bununla beraber kısa etkili somatostatin analogları görüntümeden 24 saat öncesine kadar kullanılabilir (54,55). Buna karşılık bazı çalışmalarda lanreotid ve oktreetid gibi uzun etkili somatostatin analoglarının Ga-68-DOTATATE'ın dokulara alımını etkilemediği dolayısı ile görüntüleme sonuçlarını değiştirmedeği belirtilmektedir (56-58).

Kortikosteroidlerin somatostatin alt tip 2 reseptörlerinin ekspresyonunu azaltabileceği ve bu sebeple Ga-68 DOTATATE ile görüntüleme öncesinde özellikle yüksek doz kortikosteroidlerin tekrar eden kullanımlarının yanlış negatif görüntüleme sonuçlarına sebebiyet verebileceği belirtilmektedir (55).

Bazı amino asit solüsyonları (Primene®) ile Lu-177 DOTATATE infüzyonunun Lu-177 DOTATATE'in farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisi olduğu

gösterilmiştir. Eliminasyonunu artırarak toplam maruziyetinin azalması ile ilişkilidir ve bu da tedavi uyarlaması için önemli klinik çıkarımlara neden olabilir (59).

### Prostat Kanseri Tedavisinde Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA) Radyoligandları

Prostat kanseri hücrelerinde yüksek miktarda eksprese edilen glikoprotein olan prostat spesifik membran antijeni (PSMA) prostat kanserinin teşhisi için optimum bir görüntüleme hedefidir (60). Başlangıç kesin tedavisi adayı olan metastaz şüpheli prostat kanserli hastalar ile hastalık nüks şüphesi bulunan hastalar için iki PSMA PET ajanı F-18-(2-(3-(1-karboksi-5-[(6-F-18-floropiridin-3-karbonil)-amino]-pentil)-üreido)-pentandioik asit) (F-18-DCFpYL) ve Ga-68 PSMA-11 FDA tarafından onaylanmıştır. PSMA PET, birincil hastalık evrelemesi, radikal prostatektomi veya radyoterapiden sonra sürekli yüksek serum prostat spesifik antijen düzeyleri olan hastalarda hastalık nüksünün veya kalıcılığının saptanmasında ve lokalizasyonunda, hastalık ilerlemesini belgelemek ve Lu-177 PSMA-617 uygulaması için hasta seçiminde kullanılmak üzere klinik pratik kılavuzlarda yer almaktadır (48,61,62). Mart 2022'de FDA, Ga-68 PSMA-11 PET görüntüleme ile belirlendiği üzere PSMA pozitif metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalar için Lu-177 PSMA-617'yi onaylamıştır (48).

### Olası İlaç Etkileşmeleri

Androjen yoksunluğu tedavisinde kullanılan ilaçların (ARI) (abirateron, apalutamit, bikalutamid, setroreliks, enzalutamid, flutamid, ganireliks, goserelin, leuprolide, nafarelin, nilutamide, triptorelin), prostat kanserinde Ga-68 PSMA-1 hücre içine alımında değişikliklere (yaklaşık 7 kat daha fazla alım) neden olabileceği gösterilmiştir. Bu ilaçların galyum performansı üzerindeki etkisinin mekanizması henüz net olmasa da testosteron aracılığı ile PSMA proteininin sentezinin regülasyonuna bağlı olması muhtemeldir. Kastrasyona dirençli bir durumda, ARI'lar tarafından maksimum düzenleme için optimum zaman çerçevesi 9-14 gün arasında değişebilir (63,64). Aktif D vitamini tarafından PSMA'nın ekspresyonunun azaldığı gözlemlenmiştir, ancak mekanizmanın ne olduğu ve D vitamini ile aşağı regülasyonun AR proteininin yukarı regülasyonu ile korele olup olmadığı hala net değildir (63).

## Sonuç

Bireyler arasında görülen genetik farklılıkların, aynı bireyde görülen ama farklı hücre gruplarından köken alan kanser heterojenitesinin, kanserlerin farklı alt tiplerinin ve daha pek çok bireysel ve moleküler farklılığın tedavi başarısını kayda değer şekilde etkilediği gösterilmiştir. Teşhis ve tedaviyi eş zamanlı sağlayan, kişiselleştirilmiş terapiyi odağına alan teranostik bilimi ve klinikteki uygulamaları ile özellikle onkoloji alanında tedavi başarısında dikkat çekici bir artış olmuştur. Tedavi süresince organ toksisitesinin kontrolü, prognoz tahmini ve palyatif bakımın iyileştirilmesi gibi kazanılan önemli avantajlar tedavi sürecinin daha iyi yönetilmesini sağlamış ve hasta refahını artırmıştır. Sayısız avantajının yanı sıra teranostik radyofarmasötikler ile ilgili problemlerden biri tedavi sürecine ve görüntüleme sonuçlarının doğruluğuna etki edebilecek olan biyodağılımlarında kullanılan diğer ilaçlara bağlı değişimlerdir. Teranostik radyofarmasötiklerin klinik kullanımı sırasında biyodağılımda ilaca bağlı değişikliklerin yönetilmesinde potansiyel etkileşimleri, mekanizmalarını, olası sonuçlarını ve bu etkileşimlerin nasıl elimine edilebileceğini bilmek klinisyenlere doğru hasta ve tedavi seçiminde, görüntüleme sonuçlarının yorumlanması ve tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde avantaj sağlayacak, böylelikle doğru teşhis ve tedavi ile hasta güvenliği ve refahı artacaktır.

## Kaynaklar

- Hricak H. Oncologic imaging: a guiding hand of personalized cancer care. *Radiology* 2011;259:633-640.
- Jadvar H, Chen X, Cai W, Mahmood U. Radiotheranostics in Cancer Diagnosis and Management. *Radiology* 2018;286:388-400.
- Funkhouser J. Reinventing pharma: the theranostic revolution. *Current Drug Discovery* 2002;(AUG.):17-19.
- Gomes Marin JF, Nunes RF, Coutinho AM, et al. Theranostics in Nuclear Medicine: Emerging and Re-emerging Integrated Imaging and Therapies in the Era of Precision Oncology. *Radiographics* 2020;40:1715-1740.
- Shende P, Gandhi S. Current strategies of radiopharmaceuticals in theranostic applications. *J Drug Deliv Sci Technol* 2021;64:102504.
- Hevesy G. The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants. *Biochem J* 1923;17:439-445.
- Czernin J, Sonni I, Razmaria A, Calais J. The Future of Nuclear Medicine as an Independent Specialty. *J Nucl Med* 2019;60(Suppl 2):3S-12S.
- Vallabhajosula S, Killeen RP, Osborne JR. Altered biodistribution of radiopharmaceuticals: role of radiochemical/pharmaceutical purity, physiological, and pharmacologic factors. *Semin Nucl Med* 2010;40:220-241.
- Lentle BC, Scott JR, Noujaim AA, Jackson FI. Iatrogenic alterations in radionuclide biodistributions. *Semin Nucl Med* 1979;9:131-143.
- Hladik WB 3rd, Nigg KK, Rhodes BA. Drug-induced changes in the biologic distribution of radiopharmaceuticals. *Semin Nucl Med* 1982;12:184-218.
- Hesslewood S, Leung E. Drug interactions with radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 1994;21:348-356.
- Sampson CB. Adverse reactions and drug interactions with radiopharmaceuticals. *Drug Saf* 1993;8:280-294.
- Sampson CB, Cox PH. Effect of patient medication and other factors on the biodistribution of radiopharmaceuticals, in Sampson CB (ed). *Textbook of Radiopharmacy, Theory and Practice*. 2nd Edition. Amsterdam, Gordon: Breach Science Publishers; 1994. pp 215-227.
- Tannenbaum C, Sheehan NL. Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7:533-544.
- Lentle, B., Attariwila, R., Lyster, D. Drug-Induced Changes in Radiopharmaceutical Biodistributions. *Correspondence Continuing Education Courses for Nuclear Pharmacists and Nuclear Medicine Professionals*; 2004.
- Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med* 2012;42:164-170.
- Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *J Am Med Assoc* 1946;132:838-847.
- Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with <sup>131</sup>I. *J Nucl Med* 2012;53:1633-1651.
- Intenzo CM, Dam HQ, Manzone TA, Kim SM. Imaging of the thyroid in benign and malignant disease. *Semin Nucl Med* 2012;42:49-61.
- Yordanova A, Eppard E, Kürpig S, et al. Theranostics in nuclear medicine practice. *Onco Targets Ther* 2017;10:4821-4828.
- Drude N, Tienken L, Mottaghy FM. Theranostic and nanotheranostic probes in nuclear medicine. *Methods* 2017;130:14-22.
- Sisson JC, Yanik GA. Theranostics: evolution of the radiopharmaceutical meta-iodobenzylguanidine in endocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2012;42:171-184.
- Parisi MT, Eslamy H, Park JR, Shulkin BL, Yanik GA. <sup>131</sup>I-Metaiodobenzylguanidine Theranostics in Neuroblastoma: Historical Perspectives; Practical Applications. *Semin Nucl Med* 2016;46:184-202.
- Sternthal E, Lipworth L, Stanley B, Abreau C, Fang SL, Braverman LE. Suppression of thyroid radioiodine uptake by various doses of stable iodide. *N Engl J Med* 1980;303:1083-1088.



25. Santos-Oliveira R. Radiopharmaceutical drug interactions. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2008;10:477-487.
26. Park JT 2nd, Hennessey JV. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine rhTSH scanning in patients taking levothyroxine. *Thyroid* 2004;14:57-63.
27. Tuttle MR. Differentiated thyroid cancer: Radioiodine treatment. Ross DS, editor., *EDec J*, deputy editor. Sep 09, 2022.
28. Pala Kara Z. Radyofarmasötiklerde İlaç Etkileşimleri. İçinde: *Uygulamalı Temel Radyofarmasi*. Editörler Ünak P, Durmuş Altun G, Teksöz S, Biber Müftüler Z. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. sayfa. 89-99.
29. Li JH, He ZH, Bansal V, Hennessey JV. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: a review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:3-12.
30. Jacobson AF, Travin MI. Impact of medications on mIBG uptake, with specific attention to the heart: Comprehensive review of the literature. *J Nucl Cardiol* 2015;22:980-993.
31. Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, Mather SJ, Trainer PJ, Britton KE. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992;13:513-521.
32. Kratochwil C, Haberkorn U, Giesel FL. Radionuclide Therapy of Metastatic Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2019;49:313-325.
33. Murphy KJ, Line BR, Malfetano J. Etidronate therapy decreases the sensitivity of bone scanning with methylene diphosphonate labelled with technetium-99m. *Can Assoc Radiol J* 1997;48:199-202.
34. Hommeyer SH, Varney DM, Eary JF. Skeletal nonvisualization in a bone scan secondary to intravenous etidronate therapy. *J Nucl Med* 1992;33:748-750.
35. DeMeo JH, Balseiro J, Cole TJ. Etidronate sodium therapy--a cause of poor skeletal radiopharmaceutical uptake. *Semin Nucl Med* 1991;21:332-334.
36. Sandler ED, Parisi MT, Hattner RS. Duration of etidronate effect demonstrated by serial bone scintigraphy. *J Nucl Med* 1991;32:1782-1784.
37. Krasnow AZ, Collier BD, Isitman AT, Hellman RS, Ewey D. False-negative bone imaging due to etidronate disodium therapy. *Clin Nucl Med* 1988;13:264-267.
38. Ziewacz JT, Slavin JD Jr, Spencer RP. Unusual scintigraphic findings in a case of treated monostotic Paget's disease. *Clin Nucl Med* 1988;13:93-95.
39. Draximage MDP (technetium Tc 99m medronate) [product monograph]. Kirkland, Quebec, Canada: Jubilant DraxImage Inc; May 2022.
40. Carrasquillo JA, Whatley M, Dyer V, Figg WD, Dahut W. Alendronate does not interfere with 99mTc-methylene diphosphonate bone scanning. *J Nucl Med* 2001;42:1359-1363.
41. Koizumi M, Ogata E. Bisphosphonate effect on bone scintigraphy. *J Nucl Med* 1996;37:401.
42. Macro M, Bouvard G, Le Gangneux E, Colin T, Loyau G. Intravenous aminohydroxypropylidene bisphosphonate does not modify 99mTc-hydroxymethylene bisphosphonate bone scintigraphy. A prospective study. *Rev Rhum Engl Ed* 1995;62:99-104.
43. Pecherstorfer M, Schilling T, Janisch S, et al. Effect of clodronate treatment on bone scintigraphy in metastatic breast cancer. *J Nucl Med* 1993;34:1039-1044.
44. Mazzole AC, Barker MM, Belliveau RE. Accumulation of tc-99m-diphosphonate at sites of intramuscular iron therapy. *J Nucl Med Tech* 1976;4:133-135.
45. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J Endocrinol Invest* 2005;28(11 Suppl International):132-136.
46. Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med* 2002;32:123-132.
47. Smit Duijzentkunst DA, Kwekkeboom DJ, Bodei L. Somatostatin Receptor 2-Targeting Compounds. *J Nucl Med* 2017;58(Suppl 2):54S-60S.
48. Bodei L, Herrmann K, Schöder H, Scott AM, Lewis JS. Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19:534-550.
49. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
50. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With 177Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2578-2584.
51. Estorch M, Carrió I, Berná L, et al. Indium-111-antimyosin scintigraphy after doxorubicin therapy in patients with advanced breast cancer. *J Nucl Med* 1990;31:1965-1969.
52. Carrió I, Lopez-Pousa J, Duncker D. Comparison of cardiotoxicity bu in-111 antymyosin studies:bolus administration versus continuous infusion of doxorubicin. *Eur J Nucl Med* 1993;20:833-834.
53. Dörr U, Räth U, Sautter-Bihl ML, et al. Improved visualization of carcinoid liver metastases by indium-111 pentetreotide scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue. *Eur J Nucl Med* 1993;20:431-433.
54. Ga 68 dotatoc [prescribing information]. Iowa City, IA: UIHC - PET Imaging Center; August 2019.
55. Netspot (gallium Ga 68 dotatate) [prescribing information]. New York, NY: Advanced Accelerator Applications USA Inc; June 2016.
56. Aalbersberg EA, de Wit-van der Veen BJ, Versleijen MWJ, et al. Influence of lanreotide on uptake of 68Ga-DOTATATE in patients

- with neuroendocrine tumours: a prospective intra-patient evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:696-703.
57. Ayati N, Lee ST, Zakavi R, et al. Long-Acting Somatostatin Analog Therapy Differentially Alters <sup>68</sup>Ga-DOTATATE Uptake in Normal Tissues Compared with Primary Tumors and Metastatic Lesions. *J Nucl Med* 2018;59:223-227.
  58. Haug AR, Rominger A, Mustafa M, et al. Treatment with octreotide does not reduce tumor uptake of (<sup>68</sup>Ga-DOTATATE as measured by PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2011;52:1679-1683.
  59. Lambert M, Dierickx L, Brillouet S, Courbon F, Chatelut E. Comparison of Two Types of Amino Acid Solutions on <sup>177</sup>Lu-Dotatate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Radiopharm* 2022;15:164-172.
  60. Barbosa FG, Queiroz MA, Nunes RF, et al. Revisiting Prostate Cancer Recurrence with PSMA PET: Atlas of Typical and Atypical Patterns of Spread. *Radiographics* 2019;39:186-212.
  61. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU Guidelines: Prostate Cancer, <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (2001).
  62. NCCN. Recently Updated Guidelines, <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines> (2022).
  63. van der Gaag S, Bartelink IH, Vis AN, Burchell GL, Oprea-Lager DE, Hendrikse H. Pharmacological Optimization of PSMA-Based Radioligand Therapy. *Biomedicines* 2022;10:3020.
  64. Locametz (gallium Ga 68 PSMA-11) [prescribing information]. Millburn, NJ: Advanced Accelerator Applications USA Inc; March 2022.



# Radyoizotop Jeneratörlerinin Karakteristikleri ve Mo-99/Tc-99m Jeneratörü

## Characteristics of Radioisotope Generators and Mo-99/Tc-99m Generator

Çiğdem İçchedef

Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Teknesyum-99m (Tc-99m), Nükleer Tıpta görüntüleme amacıyla yaygın olarak kullanılan bir radyoizotoptur. Tc-99m'nin yıllık kullanımı, 140 elektron volt saf gama enerjisi ve 6 saatlik kısa yarı ömrü nedeniyle tüm Nükleer Tıp uygulamalarının yaklaşık %85'ini kapsamaktadır ve genellikle hastanelere [Molibden (Mo-99)/Tc-99m] radyonüklid jeneratör sistemi aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu derlemede, Mo-99/Tc-99m jeneratörünün çalışma prensibi, jeneratörün kalite kontrolü ve ideal bir jeneratör sisteminin sahip olması gereken özellikler anlatılmıştır. Ayrıca, son zamanlar reaktörde üretilen Mo-99'un küresel tedarik zincirinin kesintiye uğraması nedeniyle Tc-99m temini için araştırılan alternatif üretim yollarından bahsedilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Tc-99m, Mo-99, radyonüklid jeneratörü, jeneratör kalite kontrolü

### Abstract

Technetium-99m (Tc-99m) is a widely used radioisotope for imaging in nuclear medicine. Annual use of Tc-99m is approximately 85% of all nuclear medicine applications due to its 140 electronvolt pure gamma energy and short half-life of 6 hours. Tc-99m is usually provided to hospitals through a [Molybdenum (Mo-99)/Tc-99m] radionuclide generator system. In this review, the working principle of the Mo-99/Tc-99m generator, the quality control of the generator and the features that an ideal generator system should have are explained. Also, recently, alternative production routes were mentioned for Tc-99m being explored due to interruption of the global supply chain of Mo-99 produced in the reactor.

**Keywords:** Tc-99m, Mo-99, radionuclide generator, generator quality control

### Giriş

Bir radyonüklid jeneratörü, radyonüklid bozunma ürününün ana radyonüklitten ayrılmasını sağlayan bir sistemdir. Radyonüklid jeneratörleri, kısa ömürlü radyonüklidleri üretim alanından binlerce kilometre uzakta kullanıma sunarak, klinik veya araştırma çalışmaları için kısa ömürlü radyonüklid temininde süreklilik sağlamaktadır.

Bu türdeki ilk sistem 1926'da Gioacchino Failla tarafından geliştirilmiştir. İlk radyonüklid jeneratöründe ana radyonüklid olan Radyum-226 elüsyonu ile

ürün radyonüklid Radon-222 elde edilmiştir. Radon jeneratöründen 25 yıl sonra Tellür-132/iyot-132 jeneratörü üretilmiş ve ardından 100'den fazla jeneratör sistemi geliştirilmiştir. Nükleer Tıpta kullanılan radyonüklid jeneratörlerinden birkaçı da (Tablo 1) listelenmiştir (1,2).

Bu radyonüklid jeneratörleri arasından 1960'ların sonlarından günümüze kadar klinik tıpta en yaygın olarak kullanılan jeneratör [Molibden-99 (Mo-99)/Teknesyum-99m (Tc-99m)] jeneratörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinik Nükleer Tıp tarihindeki en önemli dönüm noktalarından biri olan bu jeneratör ilk olarak

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Çiğdem İçchedef, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**E-posta:** cigdem.ichedef@ege.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1586-9521

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

**Tablo 1. Nükleer Tıpta kullanılan radyonüklid jeneratörleri ve özellikleri**

Ana radyonüklid	Yarı ömür	Ürün radyonüklid	Yarı ömür
Rb-81	4,7 saat	Kr-81m	13,0 saniye
Mo-99	2,8 gün	Tc-99m	6,0 saat
Zn-62	9,1 saat	Cu-62	9,8 dakika
Ge-68	275,0 gün	Ga-68	68,0 dakika
Sr-82	25,0 gün	Rb-82	75,0 saniye
Sn-113	115 gün	In-113m	1,7 saat
Xe-122	20,1 saat	I-122	3,5 dakika

Rb-81: Rubidyum-81, Mo-99: Molibden-99, Zn-62: Çinko-62, Ge-68: Germanyum-68, Sr-82: Stronsiyum-82, Sn-113: Kalay-113, Xe-122: Ksenon-122, Kr-81m: Kripton-81m, Tc-99m: Teknesyum-99m, Cu-62: Bakır-62, Ga-68: Galyum-68, Rb-82: Rubidyum-82, In-113m: İndiyum-113m, I-122: İyot-122

Brookhaven Ulusal Laboratuvar'ında üretilmiştir. Teknesyum'un (Tc) keşfi, Berkeley siklotronunda bombardımana tutulan ve 1937'de İtalya'ya gönderilen bir Mo-99 örneğinin analizi yoluyla olmuştur. Tc-99m ilk yapay radyonüklid olduğu için Yunanca'da yapay anlamına gelen Tc olarak adlandırılmıştır. Brookhaven Ulusal Laboratuvar'ında görevli olan Powell Richards tarafından Tc-99m'nin görüntüleme için ideal fiziksel bozunma özelliklerine sahip olduğunu anlaşılmıştır (2).

Uluslararası atom enerjisi tarafından Tc-99m dünya çapında neredeyse saniyede bir kullanılan hayati derecede öneme sahip bir teşhis radyonüklidi olarak rapor edilmiştir (3,4). Tc-99m, *in vivo* Nükleer Tıp uygulamalarının %80-85'inde yer alarak tek fotonlu emisyon tomografisi'nde (SPECT) teşhis amaçlı olarak en yaygın kullanılan radyonüklittir. Günümüzde bir yılda, dünya çapında yalnızca Tc-99m kullanılarak 30-40 milyon SPECT görüntüleme çalışması gerçekleştirilmektedir ve bu kullanımın her yıl %3-8 oranında artacağı tahmin edilmektedir (4,5).

Tc-99m, nispeten kısa bir yarı ömürle ( $T_{1/2} = 6,01$  saat) bozunur ve 140,51 elektronvolt gibi düşük enerjide yalnızca bir gama ( $\gamma$ ) fotonu yayar. Bu enerji, dokulara nüfuz etmek için idealdir ve vücut dışından SPECT kameralarla verimli bir şekilde tespit edilebilir. Böylece hastaya minimum radyasyon maruziyet dozu ile hedef organların yüksek kaliteli görüntüsü elde edilmiş olur. Ek olarak, Tc-99m'nin benzersiz koordinasyon kimyası vardır, bu da geniş bir yelpazede farklı farmasötik moleküllerle konjugasyona izin verir (4).

Bugün Nükleer Tıpta kullanılan Tc-99m'nin neredeyse tamamı, Mo-99'un radyoaktif bozunmasıyla üretilmektedir. Mo-99, beta parçacığı yayarak 66 saatlik

bir yarılanma ömrüyle yaklaşık yüzde 88'i, Tc-99m'e bozunur (6). Tc-99m hastanelerde Mo-99/Tc-99m jeneratöründen sağlanmaktadır.

### Mo-99/Tc-99m Jeneratörü

Radyonüklid jeneratörü, kısa ömürlü radyonüklidin (ürün) uzun ömürlü radyonüklitten (ana) yüksek saflıkta ve verimle basit ve güvenli bir şekilde tekrar tekrar ayrılabilirdiği etkili bir radyokimyasal ayırma sistemi olarak tanımlanmaktadır (1).

Mo-99/Tc-99m jeneratör teknolojisi, kimyasal ve fiziksel özellikleri birbirinden farklı olan Mo-99 ve Tc-99m'nin iki farklı elementin radyoizotopları olduğu gerçeğine dayanmaktadır. Böylece yüksek özgül aktivite ve radyofarmasötik preparatlar için kabul edilebilir yüksek radyonüklidlik saflığa sahip Tc-99m radyonüklidi elde edilebilir (7).

Genel olarak jeneratör kavramı, daha uzun yarı ömre sahip ana radyonüklidin daha kısa ömürlü ürün radyonüklid vermek üzere bozunduğu ana/ürün ilişkisine dayanmaktadır. Böylece bir çeşit radyoaktif denge kurulur. Bu durum, ana ve ürün radyonüklidin iki fiziksel yarı ömrü arasındaki orana bağlı olarak daimi veya geçici denge olarak adlandırılır. Daimi denge, ana radyonüklidin yarı ömrü, ürün radyonüklidin yarı ömründen 100 kat daha uzun olduğunda ortaya çıkar. Geçici denge ise, Mo-99/Tc-99m jeneratör sisteminde olduğu gibi, ana radyonüklidin yarı ömrü ürün radyonüklidin yarı ömründen on kat daha uzun olduğunda gerçekleşir (1,4).

Geçici dengede aşağıdaki eşitlik kullanılmaktadır.

$$\frac{A_1}{A_2} = \frac{(\lambda_2 - \lambda_1)}{\lambda_2} = 1 - \frac{\lambda_1}{\lambda_2}$$

$A_1$  ve  $A_2$ , sırasıyla ana ve ürün radyonüklidlerin aktivitelerine karşılık gelir;

$\lambda_1$  ve  $\lambda_2$ , sırasıyla ana ve ürün radyonüklidler için bozunma sabitlerini ifade eder.

Ürün radyonüklid, ana radyonüklitten farklı bir kimyasal elementtir ve bu nedenle ana radyonüklitten farklı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahiptir. Ana radyonüklid ve ürün radyonüklid arasındaki bu farklı özellikler sayesinde, ürün radyonüklid genellikle kimyasal veya fiziksel yollarla ana radyonüklitten ayrılabilir. Ürün radyonüklidin jeneratörden kimyasal veya fiziksel yollarla ayrılması işlemi jeneratörün elüsyonu olarak adlandırılır (bir radyonüklid jeneratörüne genellikle "inek" ve elüsyon işlemine de "ineğin sağılması" denir). Ürün radyonüklid jeneratörden elue edildikten sonra zaman içerisinde ürün aktivitesinde artış gözlenir. Belirli

bir yarı ömür süresi geçtikten sonra ana radyonüklid ile ürün radyonüklid tekrar dengeye ulaşır ve jeneratör elüsyon için hazır hale gelir. Bu olay jeneratördeki ana radyonüklid yeterli miktarda olduğu sürece devam edebilir. Jeneratörün günlük elüsyonu (23-24 saat) ile yüksek özgülük aktivitede Tc perteknetat elde edilebilir. Bir radyonüklid jeneratörünün raf ömrü esas olarak ana radyonüklidin yarılanma ömrüne ve jeneratörün bileşenlerinin radyasyon direncine bağlıdır (8).

### Mo-99/Tc-99m Jeneratörünün Çalışma Prensipleri

Mo-99/Tc-99m jeneratöründe ürün radyonüklid olan Tc-99m ana radyonüklid olan Mo-99'dan kromatografik yöntem ile ayrılır. Bu amaçla jeneratör sistemi alüminyum oksit ( $Al_2O_3$ ) dolgu malzemesi ile kaplı plastik veya cam kromatografik kolonun kurşun bir zırh içerisine yerleştirilmesi ile oluşturulmuştur. Mo-99 izotopu, molibdat ( $MoO_4$ )<sup>2-</sup> kimyasal formunda  $Al_2O_3$  dolgu maddesine adsorbe edilir. Burada Mo-99, Tc-99m'ye bozunarak tek yüklü perteknetat'ı ( $^{99m}TcO_4^-$ ) oluşturur. Perteknetat'ın  $Al_2O_3$  kolona olan ilgisi molibdattan daha düşük olduğundan jeneratör %0,9 NaCl solüsyonu (serum fizyolojik) ile elue edildiğinde Tc-99m kolondan ayrılarak sodyum perteknetat ( $Na^{99m}TcO_4$ ) olarak fizyolojik çözelti içerisinde elde edilir. Jeneratörden elde edilen  $Na^{99m}TcO_4$  çözeltisi, hiçbir farmasötik ile birleştirilmeden bazı uygulamalarda radyofarmasötik olarak doğrudan kullanılabilir veya organa özgü bir farmasötikle işaretlenerek farklı organların görüntülenmesi amacıyla da kullanılabilir. Bu şekilde elde edilen Tc-99m tıbbi uygulamalarda kullanıldığı için jeneratörden elde edilen çözeltinin bazı saflık kriterlerini karşılaması gerekmektedir (9,10).

### Mo-99/Tc-99m Jeneratörünün Kalite Kontrolü

Jeneratörün elüsyonu sonunda elde edilen eluatta jeneratör tesisatı (boru, cam kolon, septa ve iğneler) gibi jeneratörün radyoaktif olmayan bileşenlerinden veya elüsyonlar için kullanılan ticari izotonik serum fizyolojik çözeltilerden kaynaklanan safsızlıklar olmamalıdır. Bu bileşenlerin üretici tarafından kontrol edilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, jeneratör kolonundan, Mo-99'da bulunan ve elüsyon sırasında alümina kolondan salınabilen safsızlıklar olabilir. Bu safsızlıkların varlığı ve konsantrasyonu için kalite kontrol testleri uygulanabilir.

#### a) Alüminyum İyonları

Alüminyum III (Al III) iyonik formundaki alüminyum (Al) iyonları elüsyon sırasında alümina kolondan

elue edilebilir, ancak pratikte bu çok nadir olan bir durumdur. Elüattaki aşırı Al, alümina kolonunun parçalandığının bir göstergesidir. Al iyonları, hazırlanan bazı radyofarmasötikleri olumsuz etkileyerek aktivitenin istenmeyen organlarda tutulumuna neden olabilir (örneğin; kemik görüntüleme için hazırlanan radyofarmasötiklerin akciğerde tutulması). Her elüat, Al kaçağı açısından kontrol edilmelidir. Al kimyasal bir safsızlıktır.

Tüm Al iyonlarını tamamen ortadan kaldırmak imkansızdır. Al III [örneğin Amerika Birleşik Devletleri Farmakope Konvansiyonu (*U.S. Pharmacopeial Convention - USP*)] için önerilen limitler, kolon fisyon ürünü olan molib'den (Mo) hazırlandığında 10 µg/mL ve termal nötron aktivasyonu ile elde edilen Mo-99 kullanıldığında ise 20 µg/mL'dir.

Al III iyonu kolorimetrik olarak kolaylıkla ölçülebilir. Bu testte, test şeridinin bir ucuna elüattan bir damla, diğer ucuna ise 10 µg/mL konsantrasyonda standart bir Al III çözeltisi damlatılır. Elüatın testi geçmesi için elüat noktasının renginin standart noktadan daha az yoğun olması gerekir. Elüat noktası standarttan daha yoğun renkliyse, elüat izin verilen sınırların üzerinde Al konsantrasyonu içermektedir bu nedenle elüat atılmalıdır (11,12).

#### b) Molibden-99 Aktivitesi

Tc-99m jeneratöründeki ana radyonüklid olan Mo-99, alümina kolona kimyasal olarak bağlanmaktadır. Bu bağlanma, Mo-99'un izotonik serum fizyolojik çözeltisi tarafından kolondan kolayca elue edilmesini önleyecek kadar güçlüdür. Bununla birlikte, jeneratörden elue edilen eluatta her zaman bir miktar Mo-99 safsızlığı bulunmaktadır ve bu radyonüklidlik safsızlık olarak adlandırılır. Elue edilmiş üründe veya insan uygulaması için hazırlanan radyofarmasötiklerde izin verilen Mo-99 seviyeleri ile ilgili çeşitli düzenlemeler vardır. İzin verilen sınırların üzerinde Mo-99 safsızlığı bulunması hastalarda gereksiz radyasyon dozuna neden olabileceği için önemlidir. Genel olarak kabul edilen sınır (Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi), uygulama sırasında 0,15 Curie (µCi) Mo-99/mCi Tc-99m'den fazla radyonüklidlik safsızlık içermemesidir. Elüatın son kullanma süresi, elüsyon zamanından itibaren 12 saati geçmemelidir.

Mo-99 kaçak testi: Eluat içerisindeki Mo-99 aktivitesi 6 mm kalınlığındaki özel bir kurşun domuz ile doğrudan ölçülerek yapılır. Daha sonra elüatın Tc-99m aktivitesi doz kalibratöründe ölçülür. Mo-99'un aktivitesi (µCi) Tc-99m'in (mCi) aktivitesine bölünür. Eğer bu oran

enjeksiyon zamanında  $<0,15 \mu\text{Ci Mo-99/mCi Tc-99m}$  ise jeneratör eluatı Mo-99 kaçağı testini geçer (11,12).

### c) Radyokimyasal Safsızlık

Jeneratörden elue edilen çözelti içerisinde Tc-99m'in kimyasal olarak +7 oksidasyon basamağında bulunan perteknetat iyonu ( $^{99m}\text{TcO}_4$ ) olarak bulunması gerekir. Çoğu kit formülasyonunda bu iyon, insan uygulamasında kullanılmak üzere radyofarmasötik dozu oluşturmak için uygun liganda bağlanmadan önce +5, +4, +1 gibi daha düşük bir oksidasyon durumuna indirgenir. Elüatta perteknetat formunda olmayan herhangi bir Tc-99m iyonu radyokimyasal safsızlık olarak kabul edilir.

Genelde jeneratörlerden elue edilen çözeltilerde görülebilen en yaygın safsızlık, hidrolize indirgenmiş Tc'dir. İndirgenmiş Tc, insana enjekte edildiğinde karaciğer ve dalakta yerleşerek çözünmeyen bir "kolloid" oluşturur. Bu da görüntüleme çalışmalarında yanığa sebep olabilir. Radyokimyasal safsızlıklar, kağıt kromatografisi ile kolayca belirlenebilir. USP, perteknetat için kabul edilebilir minimum saflığı %95 olarak önermektedir (11,12).

### d) Serum Fizyolojik Konsantrasyonu, pH ve Biyolojik Safılık

Jeneratörden elue edilen perteknetat, çeşitli kalite kontrol testlerinden geçtikten sonra doğrudan hastalara enjekte edilebilir. Bu testler arasında yukarıda belirtilenlerin yanı sıra potansiyel hidrojen (pH) ve serum fizyolojik konsantrasyonu gibi bazı kontrollerde bulunmaktadır. pH, bir ölçüm cihazı veya pH kağıdı ile kolayca belirlenir ve insan uygulaması için kabul edilebilir aralık olan pH 4 ile 7 arasında olmalıdır. Serum fizyolojik çözeltisi izotonik olmalıdır. Enjekte edilebilir tüm farmasötikler ve dolayısıyla radyofarmasötikler, sterilite testi ile organizmaların yokluğu ve pirojen testi ile bakteri artıklarının (lipopolisakkaritler) yokluğu açısından kontrol edilmelidir (11,12).

### Klinik Mo-99/Tc-99m Jeneratörünün Özellikleri

Etkili bir Mo-99/Tc-99m jeneratör sistemi aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır (1,4,8):

- Zorlu kimyasal reaksiyonlar gerektirmeyen, hastanelerde ve Nükleer Tıp merkezlerinde uygulanabilir, basit, güvenli ve kullanıcı dostu operasyonel protokoller kullanılmasına uygun olmalıdır.
- Tc-99m'nin 6 saatlik yarı ömrü nedeniyle bozunmadan dolayı oluşacak radyoaktivite kaybını en aza indirmek amacıyla hızlı radyokimyasal ayırma

sağlanmalı.

- Jeneratörün çalışma ömrü boyunca tekrarlanabilir bir ayırma verimliliği ile mümkün olan en yüksek elüsyon verimi elde edilmeli.
- İhmal edilebilir miktarda radyoaktif atıkla sürdürülebilir elüsyonlar yapabilmeli.
- Herhangi bir saflaştırma işlemine ihtiyaç duymadan yüksek özgül aktiviteye sahip taşıyıcısız Tc-99m radyoaktif çözeltisi elde edilmeli.
- Herhangi bir elüsyon döngüsünde kimyasal işleme gerek kalmadan steril, izotonik ve pirojen içermeyen Tc-99m radyoaktif çözeltisi elde edilmeli.
- Tc-99m radyoaktif çözeltisi yüksek kimyasal, radyokimyasal ve radyonüklid saflıkta elde edilebilmeli.
- Radyasyona maruz kalma dozunu azaltmak için elüsyon işlemi sırasında mümkün olan en az sayıda personelin çalışması sağlanmalı.
- Tc-99m radyoaktivitesine olası herhangi bir kontaminasyonu önlemek için yüksek radyasyon kararlılığına sahip kimyasal solüsyonların ve malzemelerin kullanımı sağlanmalıdır (4).

## Mo-99 Üretim Yöntemleri

### Fisyon

Fisyon yoluyla radyoizotop üretimi, reaktör yakıtının doğrudan ışınlanması yerine özel uranyum (U) hedeflerinin ışınlanmasıyla gerçekleştirilir. Tıbbi kullanım için üretilen Mo-99'nun çoğu, U-Al alaşımı gibi yüksek oranda zenginleştirilmiş uranyum (HEU) kaynaklı hedefin bölünmesi ile oluşur. Bu amaçla Uranyum-235'in (U-235) nötronlar (n) ile ışınlanması sonucu fisyon meydana gelir ve fisyonun yaklaşık yüzde 6,1'i Mo-99 üretimiyle sonuçlanır. U fisyonu, Mo-99'u üretmek için "altın standart" olarak kabul edilir, çünkü üretim süreci, özellikle HEU kullanıldığında oldukça yüksek verimle gerçekleşir. Ayrıca elde edilen Mo-99'un yüksek bir özgül aktiviteye [(gram başına  $>1.000 \text{ Curies (Ci/g)}$ )] sahip olması, geleneksel Tc jeneratörlerinde kullanıma uygun hale getirmektedir.

Düşük düzeyde zenginleştirilmiş uranyum içeren hedeften Mo-99 üretimi de mümkündür. Ancak, bu yöntemde Mo-99 verimi HEU'dan üretilenin yaklaşık %20'si kadardır (6,13).

### Nötron Aktivasyonu

Mo'nun nötron aktivasyonu, Mo-99 üretimi için alternatif bir yoldur. Mo'nun bilinen 35 izotopundan yedisi doğal olarak bulunur. Doğal olarak oluşan bu

izotoplardan beşi, 94'ten 98'e kadar atomik kütlelerle kararlıdır. Molibden-98 (Mo-98) (doğal molibden), dünyadaki tüm Mo'nun yaklaşık %24'ünü oluşturan en yaygın izotopdur.

Bu süreçte, Mo-99, Mo'nun (Mo-98) bir termal nötron ile [Mo-98 (n,γ)Mo-99] ışınlanmasıyla üretilir. Bir nükleer reaktörde uranyumun bölünmesiyle üretilen termal (~0,025 eV) veya epitermal (0,025-1,0 eV) nötronlar, reaktöre yerleştirilmiş kararlı Mo-98 hedef malzemesini bombardıman ederek Mo-99 radyonüklidini üretmek için kullanılabilir. Bu süreçte, Mo-98 bir nötron (n) yakalar ve bir γ ışını yayarak Mo-99'a dönüşür. Nötron yakalama, Mo-99'u üretmek için fisyonun daha az verimli bir süreçtir çünkü Mo-98 o için nötron yakalama kesiti, U-235'in fisyon kesitinden üç kat daha küçüktür. Ayrıca, nötron yakalama tarafından üretilen Mo-99 daha düşük bir spesifik aktiviteye (tipik olarak 0,1-1 Ci/g) sahiptir ve geleneksel Tc jeneratörlerinde kullanım için bu spesifik aktivite çok düşük kalmaktadır (6,13).

#### Hızlandırıcı

Parçacık hızlandırıcılar genellikle maddenin ve enerjinin doğasını incelemek için kullanılmaktadır. Ayrıca Tc-99m gibi sağlık alanında kullanılan radyoizotopların üretilmesi için önemli bir teknik olarak kabul edilmektedir (13).

Mo-99 ve Tc-99m, hızlandırıcılardan nötronlar, protonlar veya fotonlar ile U veya Mo'nun ışınlanmasıyla üretilebilir. Günümüzde parçacık hızlandırıcılar sağlık alanında kullanılan Mo-99 veya Tc-99m üretmek için kullanılsa da, çeşitli reaksiyonlar bilim insanları tarafından araştırılmış ve araştırılmaya devam etmektedir (6).

#### Mo-99/Tc-99m Tedarik Zinciri

Daha önce belirtildiği gibi, sağlık alanında kullanılan Mo-99'un neredeyse tümü, araştırma reaktörlerinde Uranyum-235 (U-235) içeren hedeflerin ışınlanmasıyla üretilir. Bu üretim süreci için tedarik zinciri aşağıdaki gibidir;

1. Hedef tedarikçiler: Mo-99 üretimi için U-235 hedefleri üreten kuruluşlar.
2. Işınlama hizmeti sağlayıcıları: Mo-99 üretmek için U-235 hedeflerini ışınlayan kuruluşlar.
3. Mo-99 tedarikçileri: Ticari satış için Mo-99'u geri kazanmak ve saflaştırmak için ışınlanmış hedefleri işleyen kuruluşlar.
4. Tc jeneratör tedarikçileri: Ticari satış için Tc jeneratörleri üreten kuruluşlar.
5. Tc-99m tedarikçileri: Tc-99m sodyum perteknetat ( $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ) ve/veya Tc-99m işaretli radyofarmasötikleri son kullanıcılara satan kuruluşlar.

6. Tc-99m son kullanıcıları: Tıbbi prosedürlerde kullanılmak üzere  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  ve/veya Tc-99m etiketli radyofarmasötikleri satın alan hastaneler ve klinikler (6,14).

Bu tedarik zinciri, Mo-99/Tc-99m'yi haftalık olarak teslim etmek üzere tasarlanmıştır. Mo-99 ve Tc-99m'nin kısa yarılanma ömürleri nedeniyle "tam zamanında" teslimat, tedarik zincirinin başarılı bir şekilde işletilmesi için esastır.

Mo-99 nükleer reaktörlerde U-235'in fisyonu [U-235(n,f) Mo-99] ile elde edilen bir radyonüklittir. Dünyanın Mo-99 arzı, başlıca altı eski reaktör tarafından sağlanmaktadır. Bu reaktörler günümüzde Mo-99'un küresel arzın %90-95'ini karşılamak için üretim yapmaktadırlar (Tablo 2) (4).

Mo-99/Tc-99 jeneratörlerinin üretimi, nakliyesi veya

**Tablo 2. Dünyada global pazarda Molibden-99 (Mo-99) üreten reaktörler ve buldukları ülkeler (4)**

Işınlama tesisi	Işınlanan ülke	Hedef	Planlanan kapanma tarihi
BR-2	Belçika	HEU/LEU	2026
HFR	Danimarka	HEU/LEU	2026
LVR-15	Çekya	HEU/LEU	2028
Maria	Polonya	HEU	2040
OPAL	Avustralya	LEU	2057
Safari-1	Güney Afrika	LEU	2030
Osiris	Fransa	HEU	2018-kapandı
NRU	Kanada	HEU	2015-kapandı

teslimatındaki herhangi bir noktada meydana gelen kesinti, hastaların bakımı üzerinde önemli etkilere neden olmaktadır (5).

Mo-99 üretimi, bu yaşanan reaktörlerin plansız kapanması nedeniyle 2009'dan bu yana birçok kez beklenmedik bir şekilde kesintiye uğramıştır. Bu kesintiler Mo-99 tedarikçisinde sıkıntı yaşanmasına neden olmuştur. Bu sıkıntılar, bilim insanlarını Tc-99m üretimi için alternatif yollar araştırmaya yöneltmiştir (14-18).

#### Tc-99m Alternatif Üretim Yöntemi

2009 yılında meydana gelen Mo-99 arzının ve dolayısıyla Tc-99m eksikliği, Mo-99 ve Tc-99m için alternatif üretim yöntemlerinin daha fazla araştırılması fikrini ortaya çıkarmıştır. Doğrudan Tc-99m üretimi için Molibden-100 (Mo-100) (p,2n) Tc-99m, Mo-98(p,γ) Tc-99m, Mo-100 (d,3n) Tc-99m, Mo-98 (d,n) Tc-99m,

Molibden-97 (Mo-97) ( $d,\gamma$ ) Tc-99m ve Molibden-96 (Mo-96) ( $\alpha,p$ ) Tc-99m gibi çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir. Ancak bu yöntemler içerisinde proton kaynaklı reaksiyonlardan, döteron veya  $\alpha$  parçacığı kaynaklı reaksiyonlara kıyasla daha yüksek üretim verimi elde edildiği bildirilmiştir. Ek olarak, döteronların veya  $\alpha$  parçacıklarının yüksek ışın yoğunluğuna sahip hızlandırıcılar şu an dünyada çok nadir olarak bulunmaktadır (4). Bu nedenlerle hızlandırıcı temelli yöntemler arasında, zenginleştirilmiş bir Mo hedefin (Mo-100>%99) hızlandırıcıda proton ışınlanması yoluyla doğrudan Tc-99m üretimini içeren yöntem [Mo-100( $p,2n$ ) Tc-99m] en umut veren yöntem olarak görülmektedir (15,19).

2012'de Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (*International Atomic Energy Agency*), Mo-100 ( $p,2n$ ) Tc-99m reaksiyonunu kullanarak Tc-99m'nin doğrudan hızlandırıcıda üretimini hedefleyen "Accelerator based Alternatives to Non-HEU production of Mo-99/Tc-99m" isimli bir araştırma projesi başlatmıştır. Dünya çapında kurulu 950'den fazla küçük tıbbi hızlandırıcı olması sebebiyle önerilen üretim yönteminin uzun vadeli bir çözüm olması beklenmektedir (4,16,19,20). Son zamanlarda, mümkün olan en düşük safsızlık seviyesiyle yüksek özgül aktivitede Tc-99m'yi üretmek için en uygun koşulları araştırmak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, Tc-99m ürününün büyük ölçüde üç ana faktöre bağlı olduğu sonucuna varmıştır: Mo-100 hedef zenginleştirme kalitesi, ışınlama koşulları ve kimyasal işlemenin süresi. En sık kullanılan Mo hedef malzemesi Mo metalidir. Ayrıca  $MoO_3$  ve  $Mo_2C$  bileşiklerinin kullanımı da mümkündür.

Hedef malzemenin saflığı son ürün olan Tc-99m'nin kalitesinde büyük bir rol oynar. Bu nedenle safsızlık seviyesini azaltmak için Mo-100 hedeflerinin izotopik bolluğunun %99,5'ten az olmaması gerekmektedir. Üretilen safsızlıkların bir kısmı ayırma ve saflaştırma işlemleri sırasında giderilebilir. Bununla birlikte, ışınlanma sonunda meydana gelebilen farklı Tc izotopları, Tc-99m ile aynı kimyasal davranışa sahiptir. Bu nedenle, bu izotopların ayrılması, özellikle mevcut geleneksel ayırma teknolojisinde, oldukça zahmetli zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Bu Tc safsızlıklarının önüne geçmek için bombardıman edilen ışının enerjisi, ışınlama süresi ve gelen ışının yoğunluğu gibi ışınlama parametrelerinin optimizasyonu yapılabilir.

Çözünmüş Mo-100 hedeflerinden Tc-99m geri kazanımı için birçok teknik uygulanmıştır. Tc-99m'nin kısa yarı ömrü nedeniyle, hızlı bir ayırma sağlayan ekstraksiyon yöntemi uygun bir yöntem olarak araştırmacılar

tarafından uygulanmıştır. En yaygın kullanılan yöntemler, Metil Etil Keton veya Setil Trimetil Amonyum Bromür kullanılarak gerçekleştirilebilen çözücü ekstraksiyonudur. Bununla birlikte Dowex-1 veya Polietilen Glikol gibi yüksek radyasyon direncine sahip iyon değiştirici emici malzemelerin kullanımını içeren kolon kromatografik ayırma yöntemleri de kullanılmaktadır (4).

Hızlandırıcıda üretilen Tc-99m teknolojisi son yıllarda kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve bazı başarılar elde edilmiştir. Bu yöntem, acil durumlarla başa çıkmada Tc-99m elde etmek için yedek çözüm olarak kabul edilebilir. Ancak mevcut Mo-99/Tc-99m jeneratör üretimini tamamen ikame etme potansiyeli henüz yetersiz olarak görülmektedir.

## Sonuç

Sonuç olarak Mo-99/Tc-99m jeneratörleri, çeşitli Nükleer Tıp uygulamalarında kullanılan Tc-99m üretiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu jeneratörler tıbbi kullanım için güvenilir ve oldukça yüksek verimde Tc kaynağı oluşturmaktadırlar. Son yıllarda reaktörlerde yaşanan kesintiler nedeniyle Mo-99 kaynağının temininde ve dolayısıyla Tc-99m üretiminde sıkıntılar yaşanmış olsa da günümüzde halen daha Tc-99m üretiminde Mo-99/Tc-99m jeneratörleri bu derlemede de bahsedilen benzersiz özellikleri nedeniyle vazgeçilmez bir üretim yöntemi olma özelliğini korumaktadır.

## Kaynaklar

1. Sakr TM, Nawar MF, Fasih TW, El-Bayoumy S, Abd El-Rehim HA. Nano-technology contributions towards the development of high performance radioisotope generators: The future promise to meet the continuing clinical demand. *Appl Radiat Isot* 2017;129:67-75.
2. Budinger TF, Jones T. History of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. In book: *Comprehensive Biomedical Physics* 2014;1-37.
3. IAEA. Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits. *Technetium-99m Radiopharm Manuf Kits*; 2008.
4. Nawar MF, Türler A. New strategies for a sustainable 99mTc supply to meet increasing medical demands: Promising solutions for current problems. *Front Chem* 2022;10:926258.
5. Rovais MR, Aardaneh K, Aslani G, Rahiminejad A, Yousefi K, Boulouri F. Assessment of the direct cyclotron production of (99m)Tc: An approach to crisis management of (99m)Tc shortage. *Appl Radiat Isot* 2016;112:55-61.
6. NAP. Molybdenum-99 for Medical Imaging. Washington D.C., U.S.A.: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; 2016.



7. Lebowitz E, Richards P. Radionuclide generator systems. *Semin Nucl Med* 1974;4:257-268.
8. IAEA. Radiotracer generators for industrial applications: IAEA Radiation Technology Series No. 5. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency; 2013. Available at: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1579\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1579_web.pdf).
9. Uzunov N, Yordanova G, Salim S, et al. Quality assurance of Mo-99/Tc-99m radionuclide generators. *Acta Sci Nat* 2018;5:40-47.
10. NAP. Medical Isotope Production without Highly Enriched Uranium. Washington D.C., U.S.A.: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; 2009.
11. İçhedef Ç, Ertay T. Radyonüklid Jeneratörleri. Uygulamalı Temel Radyofarmasi, Bölüm 6 p. 101-116, (Ed. Perihan Ünak, Gülay Durmuş Altun, Serap Teksöz, F. Zümrüt Biber Müftüler, Ed., Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2017, ISBN: 9786053353522.
12. IAEA Human Health Campus. Elution of the 99Mo 99mTc generator. [https://humanhealth.iaea.org/HHW/Radiopharmacy/VirRad/Eluting\\_the\\_Generator/Generator\\_Module/Elution\\_of\\_the\\_99Mo99mTc\\_generator/index.html](https://humanhealth.iaea.org/HHW/Radiopharmacy/VirRad/Eluting_the_Generator/Generator_Module/Elution_of_the_99Mo99mTc_generator/index.html)
13. Hasan S, Prelas MA. Molybdenum-99 production pathways and the sorbents for <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc generator systems using (n, γ) <sup>99</sup>Mo: a review. *SN Appl Sci* 2020;2:1-28.
14. NEA. The supply of medical radioisotopes: review of potential molybdenum-99/technetium-99m production technologies. Nuclear Development NEA/SEN/HLGMR. Paris, France: Nuclear Energy Agency. 2010.
15. Martini P, Boschi A, Cicoria G, et al. In-house cyclotron production of high-purity Tc-99m and Tc-99m radiopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot* 2018;139:325-331.
16. Gumiela M. Cyclotron production of <sup>99m</sup>Tc: Comparison of known separation technologies for isolation of <sup>99m</sup>Tc from molybdenum targets. *Nucl Med Biol* 2018;58:33-41.
17. Ruth TJ. The shortage of technetium-99m and possible solutions. *Annu Rev Nucl Part Sci* 2020;70:77-94.
18. Uzunov NM, Melendez-Alafort L, Bello M, et al. Radioisotopic purity and imaging properties of cyclotron-produced <sup>99m</sup>Tc using direct <sup>100</sup>Mo(p,2n) reaction. *Phys Med Biol* 2018;63:185021.
19. IAEA. Cyclotron Based Production of Technetium-99m. 2017:76.
20. Boschi A, Martini P, Pasquali M, Uccelli L. Recent achievements in Tc-99m radiopharmaceutical direct production by medical cyclotrons. *Drug Dev Ind Pharm* 2017;43:1402-1412.



# Radyonüklid İşaretli Kan Hücreleri

## Radionuclide Labeled Blood Cells

© Türkan Ertay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Kan hücreleri radyonüklid ile işaretlenerek çeşitli endikasyonlar için kullanılmaktadır. Nükleer tıpta en yaygın kullanılan radyonüklid işaretli hücreler lökositler ve eritrositlerdir. Bununla birlikte bazı endikasyonlar için platelet işaretleme çalışmaları da sürmektedir. İşaretli otolog lökositler ile sintigrafi enfeksiyon bölgelerini tespit etmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Vücuttaki lökositler gibi radyonüklid işaretli lökositlerin de enfeksiyon odağında toplanmasıyla gerçekleştirilen enfeksiyon görüntüleme, Nükleer Tıp tarihinde önemli bir adımdır. Lökosit işaretlemenin kandan izolasyon ve işaretleme aşamaları zaman alıcı ve işlem gerektiren riskli bir süreç olmasından dolayı araştırmacılar *in vivo* olarak lökositleri bağlayan spesifik ajanlar geliştirmeye çalışmaktadır. İndiyum oksin (In-111) ve Teknesyum-99m hekza metil propilen amin oksin (Tc-99m HMPAO) işaretli lökosit sintigrafisi 1970'lerde geliştirildiği halde hala altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. Radyonüklid işaretli trombosit görüntüleme pıhtı tespiti için, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve serebral venöz sinüs trombozu gibi klinik uygulamalara sahiptir. Trombosit işaretleme için birçok radyonüklid tanımlanmış olsa da Tc-99m HMPAO ve In-111 oksin lipofilik radyofarmasötikleri kullanımı yaygındır. Trombosit işaretlemede lökosit işaretlemede olduğu gibi tam kandan trombositlerin ayrılması esasına dayanır, prosedürler literatürde tanımlanmıştır.

Onlarca yıldır tanı radyofarmasötikleri olarak önemli bir rol oynamakta olan radyo işaretli kırmızı kan hücreleri, Cr-51, P-32, In-111, Tc-99m, mIn-113, mIn-114, Ga-66, Ga-67, Ga-68, Fe-52, Fe-55, Co-55, Cu-64, F-18-FDG gibi çeşitli radyonüklidlerle işaretlenmiş ve değişik klinik çalışmalar için kullanılmaktadır. Kullanım amacına göre radyonüklid seçimi enerjisi yarı ömrü, yaydığı radyasyon tipi göz önünde bulundurulur. İşaretli eritrositler için başlıca kullanım alanları; toplam kırmızı kan hücresi hacminin ölçülmesi, kırmızı kan hücresi hayatta kalma süresinin ölçümü, kırmızı kan hücresi yıkım bölgelerinin belirlenmesi, gated kardiyak görüntüleme

### Abstract

Blood cells are labeled with radionuclide and used for various indications. The most commonly used radionuclide labeled cells in nuclear medicine are leukocytes and erythrocytes. However, for some indications, platelet marking studies continue. Scintigraphy with labeled autologous leukocytes is a widely used method to detect sites of infection. Infection imaging performed by accumulation of radionuclide-labeled leukocytes at the infection focus, like leukocytes in the body, is an important step in the history of nuclear medicine. Since the isolation and labeling steps of leukocyte labeling from blood is a time-consuming and risky process that requires processing, researchers are trying to develop specific agents that bind leukocytes *in vivo*. Although indium-111 oxine (In-111 oxine) and Technetium-99m hexa methyl propylene amine oxime (Tc-99m HMPAO) labeled leukocyte scintigraphy was developed in the 1970s, it is still considered the gold standard method. Radionuclide-labeled platelet imaging has clinical applications for clot detection, such as pulmonary embolism, deep vein thrombosis, and cerebral venous sinus thrombosis. Although many radionuclides have been described for platelet labeling, the use of lipophilic radiopharmaceuticals Tc-99m HMPAO and In-111 oxine is common. Platelet marking is based on the separation of platelets from whole blood, as in leukocyte marking, procedures have been described in the literature.

Radiolabeled red blood cells, which have been playing an important role as diagnostic radiopharmaceuticals for decades, have been labeled with various radionuclides such as Cr-51, P-32, In-111, Tc-99m, mIn-113, mIn-114, Ga-66, Ga-67, Ga-68, Fe-52, Fe-55, Co-55, Cu-64, F-18-FDG, and used for clinical studies. According to the purpose of use, radionuclide selection, energy half-life, type of radiation emitted are taken into consideration. The main uses for labeled erythrocytes are measurement of total red blood cell volume, measurement of red blood cell survival time, determination of sites of red blood cell destruction, blood pool imaging studies including

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Türkan Ertay, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: turkan.ertay@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4206-6836

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

ve gastrointestinal kanama dahil olmak üzere kan havuzu görüntüleme çalışmaları, hasarlı kırmızı kan hücreleri ile seçici dalak görüntüleme çalışmalarıdır. Kırmızı kan hücrelerini işaretlemek için *in vivo*, *in vitro* ve iki metodun kombinasyonu şeklinde değiştirilmiş *in vivo* yöntem kullanılır. Hücrelerin işaretlenmeden sonra da vücuttaki doğal davranışlarını göstermesi beklenir. İşaretleme sırasındaki koşullar kullanılan maddeler ve miktarları, işlemi yapan personelin eğitimi gibi durumlar işaretleme verimini etkiler. Hücre işaretleme çalışmaları güvenli çevre koşulları, hasta ve personel güvenliği önlemlerini de içerir.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoişaretli, kan hücreleri, trombosit, lökosit, eritrosit

gated cardiac imaging and gastrointestinal bleeding, selective spleen with damaged red blood cells imaging studies. *In vivo*, *in vitro* and a modified *in vivo* method which is a combination of the two methods are used to label red blood cells. Cells are expected to show their natural behavior in the body after marking. Conditions during the marking, the substances used and their quantities, and the training of the personnel who perform the process affect the marking efficiency. Cell labeling studies include safe environmental conditions, patient and personnel safety precautions.

**Keywords:** Radiolabeled, blood cell, platelet, leukocyte, erythrocyte

## Giriş

Radyonüklid işaretli kan hücreleri tanısız Nükleer Tıp alanında önemli bir yere sahiptir. Kan hücrelerinin radyonüklidlerle işaretlenerek tıp alanında kullanılması uzun yıllar öncesine dayanmaktadır. Nobel Ödüllü Macar bilim adamı George de Hevesy 1942'de Fosfor-32 (P-32) işaretli eritrositlerin hastalarda kan hacminin belirlenmesi için kullandığı çalışmasıyla 1943 Nobel Ödülü kazanmıştır. Daha sonra farklı radyonüklidler kullanılarak çalışmalar geliştirilerek günümüze kadar gelmiştir (1,2,3).

Radyonüklidle işaretlenerek en yaygın kullanılan hücreler lökositler ve eritrositlerdir. Bununla birlikte trombosit görüntüleme, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve serebral venöz sinüs trombozunda gibi endikasyonlar için platelet işaretleme çalışmaları da sürmektedir. Onlarca yıldır tanı radyofarmasötikleri olarak önemli bir rol oynamakta olan radyoişaretli kırmızı kan hücreleri, Krom-51 (Cr-51), P-32, [İndiyum -111 (In-111)], Teknesyum-99m (Tc-99m), mIn-113, mIn-114, (Ga-66), (Ga-67), Galyum-68 (Ga-68), (Fe-52), (Fe-55), (Co-55), Bakır-64 (Cu-64), Flor-18-FDG (F-18-FDG) gibi çeşitli radyonüklidlerle işaretlenmekte ve değişik klinik çalışmalar için kullanılmaktadır (4,5,6).

İşaretli otolog lökositler ile sintigrafi, enfeksiyon bölgelerini tespit etmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. İlk kez 1970'lerin ortalarında, Thakur ve McAfee yağda çözünen molekül In-111 oksin ile nötrofilleri işaretlemiştir. In-111 oksine lökosit sintigrafisi için, seçici olmayan bir işaretleme maddesi olarak tanıtılmasına rağmen In-111 oksine işaretli lökosit enfeksiyon/enflamasyon sintigrafisi alanında başarıyla kullanılmış ve insanda enfeksiyon/enflamasyon tanısında işaretli hücrelerin kullanılmasına öncülük etmiştir (7). Vücuttaki lökositler gibi radyonüklid işaretli lökositlerin

de enfeksiyon odağında toplanmasıyla gerçekleştirilen enfeksiyon görüntüleme, Nükleer Tıp tarihinde önemli bir adımdır. Lökosit işaretleme kandan izolasyon ve işaretleme aşamaları zaman alıcı ve işlem gerektiren riskli bir süreç olmasından dolayı araştırmacılar *in vivo* olarak lökositleri bağlayan spesifik ajanlar geliştirmeye çalışmaktadır. In-111 ve Tc-99m işaretli lökosit sintigrafisi 1970'lerde geliştirildiği halde hala altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir (8).

Trombositlerin radyofarmasötiklerle işaretlenmesi için tam kandan ayrılması literatürde tarif edilmiştir. In-111 oksin platelet işaretleme için kullanılan lipofilik radyofarmasötiklerden biridir, bu amaçla kullanılan diğer bir radyofarmasötik, trombositlere ve beyaz kan hücrelerine girdikten sonra hidrofilik hale gelen ve böylece Tc'yi hücreler içinde tutan lipofilik bir bileşik olan Tc-99m heksametil propilamin oksimidir (HMPAO). Trombositlerin radyonüklidle bağlanması için diğer kan hücrelerinden ve ayrıca plazma proteinlerinden ayrılması gerekir. Radyofarmasötüğün plazma proteinlerine bağlanması, kırmızı kan hücreleri ve lökositler tarafından alınması, trombositlere bağlanma etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (9).

Hücrelerin işaretlenmeden sonra da vücuttaki doğal davranışlarını göstermesi beklenir. İşaretleme sırasındaki koşullar kullanılan maddeler ve miktarları, işlemi yapan personelin eğitimi gibi durumlar işaretleme verimini etkiler.

## Radyonüklidlerle Lökositlerin İşaretlenme Mekanizması

İndiyum (In), üç mol 8-hidroksikinolin (oksin) ile yüksüz bir psödo-oktahedral  $N_3O_3$  kompleksi oluşturur.

Kompleks, nötr ve yağda çözünür olduğu için özgül olmayan bir kan hücresi işaretleme maddesidir, bu da hücre zarı içinden nüfuz etmesini sağlar. Hücre içinde, In laktoferrin gibi sitoplazmik bileşenlere sıkıca bağlanır. Serbest kalan 8-hidroksikolinolün hücreyi terk eder. Hücreleri In-111 oksin ile işaretleme mekanizmasının In 8-hidroksikolinolinden daha güçlü bir şekilde indiyuma bağlanan hücre altı bileşenler arasında bir değişim reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Yıllar geçtikçe Tc-99m'nin uygun fiziksel özellikleri, bulunabilirliği, maliyeti ve daha düşük radyasyon yükü ile karşılaştırıldığında büyük ölçüde işaretleme ajanı olarak Tc-99m-HMPAO In-111 oksinin yerini almıştır.

Bununla birlikte In-111 oksin işaretli lökosit özgül klinik endikasyonlar için hala kullanımdadır. Bu endikasyonlar; enflamatuvar bağırsak hastalığı, karın içi enfeksiyon, apendiküler iskeletin osteomyeliti, diyabetik ayak, enfekte eklem ve damar protezi, akciğer enfeksiyonları, nörolojik enfeksiyonlar, nedeni bilinmeyen ateş, ameliyat sonrası apseler, endokardittir. Tc-99m-HMPAO işaretli lökosit yüksek bağırsak atılımı olması nedeniyle özellikle abdomendeki enflamatuvar bölgelerin tespiti için In-111 oksin işaretli lökosit daha uygundur. Tc-99m-HMPAO kit preparatları, 1988'den beri ticari olarak temin edilebilmektedir. Hegza metil propilamin oksim (HMPAO) kiti (hem D hem de L izomerlerini içerir) jeneratörden yeni sağlanmış (tercihen elüsyondan sonra 30 dakika içinde) bir Tc-99m-perteknetat eluatı ile oluşturulan lipofilik bir komplekstir.

Sadece lipofilik Tc-99m-HMPAO kompleksi serbestçe lökositin hücre zarını geçer ve daha sonra hücrenin içinde hapsolür. Lipofilik kompleks zamanla sulu çözeltide serbest Tc-99m-perteknetat ve bir hidrofilik Tc-99m-HMPAO haline dönüşür. Bu nedenle lökosit işaretlemesi için sadece taze hazırlanmış Tc-99m-HMPAO kullanılmalıdır.

Tc-99m-HMPAO'nun hücre içinde tutulmasından sorumlu olan iki mekanizma öne sürülmüştür; lipofilik Tc-99m-HMPAO kompleksi glutatyon gibi indirgeyici ajanlarla hidrofilik bir komplekse dönüştürülür ve Tc-99m-HMPAO'nun hücre içinde dağılmayan proteinlere ve hücre organellerine bağlanmasıyla Tc-99m hücre içinde hapsolür. Enjeksiyondan sonra Tc-99m-HMPAO'nun işaretli lökositin ayrılması sonucu hastada gastrointestinal ve idrar yolları radyoaktivite birikimi gibi istenmeyen etkilere neden olur.

Tc-99m-HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi için yaygın endikasyonlar; herhangi bir gizli enfeksiyonu ve enfeksiyon lokalizasyon bölgesini tespit etmek ve sürecin boyutunu

belirlemek, apendiküler iskeletin osteomyeliti, enfekte eklem ve damar protezi, diyabetik ayak, nedeni bilinmeyen ateş, ameliyat sonrası apseler, akciğer enfeksiyonları, endokardit, enflamatuvar bağırsak hastalığı, nörolojik enfeksiyonlar için kullanılır. In-111 oksin işaretli lökosit sintigrafisinde, radyofarmasötiğin işaretli hücrelerden daha düşük salınımı nedeniyle gastrointestinal ve idrar yolu aktivitesi daha düşüktür. Bu nedenle enflamatuvar bağırsak hastalığı ve böbrek enfeksiyonları görüntülenmesi için daha uygundur.

### **Lökosit İşaretleme Sırasında Alınacak Önlemler**

İşaretleme prosedürü sırasında hastadan alınan kan ve kan bileşenleri potansiyel olarak patojenlerle enfekte olabileceği dikkate alınması gerekir. İşaretleme yapan operatörün bulaşma riskini önlemek için çalışırken özel dikkat göstermesi gereklidir. Radyonüklid işaretli lökositin hastaya yeniden enjekte edilmesi gerektiğinden işaretleme prosedürü için ciddi aseptik koşullar gereklidir. Sadece steril reaktifler ve tek kullanımlık plastik gereçler kullanılmalı ve steril eldiven, bone ve maske takılmalıdır. Lökositin işaretleme yerel düzenlemelere göre, bir laminer hava akımlı kabinde veya hücre izolatöründe gerçekleştirilir. Olası çapraz kontaminasyonu önlemek için birden fazla hasta lökositinin eşzamanlı olarak işaretleme tavsiye edilmez. Farklı hastalardan alınan lökositin işaretleme, farklı kapalı cihazlar olmadıkça, fiziksel olarak ayrı yerlerde yapılmalıdır.

Her zaman hastanın kanının doğru tanımlanması için güvenceli bir prosedür olmalıdır. Hastanın kan bileşenleriyle temas halinde olan tüm şırıngalar, tüpler ve herhangi bir malzeme, hastanın adı, barkodu ve/veya renk kodu ile açık bir şekilde işaretleme yapılmalıdır. Lökositin Tc-99m-HMPAO ile işaretleme sırasında, lökositlerin hasar görmemesine dikkat edilmelidir, çünkü hasarlanma, radyoaktivitenin hücrelerden sızmasına, işaretli lökositlerin vasküler endotele (özellikle akciğerlerin mikrodamarlarına) yapışmasına ve hareketlilik kaybına neden olur.

İşaretleme hücrelerdeki radyofarmasötiğin bozulmasını ve işaretli hücrelere radyasyon hasarını önlemek için, radyonüklid işaretli lökosit mümkün olan en kısa sürede işaretlemeden en geç 1 saat sonra hastaya geri enjekte edilmelidir.

### **İşaretleme Lökositlerinin Kalite Kontrolleri**

Kalite kontrol için çeşitli yöntemler tarif edilmiştir, ancak bu testlerin çoğu zaman alıcı olduğundan,

bunlardan sadece birkaçı klinik rutinde düzenli olarak kullanılmaktadır. Rutin klinik kullanım için, nihai ürünün görsel muayenesi ve işaretleme etkinliğinin belirlenmesi genellikle yeterli kabul edilir.

Topaklanmanın mikroskopik incelemesi, tripan mavisi canlılık testi ve hastaya uygulandıktan sonrası için sterilite testi, istendiğinde ek kalite kontrolleri olarak kullanılabilir. Erken görüntüde akciğer tutulumu ve karaciğer-dalak aktivite oranı, kalite kontrolü *in vivo* indekslerde en sık kullanılanlardır.

**Görsel İnceleme:** Prosedürün sonunda işaretli hücreler hastaya uygulanmak üzere enjektöre alınmadan önce, kümelenme dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Agregası durumunda, numune hafifçe çalkalanarak veya pipetlenerek çözülmelidir. Kümeler çözülmezse, preparasyon enjeksiyon için verilmemelidir.

**İşaretleme Etkinliği:** Her üretimde santrifüjlemeden sonra işaretleme solüsyonunun süpernatantındaki (çözünür Tc-99m bileşikleri) ve pelletteki (hücreye bağlı Tc-99m) radyoaktivite miktarı ölçülerek işaretleme etkinliği belirlenmelidir. İşaretleme etkinliği, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

$\% \text{ İşaretleme Etkinliği} = \frac{\text{Pelletteki radyoaktivite}}{\text{Pelletteki radyoaktivite} + \text{süpernatanttaki aktivite}} \times 100$

İşaretleme etkinliği %40 ile %80 arasında olması beklenir. İşaretleme etkinliği <%40 ise, mikroskopik inceleme ve hücre canlılığı için tripan mavisi dışlama testi gibi daha ileri kalite kontrolleri yapılmalıdır.

**Sterilite:** Uygulama sonrası sterilite için testler en son Avrupa Farmakopesi'nde açıklanan yöntemlere göre yapılmalıdır. Bu test tercihen bir mikrobiyolog tarafından yapılır, prosedürün doğrulanması için ve yeni personel ve yeni reaktifler dahil olmak üzere teknikte herhangi bir değişiklik yapılması durumunda sterilite testleri yapılmalıdır. Sterilite testleri geçmezse, süreç yeniden valide edilmelidir (10).

**Tripan Mavisi Dışlama Testi, Topaklanma ve Hücre Sayımı:** 25µL işaretli lökosit hücre süspansiyonuna 25µL su içinde %0,4 tripan mavisi solüsyonu eklenir, bir hemositometreye karışımdan bir damla damlatılır ve mikroskop altında sayım işlemi yapılır. Hücre sayısı ve işaretleme işlemi sırasında hasar görmüş mavi lekeli hücrelerin yüzdesi sayılır. Kontrol olarak, aynı prosedürü işaretlememiş lökositler kullanılarak tekrarlanır. Mavi lekeli hücreler ölü hücreler >%4 içeren bir ürün enjeksiyon için hastaya verilmemeli ve yöntemin validasyonu için yeni testler yapılmalıdır.

**Hücre Alt Kümelerinin Sayımı Testi:** Test, kırmızı kan hücresi ve trombosit kontaminasyonlarının kabul

edilebilir bir aralıkta olduğunu doğrulamak için ayırma ve işaretleme prosedürü sırasında mevcut olan farklı hücre alt kümelerinin sayımının yapılmasından oluşur. Hematoloji için rutin bir sitoflorimetrede veya bir hemasitometre slaydı kullanarak ve optik mikroskop altında hücreler sayılır. Son hücre süspansiyonda kabul edilebilirlik sınırları eritrosit/lökosit oranı <3 ve trombosit/lökosit oranı <1 olmalıdır.

**Tc-99m Hücreden Kaçışının Ölçümü:** İşaretlemeden sonra HMPAO, glutasyon gibi ajanlarla indirgenerek hücrelerin içinde esas olarak hidrofilik bir komplekse dönüştürülür ve böylece hücre zarından serbest geçişi engellenir. Hasarlı lökositler, bozulmamış hücrelerden daha fazla ve daha hızlı radyoaktivite salabilir. Tc-99m'nin hücreden çıkışı, işaretlenmiş lökositlerden üç parça hazırlanarak ve 37 °C'de inkübe edilerek ölçülebilir. Bir saat sonra ve isteğe bağlı olarak 4 saat ve 24 saat sonra, 150 g'de 10 dakika santrifüjlenir ve pellet ve süpernatandaki radyoaktivite ayrı ayrı sayılır. Bir saatte <%10 (yani radyokimyasal saflık >%90) salınım kabul edilebilir (11).

**İn Vivo Akciğer Tutulumu:** İşaretli lökositlerin erken, geçici akciğer tutulumu normal olabilir. Bununla birlikte, enjeksiyondan 30 dakika sonra alınan akciğer görüntüleri, akciğer aktivitesinin neredeyse tamamen temizlendiğini göstermelidir. Otuz dakika veya sonrasında akciğerlerdeki radyoaktivite odak noktaları, enjeksiyon örneğinde radyoaktif olarak işaretlenmiş hücre kümelerinin varlığını gösterir. Otuz dakikada yoğun olan ve geç görüntülerde devam eden yaygın akciğer aktivitesi, özellikle bilinen herhangi bir akciğer hastalığı olmayan hastalarda işaretleme prosedürünün bir sonucu olarak hücre hasarının bir göstergesidir.

Yaygın veya fokal akciğer aktivitesi ve/veya işaretli lökositin gecikmiş atılımı bazı hastalık süreçleri ile ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Akciğer geçişi kalitatif bir testtir. Şüphe durumunda, karaciğer-dalak oranının kantitatif bir testi gerçekleştirilebilir.

**İn Vivo Karaciğer-Dalak Oranı:** Normalde, herhangi bir zamanda, dalak aktivitesi karaciğer aktivitesinden daha yüksek olmalıdır. Dalak aktivitesi ile aynı veya daha yüksek bir karaciğer aktivitesi, hücre hasarını gösterir, tarama taniya yardımcı olmayabilir ve görüntü yorumlamaya özel dikkat gösterilmelidir.

**Prosedür ve Personel Doğrulaması:** Prosedür ve personel doğrulaması, her yeni operatör için klinik çalışmalara başlatmadan önce en az üç kez yapılmalı ve düzenli aralıklarla ve yöntem veya reaktiflerde herhangi bir önemli değişiklik yapıldığında da tekrarlanmalıdır.

İşaretleme etkinliği kontrolü (>%50), sterilite testi (negatif), pirojenite (yok), hücrelerin yaşayabilirliğini (>%98), hücre alt kümesi geri kazanım testini (nihai hücre süspansiyonunda eritrosit/lökosit oranı <3) içermelidir ve işaretlemeden sonraki ilk saat içinde Tc-99m'nin *in vitro* hücreden çıkışının ölçümü (<%10) olmalıdır (12,13).

### Eritrositlerin İşaretlenmesi

İşaretli kırmızı kan hücreleri tanı amaçlı radyofarmasötikler olarak uzun yıllardır Nükleer Tıp uygulamalarında önemli rol oynamaktadır. Kırmızı kan hücrelerini işaretlemek için birkaç yöntem kullanılır. *In vivo*, *in vitro* ve iki metodun kombinasyonu şeklinde değiştirilmiş *in vivo* yöntem (yarı *in vivo*) olarak yapılabilir (7,14,15,16). Radyoişaretleme tekniği ve radyonüklid seçimi klinik araştırmanın türüne göre belirlenir. Kullanılan radyonüklidler Cr-51, P-32, Tc-99m, In-111, mIn-113'tür. Tanı amaçlı radyonüklid görüntüleme için radyonüklid uygun gama ( $\gamma$ ) ışını yaymalı, yarı ömrü klinik araştırma süresi için uygun olmalı, hücrenin *in vivo* fonksiyonunu ve biyokimyasal özelliklerini değiştirmemeli, radyonüklid çalışma süresince hücreye sıkıca bağlı kalmalıdır (14).

Radyoaktif işaretli kırmızı kan hücrelerinin kullanımı beş ana alanı içerir; toplam kırmızı kan hücresi hacminin ölçülmesi, kırmızı kan hücresi hayatta kalma süresinin ölçümü, kırmızı kan hücresi yıkım bölgelerinin belirlenmesi, gated kardiyak görüntüleme ve gastrointestinal kanama dahil olmak üzere kan havuzu görüntüleme çalışmaları ve hasarlı kırmızı kan hücreleri ile seçici dalak görüntülemidir. Endikasyona göre kırmızı kan hücrelerinin ve radyonüklidin fiziksel özellikleri, *in vivo* kararlılığı ve işaretleme kolaylığı yapılacak çalışmaya göre farklı önem taşımaktadır. Örneğin; kırmızı kan hücresi hayatta kalma süresinin belirlenmesi, nispeten uzun fiziksel yarı ömre sahip bir radyonüklid gerektirirken (Cr-51, P-32), kardiyak kan havuzu görüntüleme çalışmaları genellikle 1 saat içinde tamamlanır ve kısa yarı ömürlü bir radyonüklid (Tc-99m) gerektirir.

### Eritrosit İşaretleme Yöntemleri

Eritrositlerin işaretlenmesinde radyonüklidlerin kullanımı, Nobel Ödüllü George de Hevesy'nin 1942'de hastalarda kan hacminin belirlenmesi için P-32 işaretli eritrositlerin kullanımını tanıttığı çalışmasına kadar uzanır. Bu yöntemde, P-32'nin kırmızı kan hücreleri ile *in vitro* inkübasyonu, eritrosit heksozlarının ve triozların P-32'ye bağlanmasına izin verir.

Sodyum kromat formundaki altı değerli Cr-51'in kırmızı kan hücreleri için uygun bir işaret sağladığı

gösterildiğinden Cr-51, P-32 tekniğinin yerini almıştır ve halen kullanılan bir işaretleme yöntemidir. Bununla birlikte, Cr-51'in 320 elektron volt (keV)  $\gamma$  ışınının abondansının nispeten düşük olması (%9), *in vivo* görüntüleme prosedürleri için uygun değildir, Cr-51 işaretli kırmızı kan hücreleri, kan örneklerinin sayılmasını içeren toplam eritrosit hacminin ölçülmesi ve eritrosit yaşam süresinin ölçülmesi çalışmaları için kullanılmaya devam etmektedir.

Demir-55 ve Demir-59 radyoizotopları, kırmızı kan hücrelerini incelemek için yaygın olarak kullanılmıştır (17). Cıva-197 veya Cıva-203 işaretli bromo cıva hidroksipropan oda sıcaklığında tam kanla inkübe edildiğinde %90-98'i hızla kırmızı kan hücrelerine bağlanır. Hücrelere yeterli konsantrasyonda radyoaktif olmayan cıva hidroksipropan eklendiğinde, hücreler dalak tarafından seçici olarak dolaşımdan çıkarılacak şekilde yer değiştirir. Bu şekilde hasar gören işaretli kırmızı kan hücreleri, seçici dalak taraması için kullanılmıştır. Cıva radyofarmasötikleri artık kullanılmasa da, ısıyla hasarlanmış Tc-99m işaretli kırmızı kan hücreleri selektif dalak görüntüleme için kullanılmaktadır. Rubidyum-81 (Rb-81), uygun bir kırmızı kan hücresi işaretleme radyonüklidi olarak tanımlandı. Rb-81'in ana avantajı, kısa fiziksel yarı ömrü (4,7 saat) ve uygun  $\gamma$  ışını enerjisidir. Ayrıca dalakta kırmızı hücre alımının kantitatif tahmini için yararlı olduğu bildirilmiştir. Karbon-11 işaretli karbon monoksit enjeksiyonundan sonra dalaktaki kırmızı hücre kütlelerinin ölçülmesi için bir yöntem tarif edilmiştir. Kısa fiziksel yarı ömrü nedeniyle (20 dakika), büyük miktarlarda radyonüklid uygulanabilir ve dalak, kırmızı kan hücrelerine zarar vermeden görüntülenebilir. Bu kısa yarı ömürlü radyonüklidin kullanımı için yakınlarda bir siklotronda üretim yapılmalıdır. Pozitron emisyon tomografi (PET) uygulamalarındaki artış, bu yeni tekniğe olan ilgiyi artırabilir (18,19,20).

In-111 yağda çözünen komplekslerinin bulunması, bu radyonüklidin trombositleri ve beyaz kan hücrelerini işaretlemek için kullanılmasının yolunu açmıştır. 2,8 günlük fiziksel yarı ömür ve 174 ve 247 keV'lik uygun  $\gamma$  emisyonları, birkaç gün süren fizyolojik süreçlerin izlenmesi için idealdir. In-111 işaretli kırmızı kan hücreleri, gastrointestinal kanamanın saptanması ve kırmızı kan hücresi sekestrasyon ve hayatta kalma çalışmaları için önerilmiştir. Ga-67 ve Ga-68'in yağda çözünen komplekslerinin, PET'te kırmızı kan hücrelerinin kullanımı gibi özel uygulamalar için daha yaygın yöntemlere alternatif olarak da rapor edilmiştir (21,22,23).

### Tc-99m İşaretli Eritrositler

Görüntüleme tekniklerine uygun fiziksel özelliklere ve kırmızı kan hücrelerinin etkin bir şekilde işaretlenmesine izin verecek kimyasal özelliklere sahip bir Tc-99m radyonüklidinin mevcudiyeti, işaretlenmiş kırmızı kan hücrelerinin bir teşhis maddesi olarak kullanılabilirliğini büyük ölçüde artırmıştır. Tc-99m işaretli kırmızı kan hücrelerinin nükleer kardiyolojide bir kan havuzu görüntüleme ajanı olarak kullanımı iyice yaygınlaşmıştır. Bu ajanın klinik etkinliği, öncelikle vücudun kan havuzunda dağılabilmesi ve bu bölme yi yavaş bir hızla terk edebilmesine dayanmaktadır.  $\gamma$  sintilasyon kamerası ile birlikte bu prosedür, bölgesel miyokardiyal duvar hareketi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi dinamik süreçler hakkında tanısal bilgiler verebilir. Perteknetat iyonu olarak Tc-99m, kırmızı kan hücrelerine sağlam bir şekilde bağlanmaz ve mide, bağırsak ve tiroid bezi gibi organlarda birikerek ekstrasvasküler sıvı bölmesine yayılır. Bu nedenle, Tc-99m'nin hücrelere sıkıca ve kantitatif olarak bağlanması ve bu işaretlemenin *in vivo* olarak gözlem süresi boyunca devam etmesi önemlidir. 1971'de Teknesyum için indirgeyici madde olarak kalay klorür kullanan bir işaretleme yöntemi tanıtıldı ve işaretleme verimliliği %50 ile %60 olarak bildirildi.

### Eritrositlerin Tc-99m ile İşaretlenmesinde Genel Adımlar

Mevcut işaretleme yöntemlerinin ayrıntılarına girmeden önce, tüm yöntemlerde ortak oldukları için Teknesyum ile kırmızı kan hücrelerinin işaretlenmesinde yer alan genel adımların tartışılması faydalı olacaktır. İlgili üç genel adım vardır: 1. Eritrositlerin kalay iyonu ile muamelesi, 2. Hücre dışı aşırı kalay iyonunun uzaklaştırılması, 3. Perteknetat ilavesi.

**1. Kalay İyonu ile Kırmızı Kan Hücrelerinin Muamelesi:** Tc-99m perteknetat (+7) oksidasyon düzeyinde eritrosit zarını geçmesine rağmen, yalnızca daha düşük bir oksidasyon durumuna indirgenmiş Teknesyum hemoglobine sıkıca bağlanır. Teknesyumun indirgenmesi için en yaygın olarak Kalay (Sn) iyonları kullanılır ve kalay klorür (kalaylı bir pirofosfat kompleksi olarak) Sn iyonlarının diğer şelatları da kullanılabilir (örneğin; pentetat, medronat, vb.). *In vivo* ve modifiye *in vivo* yöntemlerde, Sn iyonu ile muamele aşaması Sn pirofosfatın doğrudan intravenöz uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Sn iyonu klorür, florür veya sitrat dahil olmak üzere çeşitli anyonlarla ve glukohptonat, metilen difosfonat veya pirofosfat gibi diğer ligand molekülleri ile bağlı olabilir. İşaretleme verimliliğini

en çok etkileyen Sn iyonunun kimyasal formu değil Sn iyonunun miktarıdır.

Tc-99m kırmızı kan hücreleri işaretlemesi için gereken kalay iyonu miktarı *in vivo* veya değiştirilmiş *in vivo* teknik kullanıldığında 20 mikrogram  $Sn^{+2}/kg$  vücut ağırlığı kullanır. *In vitro* radyo işaretleme yöntemi kullanıldığında, çok daha az sayıda kalay iyonu kullanılır. Şu anda mevcut *in vitro* kitler, yaklaşık olarak minimum 25 mikrogram kalay iyonu içerir.

**2. Hücre Dışı Kalay İyonlarının Uzaklaştırılması:** Serumda Sn iyonunun varlığı, Tc-99m perteknetatın kırmızı kan hücresine girmeden önce istenmeyen şekilde indirgenmesine sebep olabilir. Tc-99m'nin sadece oksitlenmiş formu eritrosit zarı tarafından taşınabilir. Kalaylı pirofosfat enjeksiyonu ile Tc-99m perteknetat uygulaması (*in vivo* yöntem) veya Sn iyonu ile ön işleme tabi tutulmuş hücrelerin Tc-99m perteknetat ile inkübasyonu (modifiye edilmiş *in vivo* yöntemde) arasındaki optimal süre 20-30 dakikadır.

Orijinal *in vitro* işaretleme yönteminde, hücre dışı Sn iyonları santrifüjleme ile alınır; bu, Sn ile işlenmiş hücreleri serumdaki hücre dışı Sn iyonundan fiziksel olarak ayıran bir adımdır. Bu *in vitro* işaretlemenin bir modifikasyonu ticari olarak temin edilebilir (Ultra-Tag, Mallinckrodt Medical, Inc.) ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ürün, hücre dışı Sn iyonlarını oksitlemek için hücreye nüfuz etmeyen oksitleyici ajan sodyum hipoklorit kullanır, böylece Tc-99m perteknetatın istenmeyen hücre dışı indirgenmesini önler. Hücre içi Sn iyonları, sodyum hipoklorit ilavesinden etkilenmez, çünkü bu madde kırmızı hücre zarına nüfuz etmez. Santrifüj gerektirmeyen bu kimyasal oksidasyon yöntemi, kırmızı hücrelerin ayrılmasını gerektirmez ve tam kanda gerçekleştirilebilir. Santrifüjlemenin ortadan kaldırılması, radyo işaretleme sırasında oluşabilecek hücresel hasarın derecesini azaltmanın yanı sıra zamandan ve emekten de tasarruf sağlar.

**3. Tc-99m'nin Eritrositlere İlavesi:** Sn iyonları ile ön işleme tabi tutulmuş eritrositlere Tc-99m perteknetatın *in vivo* veya *in vitro* eklenmesiyle gerçekleştirilebilir.

*In vivo* yöntemde, işaretleme iki ardışık intravenöz enjeksiyonla gerçekleştirilir. Radyoaktif olmayan kalaylı pirofosfatın ilk enjeksiyonunu 20-30 dakika sonra Tc-99m perteknetat içeren ikinci bir enjeksiyon takip eder. *In vivo* yöntem kullanılarak ortalama işaretleme verimliliği için rapor edilen sonuçlar %71-96 arasında geniş ölçüde değişmektedir.

Klinik karşılaştırmalar, *in vitro* yöntemin üstün bir ürünle sonuçlandığını göstermiştir. Tc-99m kırmızı

kan hücrelerinin biyolojik davranışını optimize etme girişiminde, mevcut *in vivo* işaretleme tekniklerinin modifikasyonları geliştirilmiştir. Değiştirilmiş *in vivo* işaretleme yönteminde Tc-99m perteknetatın eritrositlere *in vivo* dahil edilme serbest Tc-99m'nin hücre dışı bölümlere dağılması, tiroid ve mide gibi organlarda lokalize olması nedeniyle standart bir *in vivo* teknik, Tc-99m perteknetatı diğer vücut bölümlerinden izole edecek şekilde modifiye edilmiştir. Reaksiyonun tamamlanması için yeterli süre verilirse, mevcut toplam Tc-99m'nin yaklaşık %90'ı enjeksiyon anında kırmızı kan hücrelerine sıkıca bağlanacaktır. Bu, artmış intravasküler retansiyon ve iyileştirilmiş görüntü kalitesi ile sonuçlanır.

Herhangi bir Sn iyonu kaynağı bu prosedür için uygun olabilse de, flakon başına 1 mg Sn klorür dihidrat eş değerini içeren ürünler en verimli ve uygun olanlardır. Çoklu hasta dozları için yeterli miktarda Sn iyonu içeren ürünler daha ekonomik görünebilir. Bununla birlikte flakonun kullanılmayan kısmında Sn iyonunun oksidasyon olasılığı sonraki hasta kanlarının kötü işaretlenmesine neden olabilir. Bu nedenle, bu yöntemde Sn iyonunun tek dozluk preparatları kullanılmalıdır. Damar içi havuzda hücre dışı Sn iyonu ve pirofosfatın dağılması ve temizlenmesi için yeterli süre bırakılması önemlidir. Değiştirilmiş *in vivo* yöntem için 15 ila 20 dakika optimum görünmektedir.

Kanın antikoagülasyonu, infüzyon setindeki heparin içeren solüsyonla yıkanması ile yapılır. Perteknetat kaynağı, 24 saat önceden sağılmış bir jeneratör ürünü olmalıdır. Bu durum, işaretleme verimliliğini düşüren eluatta bulunabilen Tc-99 miktarını sınırlar. Bu yöntem için standart inkübasyon süresi, oda sıcaklığında 10 dakikadır. Bu yöntem, standart *in vivo* yöntemden biraz daha uzun işaretleme süresi gerektirse de, Tc-99m'nin artan intravasküler tutulması, görüntüleme süresinin kısalmasıyla sonuçlanır ve bu nedenle, prosedür için gerekli olan toplam süre, standart *in vivo* işaretleme yöntemine göre uzatılmaz.

### Eritrosit İşaretlemede İlaç Etkileşimi

Kan havuzu görüntülemesi için Tc-99m kırmızı kan hücreleriyle ilaç etkileşimi iki genel kategoride sınıflandırılabilir: Doğrudan farmakolojik etkiyle kardiyak işlevi değiştiren ve denge kan havuzunun yorumlanmasını etkileyen maddeler ve Tc-99m ile kırmızı kan hücrelerini radyoışaretlemeyi inhibe eden veya azaltan maddeler.

Kardiyak fonksiyonda bir değişikliğe neden olan ajanlar şunları içerir: Propranolol gibi beta ( $\beta$ ) adrenerejik blokerler, verapamil dahil kalsiyum kanal blokerleri ve

nitratlar, özellikle nitrogliserin. Bu ilaçları alan hastalarda yapılan araştırmalar, koroner arter hastalığının varlığını tespit edemeyebilir veya ciddiyetini doğru bir şekilde yansıtamayabilir.

Etkileşen bu ilaçların hastalardan egzersiz ventrikülografisinden önce kesilmesi önerilmiştir.  $\beta$  bloker ilaçlar için ilacın kesilmesi ile Nükleer Tıp çalışması arasında 48 saat, kalsiyum kanal blokerleri için 48-72 saat, nitratlar için 12 saat önerilmiştir. Doksorubisin, anormal kalp fonksiyonunun teşhisini engelleyebilecek doza bağlı bir kardiyomiyopatiye neden olur. Bununla birlikte, doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteyi izlemek için sıklıkla radyonüklid ventrikülogram yapılır.

Eritrositlerin Tc-99m ile zayıf radyoışaretlenmesi veya Tc-99m'nin işaretli kırmızı kan hücresinden erken ayrışması, eş zamanlı ilaç tedavisinin neden olduğu görüntü kalitesini olumsuz etkileyebilir. Kırmızı kan hücresi işaretleme tekniklerinde kullanılan antikoagülanın sonuçları etkilediği gösterilmiştir.

Kalaylı pirofosfat ve Tc-99m perteknetat, heparin içeren bir venöz kateter yoluyla enjekte edildiğinde, azalan işaretleme ve Tc-99m'nin idrarla atılımının arttığı bildirilmiştir. Kalay iyonu varlığında Tc-99m'nin heparin ile kompleks oluşturacağı ve görüntü kalitesinin düşmesine neden olabileceği bilinmektedir. Hastalarda ve normal gönüllülerde modifiye *in vivo* yöntemde hem heparin hem de asit sitrat dekstrozu (ACD) solüsyonu antikoagülan olarak kullanılmıştır. Bazı gruplar, ACD ile minimal renal mesane aktivitesi ile daha yüksek işaretleme etkinliği ve gelişmiş görüntü kalitesi bildirir. Diğerleri işaretleme etkinliğinin antikoagülan olarak ACD veya heparin seçiminden bağımsız olduğunu göstermiştir.

Son zamanlarda tam kan transfüzyonlarının dolaşımdaki serbest hemoglobin düzeylerinde artışa neden olduğundan eritrositlerin Tc-99m ile işaretlenmesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu mekanizma, transfüzyonların biyolojik dağılımları değiştirmesiyle ilgili bir faktör olabilir. Ayrıca, bazı araştırmacılar, anti kırmızı kan hücresi antikorlarında bir artış bildirmektedir.

İlaçlara ek olarak, kırmızı kan hücrelerinin Tc-99m ile radyoaktif olarak işaretlenmesinde yer alan çeşitli bileşenleri enjekte etmek için kullanılan cihazlar işaretlemeyi olumsuz etkileyebilir. İntravenöz kateterler ve infüzyon setleri Sn iyonlarının bağlanmasına neden olarak uygulanan Sn miktarını optimumun altındaki seviyelere indirebilir, ayrıca Tc-99m aynı venöz yol aracılığıyla uygulanırsa Tc-99m boruya bağlanacaktır.



Kırmızı kan hücrelerinin *in vitro* işaretlenmesi için ticari olarak temin edilebilen kitlerin daha yaygın kullanımıyla birlikte, raporlar, hücre işaretlemesine müdahalenin azaldığını göstermektedir. Optimum koşullar işaretleme reaksiyonunun sağlamlığını artırmış ve fizyolojik ve patofizyolojik faktörleri en aza indirmiştir.

### Tc-99m'nin Eritrositleri İşaretleme Mekanizmaları

Tc-99m ile işaretlenmiş kırmızı kan hücrelerinde, radyoaktivitenin çoğunluğunun hemoglobin ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha ileri araştırmalar, aktivitenin %87'sinin molekülün globin kısmıyla ve %10'unun heme ile bağlandığını göstermiştir. Bu nedenle, düşük değerlik durumundaki Tc-99m'nin (+4), büyük olasılıkla koordine kovalent bağ oluşumu ile  $\beta$  zincirinde bulunan globine en yüksek özgül aktivite ile geri dönüşümsüz olarak bağlandığı sonucuna varılmıştır.

Çeşitli çalışmalar, perteknetatın kırmızı kan hücresine bağlanması sürecinin esasen perteknetatın hücre içine pasif difüzyonla girmesi sonucu gerçekleştiğini göstermiştir. Perteknetat iyonunun kırmızı kan hücresi zarı boyunca bant-3 anyon taşıma sistemi tarafından taşındığı gösterilmiştir. Bu sistem, klorür ve bikarbonatın transmembran konsantrasyonlarının korunmasından sorumludur. Bir indirgeyici maddenin yokluğunda hücre içinde perteknetatı indirgeyecek bir mekanizma olmadığından, perteknetat hücre dışına kolayca taşınır. Tc-99m'nin hemoglobine bağlanması perteknetatın hücre içi indirgenmesinin rolü ile gerçekleşir.

### İşaretleme Verimliliğini Etkileyen Faktörler

Tc-99m perteknetatın önceden kalaylanmış kırmızı kan hücrelerine girmesinin sıcaklıktan, hematokrit değeri, uygulanan Sn iyonunun dozu ve plazmanın varlığından önemli ölçüde etkilendiği gösterilmiştir. Sıcaklık; reaksiyon karışımının sıcaklığı ile işaretleme hızı ve kapsamı arasında doğrudan bir ilişki vardır. Sıcaklık verileri, değiştirilmiş *in vivo* yöntemde şırıngaların inkübasyon süresi boyunca yavaşça soğumasına izin vermek yerine 37 °C'de tutulması durumunda daha yüksek işaretleme ve daha kısa inkübasyon sürelerinin elde edilebileceğini göstermektedir. Şırınga sıcaklığının 35 dakika boyunca 49-50 °C'ye yükseltilmesinin, seçici dalak görüntülemesi yapabilmek için kırmızı kan hücrelerine yeterince zarar verdiği gösterilmiştir. Hematokrit; tam kan hematokriti, kırmızı kan hücresi işaretlemesinin hızı ve kapsamı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, bu bireylerin, Tc-99m aktivitesinin ekstrasvasküler

konsantrasyonunda ortaya çıkan artışla birlikte azalan işaretleme etkinliği göstermesi beklenir. Kalay iyon dozu; kalay iyonunun optimum miktarları, birkaç durumda kırmızı kan hücrelerinin yetersiz radyoışaretlenmesiyle sonuçlanan seviyelere düşürülebilir. Salinle sulandırılmış ve *in vivo* işaretleme için hemen kullanılmayan pirofosfat şişelerindeki Sn iyonunun oksidasyonuna neden olur. Sn<sup>+2</sup>'nin katetere bağlanmasıyla sonuçlanan kana yetersiz Sn<sup>+2</sup> verilmesi, *in vivo* veya modifiye edilmiş *in vivo* yöntemler için bir periferik venöz kateter veya tüp yoluyla kalaylı solüsyon enjeksiyonu ve *in vitro* yöntem sırasında erken sodyum hipoklorit eklenmesi, böylece Sn<sup>+2</sup>'nin kırmızı kan hücrelerine girmeden oksitlenmesine neden olur.

### Güvenlik Hususları

Rutin olarak hastadan alınan kanın önemli manipülasyonlardan dakikalar veya saatler sonra hastaya yeniden enjekte edilmesi prosedürü hem ürünü işlemleyen operatör hem de ürünü alan hasta için önemli riskler oluşturur.

Kan havuzu görüntüleme ile ilişkili riskler, kırmızı kan hücrelerinin Tc-99m ile işaretlenmesi için seçilen yöntemde de bağlıdır. Otolog kan ürünlerinin güvenli bir şekilde nasıl kullanılacağını tanımlamak için Nükleer Tıp klinikleri ve radyofarmasi tarafından yazılı politikalar ve prosedürler oluşturulmalıdır. Tüm bileşenlerin hasta tanımlama bilgileriyle yeterli şekilde işaretlenmesi ve işaretli hücrelerin hastadan kanı alan aynı kişi tarafından geri enjekte edilmesi gerekliliği en temel unsurlardır. Hem otolog kırmızı hücreler hem de beyaz hücreler kullanıldığında, yaşamı tehdit eden kanla bulaşan hastalıkların Nükleer Tıp personeline bulaştığı bildirilmiştir. Bu ciddi sorunun ortadan kaldırılması amacıyla yeterli koruma önlemlerinin alınmasını sağlamak tüm Nükleer Tıp ve nükleer farmasi personelinin sorumluluğundadır.

### Hücre İşaretlemede Dikkat Edilecek Hususlar

Hücre işaretleme laboratuvarları, laboratuvar çalışması ve çevre koşulları açısından güvenli işlemleri içerir. Hastadan alınan kan hücrelerinin işlemde sonra hastaya geri verilmesi hasta, çevre ve işlemi yapan kişi güvenliği açısından laboratuvar koşullarında düzenleme gerektirir. Biyolojik güvenlik uygulamaları, kalite kontrol sistemleri, kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin radyoışaretlenmesi ve klinik kullanımı kılavuz şeklinde belirtilir. İki B düzeyinde laboratuvar en az iki çalışan gerektirir. İşlem yapacak kişiler aseptik hücre işlemleri,

otolog hücrelerin radyoışaretlenmesi, steril çözeltilerin transferi, biyolojik maddelerin kullanımı, biyozararlı maddelerden kişinin korunması, işlemler konusunda ve santrifüj, mikroskop ve hemositometre kullanımıyla ilgili ve sonraki hastayı çapraz enfeksiyondan korumak için ekipmanın ve kullanımda olan yerlerin kapsamlı temizlik prosedürleri konusunda eğitilmiş olması gerekir. Partikül sayısını azaltmak ve çevreyi mikrobiyolojik kirlenmeden korumak için Laminer Hava Akışı (*Laminar Air Flow*) Class II kabini gereklidir. İşlemcinin güvenliği için santrifüj zırhlamış olmalıdır, kan bileşenlerinin dağılmasını önlemek için santrifüj buketleri kapaklı olmalıdır. Santrifüj buketleri %2 glutaraldehit ya da %1 sodyum hipoklorit ile düzenli dezenfekte edilmelidir. Hipokloritten sonra hipoklorit kristallerinden arındırmak için steril su ile yıkanmalıdır. Kabin iç yüzeyleri malzemeler ve donanım her hasta işleminden önce ve sonra geniş spektrumlu antimikrobiyal dezenfektanlarla temizlenmelidir. Yer döşemeleri benzer şekilde temizlenmelidir. Kan ürünleri ile çalışacak kişi Hepatit B'ye karşı aşılanmış olmalıdır. Eldivenle çalışılmalı, işlemten sonra eldiven çıkarıldıktan sonra eller %5 klorhegzidin glukonat ile dezenfekte edilmelidir.

Bir kerede tek bir hasta kanı çalışılmalıdır. Hastaya geri enjeksiyondan önce pıhtı ve topak kontrol edilmelidir. Hücre canlılık testi ve hücre sayısı kontrolü yapılmalıdır. Hastanın kendi kanı olduğu doğrulanıp emin olduktan sonra enjekte edilmelidir. İşaretleme ile birlikte hastanın kayıtları tutulmalıdır. Kullanılmış şırıngalar, iğneler, kanüller ve diğer kesiciler delinmeye dayanıklı kap içinde muhafaza edilmeli ve eğer radyoaktif ise bekletilerek hastanede uygun şekilde atılmalıdır. Temizlik personeli kirliliklerden ve potansiyel tehlikelerden haberdar olmalı ve uygun önlemler alınmalıdır (14,24).

### Trombosit İşaretleme

İnsanda trombosit çalışmaları için başarılı bir şekilde kullanılan ilk radyonüklid, kromik klorür ve daha sonra sodyum kromat olarak tanıtılan Cr-51 idi. Cr-51 platelet kinetiğini ölçmek için uzun yıllar kullanıldı. Thakur ve ark. (25) 1976'da İndiyum-111 oksin'i (In-111-oksini) ile işaretlemeyle sadece trombosit kinetiği izlemesinin değil, aynı zamanda anormal trombosit birikim bölgelerinin görüntülenmesinin de mümkün olması avantajı ortaya çıktı. O zamandan sonra In-111-oksini ve diğer komplekslerin (tropolon, asetilaseton, MPO, oksinsülfat) işaretleme için kullanımı büyük ilgi gördü. Plateletlerin işaretleme prosedürleri ve gereklilikler literatürde belirtilmiştir (26,27).

Daha sonra Tc-99m'nin fiziksel özelliklerinden dolayı Tc-99m-HMPAO platelet işaretleme ve görüntüleme çalışmaları için birçok hastalık grubunda kullanılmıştır. Trombosit görüntülemenin özel uygulamaları, pıhtılaşma etiyolojileri olan patolojilerle ilişkili altta yatan vaskülit ve transplant reddi dahil olmak üzere psödotümör serebrinin ayırıcı bir etiyolojisi olarak serebral venöz sinüs trombozunun tespiti için kullanılır.

Trombositlerin ekstraksiyonu, gelişmiş sıralı santrifüjleme, plazma ekstraksiyonu ve süspansiyon gerektirir (28).

Hücre işaretleme yöntemlerindeki güvenlik prosedürleri platelet işaretlemede de yer almaktadır.

Şırıngalar ve tüpler dahil olmak üzere tüm malzeme ve aletlerin sterilliği, İyi Laboratuvar Uygulamaları (*Good Laboratory Practice*) ilkelerine göre kapalı ambalajlarda olmalıdır.

İşaretlemeden sonra ve prosedürün her adımında görünür agregasyonlar, pıhtılar ve fibrin kümeleri açısından incelenmeli, tespit edilirse, süspansiyon hafifçe döndürülerek çözülmelidir. Pıhtı çözüldükten sonra ürün, lökosit işaretleme yönergelerine göre yeniden enjeksiyon için kullanılır. Trombositler ve süpernatant bir doz kalibratöründe sayılarak lökosit işaretleme prosedüründeki aynı yöntem işaretleme etkinliği hesaplanır. İşaretleme etkinliği= (trombosit peleti aktivitesi)/(trombosit peleti+süpernatant aktivitesi) oranı olarak hesaplanır.

Trombositlerin canlılığı, plak üzerindeki yayma ile mikroskop kullanılarak eozin boya dışlama testi ile belirlenir (29,30).

Canlılık yüzdesini hesaplamak için: Canlılık (%) = Canlı hücreler/toplam hücreler (canlı ve ölü hücreler) × 100

Sterilite ve pirojenite testleri, mikrobiyolojik sterilite testleri bakteriler için 30-35 °C'de ve mantarlar için 20-25 °C'de 14 gün boyunca soybean digest ve tiyoglikolat ortamında yapılır. Pirojenite testi *Limulus Amebosit Lizat* (*Limulus Amebosit Lysate*) kiti ve 37 °C'de bir saat inkübe edilir (9,31).

İnsan serumunda *in vitro* stabilite çalışması için işaretleme trombositler normal salin içinde tekrar süspansiyon edilerek ve 37 °C'de bir saat su banyosunda inkübe edildi. Başlangıçtan 1, 2, 4 ve 24 saat sonra on dakika 150 g'de santrifüjlenerek farklı tüplerdeki işaretleme verim oranları hesaplanır ve başlangıçtaki ile karşılaştırılarak zamana karşı değişim izlenir. Trombositlerden 60 dakikalık Tc-99m elüsyonu yaklaşık %8'dir ve en az 240 dakika stabil olduğu gösterilmiştir.

Trombositlerden yüksek elüsyon oranı, renal atılımına ve dolayısıyla önemli oranda böbrek ve mesane aktivitesine yol açar, bağırsak atılımı da sıklıkla gösterilebilir. Taze trombotik lezyonlar genellikle işaretli trombositlerin enjeksiyonundan 4 saat sonra ve bazı hastalarda trombositlerin enjeksiyonundan 1 saat sonra saptanabilir. Tc-99m-HMPAO, trombotik lezyonların görüntülenmesi için kullanılabilir ancak Tc-99m'nin kısa fiziksel yarı ömrü nedeniyle trombosit hayatta kalma çalışmaları için uygun değildir (32,33).

### Sonuç

Radyonüklid işaretli kan hücreleri tanısal Nükleer Tıp alanında önemli bir yere sahiptir. Farklı radyonüklidler ve ajanlar kullanılarak çalışmalar geliştirilmeye devam etmektedir. *In vivo* olarak hücreleri bağlayacak birçok ajan ile denemeler yapılmış olsa da bunlar tam kandan hücrelerin izolasyonu ile hücrelerin işaretlenmesinin yerini alamamıştır. Radyonüklidle işaretlenerek en yaygın kullanılan hücreler lökositler ve eritrositlerdir. Bununla birlikte işaretli trombosit görüntüleme, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve serebral venöz sinüs trombozunda klinik uygulamalara sahiptir. Tanısal alanda hücreleri işaretlemek için kullanılan birçok radyonüklid olmakla birlikte klinikte kullanım özelliklerine göre yarı ömrü yaydığı ışın türü ve enerjisi önem kazanmaktadır. İşaretli kan hücreleri klinik uygulamalarda önemli bir yere sahip olmasıyla birlikte hücre işaretleme için özel laboratuvar koşulları, teknik donanımlar ve hücre işaretleme konusunda özel eğitilmiş personel gereklidir. Tüm işlemler personeli hastayı ve çevreyi korumak için güvenli çevre koşullarında gerçekleştirilmelidir. Otolog kan ürünlerinin tanısal görüntüleme ajanları olarak kullanılmasında ilgili risklere ve teknik zorluklara rağmen, tanısal avantajlarından dolayı bunlar kliniklerimizde yer almaya devam etmektedir.

### Kaynaklar

- Berson SA, Yalow RS. The use of K42 or P32 labeled erythrocytes and I131 tagged human serum albumin in simultaneous blood volume determinations. *J Clin Invest* 1952;31:572-580.
- Klement AW Jr, Ayer DE, McIntyre DR. Simultaneous use of I131-albumin and Cr51-labelled red cells in blood volume studies in the goat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;87:81-85.
- Bolt RJ, Gurney CW. The simultaneous use of chromium labeled erythrocytes and I131 tagged human serum albumin in blood volume determinations. *Med Bull (Ann Arbor)* 1956;22:319-328.
- Rodriguez-Porcel M. In vivo imaging and monitoring of transplanted stem cells: clinical applications. *Curr Cardiol Rep* 2010;12:51-58.
- Wolfs E, Verfaillie CM, Van Laere K, Deroose CM. Radiolabeling strategies for radionuclide imaging of stem cells. *Stem Cell Rev Rep* 2015;11:254-574.
- Souron JB, Petiet A, Decup F, et al. Pulp cell tracking by radionuclide imaging for dental tissue engineering. *Tissue Eng Part C Methods* 2014;20:188-197.
- Callahan RJ, Bruce AD: Radiolabeling formed elements of blood: methods and mechanisms. In: *Nuclear Medicine*. Henkin RE, Boles MA, Dillehay GL, et al. (Editors) Mosby, St. Louis, MO.
- Ertay T. Infection-Inflammation: SPECT Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging. *NTS* 2016;2:63-70.
- Parvizi M, Farzanefar S, Khalaj A, et al. 99mTechnetium-HMPAO-labeled platelet scan in practice: Preparation, quality control, and biodistribution studies. *Braz J Pharm* 2022;1-11.
- European Medicines Agency Science Medicines Health. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/ich-q-4-b-annex-8-annex-6-note-evaluationrecommendation-pharmacopoeial-texts-use-ich-regions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/ich-q-4-b-annex-8-annex-6-note-evaluationrecommendation-pharmacopoeial-texts-use-ich-regions_en.pdf).
- Datz FL. Indium-111-labeled leukocytes for the detection of infection: current status. *Semin Nucl Med* 1994;24:92-109.
- de Vries EF, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:842-848.
- Roca M, de Vries EF, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (111)In-oxine. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:835-841.
- Sampson CB, Textbook of Radiopharmacy. Theory and Practice. 3rd ed. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers; 1999. sayfa. 83-104.
- Kowalsky RJ, Perry J.R. Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice, Volume 12. California: Appleton & Lange; 1987. sayfa. 218-400.
- Callahan RJ. Radiolabeled Red Blood Cells: Method and Mechanisms, The University of New Mexico Health Sciences Center College of Pharmacy, 2009; Volume; 12, Lesson 1.
- O'Connell ME, Hows J, Lewis SM. The combined use of iron 52 and its contaminant iron 55 in studies of the bone marrow. *Br J Radiol* 1977;50:419-422.
- Herance JR, Gispert JD, Abad S, et al. Erythrocytes labeled with [(18)F]SFB as an alternative to radioactive CO for quantification of blood volume with PET. *Contrast Media Mol Imaging* 2013;8:375-381.
- Gheysens O, Akurathi V, Chekol R, et al. Preclinical evaluation of carbon-11 and fluorine-18 sulfonamide derivatives for in vivo radiolabeling of erythrocytes. *EJNMMI Res* 2013;3:4.

20. Kearfott KJ. Absorbed dose estimates for positron emission tomography (PET): C15O, 11CO, and CO15O. *J Nucl Med* 1982;23:1031-1037.
21. Werner A, Freesmeyer M, Drescher R. High-Resolution Splenic Imaging: [68Ga]Ga-Oxine Red Blood Cell PET/CT for Differentiation of Splenosis Mimicking Malignant Lymphoma. *Tomography* 2022;8:2915-2918.
22. Freesmeyer M, Gröber S, Greiser J, Seifert P, Günhe F, Drescher R. PET/CT with [68Ga]gallium-oxine-labeled heat-denatured red blood cells for detection of dystopic splenic tissue, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2021;480:644-646.
23. Ertay T, Ünak P. Kan ve Kök Hücrelerin Radyonüklid ile İşaretlenmesi. In: *Uygulamalı Temel Radyofarmasi*. Ünak P, Altun GD, Teksöz S, ve ark. Nobel Tıp Kitapevi; 2017. sayfa. 131-158.
24. Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy, A Safe and Effective Approach, IAEA Vienna, 2008.
25. Thakur ML, Welch MJ, Joist JH, Coleman RE. Indium-LLL labeled platelets: studies on preparation and evaluation of in vitro and in vivo functions. *Thromb Res* 1976;9:345-357.
26. Mladeimov E, Granegger S, Hann S, Sinzinger H. Platelet Labeling for Determination of Lifespan. *Turk J Haematol* 2002;19:275-281.
27. AuBuchon JP. Platelet radiolabeling procedure *The Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative* John Wiley & Sons, Ltd 2006; 46, 43S-73S.
28. Becker W, Borst U, Krahe T, Börner W. Tc-99m-HMPAO labelled human platelets: in vitro and in vivo results. *Eur J Nucl Med* 1989;15:296-301.
29. Bruchhausen F, Walter U, Handbook of Experimental Pharmacology. In: *Platelets and Their Factors*. Springer Science & Business Media 2012;126:101-116.
30. de Vries EF, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:842-848.
31. Tafakhori A, Parvizi M, Farzanefer S, et al Abbasi M. Clinical use of 99mTc-HMPAO-labeled platelets in cerebral sinus thrombosis imaging. *Acta Neurol Belg* 2019;119:549-553.
32. Becker W, Börner W, Borst U. 99Tcm hexamethylpropyleneamineoxime (HMPAO) as a platelet label: evaluation of labelling parameters and first in vivo results. *Nucl Med Commun* 1988;9:831-842.
33. Chevalme YM, Kopp S, Korde A, et al. International Atomic Energy Agency and World Health Organization guideline on good manufacturing practices for radiopharmaceutical products. WHO Technical Report Series 2020; 1025.



# Radyofarmaside Kalite Temini ve Kalite Kontrol Yöntemleri

## Quality Assurance and Quality Control Methods in Radiopharmacy

✉ Ayfer Yurt Kılçar

Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Kalite kontrol (*quality control* - QC) ve kalite güvence (*quality assurance* - QA) kavramları üretimin ve/veya hizmetin bulunduğu her alanda bir sistem bütünlüğü içerisinde karşımıza çıkmaktadır. Sağlık uygulamalarında ise kalite temini tüm konvansiyonel ilaç sınıfları için geçerli ve hayati öneme sahip iken; radyofarmasötik olarak tanımlanan, tanı ve/veya tedavi amacıyla kullanılabilirken uygulama sonrasında hastada hiçbir fizyolojik değişiklik oluşturmayan radyoaktif ilaçların kalite temini için birçok özel durum söz konusudur. Radyofarmaside kalite temini uygulama açısından kritik öneme sahiptir. Düşük kalitede bir tanı radyofarmasötüğü hastanın durumu hakkında uygun olmayacak tedavi yönteminin seçilmesine sebep olmakta ve tedavi etkinliğini düşürerek hedef olmayan dokuların da radyasyon maruziyetine yol açmaktadır. Kullanılan radyonüklidlerin sahip olduğu sınırlı fiziksel yarı ömürleri, radyofarmasötiklerin hastaya uygulanmasından önce kalite kontrolünü gerçekleştirmek için zaman sınırlaması ile lojistik zorluklara sebep olmaktadır. Diğer yandan, QC son ürünü/hizmeti değerlendirirken kalite temini (kalite güvence); güvenlik, etkinlik, saflık temini için tüm bileşenleri içeren tüm süreci kapsayan bir sistemden oluşmaktadır. Bu nedenle, radyofarmaside kalite temini için radyofarmasötiklerin, malzeme ve personelin kontrolünü kapsayan, uygun belgelendirme ve devam eden sonuçların sürekli olarak gözden geçirildiği etkin bir QA sistemi içinde hazırlanması esastır. Böyle bir sistem; üretimde kullanılan başlangıç maddelerinin kalite kontrolünü, radyonüklidler ve radyofarmasötiklerin kalite kontrolünü, kullanılan ekipmanların bakımını, yöntemlerin validasyonunu, ekipman ve yöntem niteliğini ve kalite temini için güvence unsurlarını kapsamalıdır. Bu temel unsurlar kapsamında yapılan değerlendirmelerle hazırlanan bu derleme ile radyofarmasi alanındaki profesyonellerin tanı ve tedavi uygulamalarında kullanılacak tıbbi radyoizotopları ve radyofarmasötikleri, güvenli bir kalite sistemi içerisinde üretmeleri sırasında faydalanabilecekleri bir kaynak oluşturması amaçlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Radyofarmasötik, radyofarmasi, kalite güvence, kalite kontrol

### Abstract

Quality control (QC) and quality assurance (QA) concepts should be included in a system framework in every area where production and/or service is located. In health applications, while QA is valid and vital for all conventional drug classes; there are many special cases for QA of radioactive elements, which are defined as radiopharmaceuticals, can be used for diagnostic and/or therapeutic purposes, but do not cause any change in humans after administration. QA in radiopharmacy is critical for practice. A poor-quality diagnostic radiopharmaceutical, while not in itself unsafe, it could give incorrect information about the patient's condition leading to an inappropriate choice of therapy. A poor-quality therapeutic radiopharmaceutical could lead to excess radiation exposure to non-target tissues along with reduced efficacy. The short physical half-lives of the radionuclides cause logistical difficulties with time constraints to ensure QC of radiopharmaceuticals earlier than the product's release for use. On the other hand, QA when evaluating the product/service quality control; it consists of a system that covers the entire process, including all documents for security, efficiency, and security. Therefore, for QA in radiopharmaceuticals, it is essential that radiopharmaceuticals are prepared within an effective QA system that includes material and ventilation controls, appropriate documentation, and ongoing review of ongoing results. Such a system should include QC of starting systems used in production, QC of radionuclides and radiopharmaceuticals, maintenance of equipment used, validation of methods, equipment and method qualification and safety considerations. In this review, with the evaluations made within the scope of these basic elements, it is mostly aimed to create a resource that professionals in the field of radiopharmacy can benefit from during the production of medical radioisotopes and radiopharmaceuticals for diagnostic and therapeutic use within a safe quality system.

**Keywords:** Radiopharmaceutical, radiopharmacy, quality assurance, quality control

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Ayfer Yurt Kılçar, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**E-posta:** ayfer.yurt.kilcar@ege.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0866-7515

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

## Giriş

Kalite temini, kalite güvence (*quality assurance* - QA) uygulamaları ile sağlanmaktadır. Bu uygulamalar, belirli bir prosedürün sonucunun, hatalar veya bozulmalar olmaksızın beklentilere yaklaşma doğruluğunu sağlamak için bir QA sistemi kapsamında gösterilen tüm çabaları içermektedir (1). QA sisteminin etkinliği ve uygunluğu düzenli olarak değerlendirilmelidir. Kalite kontrol (*quality control* - QC) terimi ise güvence sisteminden farklı olarak, prosedürün belirli bir yönünün karşılanmasını sağlamak için elde edilen belirli ölçümleri ifade etmektedir (2).

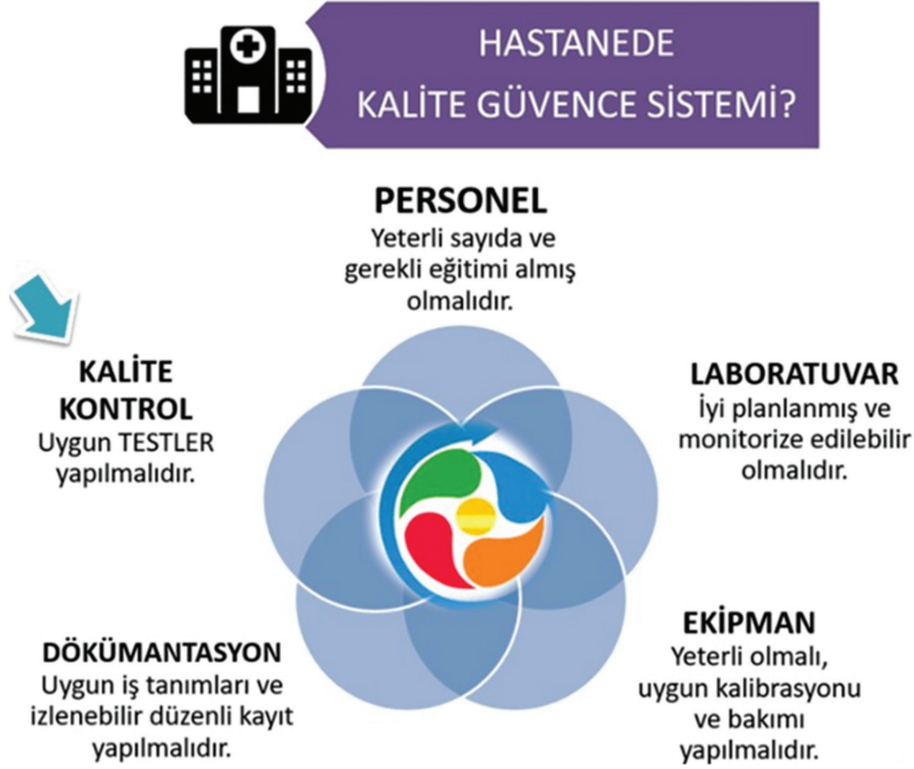
Halk sağlığının korunması için tıbbi ürünlerin kaliteli, güvenli ve etkili olması gerekmektedir. Bu ürünler, kullanım amaçlarına ve kalite kapsamında tanımlanan gerekliliklere uygun olacak şekilde hazırlanmalıdırlar. Sağlık alanında, QA sistemi, tıbbi ürünlerin kullanım amaçları için gerekli olan kalitede olmasını sağlamak amacıyla yapılan organize düzenlemelerin tümünü içermektedir (3). Kanser hastalarının tanı, takip ve tedavisinde önemli bir rol oynayan Nükleer Tıp; hastalıkların tanı ve tedavisi için radyonüklidleri kullanan, hızla büyüyen ve kritik derecede önemli bir tıp dalıdır (4,5,6). Nükleer Tıpta yaygın olarak kullanılan radyofarmasötiklerin hazırlanması, tanı veya tedavi için etkinliğe sahip bir ligandın izlenmesi için amaca uygun bir radyonüklide bağlanması (radyoışaretleme) şeklinde özetlenebilir (7). Radyofarmasötikler, tıbbi bir reçete ile hasta için doğrudan iyi üretim ve iyi radyofarmasi uygulamaları standartları kapsamında üretilmekte ve/veya tedarik edilmektedir (8,9). QA, radyofarmasi uygulamalarının ayrılmaz bir parçasıdır (3,10).

Hastane uygulamaları kapsamındaki QA, radyofarmasötiklerin güvenliğini, etkinliğini ve saflığını sağlamak için gerekli tüm bileşenleri içeren bir sistemdir (11). Bu sistem birçok bileşenden oluşmaktadır. Şekil 1'de bu bileşenlerin temeli özetlenmiştir.

Ülkemizde 1993 yılında yayımlanan 21797 sayılı Radyofarmasötik yönetmeliği (Resmî Gazete Yayımlanma Tarihi: 23.12.1993, Sayı: 21797) ile Radyofarmasötiklerin her serisi için farmakopelerde ve yaygın literatürde öngörülen testlerin yapılması ve kayıtlarının tutulması zorunlu kılınmıştır. Özel bir ilaç grubu olarak kabul edilen radyofarmasötikler için Avrupa Birliği'ne üye devletler tarafından kullanılması amacıyla genel olarak radyofarmasötiklerin hazırlanması ve kullanımı yönetmelikleri ve direktifleri hazırlanmıştır (1,11,12,13,14,15). Benimsenen kurallar ve direktifler Avrupa Nükleer Tıp Derneği ve Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (*International Atomic Energy Agency* -

IAEA) tarafından ([www.eanm.org](http://www.eanm.org)) yayınlanan teknik doküman ve kılavuzlarda belirtilmiştir. Ayrıca ulusal kaynaklar olarak Türkiye Nükleer Tıp Derneği (TNTD) Radyofarmasi Çalışma Grubu'nun hazırladığı uygulama kılavuzları hazırlanmıştır. Alfa parçacığı salımı yapan radyonüklidlerin [Radyum-223 (Ra-223) ve Bizmut-213 (Bi-213)] yakın zamanda piyasaya sürülmesi ile yeni yön kazanan 60 yılı aşkın bir süredir kullanılan terapötik radyofarmasötikler, 50 yılı aşkın bir süre dünya çapında yer alan [Molibden-99 (Mo-99)/Teknesyum-99m (Tc-99m)] jeneratörü ve kitleri, son 30 yılda yaygınlaşan pozitron emisyon tomografisi Flor-18 (F-18) radyofarmasötikleri ile son 15 yılda sahneye giren Galyum-68 (Ga-68) radyofarmasötiklerinin üretimi ve uygulamaları sırasında QA uygulamaları kapsamında ihtiyaç duyulan QC testlerine ilişkin detaylı bilgiler bu kaynaklar aracılığıyla takip edilmektedir (8).

Genel olarak rutinde hastaya verilmeden önce uygulanan başlıca QC testleri; fizikokimyasal testler (radyoaktivite, radyonüklid kimlik, radyonüklid saflık, kimyasal saflık ve radyokimyasal saflık), biyolojik saflık testleri (sterilite, apirojenite ve toksisite), farmasötik özelliğe bağlı testler (pH, partikül boyutu ve izotoniklik) şeklindedir (2,8,16). Ulusal kaynaklar çerçevesinde ise Ertay ve Yürekli (11) tarafından hazırlanan kitapta radyofarmasi alanında teorik ve pratik uygulamalara değinilmiştir. İkinci ve ark. (8) tarafından radyofarmasötiklerin QA'sı ve kalite kontrolüne genel bir bakış kapsamında hazırlanan derlemede radyofarmasötiklere uygulanan QC testleri, hastane radyofarmasi laboratuvar tipleri ve iyi radyofarmasi uygulamaları ele alınmıştır. F-18 işaretli radyofarmasötiklerin üretimi ve kalite kontrolü ile ilgili detaylar IAEA teknik dokümanında (IAEA-TECDOC-1968) belirtilmiştir (17). Diğer yandan güncel yaklaşım ve uygulamalar arasında küçük ölçekte hazırlanan lisanslı kitlerin ve jeneratörlerin radyoışaretleme dayanan yararlı tanı radyofarmasötiklerinin klinik uygulamalarını kolaylaştırmak için geliştirilen "majistral/ofisinal formül" kapsamında Majistral (veya Inhouse veya Smallscale) radyofarmasötikler üretilmektedir. TNTD Radyofarmasi Çalışma Grubu'nun hazırladığı uygulama kılavuzunda majistral (veya inhouse veya smallscale) üretilen radyofarmasötiklerde iyi radyofarmasi uygulamalarına değinilmiştir (12). Majistral üretilen [F-18]-NaF, [Germanyum-68 (Ge-68)/GA-68] jeneratör ürünü Ga-68, reaktörden elde edilen Lutesyum-177 (Lu-177), [F-18] FDG, [Ga-68] DOTATOC, [Ga-68] PSMA, [Lu-177] DOTATATE, [Lu-177] PSMA, XOFIGO® [(Ra-223)RaCl<sub>2</sub>] ve Sm-153 EDTMP radyofarmasötikleri için QC yöntemleri



**Şekil 1.** Hastane uygulamaları kapsamındaki kalite güvence sisteminin temel bileşenlerinin özeti

ve QC protokolleri detaylı olarak TNTD Radyofarmasi Çalışma Grubu'nun hazırladığı uygulama kılavuzunda bulunmaktadır (9).

Bu derlemede ise yukarıda değinilen kaynaklara ek olarak radyofarmaside kalite temini ve QC kapsamında;

- Tıbbi radyoizotoplar ve radyofarmasötikler için QC prosedürlerini veren,
- Spesifikasyon dışı sonuçların nasıl ele alınacağına değinen,
- Yöntemlerin validasyonu ve ekipmanın kalifikasyonu dahil olmak üzere tıbbi radyoizotopların ve radyofarmasötiklerin rutin kalite kontrolünde kullanılan yöntemlerin ve ekipmanların açıklandığı,
- Radyofarmasötiklerin kalite kontrolü ile ilgili güvenlik konularının ele alındığı,
- QC deneylerini gerçekleştirmek için personelin nasıl eğitileceğinin açıklandığı IAEA teknik dokümanı (IAEA-TECDOC-1856) ele alınmıştır (18).

Radyofarmaside bir QA sistemin kapsamı gereken temel bileşenler aşağıdaki başlıklar altında sınıflandırılmaktadır;

1. Başlangıç maddelerinin kalite kontrolü,
2. Radyonüklidler ve radyofarmasötiklerin kalite kontrolü,
3. Kullanılan ekipman ve yöntemler,
4. Ekipman ve yöntem niteliği,
5. Güvence unsurları.

### 1. Başlangıç Maddelerinin Kalite Kontrolü

Radyofarmasötikler, konvansiyonel ve biyoteknolojik ilaç formülasyonlarından en önemli ayrımını sağlayan radyonüklid içeriği sebebiyle çoğunlukla aynı iş günü içinde üretilmekte, QC testleri yapılmakta ve hastalara uygulanmaktadır. Özellikle görüntüleme uygulamalarında kullanılan bazı radyonüklidlerin [(Karbon-11 (C-11), Azot-13 (N-13), Oksijen-15 (O-15), F-18)] kısa yarı ömürlü olmaları sebebiyle bu radyofarmasötiklerin hastalara uygulanmadan önce tüm QC testlerinin tamamlanması mümkün olamamaktadır (8). Dolayısıyla bu radyofarmasötiklerin insanlara etkin ve güvenli bir şekilde uygulanmasını sağlamak amacıyla üretimleri sırasında kullanılan tüm başlangıç malzemelerin kalite kontrolünün yapılması gerekmektedir (18). Başlangıç

malzemelerinin kalite kontrolü aşağıdaki sınıflandırma çerçevesinde gerçekleştirilmelidir:

**a) Gelen Radyoaktif Olmayan Başlangıç Malzemeleri:** Satın alınarak gelen malzeme kabulü için yapılması gereken minimum QC malzemeyi tanımlayan ve saflığının belirtildiği bir Analiz Sertifikası'nın (CoA) teyit edilmesidir. Gerekli durumlarda ek kabul kriterleri oluşturulmalıdır.

**b) Gelen Radyoaktif Başlangıç Malzemeleri:** Radyonüklidler için gelen malzeme kabulünde radyonüklid kimlik doğrulaması, CoA'nın incelenmesi ve aktivite ölçümü ile doğrulanma ile minimum kalite kontrolleri gerçekleştirilmelidir. Gerekli durumlarda ek kabul kriterleri oluşturulmalıdır. Bu gerekliliklere ek olarak, jeneratör için ana radyonüklidin bozunum özelliklerine bağlı kabul kriterlerine uygunluk sağlanmalıdır (18).

**c) Yerinde (In-house) Üretilen Radyoaktif Başlangıç Malzemeleri:** Jeneratör, reaktör ve siklotron tarafından üretilen radyoizotoplar olmak üzere yerinde üretilen üç tür radyoaktif başlangıç malzemesi vardır. İlk olarak, jeneratör tarafından üretilen bir radyoizotop kalite kontrolü için, en azından bir ana radyonüklid bozunumu, radyonüklid saflığı, kimyasal saflık (örneğin; metal kontaminasyonu) ve radyokimyasal saflık testleri yapılmalıdır. Bu testler, eluat veya son ürün üzerinde yapılabilir. İkincisi, reaktör tarafından üretilen bir radyoizotop için radyonüklid saflığı, özgül aktivite ve izotop bağımlı kimyasal saflık belirlenmelidir. Üçüncüsü, siklotron tarafından üretilen bir radyoizotop için, en azından radyonüklid saflığı belirlenmeli ve kimlik tanımlaması yapılmalıdır. Kimyasal saflık, radyokimyasal saflık ve özgül aktivite gibi diğer testler de örneğin; radyonüklid katı bir hedefin ışınlanması yoluyla üretildiğinde geçerli olmaktadır (18).

**d) Yerinde (In-house) Üretilen Radyoaktif Olmayan Başlangıç Malzemeleri:** Anahtar ara malzemelerin, kompleks kimyasal reaksiyonlar kullanılarak ham maddelerden sentezlendiği durumlarda, öncelikle hazırlanan malzemenin kimyasal kimliğinin ve saflığının teyidi yapılmalıdır. Ardından biyolojik yük miktarı (Bioburden) testleri gerçekleştirilmelidir. Söz konusu durumlarda sonraki klinik radyoışaretleme için materyaller gerekli minimum QC testlerine sahip olmalıdır. Özgül süreçlerde gerekirse ek testler (örneğin; çözücü kalıntısı, eser metal analizi, su içeriği, endotoksin, sterilite veya biyolojik yük) uygulanmalıdır. Örneğin; malzeme daha sonra halojenlerle radyoışaretlenecekse eser metal içeriğinin test edilmesi gerekli olmayabilir,

ancak malzeme radyometallerle işaretlenecekse bu testin yapılması kesinlikle kritiktir (18).

Uyumlu malzemelerin (örneğin; çözücülerin veya tamponların hazırlanması) basit bir şekilde karıştırılmasını içeren kurum içi olarak hazırlanan malzemeler, hazırlama işlemiyle ilgili tüm bilgiler kaydedildiği, izlenebilir olduğu ve malzemelerin uygun şekilde etiketlendiği süreçte genellikle ek QC testi gerektirmemektedir. Ancak art arda işlemler ile hazırlanan radyofarmasötik malzemelerin bu adımlar sırasındaki özel parametreler [örneğin; potansiyel hidrojen (pH)] için ek QC testlerinin gerekli olabileceği durumlar söz konusudur. Bu nedenle, belirli bir QC testinin gerekliliği her basamağın tek tek durumuna göre belirlenmelidir. Her durumda, hazırlık aşamasında kullanılan reaktiflerin kalitesi, materyalin belirli lotu için CoA'nın incelenmesi yoluyla doğrulanmalıdır (18).

Biyolojik yük, son sterilizasyondan önce üretim sürecinde mevcut olan mikroorganizmaların (koloni oluşturan birimler olarak da bilinir veya CFU'lar) sayısının tahminini olarak hesaplanması ile belirlenmektedir. Biyolojik yük değeri, belirli bir kapalı sistemdeki mikrobiyal yükün sterilizasyon yönteminin kaldırabileceği spesifikasyonun altında olduğunu gösterdiğinden, yalnızca işlem steriliteyi sağlamak için terminal sterilizasyona dayandığında yararlı bilgiler sağlamaktadır (18).

Söz konusu işlemlerin aseptik koşullar altında gerçekleştirilmiş olması durumunda (yani steril terminal sterilizasyon olmadan aseptik koşullar altında bileşenler hazırlanmışsa), biyolojik yük belirleme sıfır (yani steril) olarak kabul edildiğinden bu koşullarda biyolojik yük testine ihtiyaç duyulmamaktadır. Biyolojik yük testi mikrobiyoloji testi konusunda uzmanlaşmış sözleşmeli bir laboratuvarında gerçekleştirilmelidir (18).

**e) Radyonüklidlerin Kalite Kontrolü:** Bir radyofarmasötik, bir radyonüklidin kendisi olabilir veya bir vektöre bağlı bir radyonüklid içerebilmektedir. Buradaki kalite kontrolün amacı, üretilen radyofarmasötüğün kalitesinin önceden tanımlanmış kabul kriterlerini karşılmasını sağlamaktır. Bu kriterler radyonüklid ve kullanılan vektörün doğası (varsa kimyasal/biyolojik yapı), hazırlama süreci, formülasyon ve amaçlanan uygulama yoluna dayalı olmalıdır (18).

## 2. Radyonüklidler ve Radyofarmasötiklerin Kalite Kontrolü

### a. Radyonüklidik Kimlik Tayini

Radyonüklidik kimlik tayini için kullanılan yöntemler yarı ömür belirlenmesi, gama ( $\gamma$ ) spektrometri,



radyonüklidlik saflık, doz kalibratörü ölçümleri ve radyokimyasal kimlik ana başlıkları altında incelenmiştir:

- **Yarı Ömür ( $t_{1/2}$ ) Tayini:** Nispeten kısa ömürlü radyonüklidlerin radyonüklidlik kimliğinin doğrulanması amacıyla gerçekleştirilen bu tayin için önceden belirlenen periyotlarda kalite kontrolü gerçekleştirilecek numunenin doz kalibratöründe ölçümleri yapılır. Ardından " $t_{1/2} = -0,693 \times (\Delta t) / \ln (A_t / A_0)$ " formülü aracılığıyla yarı ömür hesaplanmaktadır. Burada  $\Delta t$  ölçüm periyodu süresidir,  $A_0$  başlangıç aktivitesidir ve  $A_t$  ölçüm periyodunun sonunda ölçülen aktivitedir. Avrupa Farmakopesi (*European Pharmacopoeia* - Ph. Eur.) en az üç tür ölçüm ve beklenen yarılanma ömrünün dörtte biri kadar bir ölçüm periyodu önermektedir. Spesifikasyon, hesaplanan değer, kabul edilen yarı ömür değerinin ( $\pm \%10$ ) önceden tanımlanmış aralığı içinde olmasını gerektirmektedir (18).

- **Gama Spektrometri:** Yarı ömür ölçümünün pratik olmadığı durumlarda daha uzun ömürlü radyonüklidler için radyonüklidlik kimliği doğrulamak amacıyla kullanılmaktadır. Radyofarmasötüğün numunesi bir  $\gamma$  spektrometreye yerleştirilir ve sinyal sayım başına minimum 10.000 olacak şekilde sayım yaparak spektrum ve sayım kaydedilir. Ölçülen numunenin örnek aktivitenin  $\%5$ 'ten daha az ölü zamanla sonuçlanması gerekmektedir. Spektrumdaki ana  $\gamma$  pik(ler)inin radyonüklidin bilinen  $\gamma$  pik(ler)ine karşılık geldiğinin doğrulanması ile test gerçekleştirilir. Spesifikasyon, spektrumdaki ana  $\gamma$  tepe noktalarının radyonüklidin bilinen  $\gamma$  tepe noktalarına karşılık gelmesini gerektirmektedir (18).

- **Radyonüklidlik Saflık:** Radyonüklidlik saflık her seride değil, validasyon serilerinde belirlenmektedir. Radyofarmasötüğün ilgili radyonüklidinin en az 10 yarı ömür bozunmuş olan örneğin; bir  $\gamma$  spektrometrede uzun süre (iz radyonüklit safsızlık  $\gamma$  spektrumu elde edilene kadar) ölçümü yapılmaktadır. Bu analizin, numuneye ve kalibrasyon kaynağı geometrisine bağlı olması nedeniyle büyük değişkenliğe tabi olduğu unutulmamalıdır (18). Ek olarak, kantifikasyon analizi karmaşıktır ve bu alanda önemli bir fizik uzmanlığı gerektirmektedir.

Buradaki spesifikasyonlar ilgili radyonüklide göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin; Ph. Eur ve Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi (*United States Pharmacopoeia* - USP) tarafından F-18 için sırasıyla  $\%99,9$  ve  $\%99,5$  değerleri önerilirken Tc-99m için sırasıyla  $\%99,88$  ve  $\%99,935$  değerleri önerilmektedir (18).

- **Doz Kalibratörü Ölçümleri:** Radyonüklidlik saflığın belirlenmesi amacıyla bazı radyonüklidlik safsızlıklar doz kalibratörü ile yapılan ölçümler sonunda hesaplamalar

aracılığıyla hızlıca tespit edilebilmektedir. Bu analizler için radyonüklide göre değişiklik gösteren çeşitli durumlar söz konusudur.

- **[F-18]-NaF'de N-13 Tayini:** Bazı durumlarda, ilgili radyonüklid ile aynı emisyonu sahip olabilecek safsızlıkları tespit etmek beklenmektedir. Beş yüz on bir elektronvolt (keV) ve 1022 keV'de aynı  $\gamma$  ışını emisyonlarına sahip ve bu nedenle  $\gamma$  spektrometresi kullanılarak ayırt edilemeyen pozitron yayan radyonüklidlerde bu durum söz konusudur. Örneğin; çok kısa sürede hazırlanan (F-18) NaF gibi F-18 işaretli radyofarmasötikler için F-18 solüsyonlarında N-13'ün kontaminasyonu kontrol edilmelidir (18).

Radyofarmasötik numunesi doz kalibratöründe (doğru radyonüklidin seçildiğinden emin olun) iki farklı zaman noktasında ölçümü yapılarak aktivite ve tam zaman kaydedilir. Bu örnekte N-13'ün çok kısa olan yarı ömrü nedeniyle, seçilen zaman noktalarının birbirine çok yakın (örneğin; 2 dakika) olması gerekmektedir. Uygun bir hesaplama yazılımı [örneğin; Microsoft Excel-(tm)] kullanarak aşağıdaki formüller yardımıyla aktiviteler hesaplanır:

$$A_{t_2} - [A_{t_1} e^{-\lambda_{R1} t}] / [-e^{-\lambda_{R1} t} + e^{-\lambda_{R2} t}] = A_{C1}$$

(ana radyonüklidin aktivitesi, doz kalibratörü ile ilk ölçüme göre düzeltilmiş);

$$A_{C1} e^{-\lambda_{R2} t} = A_{C2}$$

(ana radyonüklidin aktivitesi, doz kalibratörü ile ikinci ölçüme göre düzeltilmiş);

$$(A_{C2} / A_{C1}) \times 100 = \% A_{R2}$$

(ana radyonüklidin yüzdesi)

- $t$  = İki aktivite ölçümü arasında geçen süre;

- $R1$  = Safsızlık radyonüklit (örneğin; N-13);

- $R2$  = Ana radyonüklit (örneğin; F-18);

- $A_{t_1}$  = İlk zaman noktasında belirlenen aktivite;

- $A_{t_2}$  = İkinci zaman noktasında belirlenen aktivite;

- $\lambda_{R1}, \lambda_{R2}$  = Sırasıyla safsızlık ve ana radyonüklidler için bozunma sabiti.

Bu aşamadaki spesifikasyonlar radyonüklide göre değişiklik göstermektedir. Örneğin; (F-18) NaF'de N-13 safsızlığı için maksimum  $\%5$ 'lik bir değer kabul edilebilir.

- **Mo-99/Tc-99m Jeneratörlerinin Bozunumunun Belirlenmesi:** Burada bir Mo-99/Tc-99m jeneratör elüatındaki Mo-99 içeriğinin belirlenmesi hedeflenmektedir. Doz kalibratörü Mo-99 test ayarında sıfırlanır. Elüat şişesi (veya yüksek aktiviteli Tc-99m işaretli bir radyofarmasötüğü) bilinen kalınlıkta belirlenmiş bir kurşun zırha yerleştirilir ve doz kalibratöründeki okuma Mo-99 test ayarında kaydedilir. Ardından ölçümü yapılan şişe kurşun zırhtan çıkarılır ve Tc-99m ayarında ölçümü yapılır. Tc-99m içeriğindeki Mo-99 yüzdesini

hesaplamak için Mo-99 ayarındaki ölçüm değeri Tc-99m ayarındaki ölçüm değerine bölünür. USP limiti, MBq Tc-99m başına 0,15 kilobekerel (kBq) Mo-99'dur (mCi Tc-99m başına 0,15 µCi Mo-99 veya %0,015'e eşdeğerdir). Ayrıca USP, toplam Mo-99 miktarının uygulanan doz başına 92 kBq'den (2,5 µCi) fazla olmaması gerektiğini belirtmektedir (18).

• **Gama Sayımı:** Ge-68/Ga-68 jeneratörleri kullanılarak hazırlanan Ga-68 işaretli radyofarmasötik serilerinde Ge-68 yüzdesinin belirlenmesi amacıyla  $\gamma$  sayımı ile kontrol testleri gerçekleştirilmektedir. Bu testler için hacmi bilinen Ga-68 işaretli radyofarmasötik numuneler, Ga-68 radyoaktivitesinin tamamen bozunmasını sağlamak amacıyla 24 saatin üzerinde bir süre saklanmaktadır. Ardından bozulan numuneler bir  $\gamma$  sayacında analiz edilir. Paralelinde etkinliği ve kalibrasyon tarihi bilinen bir Ge-68 referans kaynağı da  $\gamma$  sayacında analiz edilir. Analiz sonucunda elde edilen ölçüm değerleri için analiz tarihine göre bozulma düzeltilmesi yapılır. Sonrasında, ürün numunelerinde bulunan Ge-68 tarafından üretilen radyoaktivite, ürün numuneleri tarafından üretilen sayımların bilinen Ge-68 aktivitesinin referans standardı tarafından üretilen sayımlarla karşılaştırılmasına dayalı olarak hesaplanır. Son olarak, ayırım sonundaki toplam seri Ge-68 aktivitesi, bozulan numune aktivitesinin toplam parti hacminin bozulan numune hacmine oranı ile çarpılması ve ardından partinin ayırım sonu süresine göre düzeltilerek hesaplanmaktadır (18).

Ge-68 yüzdesinin, Ge-68 tarafından ayırım sonunda üretilen parti aktivitesinin, ayırım sonunda ölçülen toplam Ga-68 parti radyoaktivitesine bölünmesiyle belirlenmelidir. Spesifikasyon, Ge-68 yüzdesi için kabul kriterlerinin %0,001'in altında olmasını zorunlu kılmaktadır (18).

• **Gama Spektrometri:** Birçok noktada karşımıza çıkan  $\gamma$  spektrometri burada, radyonüklidlik  $\gamma$  yayan safsızlıkların miktarının belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. İlgili radyonüklid için  $\gamma$  spektrumunda bulunan  $\gamma$  tepe noktaları saptanamayana kadar veya üründe bulunabilecek radyonüklidlik safsızlıklarla ilişkili diğer  $\gamma$  tepe noktalarının saptanmasına izin veren miktarlarda mevcut olana kadar numunenin tamamen bozunmasına izin verilir. Radyoaktif safsızlıkların kimliği, tepe noktalarının enerjilerinin incelenmesiyle belirlenebilmektedir. Özgül bir safsızlığın içeriği, safsızlık radyonüklidi ile ilişkili belirli bir tepe noktasının sinyal kuvvetinin, belirli miktarda safsızlık içerdiği bilinen bir numuneyi analiz ederek üretilen bir tepe noktasının sinyal kuvvetiyle karşılaştırılmasıyla da belirlenmektedir. Bu yöntem,  $\gamma$  spektrometresi ve fizikte önemli uzmanlık

gerektirir, alet verimliliği ve numune geometrisi gibi birçok faktörden etkilenir. Bu nedenle, kurum içinde uzmanlık bulunmadığı sürece, bu tür analizleri gerçekleştirmek için radyasyon çevresel numune analizinde uzmanlaşmış bir dış laboratuvarla sözleşme yapılması önerilir. Spesifikasyon, radyonüklide bağlı olarak değişmektedir (18).

• **Radyokimyasal Kimlik:** Radyokimyasal kimlik için gerçekleştirilen QC testlerinin başında çoğunlukla kromatografik yöntemler gelmektedir.

• **İnce Tabaka Kromatografi (TLC):** Bu yöntem sayesinde relatif ilerleme faktörünü (*relative front* -  $R_f$ ), referans standardı  $R_f$  ile karşılaştırarak radyoaktif bir molekül tanımlanmaktadır.  $R_f$ , orijinden noktaya olan mesafenin orijinden solvent cephesine olan uzaklığa oranı olarak belirlenir. Yöntem genellikle bir ince tabaka kromatografi (TLC), iTLC kromatogramındadır, radyoaktif pikin  $R_f$ 'si bilinen bir referans standardına karşılık gelir. Böylece radyokimyasal kimlik, TLC, iTLC radyoaktif tarayıcı raporundan gelen  $R_f$  ile işaretlenmemiş moleküle karşılık gelen ultraviyole (UV) noktasının  $R_f$ 'si karşılaştırılarak değerlendirilir. Spesifikasyon, radyoaktif molekülün  $R_f$ 'sinin referans standardının  $R_f$ 'sinin %10'u içinde olmasını gerektirir (2,15,16,18). İkinci ve ark.'nın (8) derlemesinde birçok radyofarmasötik TLC yöntemi ile kalite kontrolü sırasında kullanılan kromatografik sistem ve  $R_f$  değerleri tablolar şeklinde bulunmaktadır.

• **Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC):** Bir radyofarmasötik radyokimyasal kimliğinin belirlenmesi amacıyla sıklıkla tercih edilen yöntemler arasında gelmektedir. Radyofarmasötik numunesinin validasyonu yapılmış bir yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) sistemine enjeksiyonu sonrasında elde edilen kromatogramların analizi gerçekleştirilir. Örneğin; ters fazlı bir HPLC kolonu, bir ultraviyole/görünür bölge (UV/Vis) spektrofotometre ve bir radyoaktivite detektörü ile donatılmış bir sistemde referans olarak işaretlenmemiş türevin gerçek bir numunesi ile kaydedilen alıkonma süresi (Rt) tespit edilir. Ardından kalite kontrolü yapılacak radyofarmasötik numunesinin UV/Vis ve radyoaktivite dedektörleri ile elde edilen kromatogramlarının tespit edilen Rt sürelerinin karşılaştırılması kontrol gerçekleştirilir. Spesifikasyon, radyokromatogramın, referans bileşiğin bir çözeltisi ile UV kromatogramında elde edilenle uyumlu (+/- %10) tutma süresine sahip bir radyoaktif pik (tepe noktası) içermesini gerektirmektedir (2,15,16,18).

• **Boyut Dışlama (Size Exclusion) HPLC:** Bu yöntem çoğunlukla radyoaktif antikor gibi ürünlerin kalite kontrolüne kullanılmaktadır. Burada radyoaktif antikor

numunesinin  $R_f$ 'ni referans standart (antikör)  $R_f$  ile karşılaştırarak radyoşaretli antikörün radyokimyasal kimliği doğrulanmaktadır. Genellikle, 20  $\mu$ L'lik bir ürün numunesi alikotu, 7,8 mm x 30 cm, 3 ile 5  $\mu$ m SEC-HPLC kolonu (daha küçük SEC-HPLC kolonları da kullanılabilir) ile donatılmış ve 100 mM sodyum sitrat/100 mM sodyum klorür, pH 6,4, çözelti mobil fazı kullanan bir HPLC sistemine akış hızı 1,0 mL/dk ve toplam analiz süresi 20 dakika olacak şekilde numune yüklenir. Radyoaktif numune analizi sırasında elde edilen radyoaktif pikin  $R_f$ 'si, referans standart 280 nm UV'de elde edilen pikin  $R_f$ 'si ile karşılaştırılır. Radyoaktivite detektör kromatogramındaki ürün numunesi piki ile UV spektrometre ile elde edilen standart pik arasındaki  $R_f$ 'deki uyum, radyokimyasal kimlik spesifikasyonuna uygunluğu ifade etmektedir. Spesifikasyon, ürün pikinin  $R_f$ 'sinin referans standart pikinin  $R_f$ 'sinin %10-15 arası değerlerde olmasını gerektirmektedir (18).

- **Kağıt-elektroforez:** Kağıt elektroforezi kullanarak da bir radyofarmasötik'in radyokimyasal kimliği belirlenebilmektedir. Kağıt elektroforezi yönteminde bir radyofarmasötik numunesi ve bir radyoaktif referans bileşik numunesini iletmiş uygun bir kağıt şeride uygulanmakta ve tanımlanan voltajda elektrik akımı ile güç verilmektedir. Belirlenen çalışma süresinden sonra elektroforez durdurulur, kağıt şeritler kurutulur ve bir TLC tarayıcı yardımıyla elektroforetik migrasyon belirlenmektedir. Test, yalnızca radyoaktif referans taban çizgisinden belirtilen mesafelere hareket ederse ve numune belirli bir oranda hareket ederse geçerli olmaktadır. Spesifikasyon, radyo elektroforezinin bir ana radyoaktif pik noktası içermesini gerektirir, radyoaktif bir referans bileşiğin hareketinin kıyaslanması ile belirli bir hareket oranına sahiptir (18).

### 3. Kullanılan Ekipman ve Yöntemler

Radyonüklidler ve radyofarmasötiklerin kalite kontrolü sırasında kullanılan temel yöntem ve ekipmanlar; izotop (doz) kalibratörü, çok kanallı analizör, TLC, HPLC, gaz kromatografi, pH metre, osmometre, polarografi, kağıt elektroforezi, endotoksin testi,  $\gamma$  sayaç şeklinde sıralanmaktadır (18).

### 4. Ekipman ve Yöntem Niteliği

Radyofarmasi QA sistemi kapsamında kullanılan ekipman ve yöntemlerin nitelikleri QC ekipmanlarının nitelikleri (kullanıcı gereksinimi belirtimi, tasarım yeterliliği, fabrika ve saha kabul testleri, kurulum kalifikasyonu, operasyonel yeterlilik, performans yeterliliği), analitik yöntemlerin doğrulanması ve günlük uygunluk testleri kapsamında değerlendirilmektedir.

### 5. Güvenlik Hususları

Güvenlik, herhangi bir laboratuvarında en önemli öncelik olmalıdır. Laboratuvar güvenliği genel olarak; kimyasal güvenlik, radyasyon güvenliği, laboratuvar gereksinimleri ve personel eğitimi çerçevesinde değerlendirilmektedir.

- **Kimyasal Güvenlik, Radyasyon Güvenliği:** Yanıcı, aşındırıcı veya toksik kimyasalların ve/veya gazların depolandığı herhangi bir laboratuvar için geçerli olan kimyasal güvenlik gerekliliklerine ek olarak, radyofarmasötik üreten laboratuvarlar, çalışanların gereksiz radyasyona maruz kalma ve kontaminasyon riskini en aza indirmek için önlemler almalıdır. QC numune işleme, zırhlı bir çeker ocakta yapılmalıdır. Zırhlamanın kalınlığı çalışılan radyonüklidin tipine ve miktarına bağlıdır. Ek olarak, QC ekipmanı atık toplama da zırhlı olmalı ve gerekirse havalandırılmalıdır. Kişisel dozimetri cihazlarının takılması, uygun kişisel koruyucu ekipman giyilmesi ve radyasyona maruz kalmanın mümkün olan en düşük seviyede olmasını sağlayan prosedürlerin izlenmesi gibi özel önlemler kritik öneme sahiptir. Radyoterapi uygulamaları için kullanılan radyonüklidlere özel dikkat gösterilmelidir. Genel olarak, bu radyonüklidler daha düşük enerjilere sahiptir ve daha az zırhlama kalınlığı gerektirmektedir. Bununla birlikte, daha uzun yarı ömür, çok daha yüksek doğrusal enerji birikimi ve daha zor kontaminasyon tespiti (alfa yayıcılar söz konusu olduğunda) sebepleriyle kimyasallarla çalışmayı çok tehlikeli hale getirmektedir (18). Bu malzemelerle çalışırken yüzey kontaminasyonu ve insan tarafından yutulması veya solunması olasılığını en aza indiren ekstra önlemler alınmalıdır.

- **Laboratuvar Gereksinimleri:** Gerekli testlerin karmaşıklığı ve çeşitliliğine göre gereksinimler farklılık göstermektedir. Örneğin; yalnızca Tc-99m işaretleme kitinin hazırlanmasında yer alan "geleneksel" bir Nükleer Tıp departmanı daha kolay gereksinim olarak değerlendirilebilirken çeşitli radyonüklidlerin bir arada kullanıldığı, birbirinden farklı radyofarmasötiklerin hazırlandığı bir bölümde kalite kontroller genellikle daha karmaşıktır ve daha gelişmiş enstrümantasyon vb. gerektirmektedir. Diğer yandan tesisin beklenen iş yükü (örneğin; test edilecek radyofarmasötiklerin sayısı, test sıklığı vb.) de bu gereksinimleri önemli derecede etkilemektedir (18).

QC testinin karmaşıklığı, sık sık QC ile ilgili test ihtiyacı (örneğin; sistem uygunluk testi, doğrulama ve yeniden doğrulama testleri) ve mümkün olduğunca özel enstrümantasyonun kullanılması için talep edilen yüksek düzeyde izlenebilirlik istemi ekipmanların

kullanımını engelleyebilmektedir. Örneğin; birden çok radyofarmasötüğün analizi için aynı HPLC ekipmanının kullanılmadığı durumlar söz konusudur (18).

• **Personel Eğitim Gereksinimleri:** Bu alanda çalışan özellikle operatörlerin; radyofarmasötüklerin üretim, hazırlık, dağıtım ve ayrıca QC ve QA'sı ile ilgili faaliyetleri onaylanmış standart çalışma prosedürlerine uygun olarak gerçekleştirmelerini sağlayarak radyofarmasötik üretim süreci üzerinde kontrol sağlanması hedeflenmektedir (18).

## Sonuç

Radyofarmasötikler, çoğu durumda uygulanan küçük kimyasal miktarlar nedeniyle kısmen güvenli bir ajan sınıfı olarak kabul edilmesine rağmen düşük kaliteli bir radyofarmasötik nedeniyle hasta tedavisinde kritik ve hayati sonuçlara sebep olacak olması yanı sıra hem çalışan hem de hasta için gereksiz bir radyasyon dozuna neden olacaktır. Radyofarmasötüklerin hazırlanması genellikle güvenilirdir, ancak yıllar boyunca çok çeşitli büyük ve küçük problemlerle karşılaşmıştır. Radyofarmasötüklerin güvenilirliği, hem hazırlama prosedürlerinin tasarımına (örneğin; jeneratörler ve kitler, otomatik sentez üniteleri) hem de serbest bırakılmadan önceki QC önlemlerine bağlıdır. QA; güvenlik, etkililik ve saflığın temini için tüm bileşenleri içeren bir sistemdir. Radyofarmasi uygulamalarında kalite temini kaçınılmazdır. Bu sebeple QA sistemi kapsamında radyofarmasötükler hazırlanmalıdır. QA sistemi ile bütünleşmiş QC testlerinin radyofarmasötik ile ilgili bozulmaları veya düzensizlikleri tespit etmesi amacıyla kullanılması, tanısal görüntü kalitesinin iyileştirilmesinde ve hastalara verilen radyasyon dozunun azaltılmasında önemli bir role sahiptir.

## Kaynaklar

- Boschi A, Martini P, Pasquali M, Uccelli L. Recent achievements in Tc-99m radiopharmaceutical direct production by medical cyclotrons. *Drug Dev Ind Pharm* 2017;43:1402-1412.
- Molavipordanjani S, Hosseinimehr SJ. Fundamental controls concepts of radiopharmaceuticals quality. *Pharmaceutical and Biomedical Research* 2018;4:1-8.
- Gillings N, Hjelstuen O, Ballinger J, et al. Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2021;6:1-22.
- Hu A, Aluicio-Sarduy E, Brown V, et al. Py-Macrodiapa: A Janus Chelator Capable of Binding Medicinally Relevant Rare-Earth Radiometals of Disparate Sizes. *J Am Chem Soc* 2021;143:10429-10440.
- Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:589-608.
- Ahenkorah S, Cassells I, Deroose CM, et al. Bismuth-213 for Targeted Radionuclide Therapy: From Atom to Bedside. *Pharmaceutics* 2021;13:599.
- Kowalsky RJ, Weatherman KD. *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*. 4th Edition. American Pharmacists Association; 2020.
- Ekinci M, Santos-Oliveira R, İlem-Özdemir D. Quality Assurance and Quality Control of Radiopharmaceuticals: An Overview. *J Fac Pharm Ankara* 2022;46:1044-1063.
- Biber Müftüler FZ, Ertay T. Uygulama Kılavuzu. Majistral (veya in House veya Smallscale) Üretilen Radyofarmasötüklerin Kalite Kontrolü. *Nükleer Tıp Seminerleri* 2020;275-283.
- UK Radiopharmacy Group; NHS Pharmaceutical Quality Control Committee. 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;22:909-916.
- Ertay T, Yürekli Y. Radyofarmasötüklerin kalite kontrolü. (Ed.s) Ünak P, Durmuş Altun G, Teksöz S, Biber Müftüler Z, Uygulamalı Temel Radyofarmasi; 2017. p. 117-130. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. ISBN:9786053353522.
- Teksöz S, Ertay T. Uygulama Kılavuzu. Majistral (veya in House veya Smallscale) Üretilen Radyofarmasötüklerde İyi Radyofarmasi Uygulamaları. *Nükleer Tıp Seminerleri* 2020;269-274.
- (IAEA) IAEA. *Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students*; 2014.
- (IAEA) IAEA. *Good Practice for Introducing Radiopharmaceuticals for Clinical Use*. IAEA-TECDOC-1782; 2016.
- Taşçı C, Ülker Ö, Ertay T, ve ark. Radyofarmasötükler için kalite kontrol yöntemleri kılavuzu. *Turk J Nucl Med* 2003;12:137-148.
- Bringhammar T, Zolle I (2007). *Quality Assurance of Radiopharmaceuticals*. (Ed.) Zolle I, Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine, (pp. 67-75). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- (IAEA) International Atomic Energy Agency. *Production and Quality Control of Fluorine-18 Labelled Radiopharmaceuticals*; 1968.
- (IAEA) International Atomic Energy Agency. *Quality control in the production of radiopharmaceuticals*. IAEA TECDOC SERIES; 2018.



# Nükleer Tıp Teşhis ve Tedavi Uygulamalarında Radyokorunum

## Radioprotection in Nuclear Medicine Diagnosis and Treatment Applications

● Fazilet Zümrüt Biber Müftüler

Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Günümüzde, iyonlaştırıcı radyasyonun teşhis ve tedavi uygulamalarında radyasyondan korunma konusu başta Uluslararası Radyolojik Korunma Komitesi (*International Committee on Radiological Protection*) olmak üzere, uluslararası düzeyde birçok kuruluş tarafından ele alınmaktadır. Bu nedenle bu makalede, ulusal ve uluslararası yasal düzenlemeler göz önüne alınarak Nükleer Tıp teşhis ve tedavi uygulamalarında radyokorunum başlıca; iyonlaştırıcı radyasyonun biyolojik etkileri, radyasyondan korunma sistemi ve düzenleyici esaslar, radyasyondan korunmada temel ilkeler, radyasyondan korunmada alınması gereken önlemler ve radyoaktif kontaminasyon şeklinde detaylı olarak verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İyonlaştırıcı radyasyon, radyo korunum, teşhis, terapi, radyofarmasötik

### Abstract

Today, many aspects of radiation protection in the diagnosis and treatment applications of ionizing radiation; it has been determined by many organizations at the international level, especially the *International Committee on Radiological Protection*. Therefore in this article; biological effects of ionizing radiation, radiation protection system and regulatory principles, basic principles of radiation protection, radioactive precautions to be taken for radiation protection and contamination are discussed in detail, considering national and international legal regulations on radiation protection.

**Keywords:** Ionizing radiation, radiation protection, diagnosis, treatment, radiopharmaceutical

### Giriş

Bilindiği üzere iyonlaştırıcı radyasyonun maddeyle en önemli etkileşimi iyonlaşmadır. İyonlaştırıcı radyasyon ve radyoaktivitenin keşfiyle birlikte, yeni teşhis ve tedavi yöntemlerinde radyasyonun kullanımı giderek artmıştır. Ancak yararlarının yanı sıra içerdiği risklerin anlaşılması üzerine, radyasyonla çalışanların korunması gerekliliği ortaya çıkmıştır. İyonlaştırıcı radyasyonun biyolojik etkilerine ilişkin ilk gözlemler kanser tedavisinde X-ışınının kullanımıyla ilk deri yanıkları ve X-ışınına bağlı ilk kanser olguları ile mesleki maruz kalmaya bağlı ilk lösemi ve akciğer kanseri olguları rapor edilmiştir. İyonlaştırıcı radyasyonun doğrudan (direkt) ve dolaylı (indirekt) olmak üzere iki farklı etki mekanizması

bulunmaktadır. Doğrudan (direkt) etki; iyonlaştırıcı radyasyonun DNA ile doğrudan etkileşmesi ile oluşan DNA hasarı, dolaylı (indirekt) etki ise su moleküllerinin iyonizasyonu sonucu oluşan serbest radikallerin (OH·, H·, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi) hücre molekülleri ile etkileşimi ile ortaya çıkan hasardır. Şekil 1 iyonlaştırıcı radyasyonun primer etkileri ile klinik olarak gözlemlenebilen, rastgele olan ve olmayan etkiler arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Şekil 1) (1).

Radyasyonun biyolojik etkilerinin belirlenmesinde, radyasyon çeşidi (alfa, beta vb.), doz hızı, absorblanan toplam radyasyon dozu, alınan doz süresi, radyasyona maruz kalan vücut kısmı önemli unsurlardır (1,2). Radyasyona maruz kalan bir hücre ya mutasyona

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

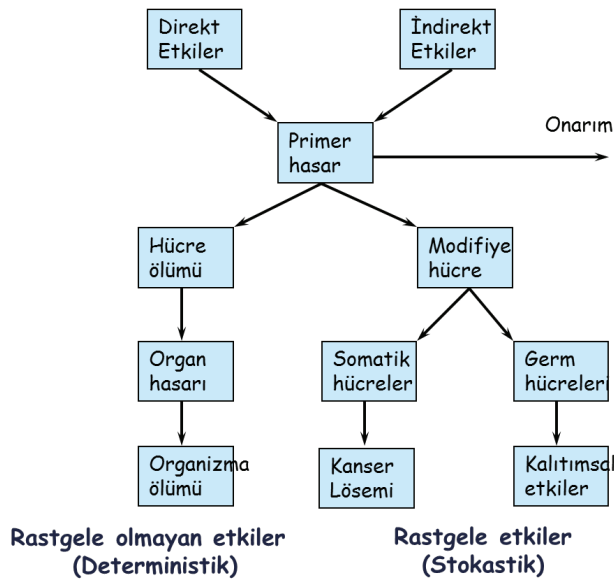
Prof. Dr. Fazilet Zümrüt Biber Müftüler, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: fazilet.zumrut.biber@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-00018184-9660

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

uğrar ya hücre ölür ya da mutasyonlu hücre olarak yaşamına devam eder. Radyasyonun biyolojik etkilerini deterministik (rastgele olmayan) ve stokastik (rastgele) etkiler olarak iki başlık altında toplayabiliriz.

**Deterministik (Rastgele Olmayan) Etkiler:** Radyasyona maruz kalınır kalınmaz oluşan “erken etkiler”dir ve radyasyon etkilerinin görüldüğü doz olarak bilinen eşik doz seviyesi, yaklaşık 250 mSv’dir. Bu değerin üstündeki seviyelerdeki dozlarda farklı biyolojik



Şekil 1. İyonlaştırıcı radyasyonun biyolojik etkileri (1)

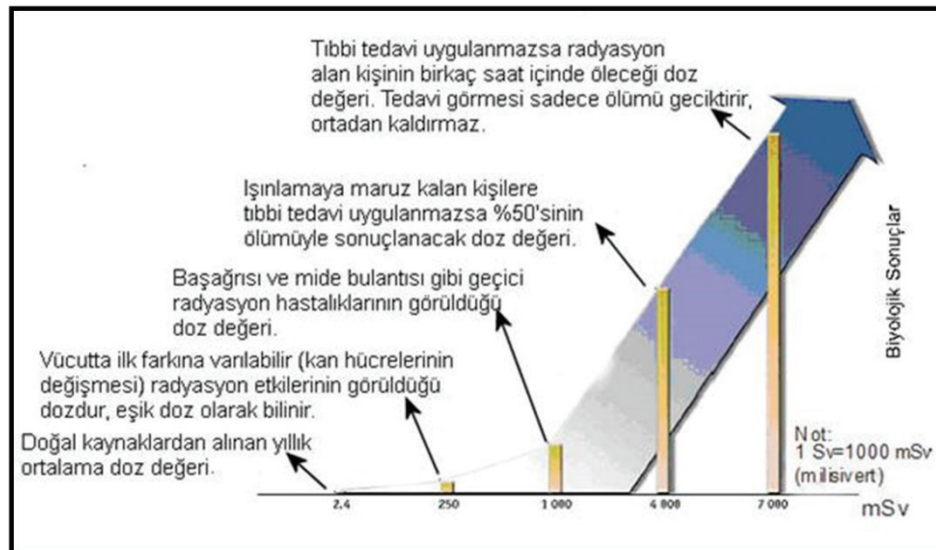
reaksiyonlar oluşur. En iyi bilinen örnekleri gözde katarakt oluşması ve deri hasarlarıdır (Şekil 2) (1,3,4).

**Stokastik (Rastgele) Etkiler:** Etkileri yıllar sonra açığa çıkan “gecikmiş etkiler”dir ve mevcut bir eşik doz değeri yoktur. Maruz kalınan doz ile, olayın ortaya çıkma olasılığı artar. Lösemi-kan kanseri gibi kanser oluşumu ve üreme hücrelerinin ışınlanması sonucu meydana gelen genetik bozukluklar stokastik etkilerin sonuçları arasındadır. Şekil 3’te deterministik ve stokastik etkilerin ortaya çıkardığı sendromlar yer almaktadır (1,3,4).

Radyasyonun süreye bağlı etkileri incelendiğinde kısa ve uzun sürede oluşan etkiler olarak değerlendirilmektedir. Nükleer silahların patlatılması, nükleer deneme kazaları gibi kısa sürede alınan yüksek doz ile mide bulantısından ölüme kadar kendini gösteren etkiler kısa süreli etkiler olarak tanımlanmaktadır. Uzun sürede görülen etkiler ise; yavaş yavaş alınan dozların etkisinin uzun zaman sonra; kanser ihtimali, doğal ömrün kısalması, kısırlık katarakt gibi durumlar şeklinde ortaya çıkmasıdır. İnsan vücudunda her bir organın radyasyon duyarlılığı farklı olup, üreme, kırmızı kemik iliği ve göz merceği en fazla etkilenen organlardır. Bunun yanı sıra özellikle deri ve kıl köklerinin oldukça kolay etkilenir ve kendi kendilerini yenilemesi hızlıdır (1,3,4).

## Radyasyondan Korunma Sistemi ve Düzenleyici Esaslar

Radyasyondan korunma konusunda bugün tüm dünyada uygulanan radyasyondan korunma kriterleri ve standartlar; Uluslararası Radyolojik Korunma Komitesi

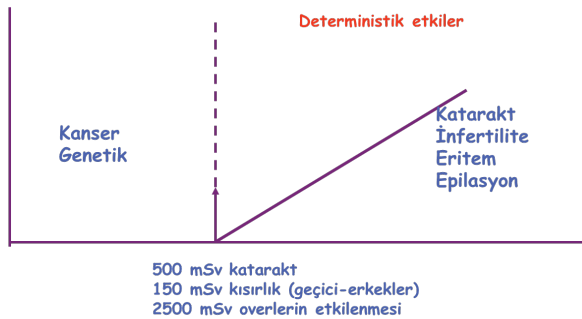


Şekil 2. Deterministik etkiler (1)

(*International Committee on Radiological Protection-ICRP*, <http://www.icrp.org>) radyasyondan korunma ilkelerine ve tavsiyelerine dayanmaktadır. Radyasyonun insan sağlığı üzerine etkilerini belirleyen ve radyasyon riskleri hakkındaki bilgileri düzenli olarak gözden geçiren uluslararası kuruluş ise Birleşmiş Milletler Atomik Radyasyonun Etkileri Bilimsel Komitesi'dir (*The United Nation Scientific Committe on the Effects of Atomic Radiation- UNSCEAR*, <http://www.unscear.org>). UNSCEAR'nin çalışmaları, ICRP'nin tavsiyeleri ve uluslararası kuruluşların program planlamaları için önemli bir temel oluşturmaktadır. Birleşmiş Milletler sistemi içinde yer alan kuruluşlardan Gıda ve Tarım Örgütü, Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu, Uluslararası Çalışma Örgütü ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından ise; radyasyondan korunma ve radyasyon kaynaklarının güvenliği için Uluslararası Temel Güvenlik Standartları formüle edilmiştir (4,5). Ülkemizde ise radyasyondan korunma ve radyasyon güvenliği alanında, düzenleyici yetkiye sahip olan kurum Türkiye Enerji Nükleer ve Maden Araştırma Kurumu'dur (TENMAK).

Radyasyondan korunmanın temel amacı, alınan dozların ilgili eşik dozun altında tutularak deterministik etkilerden kaçınmak ve stokastik etki olasılığını azaltmaktır. Yani yararlı ışınlanmalara izin verilmesi radyasyonun zararlı etkilerine karşı ise çalışanların korunması gerekliliği olup, üç başlık altında ile irdelenmektedir.

**1. Uygulamaların Gerekçelenirilmesi:** Gerekçelenirilemeyen ve sonuç olarak bir yarar sağlamayan hiçbir radyasyon uygulaması yapılmamalıdır. Özellikle çocukların stokastik etkilere maruz kalma riski daha yüksek olduğundan, pediatrik muayene ve hamile hastaların muayenelerinde fetusun radyosensitivitesinin yüksek olması nedeniyle, mutlaka özel bir değerlendirme sonrası gerekçelenirilmesi gerekmektedir. Fetal radyasyon



**Şekil 3.** Deterministik ve stokastik etkilerin ortaya çıkardığı sendromlar (1)

riski; hamilelik ayı ve absorblanan doz değeri ile değişmekte olup, organogenez ve erken fetal dönemde en yüksek değerde olup, ikinci trimesterde göreceli olarak daha azalır, üçüncü trimesterde en az değerdedir. Özellikle emzirmekte olan hastaların muayenesinde hastanın emzirip emzirmedeği tespit edilmelidir. Pek çok radyofarmasötik anne sütüne geçtiğinden, çoğu Nükleer Tıp uygulaması sırasında emzirmenin kesilmesi önerilir (1,2,4).

**2. Korunmanın Optimizasyonu:** Işınlanmaların mümkün olan en düşük doz değerinde (*As Low As Reasonably Achievable*) tutulması gerekliliği olup, optimizasyonun amacı, ışınlanmayla oluşabilecek riskleri, kabul edilebilir seviyeye düşürmektir. Bu nedenle radyoaktif kaynakların boyutunun küçültülmesi, personelin çalışma zamanının sınırlandırılması, personel ile kaynak arasındaki mesafenin artırılması ve zırhlama malzemelerinin kullanılması gerekmektedir (1,2,4).

**3. Bireylerin Işınlanmalarının Sınırlandırılması (Doz Sınırları):** Tıbbi teşhis veya tedavi gören hasta ve hasta yakınlarının, çalışan personelin maruz kaldıkları doz, müsaade edilen doz limitlerini aşmayacak bir düzeyde sınırlanır. Toplum üyeleri için ulusal ve uluslararası olarak kabul edilen ışınlama sınır değeri yıllık en fazla 5 mSv'dir (5 yılın ortalaması 1 mSv). Radyasyon çalışanları için uluslararası sınır yılda en fazla 50 mSv (birbirini takip eden 5 yılın ortalaması 20 mSv'yi geçemez) olması gerekmektedir (1,2,6). Hamile olan personel için çalışma şartları yeniden düzenlenmeli ve hamileliğin kalan süresince fetüsün alacağı doz 1 mSv'yi aşmamalıdır. Emzirme dönemindeki personel ise; radyoaktif iyodun solunması veya sindirim yoluyla alınması gibi risk taşıyan alanlarda ve bulaş riski taşıyan işlerde çalıştırılmamalıdır (7). On sekiz yaşından küçükler radyasyon uygulaması içinde çalıştırılmazlar. Eğitimleri radyasyon kaynaklarının kullanılmasını gerektiren 16-18 yaş arasındaki stajyerler ve öğrenciler için etkin doz, TENMAK düzenlemelerine göre herhangi bir yılda 6 mSv'yi geçemez. Ancak el, ayak veya deri için yıllık eşdeğer doz sınırı 150 mSv, göz merceği için 15 mSv'dir (6,8,9).

## Radyasyondan Korunmada Alınması Gereken Önlemler

Nükleer Tıpta radyasyonla çalışan personelin, alınacak önlemlerle radyasyona maruziyetlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle Nükleer Tıp uygulamalarında radyasyondan korunmada bilinmesi gereken üç başlık mevcuttur:

**1. Zaman:** Otomasyon işlemi önceden planlamak, kaynağın yanında az zaman geçirmek.

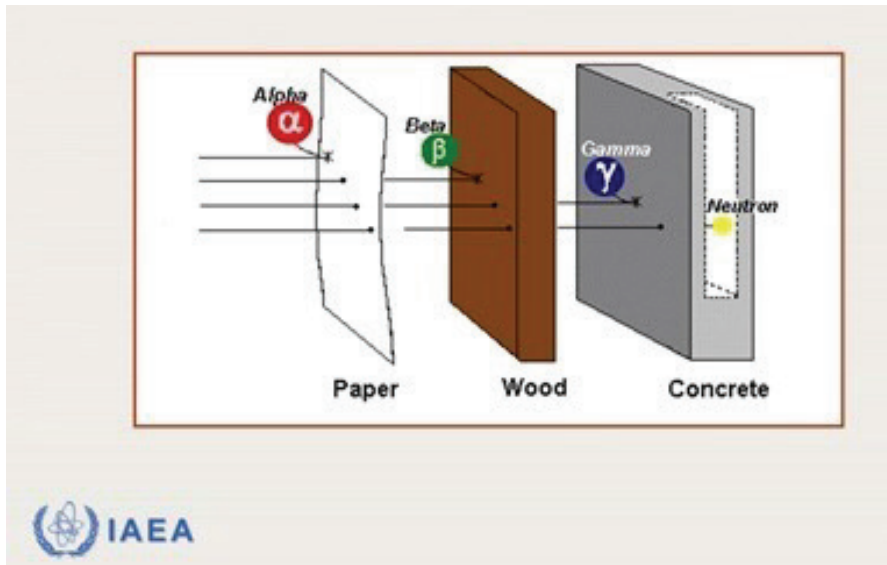
**2. Mesafe:** Radyasyon kaynağına yaklaşıldıkça maruz kalınacak radyasyon dozu artacağından, kaynakla çalışacak personelin kaynak ile mesafeyi mümkün olduğu kadar artıracak şekilde bir planlama yapması gerekmektedir (pens, maşa forseps kullanmak, enjektörü iğnesinden tutmamak, gerekenden daha büyük enjektör kullanmak gibi).

**3. Zırhlama:** Nükleer Tıp sıcak odada zırhlama; banko üzeri, şişe, radyasyon kaynağı, enjektör ve jeneratörlere yapılır. Radyoaktif kaynakları radyasyonun türü ve enerjisine uygun materyal ile zırhlamak gerekmektedir (Şekil 4). Özellikle yüksek yoğunluktaki materyaller ile X ve gama ( $\gamma$ ) ışınlarına karşı etkin korumanın sağlanması gerekmektedir. Pozitron emisyon tomografisi kurşun zırhlama materyallerinin, 140 keV'lik  $\gamma$  ışınları için kullanılan kurşun kalınlığından 16 kat fazla olması gerekir. Mo-99/Tc-99m jeneratörlerini kurşun tuğla arkasında veya kurşun çekmece/dolapta saklamak ve bu zırh sistemi içinde sağılması ve jeneratör sağımının kullanılacak kadarını alıp, kalanı uzak bir alanda emniyet altına alınması maruz kalınacak dozu olabildiğince azaltacak tedbirlerden biridir. Hasta uygulamalarında zırhlama konusuna değinilecek olunursa; Nükleer Tıp personelinin hareketli zırh paravan, kurşun önlük ve tiroid koruyucu kullanımı gerekmektedir. Kurşun önlük (0,3 mm) kullanımının maruz kalınan radyasyon dozunu iki kat azalttığı bilinmektedir (1).

Bir Nükleer Tıp bölümünde radyoaktif atıkların

insan sağlığı ve çevre için potansiyel bir tehlike olduğu düşünüldüğünde; zırhlamanın önemi burada da karşımıza çıkmaktadır. Bu sebeple, ulusal ve uluslararası standartlar ve mevzuatlar dikkate alınarak, güvenli atık yönetiminin planlanması önemlidir. Atığın uygun şekilde ele alınabileceği, arıtılabileceği ve nihai olarak bertaraf edilebileceği mutlaka baştan belirlenmelidir. Radyoaktif atıklar genel olarak katı atıklar (hastaların kullandıkları materyeller, radyonüklid terapi sonrası oluşan atıklar, radyonüklid jeneratörler, kullanılmış şişe, eldiven, şırınga, kalibrasyon kaynakları, hayvan atıkları ve deneysel biyolojik atıklar), sıvı atıklar (radyonüklid kalıntıları, hasta idrarı, sıvı sintilasyon solüsyonları) ve gaz atıklar uçucu radyoaktif maddeyle çalışırken oluşan radyoaktif buhar (iyot), radyoaktif uygulama yapılan hastanın solumasiyla çıkan (akciğer ventilasyon) gazlardır. Radyoaktif atık türüne göre radyoaktif atık depoları; sürekli depolama alanı (zırhlama <2 mSv/saat), geçici depolama alanı (zırhlama 1 m uzaklıkta <20 mSv) şeklinde sınıflandırılır. Buna göre en az 10 yarı ömür geçtikten sonra atıklar normal atık olarak kabul edilir (örneğin; 10 yarı ömür Tc-99m 60 saat radyoaktivite miktarı başlangıç değerinin %0,09 iner) (1,2).

Bir Nükleer Tıp alanında kontaminasyona karşı korunma ve kontaminasyon risklerini en aza indirmede alınması gereken önlemlerin başında mutlaka temiz çalışma koşullarının benimsenmesi gerekliliği gelmektedir. Bununla birlikte çalışmaya başlamadan önce iyi bir planlamanın yapılması, kontaminasyonu ve kontaminasyonun yayılmasını önler. Genel anlamıyla bir



Şekil 4. İyonlaştırıcı radyasyon türleri ve zırhlama (1)



Nükleer Tıp personeli iç (internal), [yutulmuş ve/veya solunmuş (inhalasyon) radyonüklid uygulamaları] ve dış (external) (ortamdaki şişe, şırınga ve hastalardan gelen) ışınlanmaya maruz kalmaktadır. Bir radyoaktif maddenin ambalajından çıkarılması, radyoaktivite ölçümleri, kaynakların taşınımı, depolanması, radyofarmasötiklerin hazırlanması ve hastaya uygulama, hasta muayenesi, radyoaktif hastanın bakımı, radyoaktif atıkların taşınması sırasında kontaminasyon ve radyoaktif kazalara maruz kalabilme olasılığı her zaman yüksektir. Bunun yanı sıra radyoaktif madde dökülmesi, hayvan deneylerinde oluşabilecek kontaminasyon riski veya bir terapi hastasının acil ameliyatı ya da otopsi daha yüksek radyasyona maruz kalma riskine sebebiyet veren nedenlerdir. Bu sebeplerdir ki; zırlama, koruyucu giysi, uzaktan kumanda araçları, radyoaktif atık konteynirleri, alarmlı doz monitörü, kontaminasyon monitörü, dekontaminasyon kit işaretleri, etiketler ve kayıt tutulması çok önemli unsurlardır. Bunun yanı sıra; herhangi bir açık radyasyon kaynağı ile çalışırken (radyofarmasötiklerin hazırlanması, enjeksiyon gibi) deri kontaminasyonunu önlemek için laboratuvar önlüğü ve tek kullanımlık plastik eldivenler giyilmeli, sıçrama riskine karşı gözler korunmalı ve derideki kesik ve sıyrık var ise çalışmadan önce mutlaka kapatılmalıdır. Radyonüklidleri taşımak için taşıma kapları ve dökülmelerle başa çıkmak için ekipman ve acil durum kiti bulundurulmalı ve herhangi bir ihtiyaç durumu için acil durum prosedürleri görünür bir yerde asılı durmalıdır. Laboratuvar ortamına yiyecek-icecek getirilmemeli, sigara içilmemelidir. Laboratuvar uygulama sonrası önlükler çıkarılmalı, radyoaktif eldivenler atık kutusuna bırakılmalı, eller yıkanmalıdır. Dış radyasyondan kaynaklanan kontaminasyonu en aza indirmek için öncelikle kaynaklar ve hasta dozları uygun kurşun zırh içinde tutularak, forseps veya maşa kullanılmalıdır. Personelin yaralanmasını önlemek için ayrı kaplarda toplanması gereken kırık cam malzemeler, şırıngalar; radyonüklid türüne bağlı olarak, biyolojik, bulaşıcı olma olasılığına karşın uygun şekilde saklanmalıdır. Radyonüklid jeneratörleri ise, kontaminasyon açısından mutlaka kontrol edilmelidir. Jeneratörden sağılan aktivitenin ilk aşamada kullanılacak kadarını, kullanım alanına alıp, kalanını ise uzak ve güvenli bir alanda tutmak ve radyoaktif atıkları fazla biriktirmeden ana atık deposuna götürmek gibi tedbirler personelin radyasyon maruziyetini aza indirecek durumlardır (1,2).

**Personel İzleme (Monitoring) (Etkif Doz, Ekstremité Dozu ve Kontaminasyon):** Bir Nükleer Tıp bölümünde radyofarmasötik hazırlayan ve hastaya

uygulayan ve cihaz kontrolü yapan Nükleer Tıp çalışanın, mutlaka bireysel izleme cihazları (dozimetre) kullanması gerekmektedir. Bu kapsamda maruz kalınan radyasyonun kontrol edilmesi, optimizasyon ilkesinin değerlendirilmesi, yüksek doz tanımı (identifies high doses) önemlidir. Ekstremité dozu izlemek için film, termo lüminesans, cam, kimyasal dozimetreler gibi farklı kişisel dozimetreler bulunmaktadır. Dozimetrelerin değişimi ve doz raporlarının alınması ve doz değerlendirmesi radyasyondan korunma programının önemli bir parçasıdır. Bir Nükleer Tıp bölümünde çalışanlar için izlenen etkin (effective) doz yıllık 3-5 mSv civarındadır. Ekstremité (extremity) dozu (parmaklar için) yaklaşık 10 kat daha fazladır (1,2,4).

**Çalışma Alanı İzleme (Ekstremité Doz Oranı ve Kontaminasyon):** Bir Nükleer Tıp bölümünde gözetimli, denetimli ve kontrolsüz olmak üzere üç çalışma alanı mevcuttur. Çalışma alanı ile ilgili radyasyonun ve olası maruziyetlerin mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu alanlarla ilişkili radyasyon doz oranı seviyeleri, belirlenen doz limitlerine uygun olmalıdır. Gözetimli ve denetimli alanların izlenmesi ve kontaminasyonun dedeksiyonu için alan monitörleri (Survey Metre) kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra radyoaktif ve radyoaktif bulaş riski olan alanlara; 18 yaşından küçüklerin ve gebelerin girişine izin verilmemelidir.

**Gözetimli Alanlar (1 mSv/yıl):** Kişisel doz ölçümü gerektirmeyen, çevresel radyasyonun izlenmesini gerektiren hasta bekleme odası, koridor, tuvalet gibi alanlardır.

**Denetimli Alanlar (6 mSv/yıl):** Radyasyon görevlilerinin yıllık doz sınırlarının (ardışık beş yılın ortalaması) 3/10'undan (6 mSv) fazla radyasyon dozuna maruz kalabilecekleri alanlardır (sıcak oda, enjeksiyon odası, radyoaktif hasta bekleme, görüntüleme, tedavi odaları, hasta tuvaletleri ve radyoaktif atıkların geçici depolandığı alan). Radyasyon görevlileri için yıllık doz sınırlarının 1/20'sinin aşılma ihtimali olup, 3/10'unun aşılması beklenmeyen, kişisel doz ölçümünü gerektirmeyen fakat çevresel radyasyonun izlenmesini gerektiren alanları oluşturur. Radyofarmasi laboratuvarları denetimli alanlar olup, çalışan personel tüm çalışma kurallarına uymak zorundadır.

**Kontrolsüz Alanlar:** Radyasyon dozu 2 mrem (20 µSv)/saat ve 50 mrem (500 µSv)/yıl düzeyini aşmayan ve çevresel radyasyon ölçümü gerektirmeyen alanlar: İdari bölüm, radyoaktif olmayan hasta ve yakınlarının bekleme odası, radyoaktif olmayan tuvaletlerdir. Radyasyondan korunma konusunda gerekli eğitim ve uyarılar hasta ve

hasta yakınlarına, radyasyon görevlisi olmayan hastane çalışanlarına mutlaka yazılı ve sözlü olarak yapılmalıdır (1,2,8,9).

Bir Nükleer Tıp kliniğinde radyoaktif bir bulaş tespit edildiğinde mutlaka radyoaktif bulaş dekontaminasyonu gerçekleştirilmelidir. Radyoaktif bir bulaşın varlığı; rutinde haftalık olarak wipe test yapılarak veya günlük çalışma sonunda doz hızı ölçer ile ölçümler yapılarak kayıt altına alınır. Bulaş varsa; bulaş tipine (düşük veya yüksek doz) ve yüzeye (banko veya deri) göre dekontaminasyon işlemi uygulanır. Cam yüzey temizliğinde alkali deterjanlar kullanılmalıdır. Örneğin; Tc-99m gibi kısa yarı ömürlü radyonüklidlerle bulaş durumunda dekontaminasyon işlemi sonrası, bulaş alan ince kurşun plaka ile örtülerek aktivite, tarih, saat kaydedilerek, kabul edilebilir radyoaktivite değerine düşene dek atık deposunda tutulmalıdır. Deri bulaş temizliğinde derhal bölge hafif sabunlu ve ılık su ile iyice yıkanmalıdır. Tırnak altındaki temizliklere özel dikkat gösterilmelidir. Eğer bu işlem bulaşmayı kabul edilebilir derecede düşük bir seviyeye getirmezse, dekontaminasyon deterjanı kullanarak tekrar edilmeli ve tırnak fırçası ile tırnaklar fırçalanmalıdır. Eğer deride kesik veya yara var ise, su ile hemen yıkanır. Gözlere bulaş oldu ise, su ile ardından serum fizyolojik ile yıkama işlemi yapılır. Saçlarda bulaş durumunda ise, dekontaminasyon solüsyonu veya şampuan ile yıkanmalıdır (1,2).

### Sonuç ve Tartışma

Bilindiği üzere Nükleer Tıp uygulamalarında radyokorunumda temel amaç; yararlı ışınlanmalara izin verirken radyasyonun zararlı etkilerine karşı hasta ve personelin korunmasıdır. Bu durum ancak; uygulamaların gereçlendirilmesi, ışınlanmaların mümkün olan en düşük doz değerinde tutulması ve maruz kalınan dozun müsaade edilen doz limitlerini aşmayacak şekilde sınırlandırılmasıyla sağlanmaktadır. Bu sebeple bu

makalede; ulusal ve uluslararası radyasyondan korunma kriterleri ve mevzuatları çerçevesinde konunun önemi vurgulanmıştır.

### Kaynaklar

1. Müftüler FZB, Teksöz S. Radyofarmasötiklerde Radyokorunum ve Çevre Radyasyon Denetimi. In: Uygulamalı Temel Radyofarmasi. Bölüm 1. Editörler Perihan Ünak, Gülay Durmuş Altun, Serap Teksöz, Fazilet Zümrüt Biber Müftüler. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2017. ISBN: 9786053353522.
2. Parlak Y, Uysal B, Kırac FS, et al. Radiation Safety Guide: General Definitions and Radiation Protection Rules in Nuclear Medicine Applications, Nucl Med Semin 2020;6:71-89
3. International Commission on Radiological Protection. Nonstochastic Effects of Ionizing Radiation, ICRP Publication 41. Oxford, Pergamon Press, 1984 (Annals of the ICRP 14, 3).
4. International Commission On Radiological Protection, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication No. 60. Oxford, Pergamon Press, 1991 (Annals of the ICRP 21, 1-3).
5. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment, Governmental, Legal and Regulatory Framework for Safety, General Safety Requirements Part 1 No. GSR Part 1 (Rev. 1), 2016.
6. International Commission On Radiological Protection, ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP, 2007.
7. Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, IAEA Safety Standards for protecting people and the environment, Specific Safety Guide, IAEA, No. SSG-46, Vienna, 2018.
8. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu. Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği. Resmi Gazete Tarihi: 24.3.2000 Resmi Gazete Sayısı: 23999, Revizyon tarihi: Değişik: RG-3/6/2010-27600.
9. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu. Nükleer Tesislerde Radyasyondan Korunma Yönetmeliği. Resmi Gazete 29.05.2018:30435.



# Radyoaktif Maddelerin Paketlenmesi ve Güvenli Taşınması

## The Packaging and Safety Transport of Radioactive Materials

Yasemin Parlak

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

### Öz

Radyonüklid tedavi ve görüntüleme son yıllarda kayda değer ilerlemeler kaydetmiştir. Bir hastanın problemini teşhis etmek için invaziv prosedürler uygulamak yerine, birçok farklı görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemlerinin bir parçası olarak radyasyon ve radyoaktif maddelerin kullanımının artmasıyla, radyasyon tehlikesi giderek daha fazla endişe kaynağı haline gelmiştir. Uluslararası Radyasyondan Korunma Komitesi ve Nükleer Düzenleme Kurumu gibi kuruluşlar radyasyon tehlikelerini en aza indirmek için radyoaktif maddelerin güvenli bir şekilde taşınması ve kullanılmasına yönelik kılavuzlar yayınlamaktadır. Bu makalede radyoaktif maddelerin güvenli olarak taşınması ve paketlenmesine yönelik mevcut düzenlemeler anlatılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoaktif madde transportu, paketleme, LSA, SCO, ADR

### Abstract

Radionuclide therapy and imaging, have made remarkable advances in the recent years. Instead of performing invasive procedures to diagnose a patient's problem, many different imaging modalities are used. With the increasing use of radiation and radioactive materials as part of these imaging modalities, the danger of radiation has become more and more of a concern. Organizations such as the International Committee on Radiation Protection and the National Nuclear Regulatory Board publish guidelines for the safe transport and use of radioactive materials to minimize radiation hazards. This article will describe the current regulations for the safe transport and packaging of radioactive materials.

**Keywords:** Radioactive material transport, packaging, LSA, SCO, ADR

### Giriş

Radyasyon ve radyoaktif maddeler, enerji üretiminden tıp, endüstri ve tarıma kadar birçok faydalı uygulama alanlarına sahiptir. Bu uygulamalardan kaynaklanabilecek çalışanlara, halka ve çevreye yönelik radyasyon riskleri değerlendirilmeli ve kontrol altına alınmalıdır. Radyasyonun tıbbi kullanımları, nükleer tesislerin işletilmesi, radyoaktif malzemelerin üretimi, taşınması ve kullanımı ve radyoaktif atıkların yönetimi gibi faaliyetler bu nedenle güvenlik standartlarına tabidir. Radyasyon riskleri uluslararası iş birliği ile tehlike durumlarını kontrol etme, kazaları önleme, acil durumlara müdahale etme ve zararlı sonuçları hafifletme yeteneklerini geliştirerek küresel olarak güvenliği teşvik etmeye ve geliştirmeye yönelik oluşturulmuştur.

Kara, hava veya deniz yolu ile taşınmak istenen radyoaktif kaynaklar; cinsi, aktivitesi, miktarı, kimyasal veya fiziksel özelliklerine bağlı olarak ve taşıma sırasında olabilecek kaza durumunda ortaya çıkabilecek radyoaktif riskler dikkate alınarak farklı özelliklerdeki paketlerde taşınır. Radyoaktif kaynak içeren paketlerin taşımadan önce etiketlenmesi, yüklenmesi, taşınması, indirilmesi, geçici olarak depolanması ve alıcıya teslim edilmesi aşamalarının tümüne yönelik teknik ve idari standartlar ve şartlar, radyasyon güvenliği konusunda ulusal ve uluslararası otoritelerce belirlenmiştir.

**Tehlikeli Madde:** Doğaları, içerik ve durumları nedeniyle çevre ve canlı güvenliğini tehlikeye düşürme potansiyeline olan maddelere denir. Kullanımları esnasında tehlikeli ve dikkatsiz davranışlar sonucu hayati

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Yasemin Parlak, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

**E-posta:** yasemin.gultekin@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3682-7611

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

tehlike yaratabilirler. Tehlikeli maddeler uluslararası ADR yönergesine göre taşınır. ADR, yani “Tehlikeli Maddelerin Karayolu ile Uluslararası Taşımacılığına İlişkin Avrupa Anlaşması” uluslararası bir sözleşmedir. Tehlikeli maddelerin çevreye ve insanlara zarar vermeden, güvenli şekilde kamuya açık karayolu ile taşınmasını sağlayan bir yönerge dir. Yönergeye göre tehlikeli maddeler 9 sınıfa ayrılmışlardır. Tablo 1’de tehlikeli madde sınıfları bulunmaktadır. Radyoaktif maddelerin sınıfı 7’dir (1).

### Radyoaktif Madde Taşımacılığı ile İlgili Düzenlemeler

Radyoaktif maddelerin taşınmasına yönelik, birçok uluslararası kurum ve kuruluşlarca düzenlemeler yapılmaktadır. Uluslararası düzenlemelerin temel amacı, radyasyon güvenliği ve radyoaktif maddelerin emniyetini sağlamaya yönelik standartları belirlemektir. Radyoaktif maddelerin güvenli taşınması hakkında ilk mevzuat olarak IAEA tarafından “Regulations for the Safe Transport of Radioactive Material” isimli rapor hazırlanmıştır. Temel olarak bu düzenleme şu iki hususu şart koşmuştur; 1) Gönderici; radyoaktif maddenin tehlikesine göre yeterli paketlemeyi sağlamakla yükümlüdür. 2) Taşıyıcı; tüm radyolojik tehlikelerin minimize edildiğinden emin olacak tüm gerekli önlemleri almakla yükümlüdür. IAEA Güvenlik Standartları serisinin uzun süreli yapısında da, “Radyoaktif Maddenin Güvenli Taşınması” ayrı bir temel güvenlik standardı olarak değerlendirilmiştir. Türkiye’de radyoaktif maddelerin özellikle; kara, hava, deniz yolu ile güvenli taşınması sistemi IAEA’nın taşıma güvenliği yönetmelikleri, taşıma standartlarını belirleyen uluslararası belli başlı kuruluşların (*International Air Transport Association - IATA, Dangerous Goods Regulations - DGR, International Maritime Organization - IMO, International Maritime Dangerous Goods - IMDG*)

**Tablo 1. Tehlikeli maddelerin sınıflandırılması**

Sınıf 1	Patlayıcı maddeler
Sınıf 2	Gazlar
Sınıf 3	Yanıcı sıvılar
Sınıf 4	Alevlenir katılar; kendiliğinden yanmaya yatkın maddelerdir.
Sınıf 5	Yükseltgen maddeler (oksitleyiciler), organik peroksitler
Sınıf 6	Zehirli ve bulaşıcı maddeler
<b>Sınıf 7</b>	<b>Radyoaktif maddeler</b>
Sınıf 8	Aşındırıcı maddeler
Sınıf 9	Muhtelif tehlikeli maddeler (asbest, amyant vb.)

tehlikeli maddelerin taşınmasına yönelik hazırlanmış olan tavsiye ve talimatları çerçevesinde ve bir dizi uluslararası antlaşmalar ile belirlenmiştir (2).

Türkiye’de yapılan karayolu ile radyoaktif madde taşınmaları da uzun yıllar boyunca Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği kapsamında başta TENMAK olmak üzere ilgili devlet kurumları kontrolünde yapılmış olup, 2005 yılında yürürlüğe giren “Radyoaktif Maddenin Güvenli Taşınması Yönetmeliği” ile gerekli yasal düzenleme yapılmıştır. Ülkemizde de radyoaktif kaynaklarının kullanımı sırasında radyoaktif kaynaklarla yapılan her türlü işlem kapsamındaki taşımayla ilgili düzenlemeler Radyoaktif Maddenin Güvenli Taşınması Yönetmeliği’ne göre hazırlanmaktadır. Radyoaktif Maddenin Güvenli Taşınması Yönetmeliği ise IAEA’nın hazırladığı “Regulations for the Safe Transport of Radioactive Material” mevzuatını temel alarak hazırlanmıştır (3).

Radyoaktif kaynakların taşınmasında radyasyondan korunma ile ilgili hususlar NDK’nın bahsedilen radyasyon güvenliği mevzuatı içine girerken, güvenlik ve emniyetin sağlanması haricindeki tehlikeli maddelerin taşınmasına ilişkin tüm faaliyetlere ilişkin düzenlemeler Ulaştırma, Denizcilik ve Haberleşme Bakanlığı’nın bünyesinde kurulan Tehlikeli Mal ve Kombine Taşımacılık Düzenleme Genel Müdürlüğü tarafından yapılmaktadır. Eğitim ve denetim konusunda birtakım yenilikler uygulanmış olup, radyoaktif madde taşınmalarında denetleyici kurum olarak yer almaktadır (1).

Bu yönetmeliklere göre, radyoaktif kaynaklarla yürütülen her türlü uygulama ve faaliyet için NDK’dan yetki alınması zorunlu olup, taşımaya ilişkin “ithalat, ihracat ve taşıma lisansı”, “radyoaktif kaynak içeren cihazların sökülmesi ve taşınması lisansı” “radyoaktif kaynak içeren mobil cihazların kullanımı ve taşınmasına ilişkin olarak ise kullanma ve bulundurma lisansı ve radyoaktif kaynakların üretimi için üretim ve dağıtım lisansı gibi yetkilendirmeye ilişkin lisanslar NDK tarafından verilmektedir.

Taşıma güvenliğinin sağlanmasında paket tasarımı, imalatı, paketlerin bakımı ve onarımı, taşıma hazırlığı, yükleme ve transit etme dahil olmak üzere taşıma, indirme veya boşaltma ile teslimat aşamaları düzenleme kapsamına giren hususlardır.

### Radyoaktif Kaynakların Paketlenmesi

Radyoaktif kaynakların taşınması sırasında halkın ve çalışanların radyasyon güvenliğinin ve radyoaktif kaynakların emniyetinin sağlanması amacıyla ulusal ve uluslararası taşımacılıkta ilgili standartlarla belirlenen

sınıflandırma, işaretleme, plakalama aşamalarını içeren paketlemenin doğru bir şekilde yapılması gerekmektedir. Ulusal ve uluslararası otoriteler tarafından radyoaktif maddelerin paketlenmesi ve taşınması durumları, insanlara ve çevreye zarar vermemesi için birtakım kurallara bağlanmıştır.

**Radyoaktif madde sınıfının belirlenmesi:** Radyoaktif kaynakların taşınmasında öncelikli adım olarak taşınacak radyoaktif kaynağın temel özellikleri bilinmesidir. Temel özelliklerin belirlenmesi; radyoaktif kaynağın taşınacağı paket seçiminin, hazırlanan pakete ilişkin sınıfın tayiniyle işaretleme ve etiketlemenin doğru bir şekilde yapılarak, göndericisinden alıcısına kadar taşınmanın her bir aşamasında radyasyondan korunmanın sağlanmasının temelini oluşturmaktadır.

Radyoaktif madde paket ve kolileri taşıma indisi (TI) ve yüzey radyasyon seviyelerine göre sınıflandırılır. TI, yüzeyden 1 m mesafede mrem/saat olarak ölçülen radyasyon seviyesinin birimsiz değeridir. Radyoaktif Maddelerin Güvenli Taşınması Yönetmeliği Madde 61'e göre: Paketler veya koliler, I-Beyaz, II-Sarı veya III-Sarı şeklinde sınıflandırılırlar (4). Tablo 2'de TI'ya göre radyasyon düzeyleri verilmektedir.

**A1 ve A2:** Radyoaktif maddelerin güvenli taşınması yönetmeliğinde tanımlanan radyonüklidlere özel bir sınıflandırma değeridir. Yönetmelikte A1; dağılma, saçılma veya sızıntıya neden olmayacak bir kapsül içinde muhafaza edilen veya dağılıp saçılması mümkün olmayan katı halde özel bir formda hazırlanmış radyoaktif maddenin tanımınıdır. A2 ise; özel hazırlanmış dışında kalan radyoaktif maddelere ait olan ve yönetmelik eklerinde verilen radyoaktivite değerleri olarak tanımlanmıştır (3).

Radyoaktif kaynak sınıfları; düşük özgül aktiviteli madde (*low specific activity* - LSA), yüzeyi bulaşmış cisim (*surface Contaminated Object* - SCO), özel hazırlanmış radyoaktif madde, düşük oranda dağılıbilir radyoaktif madde, bölünebilir madde ve uranyum hexafluoride olarak belirlenmiştir.

**1. Düşük Özgül Aktiviteli Madde (LSA):** Doğası gereği düşük özgül radyoaktiviteye sahip, ya da belirlenmiş

özgül radyoaktivite değerlerine göre tanımlanmış radyoaktif maddedir ve kendi içinde üçe ayrılır:

#### LSA-I

a. Doğada kendiliğinden bulunan uranyum, toryum gibi radyoizotopları içeren ve bu radyoizotopların kullanılması amacı ile işlenen maden cevherleri,

b. Işınlanmamış katı haldeki doğal uranyum veya fakirleştirilmiş uranyum ya da doğal toryum veya bunların katı ve sıvı bileşikleri,

c. A2 değerleri için sınır uygulanmayan radyoaktif madde ve yönetmeliğin eklerinde verilen radyoaktivite konsantrasyonlarının otuz katını geçmeyen ortalama özgül radyoaktiviteye sahip ve radyoaktivitenin maddenin tamamında düzgün dağılım gösterdiği radyoaktif maddedir. Bölünebilir madde için belirtilmiş muafiyet sınırları dışında kalan miktarlar bu sınıfa girmez.

#### LSA-II

a. Konsantrasyon sınırı 0,8 TBq/L'ye kadar olan Trityumlu su veya,

b. Tahmini ortalama özgül aktivitesi katı ve gazlar için 10-4 A2/g, sıvılar için ise 10-5 A2/g değerini aşmayan ve radyoaktivitenin maddenin tamamında düzgün dağılım gösterdiği radyoaktif maddedir.

#### LSA-III

a. Katı radyoaktif atık ve aktiflenmiş maddeler de dahil olmak üzere toz halinde olmayan katılar, radyoaktif maddenin tamamında düzgün dağılım gösterdiği beton, seramik veya zift gibi katı bağlama malzemeleri ile radyoaktif madde içeren katı maddeler,

b. Paket, bütünlüğü bozularak su ortamında kaldığında ayrışma hızı hafta başına 0,1 A2 değerini geçmeyen kısmen çözünmez madde,

c. Zırhlanmamış halde ortalama özgül aktivitesi  $2 \times 10^{-3}$  A2/g'yi geçmeyen maddedir.

d. Düşük düzeyde zehirleyici alfa yayıcıları: Doğal uranyum, fakirleştirilmiş uranyum, doğal toryum, uranyum-235, uranyum-238, toryum-232, toryum-228, toryum-230 içeren maden filizleri veya bunların fiziksel ve kimyasal konsantreleri veya yarı ömrü on günden az olan alfa yayıcılarıdır.

LSA III için test koşulları "Radyoaktif maddelerin güvenli taşınması yönetmeliği'nin" 188. Maddesinde aşağıdaki gibi verilmektedir.

Tüm paket içeriğini temsil eden katı haldeki örnek normal sıcaklıkta 7 gün süresince su içinde bekletilir. Testte

**Tablo 2. Radyoaktif paketlerin transport indisi ve yüzey doz hızına göre sınıflandırılması (2)**

TI (Taşıma indisi)	Yüzeydeki doz hızı (mrem/h)	Sınıf
0	≤0,5	I-Beyaz
0-1	0,5-50	II- Sarı
1-10	50-200	III-Sarı
>10	200-1000	III-Sarı ve özel koşullar

kullanılacak suyun hacmi, test sonunda soğurulmamış ve reaksiyona girmemiş olarak örnek hacminin en az %10'u kalacak yeterlilikte olmalıdır. Suyun başlangıç pH değeri 6-8 arasında, iletkenliği 20 °C'de 1 mS/m olacak şekilde hazırlanır. Test sona erdikten sonra serbest kalan suyun radyoaktivitesi ölçülür (3).

**2. Yüzeysel Bulaşmış Cisim (SCO):** Kendisi radyoaktif olmayan, fakat yüzeyi radyoaktif madde ile bulaşmış her türlü katı cisimdir. Bulaşmanın Bq/cm<sup>2</sup> oranına göre SCO-I ve SCO-II olarak ayrılmaktadır.

**SCO-I:** Ortalama 300 cm<sup>2</sup> ya da alanı 300 cm<sup>2</sup>'den küçük yüzey üzerinde,

a. Sabit olmayan bulaşmanın; beta ve gama yayıcılar ve düşük düzeyde zehirleyici özelliğe sahip alfa yayıcıları için 4 Bq/cm<sup>2</sup>'yi veya diğer tüm alfa yayıcıları için 0,4 Bq/cm<sup>2</sup>'yi,

b. Sabit bulaşmanın; beta ve gama yayıcıları ve düşük düzeyde zehirleyici özelliğe sahip alfa yayıcıları için 4x10<sup>4</sup> Bq/cm<sup>2</sup>'yi veya diğer tüm alfa yayıcıları için 4x10<sup>3</sup> Bq/cm<sup>2</sup>'yi,

c. Sabit ve sabit olmayan bulaşmanın bir arada bulunduğu ulaşılamaz yüzeylerde; beta ve gama yayıcıları ve düşük düzeyde zehirleyici özelliğe sahip alfa yayıcıları için 4x10<sup>4</sup> Bq/cm<sup>2</sup>'yi veya diğer tüm alfa yayıcıları için 4x10<sup>3</sup> Bq/cm<sup>2</sup>'yi geçmediği katı cisimdir.

**SCO-II:** SCO-I tanımındaki uygulanabilir sınırları aşan sabit ya da sabit olmayan bulaşmanın olduğu katı cisimler için ortalama 300 cm<sup>2</sup> ulaşılabılır ya da alanı 300 cm<sup>2</sup>'den küçük düzey üzerinde;

a. Sabit olmayan bulaşmanın; beta ve gama yayıcılar ve düşük düzeyde zehirleyici özelliğe sahip alfa yayıcıları için 400 Bq/cm<sup>2</sup>'yi veya diğer tüm alfa yayıcıları için 40 Bq/cm<sup>2</sup>'yi,

b. Sabit bulaşmanın; beta ve gama yayıcıları ve düşük düzeyde zehirleyici özelliğe sahip alfa yayıcıları için 8x10<sup>5</sup> Bq/cm<sup>2</sup>'yi veya diğer tüm alfa yayıcıları için 8x10<sup>4</sup> Bq/cm<sup>2</sup>'yi,

c. Sabit ve sabit olmayan bulaşmanın bir arada bulunduğu ulaşılamaz yüzeylerde; beta ve gama yayıcıları ve düşük düzeyde zehirleyici özelliğe sahip alfa yayıcıları için 8x10<sup>5</sup> Bq/cm<sup>2</sup>'yi veya diğer tüm alfa yayıcıları için 8x10<sup>4</sup> Bq/cm<sup>2</sup>'yi aşmayan katı cisimdir.

**3. Özel Hazırlanmış Radyoaktif Madde:** Tanım olarak yönetmelikte özel hazırlanmış radyoaktif madde, dağılma, saçılma veya sızıntıya neden olmayacak bir kapsül içerisinde muhafaza edilen veya dağılıp saçılması mümkün olmayan katı halde radyoaktif madde olarak ifade edilmektedir. Özel hazırlanmış radyoaktif maddenin bir boyutu 5 mm'den küçük olamaz. Özel hazırlanmış radyoaktif maddeler için koşullar, test ve

onay işlemlerine ilişkin hususlar, Radyoaktif Maddelerin Güvenli Taşınması Yönetmeliği'nin 111, 112, 113, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195 ve 196, 223, 224, 245. maddelerinde belirtilmiştir. Özel hazırlanmış radyoaktif madde veya onu temsil eden örneğe düşürme, vurma, bükme ve ısı testi uygulanır. Her testte yeni bir örnek kullanılır ve her testin ardından dağılmaz ve kapsül içine alınmış maddelere uygulanan yöntemlere göre çözünme ve hacimsel sızıntı değerlendirilmesi yapılır (3).

**4. Düşük Oranda Dağılılabılır Radyoaktif Madde:** Toz halde olmamak koşulu ile katı halde kapalı veya kapsül içine alınmış, dağılılabılır sınırlı katı halde radyoaktif maddedir. Düşük oranda dağılılabılır radyoaktif maddeler için koşullar, test ve onay işlemlerine ilişkin hususlar Radyoaktif Maddelerin Güvenli Taşınması Yönetmeliği'nin 114, 197, 223, 224, 245. maddelerinde belirtilmiştir.

**5. Bölünebilir Madde:** Uranyum-233, uranyum-235, plütonyum-239, plütonyum-241 veya bunların bileşimlerini ifade eder. Termal nükleer reaktörlerde işlenmiş doğal uranyum veya fakirleştirilmiş uranyum ile işlenmemiş doğal uranyum ve fakirleştirilmiş uranyum bu tanımın dışında kalır.

#### b. Paket Tipinin Belirlenmesi (Paket Tanıtma Kodu)

Radyoaktif maddelerin fiziksel yapılarına ve aktivitelere göre 4 tip paket vardır:

1. Adi Paketler
2. Endüstriyel Paketler
3. A-Tipi Paketler
4. B-Tipi Paketler

#### 1. Adi Paketler

Çok düşük radyoaktivite içeren kaynakların bulunduğu paketlerdir. Bunlar çevreye önemli bir radyasyon kaynağı oluşturmazlar. Paket üzerinde yine de radyasyon uyarı işareti kullanılması gereklidir. Bu paketlerin etiketlenmesine gerek yoktur. Adi paketin dış yüzeyinin herhangi bir noktasındaki radyasyon seviyesi 5 µSv/h değerini geçemez. Radyofarmasötikler, tüketici ürünleri (saat, duman dedektörü, pusula ve bir parçası radyoaktif madde olan cihazlar), doğal uranyum toryum bu paketlerde taşınır. Yüzeysel radyoaktif olmayan bir metal veya benzeri dayanıklı malzeme ile kaplanmış olmak şartıyla, doğal uranyum, fakirleştirilmiş uranyum veya doğal toryumdan imal edilmiş herhangi bir malzeme için adi pakette radyoaktivite sınırlaması yoktur.

#### 2. Endüstriyel Paketler

Bu paketler düşük özgül aktiviteli maddeleri ve yüzeyi bulaşmış cisimleri taşımada kullanılan paket tipleridir.

### 3. A-Tipi Paketler

Küçük fakat önemli aktiviteye sahip maddenin güvenli ve ekonomik taşınması için tasarlanmış paket tipidir.

Bu tip paketlerin içeriklerinin toplam aktivitesi, içerisindeki radyoaktif çekirdeklerin varlıklarına göre uygun olarak sınırlanmış olup; bu sınırlama özel formülü radyoaktif madde olup olmadığına bağlıdır. Bu limitler, radyoaktif maddenin çevreye yayılması sırasında dış radyasyonun ya da bulaşmanın en düşük seviyede olmasını sağlar. Endüstride kullanılan sabit ve mobil ölçüm cihazları ile Nükleer Tıp alanında kullanılan açık kaynaklar genellikle A tipi paketlerle taşınırlar (2).

Adi paket için belirlenmiş aktivite sınır değerinin üzerine çıktığında radyoaktif maddeler, aktivite değeri Radyoaktif Maddelerin Güvenli Taşınması Yönetmeliği'nin Ek-1'inde verilen A1 ve A2 değerinin altında olması koşuluyla A tipi paketlerde taşınır.

Genel olarak, A tipi paket etiketlerinin, paketin her iki tarafında "RADYOAKTİF" işaretini, radyonüklidin adını, miktarını (Bq olarak) ve T1'yı içermesi gerekir. Neredeyse tüm Nükleer Tıp radyofarmasötikleri veya sealed kaynak paketler A tipi paketler olarak gönderilir (5).

### 4. B-Tipi Paketler

Radyoaktif maddenin aktivitesinin, A1 ve A2 değerini aşması durumunda radyoaktif maddeler B tipi paketlerle taşınır. Endüstriyel radyografi cihazları, radyoterapiye kullanılan kapalı I-192 veya Co-60, açık radyoaktif kaynak olarak I-131, ve kan ışınlamada kullanılan kaynaklar B tipi paketlerle taşınırlar.

B-Tipi Paketler, normal taşıma koşulları dışında ciddi kaza durumlarında taşıdığı radyoaktif maddenin açığa çıkmasını engelleyecek şekilde ve genellikle bir defa kullanılmak üzere tasarlanmış paket tipidir.

B-Tipi Paketler tek taraflı ya da çok taraflı onay ile taşınır.

**Bunlar; B (U):** Yalnız paket tasarımının yapıldığı ülkenin yetkili otoritesinin onayı yeterlidir.

**B (M):** Paket tasarımının yapıldığı ülkenin yetkili otorite onayının yanı sıra; sevkiyatın geçtiği yol üzerindeki ülkelerle birlikte, sevkiyatın yapıldığı ülkenin yetkili otoritesinin de onayı gerekmektedir. B-Tipi paket içeriklerine örnek olarak medikal ya da araştırma amaçlı radyoizotoplar, endüstriyel, medikal ya da araştırma amaçlı kaynaklar ile ışınlanmış ya da ışınlanmamış nükleer yakıtlar verilebilir (6).

Temas halinde veya paketten 1 m uzakta maruz kalma oranı A tipi paket için belirtilen sınırı aştığında veya çok büyük miktarda ise, radyoaktif malzemenin B-Tipi paket

olarak gönderilmesi gerekir. B-Tipi bir ambalajın, A tipine kıyasla kazalara daha dayanıklı olması gerekir. Ek olarak, B tipi bir ambalaj, NRC onayı veya ambalaj sertifikası gerektirir. Radyoaktif etiketli bir paketi sevkiyata hazırlamadan önce personelin uygun eğitimi alması gerekir (5).

### c. Paket Yüzey Ölçümlerinin Yapılması

Radyoaktif kaynağın paketlenmesinden sonra dış yüzeyinden radyasyon ölçümlerinin yapılması gerekmektedir. Alınan ölçüm değerleri;

a. Adi paketin dış yüzeyinin herhangi bir noktasındaki radyasyon seviyesi 5  $\mu$ Sv/saat değerini geçmemelidir.

b. Diğer paketlerin ve iki/daha fazla paketin tek parça olarak işlem gördüğü kolinin dış yüzeyindeki radyasyon seviyesi 2 mSv/saat değerini aşamaz.

c. Endüstriyel paketlerde LSA maddeleri ile SCO miktarları için 3 metreden zırhlanmamış malzemenin vereceği radyasyon seviyeleri 10 mSv/h değerini aşmamalıdır.

d. Yüzey radyasyon seviyesi 2 mSv/saat değerinden daha büyük ise özel koşullu taşımaya tabi tutulur. Özel koşullu taşıma, taşımanın tüm aşamalarının sadece gönderici tarafından gerçekleştirildiği veya alıcının talimatlarıyla gönderici tarafından yerine getirildiği taşımadır. Özel koşullu taşımada bir paketin veya kolinin herhangi bir dış yüzeyindeki en yüksek radyasyon seviyesi 10 mSv/saat değerini geçmemelidir.

Paket tipine göre dış yüzeyinin radyasyon ölçümlerinin yukarıda belirtilen değerlerin üzerinde olduğu durumda paket tipinin değiştirilerek radyoaktif kaynağın daha uygun paket içine yerleştirilerek yeniden ölçüm alınması gerekir (6).

### Radyoaktif Madde Taşıyan Paketlerde Etiketleme

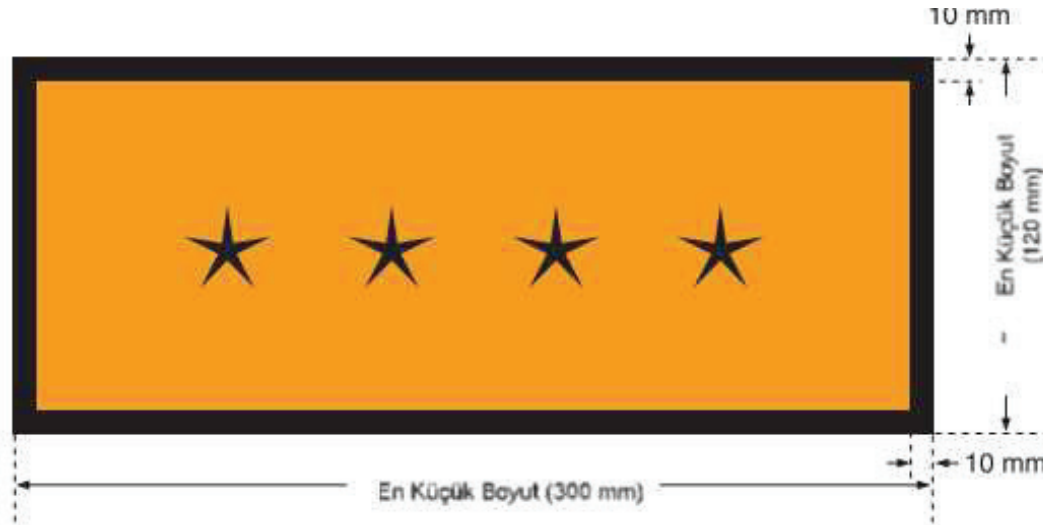
Radyoaktif paket sınıfına uygun olarak seçilen etiketler her bir paket veya kolinin iki zıt yüzüne veya ticari taşıma kabının ve tankın her dört yüzüne açıkça görülecek şekilde yapıştırılır (Şekil 1). Etiketlerde, ait olduğu paket sınıfına ilişkin bilgiyle beraber içerik, aktivite değeri, T1 ve taşınan maddenin tehlikeli madde sınıfının 7 olduğunda dair bilgi bulunur.

#### Paketlerin Plakalanması

Adi paket dışında radyoaktif paket taşıyan büyük taşıma kabı ve tankları dört plaka taşır. Plakalar düşey durumda her yüze yapıştırılır. Aşağıda Birleşmiş Milletler Radyoaktif Madde Plakası örneği görülmektedir (Şekil 2) (6).



Şekil 1. Radyoaktif maddelerin etiketlenmesi



Şekil 2. Radyoaktif paketlerin plakalanması

### Sonuç

Yürürlükteki TENMAK ve Ulaştırma Bakanları Avrupa Konferansı mevzuatı ile IAEA'nın ve Tehlikeli Malların Karayolu ile Uluslararası Taşımacılığına İlişkin Avrupa Anlaşması'nın radyoaktif madde taşıma ile ilgili yaptırımları ülkemizde de uygulanmakta olup radyoaktif madde taşımacılığındaki mevzuatımız Avrupa normları ile aynı seviyededir.

### Kaynaklar

1. Tehlikeli Maddelerin Karayoluyla Taşınması Hakkında Yönetmelik, 18 Haziran 2022 Cumartesi Resmi Gazete Sayı: 31870.
2. Parlak Y, Uysal B, Kırış FS, et al. Radyasyon Güvenliği Kılavuzu: Genel Tanımlar ve Nükleer Tıp Uygulamalarında Radyasyondan Korunma Kuralları. Nucl Med Semin 2020;6:71-89.
3. Radyoaktif Maddelerin Güvenli Taşınması Yönetmeliği Resmî Gazete Tarihi: 08.07.2005 Resmi Gazete Sayısı: 25869.
4. IAEA Safety Standards for protecting people and the environment Regulations for the Safe Transport of Radioactive Material 2018 Edition.
5. Chen MY. Radiation protection and regulations for the nuclear medicine physician. Semin Nucl Med 2014;44:215-228.
6. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu. Radyoaktif Maddelerin Güvenli Taşınmasına İlişkin Kılavuz TAEK RSGD-KLV-035.